

Compromiso cardiológico y marcadores inflamatorios en niños con Síndrome Inflamatorio Multisistémico relacionado a la infección por COVID-19

Cardiology compromise and inflammatory markers in children with Multisystemic Inflammatory Syndrome related to COVID-19 infection

Yeny Briones Díaz^a, Ana Fritis Lattus^{a,b}, Diana Alejandra Aravena Morales^a, Paulina Agurto Díaz^a

^aHospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

^bClínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

Recibido: 3 de mayo de 2021; Aceptado: 8 de abril de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El MIS-C es una patología del paciente pediátrico, manifestada semanas posteriores a la infección por coronavirus, clínicamente similar a la enfermedad de Kawasaki, shock tóxico y síndrome de activación macrofágica. Se produce por una respuesta inmune exagerada post- infecciosa. El compromiso cardiológico es frecuente, su etiopatogenia es desconocida y las manifestaciones cardiológicas en general son leves.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En esta investigación se describe y compara el compromiso cardiológico y marcadores inflamatorios en pacientes con MIS-C, contribuyendo así al conocimiento y manejo de esta nueva entidad en la población local.

Resumen

La infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se ha expandido rápidamente. En pediatría está descrito un cuadro similar al *shock, multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C) o *pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2* (PIMS-TS). Los mecanismos de compromiso cardiológico no están aclarados. **Objetivo:** Describir el compromiso cardiológico y marcadores inflamatorios en pacientes hospitalizados con MIS-C en un hospital terciario. **Pacientes y Método:** Estudio observacional, retrospectivo, en menores de 15 años portadores de MIS-C. Se obtuvieron variables demográficas, clínicas y de laboratorio, incluyendo troponina, péptido natriurético tipo B (proBNP), ecocardiograma y electrocardiograma (ECG). Se comparan pacientes con/sin compromiso cardiológico (CCC/SCC). Análisis estadístico: QuickCalcs-®2018 GraphPad Software, $p < 0,05$. **Resultados:** Trece pacientes con diagnóstico de MIS-C, 9 varones, mediana de edad 9,5 años. Todos presentaron fiebre y dolor abdominal, agregando uno o más de los siguientes

Palabras clave:

Síndrome Inflamatorio Multisistémico MIS-C; SARS-CoV-2; Marcadores Inflamatorios; Troponina; ProBnp; Derrame Pericárdico

síntomas: vómitos, exantema, diarrea, mucosas alteradas y/o edema. Cinco pacientes presentaron compromiso hemodinámico, 9/13 se catalogaron CCC. Las troponinas resultaron elevadas 4,1 veces en CCC ($p < 0,05$), ProBNP mediana CCC 6.940 pg/ml vs 921 pg/ml en SCC ($p < 0,05$), Ferritina mediana CCC 482 vs 154 ng/ml en SCC ($p < 0,01$), plaquetas CCC 106.000 vs SCC 207.000/mm³ ($p < 0,05$). El Ecocardiograma mostró derrame pericárdico (N = 6), disfunción sistólica leve (N = 4), disfunción moderada (N = 1) y alteraciones coronarias (N = 3). En el ECG, 3 pacientes presentaron alteración transitoria de repolarización y 1 bloqueo auriculoventricular de primer grado. Ninguno requirió apoyo con oxigenación por membrana extracorpórea, sin fallecidos. **Conclusión:** El compromiso cardíológico en niños hospitalizados con MIS-C es frecuente. Nuestra serie mostró síntomas inespecíficos y transitorios; los pacientes con compromiso hemodinámico respondieron precozmente a tratamiento médico, con una evolución favorable. Los marcadores en pacientes CCC fueron troponina, ProBNP, ferritina y trombocitopenia. El hallazgo ecográfico más frecuente fue derrame pericárdico. Se evidencia la importancia de la evaluación cardíológica tanto clínica como de laboratorio en estos pacientes.

