

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Manejo y diagnóstico del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Multisistémica (MIS-C), un caso pediátrico en la etapa post pandemia

Carolina Salvador,¹ Beatriz León,² Jorge Vintimilla³

¹Universidad San Francisco, Servicio de Pediatría, Hospital de los Valles, Quito, Ecuador.

²Universidad San Francisco, Servicio de Inmunología pediátrica, Hospital de los Valles, Quito, Ecuador

³Pontificia Universidad Católica del Ecuador, posgradista de pediatría, Hospital de los Valles, Quito, Ecuador

Management and Diagnosis of Multisystem Inflammatory Response Syndrome (MIS-C), a Pediatric Case in the Post-Pandemic era.

PALABRAS CLAVE

SARS-CoV-2, Síndrome de Respuesta inflamatoria secundaria a SARS COV 2, Bacteremia, Inmunoglobulina intravenosa, Enfermedad de Kawasaki, MISSEP-SCORE

KEYWORDS

SARS-CoV-2, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) secondary to COVID-19, Bacteremia, Intravenous immunoglobulin (IVIG), and Kawasaki Disease, MISSEP-SCORE

CORRESPONDENCIA

Md Jorge Ricardo Vintimilla Salas
Hospital de los Valles
0998760947
jorge.vintimilla.salas@gmail.com

RESUMEN

El Síndrome de Respuesta inflamatoria secundaria a SARS COV 2 (MIS-C por sus siglas en inglés) es una entidad de reciente data que afecta al 1% de los niños expuestos a SARS COV 2. Se caracteriza por afectación de dos o más órganos con un predominio en el tubo digestivo y corazón. Tiene una alta tasa de complicaciones y requerimiento de unidad de cuidados intensivos debido a su exagerada respuesta inflamatoria que lleva a falla multiorgánica. Sus diversas presentaciones clínicas generan un desafío, ya que puede cumplir criterios clínicos de otras patologías como enfermedad de Kawasaki, síndrome de shock tóxico o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Se presenta el caso de una niña de 3 años que acudió a emergencias en el Hospital de los Valles, Quito, Ecuador, con fiebre de 38.5°C, vómitos recurrentes, malestar general, exantema maculopapular en tronco y extremidades, hiperemia conjuntival, linfadenopatías cervicales e inguinales, dolor abdominal y taquicardia sostenida. A pesar de cumplir con los criterios de enfermedad de Kawasaki y SIRS al ingreso, el equipo médico, tras una valoración multidisciplinaria, optó por iniciar el tratamiento para MIS-C debido a la clínica compatible, a pesar de no tener un nexo epidemiológico confirmado. La paciente respondió positivamente al tratamiento y fue dada de alta a los 7 días.

ABSTRACT

Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) secondary to COVID-19 is a recently identified condition that affects 1% of children exposed to SARS-CoV-2. It is characterized by the involvement of two or more organs, predominantly affecting the digestive system and heart. It has a high rate of complications and often requires intensive care unit admission due to its exaggerated inflammatory response, which can lead to multiorgan failure. Its diverse clinical presentations pose a challenge, as it may meet clinical criteria for other conditions such as Kawasaki disease, toxic shock syndrome, or systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A case is presented of a 3-year-old girl who presented to the emergency department at Hospital de los Valles in Quito, Ecuador, with a fever of 38.5°C, recurrent vomiting, general malaise, maculopapular rash on the trunk and extremities, conjunctival hyperemia, cervical and inguinal lymphadenopathy, abdominal pain, and sustained tachycardia. Despite meeting the criteria for Kawasaki disease and SIRS at admission, the medical team, after a multidisciplinary evaluation, decided to initiate treatment for MIS-C due to the clinical presentation, even though there was no confirmed epidemiological link. The patient responded positively to the treatment and was discharged after 7 days.

¿POR QUÉ LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI Y EL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SECUNDARIA A SARS-COV-2 (MIS-C) SE ASOCIARON ENTRE SÍ?

