



- REVISTA DE -

MEDICINA DE LABORATORIO

**Síndrome inflamatorio en niño de
11 años asociado a la infección
por SARS-CoV-2**

**Inflammatory syndrome in an 11-
year-old child associated with
SARS-CoV-2**

10.20960/revmedlab.00108

05/17/2022

Caso clínico

Síndrome inflamatorio en niño de 11 años asociado a la infección por SARS-CoV-2

Inflammatory syndrome in an 11-year-old child associated with SARS-CoV-2

Beatriz Nafría Jiménez

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián,

Correspondencia: Beatriz Nafría Jiménez. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Donostia. Begiristain Doktorea Pasealekua, 107. 20014 San Sebastián
e-mail: bea.nafria.95@gmail.com

Recibido: 21/10/2021

Aceptado: 11/12/2021

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un niño de 11 años que acudió al servicio de urgencias pediátricas después de tener fiebre de más de 38 °C durante 3 días, con manchas maculopapulosas en las extremidades inferiores, cefalea migrañosa y diarrea abundante. Como antecedentes personales, destacaba un ligero sobrepeso (62 kg) y que había estado en contacto estrecho con un caso confirmado de COVID-19 hacía 8 días. En el momento del ingreso, en la PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) en exudado nasofaríngeo para la detección de infección activa por SARS-CoV-2 (Real Time PCR, Bio-Rad®) no se detectó RNA.

A su llegada, presenta palidez cutánea y alguna lesión petequial aislada en el tronco y lesiones eritematosas en las piernas. En la exploración física se percibe un quejido respiratorio intermitente, con una frecuencia respiratoria de 20 rpm, SatO₂ del 99 %, una frecuencia cardiaca de 80 lpm

y tensión arterial de 128/60 mmHg. En la analítica sanguínea al ingreso destacaba la elevación de marcadores inflamatorios, enzimas cardíacas, dímero-D y pruebas de función renal y hepática. Asimismo, presentaba una disminución de sodio, albúmina, linfopenia y trombopenia (Tabla I).

Tabla I. Resultados de las pruebas de laboratorio al ingreso

	Resultado	Valores de referencia (VR)
Bioquímica*		
Glucosa, mg/dL	100	70-110
Creatinina, mg/dL	1,15	0,48-0,82
Sodio, mEq/L	132	135-145
Cloro, mEq/L	95	93-110
Potasio, mEq/L	2,6	3,1-5,1
Proteínas totales, g/dL	6,6	6,6-8,7
Albúmina, g/dL	3,5	3,7-5,1
Calcio, mg/dL	8,9	8,8-10,8
Bilirrubina total, mg/dL	0,5	0-1,1
AST, U/L	71	0-46
ALT, U/L	62	0-39
LDH, U/L	275	120-300
PCR, mg/L	282	0-5
Ferritina, ng/mL	1103	20-200
IL-6, pg/mL	152	0-7
PCT, ng/mL	6,56	< 0,5
VSG, mm	64	0-20
NT-ProBNP, pg/mL	568	0-300
Troponina T, ng/L	9	0-14
Hemograma†		
Hematíes, $\times 10^6 \mu\text{L}$	3,69	3,9-5,2
Hemoglobina, g/dL	11,2	11-15
Hematocrito, (%)	30,7	34-45
VCM, fL	83,2	76-95
HCM, pg	30,4	25-32
CHCM, g/dL	36,5	31-37
Plaquetas, $\times 10^3 \mu\text{L}$	71	180-500
Leucocitos, $\times 10^3 / \mu\text{L}$	4,92	4,5-13,5
Neutrófilos, $\times 10^3 / \mu\text{L}$ (%)	3,62 (73,6)	1,7-8,0 (31-67)
Linfocitos, $\times 10^3 / \mu\text{L}$ (%)	0,52 (10,6)	1,5-6,5 (22-51)

Monocitos, $\times 10^3 / \mu\text{L}$ (%)	0,73 (14,8)	0,1-0,9 (1,5-9,0)
Eosinófilos, $\times 10^3 / \mu\text{L}$ (%)	0,03 (0,5)	0,0-0,7 (0,5-5,5)
Basófilos, $\times 10^3 / \mu\text{L}$ (%)	0,01 (0,2)	0,0-0,2 (0-1,8)
Hemostasia[‡]		
TP, (%)	90	70-140
INR	1,1	0,8-1,2
TTPA, s	40	24-36
TTPA ratio	1,38	0,8-1,2
Dímero-D, ng/mL	910	1-500
Fibrinógeno, mg/dL	667	200-400

*Bioquímica sérica (COBAS c702 Roche®, Barcelona, España).