Abstract

Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection has spread rapidly. In pediatrics, a condition similar to shock is described named multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) or pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS). The mechanisms of cardiologic involvement are not clear. **Objective:** To describe cardiologic involvement and inflammatory markers in hospitalized patients with MIS-C in a tertiary hospital. **Patients and Method:** Observational, retrospective study in children under 15 years of age with MIS-C. Demographic, clinical, and laboratory variables were collected from an electronic platform, including troponin, B-type natriuretic peptide (proBNP), ultrasound, and electrocardiogram. Patients with / without cardiologic involvement (CCC / SCC) were compared. GraphPad QuickCalcs® 2018 Software was used for statistical analysis, considering $p < 0.05$. **Results:** Thirteen patients diagnosed with MIS-C, 9 males, median age 9.5 years. All presented with fever and abdominal pain, adding one or more of the following symptoms: vomiting, exanthema, diarrhea, altered mucous membranes and/or edema. Five patients had hemodynamic compromise, 9/13 were categorized as CCC. Troponins were elevated 4.1 times in CCC ($p < 0.05$), median ProBNP CCC 6940 pg/ml vs 921 pg/ml in SCC ($p < 0.05$), median Ferritin CCC 482 vs 154 ng/ml in SCC ($p < 0.01$), platelets CCC 106,000 vs SCC 207,000/mm³ ($p < 0.05$). Echocardiogram showed pericardial effusion (N = 6), mild systolic dysfunction (N = 4), moderate dysfunction (N = 1) and coronary alterations (N = 3). In the ECG, 3 patients presented transient repolarization disturbance and 1 first-degree atrioventricular block. None required support with extracorporeal membrane oxygenation, with no deaths. **Conclusion:** cardiologic involvement in hospitalized children with MIS-C is frequent. Our series showed nonspecific and transitory symptoms, and hemodynamic compromise which responded early to medical treatment, with a favorable evolution. The markers in CCC patients were troponin, ProBNP, ferritin, and thrombocytopenia. The most frequent ultrasound finding was pericardial effusion. The importance of both clinical and laboratory cardiologic evaluation in these patients is evident.

Keywords:

Multisystem
Inflammatory
Syndrome in Children
MIS-C;
SARS-CoV-2;
Inflammatory Markers;
Troponin;
ProBnp;
Pericardial Effusion

Introducción

El síndrome respiratorio agudo severo secundario a la infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se ha expandido rápidamente a todo el mundo desde los primeros casos identificados en China a finales del 2019¹ siendo declarado como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo del 2020². Desde las primeras descripciones, los reportes han identificado una baja incidencia de infección aguda en niños, en quienes la manifestación

predominante son los síntomas respiratorios leves, siendo minoría los que requieren hospitalización y cuidados intensivos³.

En abril de 2020, reportes del Reino Unido e Italia muestran una nueva presentación en niños, similar a la enfermedad de Kawasaki, síndrome de shock tóxico y síndrome de activación macrofágica^{1,4}. Desde entonces, se han reportado series de niños afectados con las mismas características en otras partes del mundo. Esta condición fue definida como *multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C)

por Center for Disease Control and Prevention (CDC) el 14 de mayo del 2020, y como *pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2* (PIMS-TS) por la OMS^{4,5}. Se plantea que es secundario a una respuesta inmune post-infecciosa, dado que la mayoría de los pacientes presentan anticuerpos contra SARS-CoV-2 en el estudio etiológico⁶.

Estos estudios describen que MIS-C se presenta semanas posteriores al *peak* de casos COVID-19, lo cual ha sucedido en nuestro país, reportándose 174 casos en el mes de marzo del 2021 (reporte ministerio de salud marzo 2021) en 27 centros de salud pediátricos desde Antofagasta a Puerto Montt.