Es una pregunta que todavía no está resuelta, y continúa siendo estudiada.¹² Desde la pandemia por COVID-19 resultó un desafío complejo poder diferenciarlas de forma inmediata, ya que presentaron fenotipos clínicos muy similares. Además, los pacientes al llegar al servicio de emergencia se encontraron en una situación crítica, presentando en ocasiones criterios positivos para SIRS, shock o falla multiorgánica, demandando una conducta inmediata.^{6,12}

Enfermedad de Kawasaki vs MIS-C: sus diferencias y el manejo

Los efectos de la pandemia por SARS-CoV-2 sobre la enfermedad de Kawasaki cambiaron la epidemiología y su manejo completamente. Estudios realizados en Japón y Estados Unidos en los años 2019 a 2021 reportaron un

descenso del 30 al 50% en la incidencia de casos de enfermedad de Kawasaki aproximadamente.^{8,9,7} Resaltando factores protectores como las medidas de restricción, el uso de mascarilla obligatoria y la permanencia en casa la mayoría del tiempo.^{9,7} Además, el inicio de publicaciones sobre una nueva entidad denominada MIS-C, hizo que existiera un sobrediagnóstico o infradiagnóstico de la enfermedad de Kawasaki. Debido a que el 20-30% de los pacientes con MIS-C cumplieron los criterios descritos por Kawasaki, solapando las dos enfermedades entre sí.⁵

Al ser comparadas entre sí, en el MIS-C se evidenció un predominio de síntomas gastrointestinales como diarrea, vómitos y dolor abdominal con una prevalencia de hasta el 90% de los casos.^{12,6} También, el hecho de la elevación mayor de los marcadores inflamatorios y cardíacos, como el péptido natriurético tipo B (ProBNP) en el MIS-C en comparación a la enfermedad de Kawasaki. Además, el 48% de los pacientes necesitaron uso de vasoactivos que en comparación con la enfermedad de Kawasaki fue casi 11 veces menos probable.⁵ Por otro lado, la prevalencia en los síntomas mucocutáneos en la enfermedad de Kawasaki fue del 90%, siendo mayor que en el MIS-C.

Independientemente de la certeza diagnóstica, el tratamiento debe iniciarse rápidamente y mejor si es por un equipo multidisciplinario. El manejo farmacológico está constituido por 3 pilares importantes. El primero es la gammaglobulina intravenosa a dosis de 2g/kg, la cual debe ser administrada antes de los 10 primeros días desde el inicio de los síntomas por el alto riesgo de anomalías de las arterias coronarias.^{7,5} Sin tratamiento, el riesgo de aneurismas alcanza el 25%, disminuyendo a menos del 5% cuando se utilizó. El segundo pilar, el uso concomitante de corticoides sistémicos a dosis altas a 2 mg/kg/día. Reportes de la AHA evidenciaron que la terapia combinada entre inmunoglobulina intravenosa y corticoterapia fue mejor porque disminuyó aún más el riesgo de anomalías coronarias. Por último, al ser entidades que provocan un estado protrombótico, el tercer pilar es el uso de antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico (ASA) con dosis de 3 a 5 mg/kg/día.

MIS-C vs Bacteremia

El MIS-C debe ser considerado como un diagnóstico de exclusión que precisa del descarte de otras enfermedades. A pesar de que desde el año 2016, con el estudio SEPSIS-3, los criterios de SIRS se desligaron de etiologías puramente infecciosas, todavía sigue siendo una

herramienta útil.³ Reconocer que durante la presentación del MIS-C, nuestro paciente puede cumplir criterios para SIRS nos da una tarea adicional: descartar una posible infección bacteriana subyacente.^{6,12}

A pesar de tener una presentación similar, existen algunas diferencias que debemos tomar en cuenta. Los cuadros sépticos tuvieron antecedentes clínicos y presentaron afectación neurológica más grave que en el MIS-C. Además, la afectación mucocutánea y los síntomas gastrointestinales fueron menos prevalentes. Por último, Hernández et al. crearon un score para poder diferenciar bacteriemia del MIS-C, mostrando que una puntuación mayor a 25 se asoció más a cuadros de MIS-C.¹²

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 3 años, en edad preescolar, producto de la primera gestación. Presentó antecedentes perinatales de preeclampsia materna desde el segundo trimestre y requirió fototerapia durante 3 días en el periodo postnatal. Entre sus antecedentes clínicos destacó la intolerancia a la lactosa y una hospitalización previa por neumonía causada por Metapneumovirus, que demandó manejo en la unidad de cuidados intensivos durante 5 días en abril de 2024. Además, la

paciente recibió lactancia exclusiva hasta los 6 meses, y su esquema de vacunación estuvo completo según el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, aunque la vacuna contra COVID-19 aún estaba pendiente.