[†]Hemograma (SYSMEX XN-9100 Roche®, Barcelona, España). [‡]Hemostasia (STA R Max®-System Stago®, Barcelona, España). AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; IL-6: interleucina-6; PCT: procalcitonina; VSG: velocidad de sedimentación globular; NT-ProBNP: fragmento amino terminal del péptido natriurético B; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media eritrocitaria; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; TP: tiempo de protrombina; INR: ratio internacional normalizada; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activada.

Como pruebas complementarias se realizó un electrocardiograma (ECG), que mostró un ritmo sinusal a 92 lpm (en límites normales para la edad), intervalo PR variable sin llegar a bloqueo auriculoventricular (BAV) y sin otras alteraciones cardíacas destacables (sin ritmo nodal). La radiografía de tórax tampoco reveló anomalías. En cuanto a la detección de infección por virus respiratorios (SARS-CoV-2, virus respiratorio sincitial e influenza A y B), los resultados de las PCR a partir del hisopo nasofaríngeo fueron, de nuevo, no detectables. No obstante, se realizó un análisis de anticuerpos totales (por quimioluminiscencia [CLIA], LIAISON®) para SARS-CoV-2 anti-N, anti-S e IgG resultando positivos, con serología IgM

negativos. Con probabilidad, este perfil serológico es compatible con un estado de convalecencia pos-COVID reciente debido a la variabilidad de la cinética viral en los diferentes estados evolutivos de la infección. El hemocultivo y el urocultivo fueron negativos. Se descartaron otras causas infecciosas concomitantes.

En vista del cuadro clínico, de los resultados anteriores y como contacto con un caso COVID-19 positivo, se diagnostica al paciente de SIM-PedS e ingresa en la UCI Pediátrica.

DISCUSIÓN

Desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia por el nuevo Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV-2) el 11 de marzo de 2020, millones de personas se han infectado y han fallecido en todo el mundo; en España, ha sido la causa de más de 86 000 muertes (1).

Durante este tiempo, se han tomado diversas medidas preventivas (restricción de la movilidad, utilización de mascarillas, límites de aforos, distancia de seguridad, etc.) y se ha trabajado a un ritmo sin precedentes para desarrollar vacunas seguras y eficaces con el objetivo de lograr la mayor inmunización de rebaño (de RNA mensajero, como las de Pfizer/BioNTech® y Moderna®, o de vectores virales, como las de Oxford/Astrazeneca® y Janssen/Johnson&Johnson®) (1,2). Gracias a todas estas estrategias, las tasas de contagio y de mortalidad debido a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) han disminuido significativamente y en los pacientes pediátricos aún son menores.

En nuestro país, hasta ahora, la seroprevalencia en individuos menores a 18 años es inferior al 4 %. De forma general se ha descrito en la población pediátrica un curso clínico asintomático o más leve en comparación con los adultos (3). No obstante, ha aparecido un número creciente de casos en los que los niños que se han infectado desarrollan un síndrome inflamatorio sistémico de expresividad variable que puede evolucionar de forma grave, con miocarditis, *shock* cardiogénico y que precise el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Por consenso entre diferentes

sociedades científicas, este síndrome se denomina “síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a SARS-CoV-2” (SIM-PedS)” (3,4).

A diferencia de la COVID-19 del adulto, que presenta síntomas respiratorios, el SIM-PedS se manifiesta típicamente con daño multiorgánico, de forma progresiva, y afecta predominantemente al sistema cardiovascular (4). De acuerdo con la definición publicada por la OMS, se caracteriza en niños y en adolescentes (de 0 a 19 años de edad) por la aparición de fiebre (más de 3 días) con al menos dos de los siguientes hallazgos: 1) erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea; 2) hipotensión o *shock*; 3) cualquier evidencia de disfunción cardíaca junto con el aumento de los niveles de troponina y NT-proBNP; 4) cualquier evidencia de coagulopatía; 5) problemas gastrointestinales agudos; 6) aumento de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, y 7) sin otra causa microbiana obvia de inflamación y evidencia de una infección por SARS-CoV-2 (5,6). Además, cabe destacar que la mayoría de estos pacientes tiene anticuerpos IgG positivos frente al SARS-CoV-2, con la PCR ya negativa; es decir, unos hallazgos de laboratorio cuya interpretación refleja una infección pasada (inmune).