Hasta la fecha, los reportes de casos han mostrado una alta incidencia de compromiso cardiovascular, describiéndose alteraciones cardíacas hasta en un 80%. Las alteraciones reportadas incluyen compromiso coronario, injuria miocárdica, miocarditis, disfunción ventricular, pericarditis, valvulitis, arritmias, elevación de biomarcadores cardíacos (troponina, péptido natriurético tipo B (proBNP)) y *shock*^{7,8}.

Los mecanismos de compromiso miocárdico en MIS-C no están bien aclarados a la fecha. Las posibles causas incluyen inflamación severa sistémica, miocarditis aguda viral, hipoxia e infrecuentemente isquemia debido al compromiso coronario⁶, planteándose que la disfunción ventricular puede resultar de una combinación de estos mecanismos⁴.

Se ha descrito una rápida mejoría en la función ventricular luego del tratamiento inmunomodulador, reportándose alrededor de un 50% de compromiso en la evaluación inicial, observándose una mejoría significativa a los 30 días de seguimiento⁹. Las alteraciones coronarias se han reportado en alrededor de un 20% de los casos, las que también han presentado respuesta favorable al manejo inmunomodulador¹⁰. Kelly y cols., reportan derrame pericárdico en 30%, insuficiencia mitral leve a moderada en 25% e insuficiencia tricuspídea en el 17% de los casos¹¹. Las arritmias significativas en pacientes pediátricos con MIS-C son infrecuentes, pero ocurren con una incidencia mayor que en la población general, reportándose en alrededor de un 12%¹².

El *shock* de rápida recuperación se ha visto entre un 32 y 76% en las series descritas⁴. Dado la gravedad que puede implicar el compromiso cardiovascular en este síndrome, se hace necesario caracterizar las alteraciones cardíacas en estos pacientes para poder definir factores pronósticos y respuesta a las terapias aplicadas actualmente. El objetivo de este trabajo fue describir y comparar el compromiso cardiológico y marcadores inflamatorios en niños ingresados por MIS-C en un hospital pediátrico de alta complejidad entre mayo y agosto del 2020.

Pacientes y Método

Estudio observacional y retrospectivo que incluye 13 niños menores de 15 años, con diagnóstico de MIS-C según los criterios CDC 2020, ingresados desde el 1 de mayo al 31 de agosto de 2020 al HLCM. Este estudio se enmarca en el estudio original "Características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los casos pediátricos de COVID-19 hospitalizados en los hospitales pediátricos de Santiago, Chile, durante el brote epidémico del año 2020". Fue aprobado por el Comité de revisión institucional y por el comité de ética para la investigación clínica en humanos, de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Se solicitó consentimiento informado a los padres y asentimiento informado a los niños de 14 años o mayores. Los datos se obtuvieron de una plataforma electrónica alojadas en la Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Las variables obtenidas se extrajeron de la historia clínica, asegurando el anonimato y la confidencialidad. Se incluyen: a) demografía: edad, género; b) comorbilidades: sobrepeso u obesidad y enfermedad respiratoria crónica; c) Síntomas/signos al ingreso: fiebre, disnea, dolor abdominal, vómitos, diarrea, exantema, alteración de mucosas, conjuntivitis, edema de extremidades, adenopatías, hipotensión, taquicardia; d) pruebas de laboratorio: troponina (realizadas en 2 centros, Hospital del tórax troponina I y HLCM troponina I ultrasensible), proBNP, hemograma, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, dímero D, ferritina, fibrinógeno, albúmina, ácido láctico deshidrogenasa (LDH), lactato. La confirmación de la infección viral se realiza a través de muestra nasofaríngea: RT-PCR para SARS CoV-2, (Extracción automática marca Hamilton y sonda PCR Thermofisher). Se realizaron pruebas serológicas rápidas para detectar anticuerpos IgM/IgG contra SARS-CoV-2 (se utilizó el kit AFIAS CoV IgG/IgM); e) alteraciones cardíacas: ecocardiograma y electrocardiograma (ECG); f) tratamiento: uso de ácido acetilsalicílico (AAS), corticoesteroides, gammaglobulina intravenosa (IgIV), tratamiento anticoagulante, uso de ventilación mecánica (VM), drogas vasoactivas (DVA), circulación por membrana extracorpórea (ECMO), ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos, días de hospitalización y mortalidad.