Inició su sintomatología el día 19 de agosto, 24 horas después de haber llegado de un viaje fuera de la ciudad de Quito, presentando malestar general, alza térmica no cuantificada y episodios de vómito. Debido a la sintomatología sumada a la presencia de otalgia y disuria, el día 21 de agosto del 2024 acudió donde su pediatra de cabecera, quien evaluó a la paciente presentando al examen físico membrana timpánica eritematosa y abombada, acompañada de secreción verdosa por la vagina. Se realizó urocultivo y examen elemental y microscópico de orina (EMO), el cual estaba infeccioso y se catalogó cuadro como una infección de vías urinarias más vaginitis y otitis media aguda, iniciando tratamiento ambulatorio con antibioticoterapia por vía oral con cefalosporina de segunda generación y antitérmicos. 48 horas posteriores al inicio del tratamiento la paciente persiste con fiebre de 38.5 grados e inició rash en la espalda y extremidades acompañado de hiperemia conjuntival bilateral, queilitis y dolor abdominal de gran intensidad, por lo que acudió a emergencia para valoración.



Figura 1. Examen físico del ingreso vs alta hospitalaria. Imagen A: queilitis. Imagen B: RASH pleomorfo. Imagen C: lengua de aspecto normal, ausencia de queilitis. Imagen D: eritema palmar

Al llegar a emergencia presentó en el triángulo de valoración pediátrica una condición crítica. En la evaluación primaria tenía glasgow 15/15, vía aérea permeable, signos vitales: 170 latidos por minuto, temperatura de 38.5 grados, saturación de oxígeno de 96% al aire ambiente, 36 respiración por minuto, 103/71 mmHg. Se realizaron exámenes de gabinete y cultivos de sangre, orina. La prueba de Strep Test y anticuerpos de Epstein Barr fueron negativos. Se descartó un abdomen agudo y pancreatitis. A pesar de cumplir

4 de 5 criterios clínicos de la enfermedad de Kawasaki, la elevación muy alta de los marcadores inflamatorios y la persistencia de un examen de orina infeccioso se sospechó de un posible cuadro séptico. Por lo que se decidió iniciar cefalosporina de tercera generación. El manejo desde ese momento fue con equipo multidisciplinario conformado por unidad de cuidados intensivos pediátricos, inmunología pediátrica y cardiología pediátrica. Se pidieron marcadores cardiacos PROBNP con valor de 2063 pg/dL y un electrocar-

Tabla 1. Exámenes de laboratorio.

