

REVISIÓN

Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en pediatría: clínica y laboratorio

Capecce, Fabrina^{1*}; Ramirez Soliz, Hugo².

¹Servicio de Urgencias, Unidad de Guardia, Laboratorio de Urgencias y Emergencias, Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Servicio de Urgencias, Unidad de Terapia Intensiva, Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Capecce, Fabrina; Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde, Av. Montes de Oca 40 (C1270), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; fabrinacapecce@gmail.com

Resumen La enfermedad causada por el nuevo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha resultado en una pandemia mundial. Meses atrás surgieron informes de un cuadro caracterizado por un estado hiperinflamatorio grave asociado a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en niños y adolescentes, que se denominó "síndrome inflamatorio multisistémico asociado temporalmente o relacionado a COVID-19 (SIM-C)". La mayoría de los niños presenta evidencia de COVID-19 por reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa -reverse transcription polymerase chain reaction, rtPCR, por sus siglas en inglés-, prueba de antígeno o serología positiva. Este síndrome se solapa con algunas características de la enfermedad de Kawasaki: la sepsis, el shock tóxico, el síndrome de activación macrofágica, entre otras. Aunque presenta cierta heterogeneidad clínica, el SIM-C se acompaña de alta prevalencia de enfermedades gastrointestinales, síntomas dermatológicos, mucocutáneos y cardiovasculares; con niveles elevados de marcadores inflamatorios séricos: proteína C reactiva, dímero D, fragmento amino terminal del péptido natriurético tipo B, interleuquinas 6 y 10 y fibrinógeno, al igual que linfopenia y trombocitopenia, como hallazgos relevantes. La elevación simultánea de la PCR y la ferritina, y la linfopenia progresiva se asocian a una peor evolución. Es fundamental una alta sospecha clínica para identificar oportunamente los factores de riesgo de presentar SIM-C, caracterizarlo y definir intervenciones oportunas de tratamiento dado que su tórpida evolución puede poner en riesgo la vida de los niños; y también contribuir a las estrategias de prevención de la transmisión comunitaria. Se describe que la mayoría de los pacientes que poseen una identificación rápida en conjunto con una atención médica oportuna tiene un buen pronóstico y alta sobrevida, pero actualmente se desconocen los resultados a largo plazo de esta afección.

Palabras clave: SARS-CoV-2, pediatría, laboratorio clínico, coronavirus, infecciones por coronavirus, síndrome inflamatorio multisistémico.

Multisystemic inflammatory syndrome related to COVID-19 in pediatrics: clinical and laboratory aspects

Abstract The new coronavirus 2 disease (SARS-CoV-2), known as coronavirus disease 2019 (COVID-19), has resulted in a global pandemic. Some months ago, a condition characterized by a severe hyper-inflammatory response associated with COVID-19 in children and adolescents, which was called multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C). Most children present evidence of COVID-19 by reverse transcriptase polymerase chain reaction (rtPCR), antigen test or positive serology. This syndrome overlaps with some characteristics of Kawasaki disease, sepsis, toxic shock, and macrophage activation syndrome, among others. Although it presents some clinical heterogeneity, MIS-C is accompanied by a high prevalence of gastrointestinal diseases, dermatological, mucocutaneous, and cardiovascular symptoms, with high levels of serum inflammatory markers such as C-reactive protein, D-dimer, amino-terminal fragment of type B natriuretic peptide, interleukins 6 and 10 and fibrinogen, as well as lymphopenia and thrombocytopenia. A simultaneous increase in the PCR and ferritin and progressive lymphopenia have been found to be associated with worse evolution phenotypes. Thus, it is essential to promptly identify the risk factors for presenting MIS-C, characterize it, and define timely treatment interventions, given that its torpid evolution can put the lives of children at risk. This is also important to contribute to community transmission prevention strategies. Although most of the patients who have a rapid identification in conjunction with timely medical care have a good prognosis and high survival, the long-term results of this condition are currently unknown.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pediatric multisystem inflammatory disease, clinical laboratory.