Definición de caso: se utilizó la definición de MIS-C, CDC 2020, que incluye los siguientes criterios: edad < 21 años, fiebre (temperatura > 38,0°C durante ≥ 24 horas o fiebre subjetiva que dura ≥ 24 horas), evidencia de inflamación en laboratorio incluyendo, entre otros, uno o más de los siguientes: elevación de PCR, velocidad de sedimentación globular (VSG), fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, LDH, interleuci-

na 6 (IL-6), neutrófilos; linfopenia, hipoalbuminemia sumado a enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización, con afectación de 2 o más órganos (cardíacos, renales, respiratorios, hematológicos, gastrointestinales, dermatológicos o neurológicos) y sin diagnósticos plausibles alternativos con estudio positivo para infección actual o reciente por SARS-CoV-2 (RT-PCR, serología, prueba de antígeno) o exposición a COVID-19 dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas.

El diagnóstico nutricional se define según los criterios de la OMS, como obesidad en < 6 años según relación peso /talla (P/T) $\geq +2$ desviaciones estándar (DE), y en > 6 años según índice de masa corporal por edad (IMC) $\geq +2$ DE. (Ministerio de Salud 2018).

Se consideró como compromiso cardiológico la presencia de un electrocardiograma (ECG) anormal y/o ecocardiograma alterado. Esto último fue definido como disminución de la función ventricular izquierda (fracción de eyección medida por biplano menor a 55%, clasificándose en disfunción leve entre 54-45%, moderada 45-35%, severa $<35\%$), dilatación de ventrículo izquierdo según parámetros para la superficie corporal del paciente (Z score de medición ventrículo izquierdo en modo M > 2 con referencia base de datos Detroit), derrame pericárdico, insuficiencia mitral, alteraciones de las arterias coronarias (hiperretracción, dilatación, aneurismas, las dos últimas definidas por medición de diámetro con Z score ≥ 2 con referencia base de datos Montreal). Todos estos hallazgos se correlacionaron con los marcadores inflamatorios, proBNP y niveles séricos de troponina I o Ius que se tabularon en número de veces sobre el límite normal para cada rango de laboratorio (la medición inicial de troponina I no se encontró disponible en el centro base, lo que motivó su compra como servicio externo, lo cual explica la existencia de dos métodos de evaluación).

Análisis estadístico

Las características demográficas y clínicas se describieron utilizando frecuencias o porcentajes para las variables categóricas, y medidas de tendencias centrales y dispersión para las variables continuas. Las características clínicas y los hallazgos de laboratorio se compararon según el compromiso cardíaco. Los biomarcadores inflamatorios fueron analizados según el examen más alterado previo al inicio del tratamiento, y de los biomarcadores cardíacos, se consideró el resultado más alterado durante toda la hospitalización.

Las comparaciones de grupos con compromiso cardiológico (CCC) y sin compromiso cardiológico (SCC) se realizaron utilizando test no paramétricos; pruebas de Fisher's exact test o Mann-Whitney test según si los datos eran categóricos y continuos respec-

tivamente. Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el QuickCalcs - © 2018 GraphPad Software, considerando un valor de p -value $< 0,05$ de dos colas como estadísticamente significativo.

Resultados

Se analizaron 13 pacientes que cumplieron con el diagnóstico de MIS-C. La mediana de edad fue 114 meses (9,5 años), con predominio de sexo masculino (N = 9, 69%). Las comorbilidades más frecuentes fueron sobrepeso u obesidad (N = 7, 53%) y patologías crónicas respiratorias (N = 5, 38%). Dentro de los síntomas más frecuentes se observaron dolor abdominal en 11 pacientes (84%), taquicardia en 10 (76%) y vómitos en 9 (69%) (tabla 1).