Exámenes pre inmunoglobulina		Exámenes post inmunoglobulina	
Biometría hemática	-LEU 17.080 mm ³ -NEU: 14893mm ³ (87.2%); Linf : 1263mm ³ (7%) -PLAQ: 342.000	Biometría hemática	-Leucocitos: 10.640 mm ³ ; -Neu: 71% linf: 22% -Hb: 10.6 g/dl, HCTO 31.2% VCM: 80.4 HBCM: 27.3 -Plaquetas: 296.000
Marcadores cardiacos	Troponina ultrasensible 5.83 ng/l péptido natriurético: 2063 pg/mL	Marcadores cardiacos	péptido natriurético: 911 pg/ml
Marcadores inflamatorios	-PCR: 250.87 mg/dL -VES: 88mm/hora -PCT: 9.44 ng/dl (negativo menor a 0.05) -Gamma GT:	Marcadores inflamatorios	-Ferritina: 396 ng/dL -PCT: 6.3 ng/dl -PCR: 187 mg/dl -Dimero D: 4442 ng/dl -IL-6: 24.7 pg/ml
EMO y gota fresca	Leucoesterasa ++, proteínas trazas, cuerpos cetónicos +++, sangre ++, piocitos positivos presencia de cocos gram positivos	Cultivos	Orina y sangre: negativo
Perfil Hepático	-ALT: 362 U/L; AST 143 U/L -Tiempos de coagulación: TP: 13.3 seg; TTP 41.2 seg -Proteínas séricas: total: 6.46 g/dl; albúmina: 3.65 g/dl	Perfil Hepático	-AST: 164 U/L; ALT 176.7 U/L -GAMA GT: 89 -Tiempos de coagulación: TP: 13.2 seg; TTP 37.2 seg -proteínas séricas: total: 6.52 g/d; Albúmina: 2.32 g/dl
Marcadores pancreáticos	Lipasa 30.8, Amilasa: 61.0	Anticuerpos IgA, IgG, IgM, IgE	IgG: 2300 mg/dL; IgM: 175 mg/dl; IgE: 494 UI/ml; IgA: 103.48 mg/dl

Marcadores inflamatorios

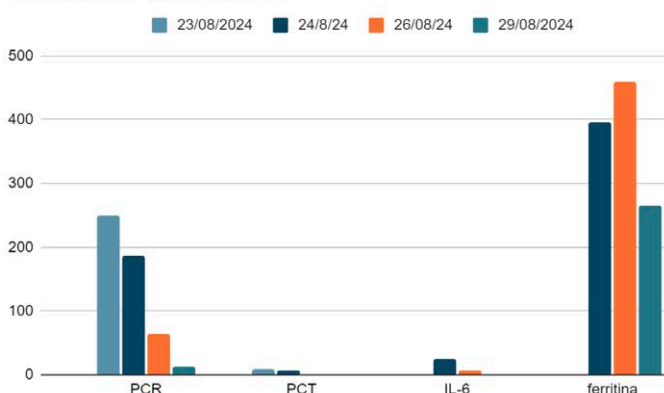


Tabla 2. MISSEP score.

MISSEP score		
Fiebre	Menos de 48h	Mas de 48h
	Puntuación: 0	Puntuación: 20
Trombocitopenia (<150.000)	NO	Si
	Puntuación: 0	Puntuación: 6
Dolor abdominal	NO	Si
	Puntuación: 0	Puntuación: 15
Eritema conjuntival	NO	Si
	Puntuación: 0	Puntuación: 11
Score VIS	VIS < 10p	VIS > 10p
"Vasoactive inotropic Score"	Puntuación: 0	Puntuación: 7

Escala MISSEP traducida al español, realizada por Hernandez, et all.

diograma que estaba normal. Ecocardiograma reportó función cardíaca conservada, leve derrame pericárdico y ausencia de anomalías de las arterias coronarias (rango entre 0 y +1 Desviaciones Estándares).

Se decidió el ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos y, a pesar de no tener nexo epidemiológico confirmado, inició tratamiento con gammaglobulina al quinto día desde el inicio de los síntomas a dosis de 2g/kg/dosis y corticoide sistémico a 2 mg/kg/día por la alta sospecha clínica de MIS-C. A las 24 horas del inicio del tratamiento, los exámenes de control reportaron un descenso notable de los marcadores inflamatorios, hepáticos y cardíacos (tabla 1). Además, en el examen físico se evidenció un mejor estado general, disminución de la taquicardia con frecuencias cardíaca entre 130-140 latidos por minuto y menor RASH pleomorfo. Se cuantificaron los niveles séricos de las inmunoglobulinas, las cuales estaban todas elevadas y se inició antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico a dosis de 4 mg/kg/día.