Introducción

En diciembre de 2019, se identificó un nuevo virus en la ciudad de Wuhan, China, capaz de infectar a los seres humanos y producir desde una enfermedad respiratoria con presentaciones oligosintomáticas y leves hasta cuadros graves fulminantes. Si bien a la luz de la evidencia, se sabe que el virus afecta principalmente a población adulta, la población pediátrica no está exenta del riesgo y es posible de ser infectada.

Luego de su identificación, fue denominado como el “nuevo coronavirus 2 o virus SARS-CoV-2” [1] y se constituyó en el agente causal de la pandemia actual COVID-19, declarada como tal por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo del 2020 [2].

En el inicio de la pandemia, la mayoría de los informes de vigilancia epidemiológica y publicaciones médicas documentaron que aproximadamente el 97- 98 % de los casos de COVID-19 registrados ocurren en adultos, a nivel mundial, y que un pequeño porcentaje afecta a los niños, de los cuales la mayoría cursa con infección leve o asintomática. Sin embargo, en el mes de abril del corriente año, diferentes entidades científicas como el Grupo de Estudio de Reumatología de la Sociedad Italiana de Pediatría, la Sociedad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Reino Unido y el Colegio Real de Pediatría y Salud del Niño del Reino Unido emitieron alertas ante el incremento de casos en niños de una enfermedad de Kawasaki (EK) incompleta o atípica, una especie de tendencia hacia el síndrome de activación macrofágica (SAM), un ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y síndrome de shock tóxico (SST) en niños de todas las edades [3]. Se evidenció que algunos de estos niños habían tenido una infección reciente por SARS-CoV-2 o una historia de contacto con familiares positivos para el virus. Posteriormente, fueron reportados casos similares por la Asociación Española de Pediatría [4] y surgieron los primeros casos en Estados Unidos, en especial en el estado de Nueva York [5], que describían niños con cuadros de fiebre persistente y marcadores inflamatorios; más de la mitad informaron erupción cutánea, dolor abdominal, vómitos o diarrea; algunos de ellos notificaron síntomas respiratorios.

Los informes de casos pediátricos con COVID-19 son limitados; los perfiles clínicos en niños y adolescentes aún no se encuentran completamente dilucidados y siguen siendo objeto de un exhaustivo estudio. El objetivo de esta revisión fue indagar e investigar las características clínicas y de laboratorio del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 (SIM-C) en niños y adolescentes. Se utilizaron diferentes buscadores de bibliografía científica en el área de las ciencias biomédicas como PubMed, Embase y la biblioteca virtual en salud (BVS) BIREME/OPS/OMS. También se revisaron las últimas actualizaciones de entidades científicas en pediatría como la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP). Se recopilaron y analizaron datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio reportados a nivel internacional y regional.

Definiciones de SIM asociado a COVID-19 en pediatría

Las primeras definiciones del SIM-C como entidad clínica surgieron inicialmente a través del Colegio Real de Pediatría y Salud del Niño del Reino Unido, que le asignó el nombre de síndrome pediátrico multisistémico inflamatorio (SPMI, *PIMS: pediatric inflammatory multisystem syndrome*) [6] e incluía la presencia de 3 criterios:

- 1) Fiebre persistente, presencia de inflamación y disfunción de uno o más órganos (shock o compromiso cardíaco, respiratorio, renal, gastrointestinal o neurológico), más otros hallazgos, incluidos criterios parciales o totales para EK;
- 2) Exclusión de cualquier otra causa microbiana;
- 3) La prueba de reacción de polimerasa en cadena reversa en tiempo real (rt-PCR) para SARS-CoV-2 positiva o negativa.

Posteriormente, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos anunció que llamaba a esta condición clínica “síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID19 (SIM-C)”, con sus siglas en inglés *MIS-C: multisystem inflammatory syndrome in children*, y utilizó diversos criterios [7]. Luego, el 15 de mayo del corriente año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) también utilizó el nomenclador SIM-C y elaboró un informe científico con una definición primaria de caso, que aplica para niños y adolescentes de 0 a 19 años de edad que cumplan con ciertos criterios [8]. Por otro lado, a nivel local, en el mes de septiembre del 2020, el Ministerio de Salud de la Nación realizó la última actualización disponible en la definición de caso sospechoso de COVID-19, incluidos los niños y adolescentes de 0 a 18 años con SIM [9], con el objeto de facilitar la detección precoz de personas con el nuevo coronavirus 2, y, consecuentemente, prestar cuidados de manera oportuna, realizar aislamientos y así interrumpir su transmisión. En esta última publicación se mantiene la definición de caso sospechoso para toda persona (de cualquier edad) que presente fiebre de $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, tos, odinofagia, dificultad respiratoria, cefalea, mialgias, diarrea o vómitos - sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica - o pérdida repentina del gusto (disgeusia) o del olfato (anosmia), en ausencia de cualquier otra causa identificada.