Del total de la muestra, 9 presentaron algún tipo de compromiso cardiológico, lo que corresponde al 69% del total de niños analizados. La mediana de edad de los pacientes CCC fue de 87 meses (7,5 años), 89% varones, y la comorbilidad más frecuente fue obesidad y sobrepeso (N = 6,46%). En relación a los síntomas y signos de este grupo, fueron más frecuentes las manifestaciones gastrointestinales (dolor abdominal 100%, vómitos 66%, diarrea 66%), además de exantema en 66%, taquicardia 77% e hipotensión en 55% de los pacientes. Los valores de ácido láctico se encontraron bajos en todos los pacientes, con y sin compromiso cardiológico.

En los marcadores cardiológicos se observó un aumento de troponina en 4,1 veces el nivel normal alto para pacientes CCC vs SCC ($p < 0,05$). La mediana de ProBNP en pacientes CCC fue de 6940 pg/ml vs 921 pg/ml en pacientes SCC ($p < 0,05$). En CCC, la mediana de ferritina fue de 482 ng/ml vs 154 ng/ml en SCC ($p < 0,01$), y el recuento plaquetario fue de 106.000 vs 207.000 en SCC ($p < 0,05$) (tabla 2).

Los hallazgos ecocardiográficos más frecuentes fueron derrame pericárdico (N = 6,67%), disfunción sistólica leve (N = 4,44%) e insuficiencia mitral (N = 4,44%). Dos pacientes presentaron dilatación de las arterias coronarias (22%) y uno hiperretracción (11%), no se encontraron pacientes con aneurismas coronarios (tabla 3).

Del total de pacientes CCC, en 8 se realizó ECG. De estos, el 50% presentaba alteraciones, 1 con bloqueo auriculoventricular de primer grado y 3 con alteraciones de la repolarización (tabla 3).

Los pacientes CCC recibieron IgIV en el 100%, corticoterapia 88%, heparina de bajo peso molecular (HBPM) 88%, AAS sólo 22%, DVA 33% y VM invasiva 22%. La mediana de hospitalización fue de 10 días. No hubo necesidad de conectar pacientes a ECMO ni fallecidos en nuestra serie (tabla 4).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de pacientes con diagnóstico de MIS-C con y sin compromiso cardiológico

Características demográficas y clínicas n (%)	Total de pacientes (n = 13)	CON compromiso cardiológico (n = 9)	SIN compromiso cardiológico (4)	p value
Edad: mediana (p25-p75)	114 (80-124)	87	137,5	
Sexo: n				
- Femenino	4 (31)	1 (14)	3 (75)	0,05
- Masculino	9 (69)	8 (89)	1 (25)	0,05
Comorbilidad: n (%)				
- Sobrepeso u obesidad	7 (53)	6 (46)	1 (25)	0,26
- Respiratoria	5 (38)	3 (33)	2 (50)	1,0
- Ninguna	4 (30)	2 (22)	2 (50)	0,53
Síntomas: n (%)				
- Fiebre	13 (100)	9 (100)	4 (100)	1,0
- Dolor abdominal	11 (84)	9 (100)	2 (50)	0,07
- Taquicardia	10 (76)	7 (77)	3 (75)	1,0
- Vómitos	9 (69)	6 (66)	3 (75)	1,0
- Diarrea	7 (53)	6 (66)	1 (25)	0,26
- Exantema	7 (53)	6 (66)	1 (25)	0,26
- Disnea	6 (46)	4 (44)	2 (50)	1,0
- Alt. Mucosas	6 (46)	4 (44)	2 (50)	1,0
- Conjuntivitis	5 (38)	4 (44)	1 (25)	1,0
- Hipotensión	5 (38)	5 (55)	0	0,1
- Edema	3 (23)	3 (33)	0	0,49
- Adenopatías	2 (15)	2 (22)	0	1,0
Test COVID: n (%)				
- Serología IgG (+)	8 (61)	5 (71)	3 (75)	1,0
- Historia contacto COVID- 19 (+)	7 (53)	3 (42)	4 (100)	0,06
- PCR SARS-CoV-2(+)	5 (38)	3 (42)	2 (50)	1,0