A las 48 horas post inmunoglobulina pasó a hospitalización con signos vitales dentro de parámetros normales y ausencia del RASH pleomorfo con hemodinamia conservada. En ese momento los anticuerpos de Covid-19 reportaron IgG positiva e IgM negativa. El resto de laboratorios continuaron en descenso. Los exámenes de anti RO y anti LA como C3 y C4 fueron normales. A los 7 días de hospitalización la paciente estaba asintomática, persistiendo solo el eritema palmar. La citometría de flujo reportó un recuento de linfocitos bajos y los cultivos finales fueron negativos. Completó 5 días de esquema antibiótico con cefalosporina de tercera generación y no hubo necesidad de segunda dosis de inmunoglobulina. Ecocardiograma de control evidenció disminución del derrame pericárdico y arterias coronarias normales. Se decidió mantener corticoterapia de forma oral por 7 días y antiagregación por 6 semanas más, después de su alta el día 29 de agosto.

CONCLUSIONES

El MIS-C es una grave complicación post-COVID-19 en niños que, sin tratamiento oportuno, puede causar secuelas a largo plazo e incluso requerir cuidados intensivos. El manejo multidisciplinario y la administración temprana de gammaglobulina con corticoides son fundamentales, aunque la mayoría de las guías sugieren iniciar el tratamiento en los primeros 10 días. En el caso de nuestra paciente, se administró inmunoglobulina al

quinto día con buenos resultados, a pesar de la falta de certeza sobre el nexo epidemiológico. La herramienta SCORE MISSEP desarrollada para diferenciar MIS-C de bacteriemia, fue útil ya que nuestra paciente obtuvo un puntaje de 46, lo que afirmó aún más el diagnóstico de MIS-C.¹¹ Finalmente, el pronóstico de nuestra paciente es favorable por la buena respuesta al tratamiento y ausencia de complicaciones cardíacas. La paciente continúa en seguimiento por inmunología y pediatría de forma ambulatoria y se debe mencionar que presentó un cuadro de artritis inflamatoria una semana después de la hospitalización, la cual fue autolimitada y al momento se encuentra asintomática.

REFERENCIAS

1. Alvarado M. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS); aproximación al diagnóstico y tratamiento oportuno. Costa Rica. Recuperado el 29/08/2024 en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2014/rmc144g.pdf>
2. McCrindle B, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Am Heart Assoc.* 2017. Recuperado el 28/08/2024 en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000484>
3. Bustamante J. SIRS o no SIRS: ¿es esa la infección? Una revisión crítica de los criterios de definición de sepsis. *Revista Scielo.* 2020. Recuperado el 02/09/2024 en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v77n6/1665-1146-bmhim-77-6-293.pdf>
4. Rivas M, et al. Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children: Common inflammatory pathways of two distinct diseases. *Elsevier.* 2020. Recuperado el 30/08/2024 en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10020039/pdf/main.pdf>
5. Lee M, et al. Similarities and differences between COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease. *Front Pediatr.* 2021;8:640118. Recuperado el 31/08/2024 en: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2021.640118/ful>
6. Darby J, et al. Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children: An overview and comparison. *Am Fam Physician.* 2021. Recuperado el 28/09/2024 en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/0900/p244.html>

7. Ae R, et al. Incidence of Kawasaki disease before and after the COVID-19 pandemic in Japan. *JAMA*. 2022. Recuperado el 30/08/2024 en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9577881/>
8. Santamaria C, et al. Enfermedad de Kawasaki y síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico por SARS-CoV-2: Reporte de un caso. México. 2022. Recuperado el 31/08/2024 en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2022/bis221h.pdf>
9. Bizmarck R, et al. Kawasaki disease before and during the COVID-19 pandemic: A nationwide population-based study in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2023. Recuperado el 01/09/2024 en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37725798/>
10. Wessels P. A comparison of Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children. Elsevier. 2022. Recuperado el 31/08/2024 en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8925196/pdf/main.pdf>
11. Hernandez M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and sepsis differentiation by a clinical and analytical score: MISSEP score. *Eur J Pediatr*. 2023. Recuperado el 07/09/2023 en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10640430/pdf/431_2023_Article_5168.pdf
12. Sperotto F, et al. Clinical phenotypes and outcomes in children with multisystem inflammatory syndrome across SARS-CoV-2 variant eras: a multinational study from the 4CE consortium. Elsevier. 2024. Recuperado el 01/09/2024 en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37745025/>