Asimismo, se menciona el SIM-C en la población pediátrica con una definición adaptada de la OMS. En la tabla I, se observan los criterios definidos por las diferentes organizaciones e instituciones.

Epidemiología SIM asociado a COVID-19 en pediatría

Según la actualización del mes de octubre sobre la situación epidemiológica hasta la semana epidemiológica 43 en relación al SARS-CoV-2 en la infancia, en Argentina [10], se confirmaron 84080 casos de COVID19 en menores de 19 años. De la totalidad de los pacientes de los que se contaba con información sobre los signos y síntomas, se registró fiebre en el 59,6 % de los casos, tos (40,9 %),

Tabla I. Definiciones del SIM en pediatría asociado a COVID-19.

CDC, ^{EEUU} [7]	OMS ^[8]	MSAL, ^{Argentina} [9]
<ul style="list-style-type: none"> - Individuos menores de 21 años que presentan fiebre (> 38,0°C por ≥ 24 horas, o informe de fiebre subjetiva de duración ≥ 24 horas). - Evidencia de inflamación por pruebas de laboratorio, que incluye, entre otros, ≥ 1 de los siguientes marcadores elevados: PCR, VSG, fibrinógeno, PCT, DD, Ft, LDH o IL-6, neutrófilos elevados, linfocitos reducidos y/o albúmina disminuida. - Evidencia de una enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización, con afectación multisistémica de órganos (> 2: cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico); y - ausencia de otro/s diagnóstico/s alternativo/s; y - resultado positivo para SARS-CoV-2 actual o reciente mediante test de rt-PCR, serología o prueba de antígeno; o exposición al virus dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas. 	<p>Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre por ≥ 3 días, y dos de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies); - hipotensión arterial o shock (choque); - características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de Tn y/o de NT-proBNP); - pruebas de coagulopatía a partir del TP, TTPa o de valores elevados de DD); - manifestaciones gastrointestinales agudas (diarrea, vómitos, o dolor abdominal) y - elevación de marcadores de inflamación como VSG, PCR o PCR; y - ausencia de otra causa microbiana de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de shock tóxico estafilocócico o estreptocócico; y - evidencia de COVID-19 (rt-PCR, pruebas anti-génicas o pruebas de serología con resultado positivo), posible o probable con pacientes con COVID-19. 	<p>Niños y adolescentes de 0 a 18 años con fiebre por ≥ 3 días y dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies); - hipotensión o shock; - características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos ecográficos o elevación de Tn/NT-proBNP); - evidencia de coagulopatía (elevación de PT, TTPa, DD); - síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal); y - marcadores elevados de inflamación, como VSG, PCR o PCT; y - ninguna otra causa evidente de inflamación (incluida la sepsis bacteriana, síndromes de shock estafilocócicos o estreptocócicos).

► SIM, síndrome inflamatorio multisistémico; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; OMS, Organización Mundial de la Salud; MSAL ministerio de salud de Argentina; PCR, proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación de eritrocitos; PCT, procalcitonina; DD, dímero D; Ft, ferritina; LDH, enzima lactato deshidrogenasa; IL-6, interleucina; Tn, troponina; NT-proBNP, fragmento amino terminal del péptido natriurético tipo B; TP, tiempo de protrombina; TTPa, el tiempo parcial de tromboplastina activado.

odinofagia [37,1 %] y cefalea [36,1 %] [10]. Se reportaron 63 casos de SIM-C en niños de hasta 19 años. En la figura 1, se observa su distribución por semana epidemiológica. El 54 % presentó rt-PCR detectable y el 46 % restante fue confirmado por criterio clínico epidemiológico y/o serología positiva para el virus. Veintiún pacientes requirieron internación en UCI y 9 casos requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM).