Tabla 2. Resultados de laboratorio en pacientes con diagnóstico de MIS-C con y sin compromiso cardiológico

Resultados de Laboratorio: mediana (RIQ 25-75)	Total de pacientes (n = 13)	Con compromiso cardiológico	Sin compromiso cardiológico	p value
<i>Biomarcadores cardiológicos</i>				
Troponina (n de veces sobre límite normal)	2,1 (0,285-5,375)	4,1	0,285	0,03
ProBNP (pg/ml)	3.310 (991,5-11.785)	6.940	921	0,01
<i>Marcadores inflamatorios</i>				
Dímero D (ug/ml)	3.940 (2.635-5.477)	3.940	2.940	0,27
PCR (mg/L)	180 (144-315)	236	162	0,52
PCT (ng/ml)	4,1 (2,6-14,2)	5,35	1.945	0,16
Ferritina (ng/ml)	326 (213-639)	482	154	0,01
Fibrinógeno (mg/dl)	533,5 (431-695)	602,5	533,5	0,65
leucocitos (cel/uL)	9.730 (6.730-10.860)	8.720	9.920	0,93
RAL (por uL)	639 (455-1.018)	568	714	0,60
Plaquetas (miles/mm ³)	126.000 (88.000-202.000)	106.000	207.000	0,05
Albúmina (g/L)	2,8 (2,6-3,35)	2,8	3,9	0,24
LDH (U/L)	243 (209-295)	243	227,5	0,85
Lactato	14,9 (11,35-16,27)	14,9	14,7	1,00

RIQ: Rango Intercuartil, n: número de paciente, ProBNP: Péptido natriurético tipo B, PCR: proteína C reactiva, PCT: Procalcitonina, RAL recuento absoluto de linfocitos, LDH lactato deshidrogenasa, VI: ventrículo izquierdo, ECG: electrocardiograma.

Tabla 3. Hallazgos Cardiológicos en pacientes con diagnóstico de MIS-C con compromiso cardiológico.

Hallazgos cardiológicos	n = 9 (% CCC)
<i>Ecocardiograma</i>	
<i>Disfunción sistólica de VI</i>	
- Ninguna	4 (44)
- Leve	4 (44)
- Moderada	1 (11)
- Severa	0
<i>Dilatación de VI</i>	2 (22)
<i>Derrame pericárdico</i>	6 (67)
<i>Insuficiencia VAV</i>	
- Mitral	4 (44)
- Tricuspídea	0
<i>Alteraciones coronarias</i>	
- Dilatación	2 (22)
- Hiperrefringencia	1 (11)
- Aneurismas	0
<i>ECG</i>	
- Normal	4 (44)
- Alterado	4(44)
- No observado	1 (11)

IgIV: inmunoglobulina intravenosa, HBPM: heparina bajo peso molecular, ASS: ácido acetil salicílico, RIQ: Rango Intercuartil, UPC: unidad de paciente crítico, DVA: droga vasoactiva, VMI: ventilación mecánica invasiva.