Algunos de estos rasgos clínicos y analíticos son similares a los observados en la enfermedad reumatológica pediátrica de Kawasaki (KD, síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos que cursa con una vasculitis de la infancia que puede causar aneurismas de la arteria coronaria), el síndrome de *shock* tóxico estafilocócico o síndromes de activación macrofágica. Sin embargo, existen características distintas, como la epidemiología, la edad de inicio, que puede afectar a niños mayores y adolescentes, síntomas gastrointestinales, disfunción cardíaca predominante y niveles extremadamente elevados de biomarcadores inflamatorios, como la hiperferritinemia (7).

Aunque este cuadro clínico afortunadamente no es muy frecuente, dadas las complicaciones que pueden desencadenarse, el papel del laboratorio clínico es de vital importancia para proporcionar parámetros capaces de discriminar entre casos graves y leves de la manera más precoz posible.

A nivel del laboratorio, de los datos conocidos hasta el momento, incluido el paciente actual, se ha obtenido que los hallazgos característicos consisten en linfopenia y trombocitopenia, además de elevaciones en las enzimas hepáticas, creatinina, procalcitonina, marcadores inflamatorios (PCR, IL-6 y ferritina), marcadores cardiacos (troponina y pro-BNP) y estudios de coagulación (dímero-D y fibrinógeno) (8). Además, todos los pacientes con sospecha de SIM-PedS deben someterse a un ecocardiograma para evaluar la función cardíaca, cuyas lesiones se deben tanto a la invasión directa del virus, que conduce a la muerte de los cardiomiocitos, como a la lesión miocárdica indirecta por la activación de cascadas inflamatorias, hipoxemia o trastornos metabólicos (5).

Aunque aún son necesarias más investigaciones sobre la fisiopatología, algunos estudios han explicado condiciones de la respuesta inmune exacerbada, tormenta de citoquinas, hiperinflamación, daño vascular y cambio epitelial reactivo, lo que podría contribuir a los resultados de los biomarcadores de inflamación. En cuanto a la cinética viral, de acuerdo con la evidencia existente, la sensibilidad de detección de IgM y de IgG aumenta en el curso de la infección (es superior al 90 % en la segunda semana tras el inicio de los síntomas), mientras que los resultados de la PCR se van negativizando (el porcentaje de positivos es de aproximadamente el 90 % entre los días 8 y 14 y del 70 % entre los días 15 y 29 tras inicio de los síntomas) (9). A su vez, el SIM-PedS se presenta con mayor frecuencia 3-4 semanas después de la infección inicial y la mayoría de pacientes presenta serología IgG positiva, lo que sugiere una desregulación inmunitaria desencadenada por el virus SARS-CoV-2 más que un efecto patogénico viral directo (6,9).