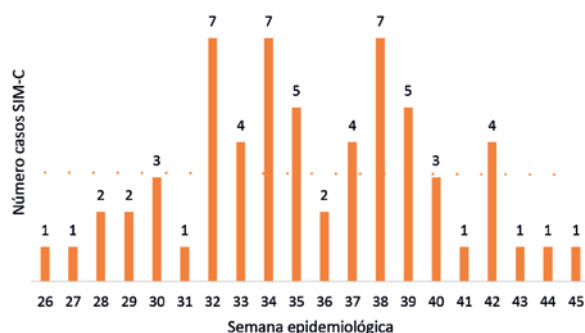
Características clínicas y de laboratorio

En una revisión sistemática publicada por Yasuhara y col., se incluyeron 46 informes de casos y series de casos con 114 casos pediátricos con COVID-19 [11] y se observó que las principales características clínicas fueron síntomas leves que incluían fiebre [64 %], tos [35 %] y rinorrea [16 %] o ausencia de síntomas [15 %]. Los hallazgos radiológicos más frecuentes fueron las opacidades “similares al suelo” o “ground-like” en un 54 % de los pacientes. Respecto de los hallazgos de laboratorio, se observó linfopenia [33 %] y niveles elevados de DD [52 %] y PCR [40 %].

Se identificaron 17 pacientes con SIM [15 %], que se manifestó con síntomas gastrointestinales, disfunción cardíaca, shock y biomarcadores inflamatorios francamente elevados. El 12 % de los pacientes (incluido el 65 % de los casos de SIM-C), requirieron cuidados intensivos debido a hipotensión; no se reportaron muertes. Este grupo de investigación concluyó que, si bien los niños con COVID-19 generalmente presentan cuadros más leves o pueden ser asintomáticos, también los lactantes pueden estar gravemente enfermos y los niños mayores pueden desarrollar SIM grave.

Se sabe que muchos casos de SIM-C comparten algunas características clínicas y similitudes fenotípicas con la EK, pero la evidencia creciente sugiere que se trata de dos síndromes separados, con diferentes características epidemiológicas. Aproximadamente el 80 % de los casos de EK ocurre en niños menores de 5 años, con una mediana de edad de 2 años [12], y en el caso del SIM-C, la mediana de edad de los niños fue de al menos 7 años. La incidencia de EK es más alta entre los niños japoneses y otros

Figura 1. Casos de SIM-C en niños de hasta 19 años en Argentina, por semana epidemiológica de inicio de síntomas.



► SIM-C, síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID19; adaptado de [10].

niños de ascendencia asiática oriental, sin embargo los estudios de SIM-C no describen una preponderancia entre niños y adolescentes de Asia oriental, a pesar de la amplia propagación de COVID-19 en algunos países de esa región.

Distinguir los dos síndromes sería importante para establecer las mejores prácticas para el tratamiento y la prevención del SIM en el contexto de pandemia. En la serie reportada por Abrams y col. [13], se resumen y comparan los datos de ocho estudios que describen un total de 440 pacientes pediátricos con SIM-C, identificados en varios contextos, utilizando diferentes criterios de inclusión. Tres estudios seleccionaron pacientes con diagnóstico de EK, dos con compromiso cardiovascular y tres tenían criterios de inclusión de afección multisistémica más amplios. La mediana de edad fue de 7,3 y 10 años; el 59 % eran de sexo masculino. La proporción de pacientes con resultados positivos para la rt-PCR del SARS-CoV-2 osciló entre el 13 y el 69 % y para la serología, entre el 75 y el 100 %. Los pacientes con SIM-C tenían una alta prevalencia de síntomas gastrointestinales (87 %), dermatológicos, mucocutáneos (73 %) y cardiovasculares (71 %). Todos los estudios informaron niveles elevados de PCR, IL-6 y fibrinógeno en al menos el 75 % de los pacientes de cada estudio.

Cabe destacar que, hasta la actualidad, la enfermedad por SARS-CoV-2 en edad pediátrica presenta una baja morbilidad, con una evolución tórpida esporádica, pero puede ser potencialmente mortal [14]. Lamentablemente, aún sigue siendo limitada la información disponible sobre pacientes pediátricos con manifestaciones graves de la infección por SARS-CoV-2.