Discusión

El virus SARS-CoV-2 nos presenta una situación sin precedentes. Un agente patógeno nuevo en un momento de globalización comunicacional - tecnológica, que ha facilitado su expansión, que se constituye en una pandemia incluso antes de conocer su total potencial patógeno y antes de lograr construir opciones efectivas de manejo frente a sus diversos cuadros clínicos. En pediatría la manifestación predominante son los cuadros respiratorios leves³. Sin embargo, la patología de mayor preocupación es el MIS-C^{1,4}, condición que necesita hospitalización y con frecuencia manejo y monitorización en unidades de mayor complejidad. Dentro de las manifestaciones cardiológicas se encuentra el derrame pericárdico, reportado como uno de los más frecuentes (47-100%), además de *shock*, miocarditis, disfunción miocárdica y dilatación coronaria. Su presencia tiene relación con la gravedad del cuadro, aun cuando las manifestaciones cardiológicas como tales sean leves. Joseph y Abrams en su estudio “*Factors linked to severe outcomes in multisystem syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study*” informa que los pacientes con un valor aumentado de troponina 1.0 ng/mL (referencia normal 0,04) podrían tener al menos 3 veces mayor riesgo de *shock*, aumentando a 5,5 veces con un valor de 5,0 ng/mL. En las variables clínicas destaca que la sintomatología que permitió hacer el diagnóstico clínico de MIS-C fue inespecífica para el compromiso cardiológico, siendo más frecuente en hombres y con promedio de edad 7,5

Tabla 4. Tratamiento recibido en pacientes con diagnóstico de MIS-C con y sin compromiso cardiológico

	Total de pacientes (n = 13)	CON compromiso cardiológico (n = 9)	SIN compromiso cardiológico (n = 4)
<i>Tratamiento n (%)</i>			
- Corticoides sistémicos	12 (92%)	8 (88%)	4 (100%)
- IgIV	12 (92%)	9 (100%)	3 (75%)
- HBPM	11 (85%)	8 (88%)	3 (75%)
- ASS	3 (20%)	2 (22%)	1 (25%)
<i>Evolución clínico</i>			
- Días de hospitalización mediana (RIQ)	10 (8,5-13,5)	11	8,5
- Ingreso UPC n (%)	10 (77%)	8 (89%)	2 (50%)
- DVA n (%)	3 (23%)	3	0
- VMI n (%)	2 (15%)	2	0
- Días de estadía en UCI mediana (RIQ)	2 (1-4,5)	3	1
- Muerte n (%)	0	0	0

IgIV: inmunoglobulina intravenosa, HBPM: heparina bajo peso molecular, ASS: ácido acetil salicílico, RIQ: Rango Intercuartil, UPC: unidad de paciente crítico, DVA: droga vasoactiva, VMI: ventilación mecánica invasiva.

años. Respecto a la variable comorbilidad, destaca la presencia de malnutrición por exceso y patología respiratoria, sin correlación significativa con el compromiso cardiológico.

Factores de importancia en nuestro análisis fueron los valores de ProBNP y Ferritina, que mostraron un aumento con significancia estadística ($p < 0,01$ en ambos casos), a diferencia de los marcadores inflamatorios como Dímero D, Proteína C reactiva, procalcitonina, Fibrinógeno, LDH y albúmina, que, si bien tuvieron un rol al momento del diagnóstico, su grado de alteración no fue mayor en pacientes con compromiso cardiológico versus aquellos sin compromiso. Leucocitosis y linfopenia no fueron relevantes desde el punto de vista estadístico. La alteración plaquetaria no fue significativa como se registra en la literatura, aunque se obtuvo un $p = 0,05$, muy cercano al límite de la significancia estadística, lo que nos hace pensar que con un N mayor pudiera alcanzar un valor categóricamente importante, como se comunica en otros reportes³.

Otro punto es el bajo rango de alteración del lactato en todos los pacientes de la serie (con y sin compromiso cardiológico), con un valor promedio de $14,7 \pm 4,6$. Al realizar análisis dirigido caso a caso se observó que, independiente del compromiso cardiológico, en el contexto de una enfermedad poco conocida y con el objetivo de entregar un tratamiento oportuno, se ingresó precozmente a los pacientes a una unidad de mayor complejidad, favoreciendo el oportuno manejo hemodinámico.