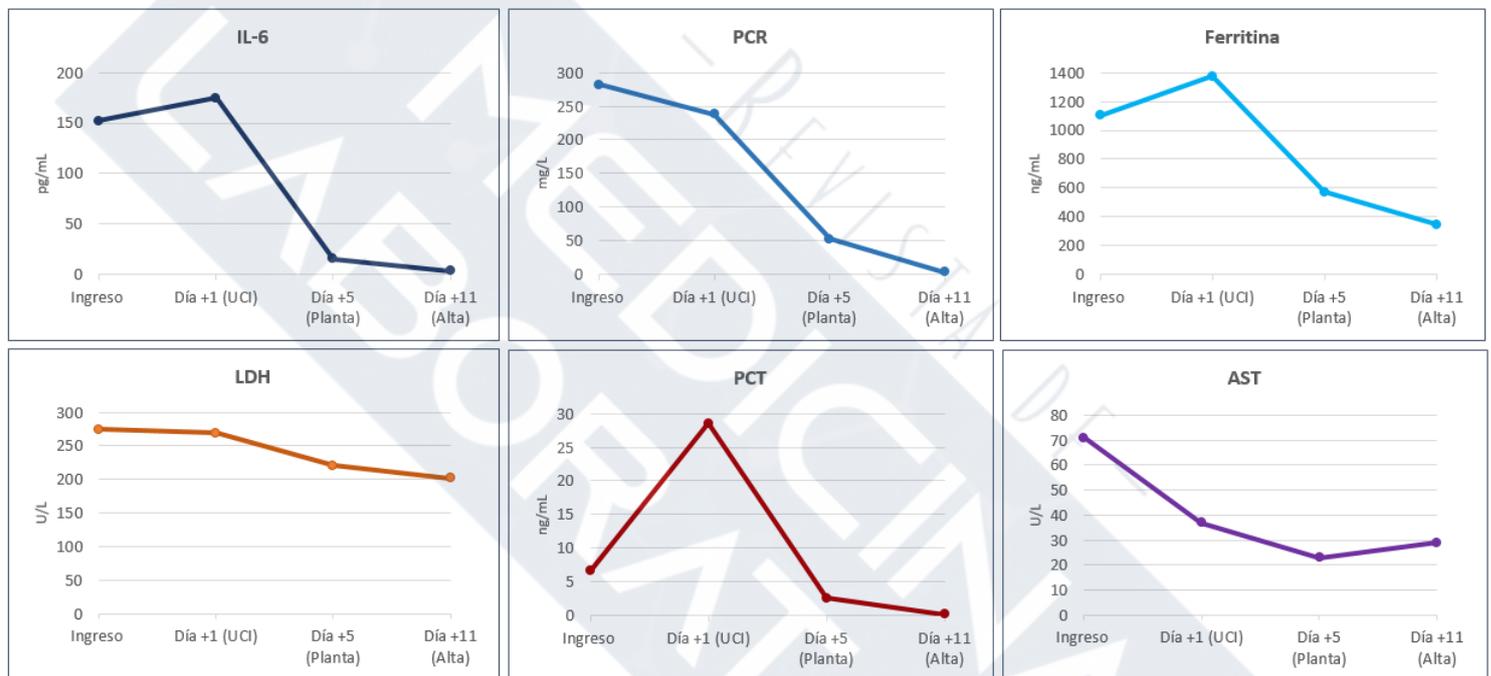
Con respecto al tratamiento, dadas algunas similitudes con la KD, la mayoría de los pacientes con SIM-PedS se tratan con inmunoglobulina intravenosa (IGIV, tratamiento estándar para la KD). Además, los hallazgos de miocarditis en muchos pacientes con SIM-PedS también apoyan el tratamiento con IGIV, dado su uso en la práctica clínica para la miocarditis viral. El inicio de antibióticos de amplio espectro también es apropiado porque la presentación clínica dificulta la exclusión de la

infección bacteriana; sin embargo, el tratamiento antibiótico debe interrumpirse una vez que se haya excluido la infección, con la normalización de los parámetros analíticos y la mejoría clínica del paciente (10). Las características de la tormenta de citoquinas conllevan el uso de dexametasona o de metilprednisolona para suprimir la respuesta inmune y el hallazgo concurrente frecuente de una presentación similar a un *shock* grave en estos pacientes alienta al uso de glucocorticoides (9,10). Además, en casos graves o refractarios, pueden usarse los inhibidores de IL-1 (anakinra) e IL-6 (tocilizumab).

En nuestro caso, con el ingreso del paciente en la UCI se inició el tratamiento con IGIV y metilprednisolona. Además, ante la elevación de reactantes de fase aguda y el cuadro clínico presentado se decidió administrar cefotaxima (antibioterapia empírica), que se mantuvo durante 7 días a 130 mg/kg al día. A nivel respiratorio, inicialmente requirió soporte con cánulas nasales a 1,5 L/min para mantener SatO₂ en rango. El episodio se resolvió en dos días. Conforme se estabiliza, presenta una mejoría progresiva de la pancitopenia, con la práctica normalización de la cifra de plaquetas y el incremento de linfocitos, junto con el descenso del dímero D y de los parámetros de inflamación y de marcadores cardiacos (Fig. 1). Hemodinámicamente se mantuvo estable, con tendencia a la bradicardia sinusal intermitente (40-50 lpm), pero en los ECG de control no se objetivaron alteraciones ni imágenes de BAV. Afortunadamente, tras 4 días de ingreso en UCI, ante la estabilidad clínica y la mejoría de los marcadores informados por el laboratorio, se decidió su traslado a planta, donde se administró una segunda dosis de IGIV y se completaron 7 días del tratamiento con corticoides. En todo momento se mantuvo afebril. Tras comprobar la ausencia de alteraciones cardiacas en la ecocardiografía, fue dado de alta con buen estado general.