Una clasificación en función de las características clínicas, la gravedad, las pruebas de laboratorio y la radiografía de tórax, es la siguiente [15,16]:

- Infección asintomática: sin síntomas ni signos clínicos y radiografía de tórax normal, mientras que la prueba de rt-PCR para SARS-CoV-2 da positiva.
- Infección leve: síntomas de infección aguda del tracto

respiratorio superior que incluyen fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, secreción nasal y estornudos, congestión faríngea, sin anomalías auscultatorias. Puede estar asociado o no a síntomas gastrointestinales y fiebre.

- Infección moderada: con neumonía, fiebre y tos frecuente (seca, seguida de tos productiva); algunos pueden presentar sibilancias, pero no, hipoxemia franca (saturación de oxígeno periférica > 92 %) y anomalías auscultatorias. Algunos casos pueden ser asintomáticos, pero la tomografía computada (TC) de tórax es patológica.
- Infección grave: los síntomas respiratorios tempranos (fiebre y tos) pueden ir acompañados de síntomas gastrointestinales (diarrea). La enfermedad suele progresar alrededor de 1 semana con disnea y cianosis central. La saturación de oxígeno periférica es < 92 %, con otras manifestaciones de hipoxia.
- Infección crítica: progresión rápida a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); también pueden presentar shock, encefalopatía, lesión miocárdica o insuficiencia cardíaca, trastorno de la coagulación y lesión renal aguda.

Se ha publicado un reciente estudio multicéntrico en 48 UTIs pediátricas en España [17], donde se compararon las características clínicas y de laboratorio de niños y adolescentes con manifestaciones graves del SARS-CoV-2, divididos en un grupo con infección confirmada por PCR (SIM-C) y otro grupo que cumplía los criterios de SIM sin confirmación diagnóstica (SIM-S). El grupo SIM-C tuvo un recuento de linfocitos ($p < 0,001$) y niveles de LDH ($p = 0,001$) más bajos, pero un recuento de neutrófilos ($p = 0,045$), una proporción de neutrófilos/linfocitos ($p < 0,001$), niveles de PCR ($p < 0,001$) y de PCT ($p < 0,001$) más elevados. Los pacientes del grupo SIM-C tuvieron menos probabilidades de recibir ventilación invasiva, pero requirieron con mayor frecuencia fármacos vasoactivos, corticosteroides e inmunoglobulinas. Los pacientes con SIM-C eran de mayor edad y generalmente, sanos.

La mayoría de los artículos publicados han discutido las características clínicas y los hallazgos de diagnóstico por imagen en COVID-19 en pediatría, y no se ha abordado completamente el valor diagnóstico y pronóstico de los hallazgos anormales de laboratorio [18]. Si bien el diagnóstico etiológico confirmatorio de COVID-19 abarca la reacción rt-PCR, que permite la identificación directa del ARN viral en hisopos nasofaríngeos y orofaríngeos, el papel contribuyente de la medicina de laboratorio avanza más allá de la detección etiológica, en especial, porque permite evaluar la gravedad y el pronóstico de la enfermedad, el seguimiento terapéutico, la vigilancia epidemiológica e incluso, proporcionar información que contribuya a dilucidar los posibles mecanismos fisiopatológicos de la infección y la respuesta inmunológica de los pacientes. Es importante destacar que la rt-PCR cuantitativa no proporciona datos sobre la gravedad de la enfermedad y, hasta el momento, no se ha encon-

Tabla II. Evaluación inicial de laboratorio e imágenes para el SIM en niños.*Prueba de SARS-CoV-2*

Prueba de rt-PCR para SARS-CoV-2 de hisopo nasofaríngeo
Serologías de SARS-CoV-2

Inflamación sistémica

Hemograma completo con diferencial, PCR, VSG, Ft, PCT, DD, LDH, TP, APTT, fibrinógeno, CPK, TG, inmunoglobulinas por método cuantitativo, receptor soluble de IL-2.

Función de órganos

Panel metabólico básico, panel de función hepática, gasometría arterial con ácido láctico.

Evaluación cardíaca

NT-proBNP, troponina.

Estudios microbiológicos

Hemocultivo, panel de reacción de PCR para: patógenos respiratorios, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.
Panel de reacción de PCR para: CMV, Epstein-Barr, parvovirus, adenovirus, determinación de IgM e IgG anti coxsackie, si existe preocupación por una coinfección viral.
Determinación de IgM e IgG anti Lyme, si hay anomalías neurológicas o cardíacas y riesgo de exposición.

Estudios de orina

Análisis de orina, creatinina en orina, proteínas en orina

Estudios de imagen y cardíacos

Ecocardiograma transtorácico centrado en la función ventricular y las arterias coronarias, electrocardiograma, radiografía de tórax

► Tabla adaptada de [20]. rt-PCR, prueba de reacción de polimerasa en cadena reversa; PCR, proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación de eritrocitos; Ft, ferritina; PCT, procalcitonina, DD, dímero D; LDH, lactato deshidrogenasa; TP, tiempo de protrombina; TTPa, tiempo de tromboplastina parcial activado; CPK, creatina fosfoquinasa; NT-proBNP, péptido natriurético N-terminal-pro tipo B, CMV, citomegalovirus.

trado una asociación clara entre la carga viral y el fenotipo clínico individual [18]. Algunos autores consideran que ciertos parámetros de laboratorio podrían contribuir significativamente para diferenciar los casos graves en la infección por SARS-CoV-2 en pediatría [19].

Un estudio reciente de Estados Unidos [20] propone una evaluación completa inicial, que incluye parámetros de laboratorio e imágenes para pacientes pediátricos con sospecha de SIM-C, que se muestra en la tabla II.

A continuación, se describen los hallazgos más representativos de laboratorio correspondientes a una infección por SARS-CoV-2 y a un SIM-C. La infección por SARS-CoV-2 en el paciente pediátrico cursa con un recuento de glóbulos blancos normal o reducido, con disminución en el número de linfocitos y progresiva linfopenia en casos graves; el nivel de PCR sérica puede ser normal o incrementada; la PCT es normal en la mayoría de los casos. Su elevación puede indicar una coinfección bacteriana. Se puede observar un aumento

de las enzimas hepáticas, musculares y LDH; alteraciones de la coagulación y un incremento del nivel de DD. Se observan algunas diferencias en las alteraciones de los parámetros de laboratorio en la enfermedad respiratoria viral aguda en población infantil (Tabla III) [21].

Los pacientes con diagnóstico de SIM-C muestran linfopenia, trombocitopenia y elevación de marcadores inflamatorios como el DD, NT-proBNP e IL 6 y 10. Las citopenias lo distinguen de la EK, el grado de hiperferritinemia y el patrón de producción de citoquinas difieren entre el SIM y el SAM [22]. También se describe neutrofilia y anemia y la elevación simultánea de la PCR sérica y la ferritina se asocian a fenotipos de peores evoluciones, al igual que se describe en la sepsis [23].

Consideraciones finales

El SIM-C es una nueva enfermedad pediátrica que se manifiesta en una baja proporción de los niños y adolescentes

Tabla III. Alteraciones de laboratorio en la enfermedad respiratoria viral aguda en población infantil.

	Infección leve	Infección grave
Hemograma	Glóbulos blancos normales o leucopenia y linfopenia leve.	Linfopenia progresiva
PCR sérica	Normal	Normal o elevada
PCT sérica	Normal	PCT > 0,5 ng/mL (descartar sobreinfección bacteriana)
Otros parámetros séricos	Normal	Elevación transaminasas, enzimas musculares, mioglobina, DD.

► PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; DD, dímero D. Tabla adaptada de tabla I [21].

que se exponen al virus SARS-CoV-2, pero que puede ser peligrosa y potencialmente letal. Esta revisión contribuye a comprender este síndrome de aparición e identificación reciente y puede ser de utilidad para desarrollar una definición más específica y universal de caso de SIM.

Es fundamental caracterizar el SIM-C y los factores de riesgo de presentarlo, comprender sus causas y definir intervenciones oportunas de tratamiento. Se describe que la mayoría de los pacientes que poseen una identificación rápida en conjunto con una atención médica oportuna, tiene un buen pronóstico y alta sobrevida, pero actualmente, se desconocen los resultados a largo plazo de esta afección.