Generalmente, una vez los marcadores inflamatorios, los cardiacos y el resto de parámetros analíticos del laboratorio se han normalizado, los niños se mantienen afebriles, normotensos, no requieren soporte respiratorio y pueden ser dados de alta (7). No obstante, el seguimiento cercano es muy importante, ya que la evolución del SIM-PedS aún no está

del todo clara y las posibles secuelas a largo plazo aún están por determinar. Por todo ello, un diagnóstico precoz, un abordaje multidisciplinar y la instauración de medidas terapéuticas adecuadas son fundamentales para mejorar el pronóstico de este subconjunto de pacientes pediátricos.



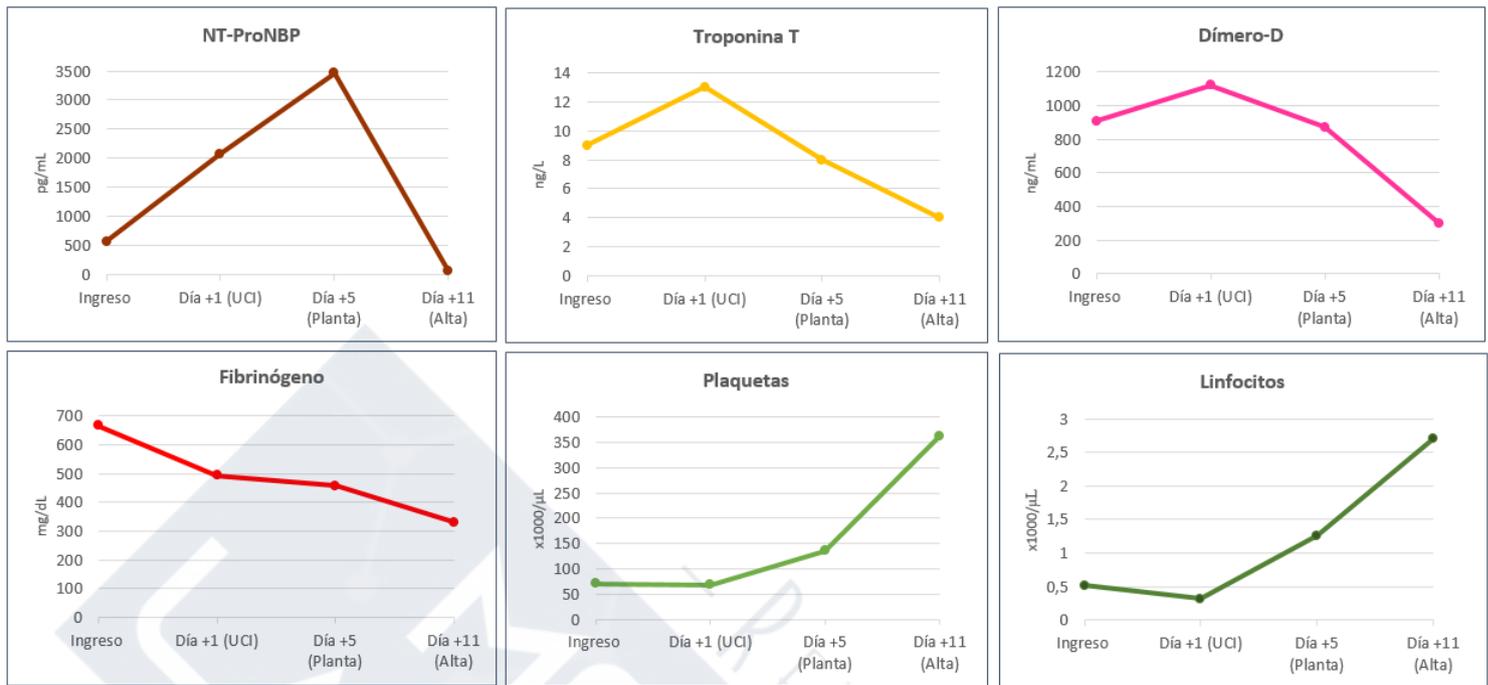


Figura 1. Evolución del estudio de biomarcadores del paciente. Evolución de los hallazgos más característicos de los marcadores inflamatorios y cardiacos y de los estudios de coagulación y de los parámetros hematológicos. Se representan los niveles de los parámetros en cuatro puntos temporales: al ingreso, en el primer día ingresado en UCI, en el quinto día de ingreso (que es su primer día tras pasar de la UCI a planta) y en el último día de ingreso total antes de ser dado de alta.

PUNTOS A RECORDAR

- El SIM-PedS es una consecuencia de una respuesta exacerbada del sistema inmunológico que se caracteriza por hiperinflamación y tormenta de citoquinas, incluida la liberación masiva de mediadores inflamatorios, lo que podría demostrarse en parte por los biomarcadores del laboratorio.
- Aunque no es muy frecuente, el SIM-PedS es un diagnóstico crítico a considerar en cualquier niño con fiebre, evidencia de inflamación y disfunción orgánica.
- Se recomienda la realización de un hemograma, bioquímica sanguínea (con estudio de biomarcadores de infección en inflamación), gasometría con lactato y coagulación (incluyendo

dímero-D). Asimismo, deben descartarse otras causas infecciosas potencialmente causantes del cuadro clínico, por lo que se recomienda hemocultivo, PCR en aspirado y lavado nasal para patógenos respiratorios y despistaje de otras infecciones según clínica.

- Debido a que la afectación miocárdica es el sello distintivo de un estado hiperinflamatorio y juega un papel importante en la progresión de la enfermedad, los marcadores cardiacos (incluidos troponina, pro-BNP y AST) deben monitorizarse para el manejo y la predicción del pronóstico del SIM-PedS.