La detección temprana de niños con síntomas leves o un estado asintomático y el diagnóstico temprano de SIM deberían ser mandatorios para el tratamiento de COVID-19 en pediatría, no solo para evitar y/o tratar el desarrollo de un estado inflamatorio grave y rápido deterioro, sino también para contribuir a las estrategias de prevención de la transmisión comunitaria.

Aún existen limitaciones en el conocimiento completo del espectro de esta enfermedad y se encuentra en discusión si la distribución en Europa y América del Norte reflejan el patrón real de casos o si existen casos no detectados en otras regiones. Por lo tanto, deben implementarse las medidas de manera inmediata para lograr el registro de datos normalizados que permitan describir los cuadros clínicos, su gravedad, desenlaces y las características epidemiológicas de la infección por SARS-CoV-2 en niños y adolescentes.

Referencias bibliográficas

- [1]. Organización Mundial de la Salud (OMS), Intervención del Director General de la OMS en la conferencia de prensa sobre el 2019-nCoV. [Internet]. Feb 11 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/research-and-innovation-forum-on-novel-coronavirus-2019>
- [2]. Organización Mundial de la Salud (OMS), Intervención del Director General de la OMS en la conferencia de prensa sobre el 2019-nCoV. [Internet]. Mar 11 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- [3]. Pediatric Critical Care Society. PICS Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multi-system inflammatory disease. [Internet]. Abr 27 2020. [Consulta 20 Sep 2020]. Disponible en: <https://picsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf>
- [4]. Asociación Española de Pediatría. Información para las familias respecto al comunicado interno "Alerta sobre casos de shock pediátrico" difundido en redes sociales. [Internet]. Madrid; 28 Abr 2020 [Consulta 1 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.aeped.es/noticias/informacion-las-familias-respecto-al-comunicado-interno-alerta-sobre-casos-shock-pediatrico>
- [5]. 2020 Health Alert #13: Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19 [Internet]. Nueva York; 4 May 2020. [Consulta 5 Oct 2020]. Disponible en: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>
- [6]. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 [Internet]. [Consulta 5 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
- [7]. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Nueva York; 20 May 2020.

- [Consulta 22 Oct 2020]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
- [8]. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19: informe científico [Internet]. 15 May 2020. [Consulta 20 Oct 2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332191>
- [9]. Actualización de la definición de caso sospechoso de COVID-19. Ministerio de Salud de la Nación. [Internet]. Argentina; 11 Sep 2020 [Consulta 29 Nov 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>
- [10]. Situación epidemiológica en la infancia [SE 45 completa], Nuevo coronavirus 2019. Ministerio de Salud de la Nación. [Internet]. Argentina; 11 Nov 2020 [Consulta 12 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/salade-situacion/informes-especiales>
- [11]. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* 2020;1-11.
- [12]. Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD Open*. 2020;6(2):e001333.
- [13]. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2020;226: 45-54
- [14]. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e340-e346
- [15]. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020. [Consulta 3 dic 2020]. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/early/2020/03/16/peds.2020-0702.full.pdf>.
- [16]. Recommendations for the diagnosis, prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection in children (first interim edition). Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2020; 58(0):E004
- [17]. García-Salido A, de Carlos Vicente JA, Hofheinz SB, Balcells-Ramírez J, Slöcker-Barrio M, Leóz-Gordillo I et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care* 2020; 24(1):666
- [18]. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1135-38
- [19]. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta* 2020;510: 475-482.
- [20]. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw AS, Zachariah P, Shah A et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2020. [Consultado 30 Nov 2020]. Disponible en: https://journals.lww.com/pccmjournal/Abstract/9000/Multisystem_Inflammatry_Syndrome_in_Children.97935.aspx
- [21]. Comité Nacional de Infectología. Manifestaciones clínicas de COVID-19 en Pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2020; Supl. COVID:c23-c28
- [22]. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020; 130(11):5942-50
- [23]. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F et al. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020. [Consulta 12 dic 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/eclinm/PIIS2589-5370\(20\)30177-2.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/eclinm/PIIS2589-5370(20)30177-2.pdf).