- En la estabilización inicial y en el tratamiento de los pacientes con SIM-PedS, tanto los glucocorticoides como la inmunoglobulina intravenosa se consideran las modalidades de primera línea más comunes para el tratamiento inmunomodulador, pues reducen la respuesta inflamatoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Informes de situación de la COVID-19 [Internet]. Paho.org [citado el 22 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/informes-situacion-covid-19>
2. CDC. Vacunas contra el COVID-19 [Internet]. Cdc.gov. 2021 [citado el 22 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/index.html>
3. Sánchez-Oro R, Fatahi Bandpey ML, García Martínez E, Edo Prades MÁ, Alonso Muñoz EM. Clinical and radiological findings for the new multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Radiologia (Engl Ed)* 2021;63:334-44.
4. Caro-Patón GL, de Azagra-Garde AM, García-Salido A, Cabrero-Hernández M, Tamariz A, Nieto-Moro M. Shock and myocardial injury in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: What we know. Case series and review of the

- literature. *J Intensive Care Med* 2021;36:392-403. DOI: 10.1177/0885066620969350
5. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93:4358-69. DOI: 10.1002/jmv.26951
 6. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-46. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
 7. Cabrero-Hernández M, García-Salido A, Leoz-Gordillo I, Alonso-Cadenas JA, Gochi-Valdovinos A, González Brabin A, et al. Severe SARS-CoV-2 infection in children with suspected acute abdomen: A case series from a tertiary hospital in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:e195-8. DOI: 10.1097/INF.0000000000002777
 8. Rodríguez-Smith JJ, Verweyen EL, Clay GM, Esteban YM, de Loizaga SR, Baker EJ, et al. Inflammatory biomarkers in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease, and macrophage activation syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e574-84. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00139-9
 9. García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralt Garcia G, Gómez Cortés B, Tagarro A, et al. Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *An Pediatr (Engl Ed)* 2021;94:116.e1-116.e11. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.09.005
 10. Son MBF, Murray N, Friedman K, Young CC, Newhams MM, Feldstein LR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children - initial therapy and outcomes. *N Engl J Med* 2021;385:23-34. DOI: 10.1056/NEJMoa2102605