Al analizar los resultados de los marcadores de laboratorio de compromiso cardiaco, destaca que ProBNP se ve aumentado en ambos grupos CCC y SCC, con un valor en pacientes CCC 7,5 veces mayor que los SCC. En relación al aumento de Troponina I, destaca el aumento estadísticamente significativo en pacientes con compromiso cardiológico en relación a aquellos sin compromiso cardiológico.

En nuestra casuística los hallazgos encontrados en el ECG y ecocardiograma fueron transitorios, destacando entre las más frecuentes las alteraciones en la repolarización transitoria y el derrame pericárdico. Se encontró un solo paciente que presentó bloqueo AV 1 grado transitorio, evolucionado con cuadro leve, como se reporta en literatura.

En cuanto a los días de hospitalización en UPC, no se encontró diferencia entre aquellos niños con o sin compromiso cardiológico, situación que pudiera tener el sesgo de considerar como de mayor complejidad una enfermedad de aparición reciente, sin factores pronósticos bien conocidos, lo que explica la preferencia del manejo en UPC durante las primeras horas luego de realizado el diagnóstico.

El manejo de los pacientes fue guiado por protocolo clínico intrahospitalario, destacando la similitud en

el enfoque terapéutico con otras patologías de índole inflamatorio e inmunológico como en la enfermedad de Kawasaki y otras enfermedades inmunológicas (SAM), la terapia fue segura y efectiva, y no se reportaron eventos adversos. Así mismo, 2 pacientes requirieron AAS porque presentaban fenotipo Kawasaki y tres pacientes con compromiso cardiológico fueron apoyados con DVA en contexto de hipotensión. La estadía en UPC fue breve y con una evolución favorable, posteriormente se trasladaron a una unidad de menor complejidad. Recibiendo un manejo adecuado y oportuno, lo cual se refleja en los resultados.

Destacamos que no hubo pacientes con desenlace fatal o que requirieron asistencia en ECMO, como se ha descrito excepcionalmente en la literatura¹⁶.

Limitaciones del estudio

Es importante señalar que estos resultados tienen las limitaciones respectivas de un estudio de casos con un número pequeño de pacientes, en el contexto de una enfermedad emergente, inicialmente poco conocida.

El estudio del marcador troponina con dos laboratorios distintos, midiendo troponina I y troponina Is, para lo cual se evalúa con el número de veces el valor máximo de referencia, valor que fue de utilidad pero que pudiera generar algún sesgo en resultados. En este estudio no se realizó seguimiento de los pacientes. Aún queda por evaluar la evolución de esta enfermedad en el mediano y largo plazo.

Conclusión

El compromiso cardiológico en los niños con diagnóstico de MIS-C es frecuente, en su mayoría impresionando presentación leve a moderada con recuperación completa de los parámetros inflamatorios en un corto periodo de tiempo, similar a lo descrito en la literatura, los pacientes graves fueron un número pequeño, todos con compromiso hemodinámico y de resolución rápida. Nuestra serie muestra una evolución favorable con sintomatología variada e inespecífica. Los marcadores de compromiso cardiológico fueron el alza de troponina, ProBNP, ferritina y trombocitopenia. El hallazgo ecográfico más frecuente fue derrame pericárdico. Esto nos permite sugerir que el manejo de estos pacientes se realice en un hospital de mayor complejidad y con disponibilidad de evaluación cardiológica.

Queda por definir la evolución en mediano y largo plazo de esta enfermedad en el mundo y en Chile, así como evaluar los hallazgos encontrados dado que no tenemos suficientes datos publicados y desconocemos la historia natural de la enfermedad sin tratamiento.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento in-

formado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los padres por haber consentido para realizar este estudio.

Referencias

- Nakra NA., Blumberg DA, Herrera-Guerra A, et al. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel, Switzerland)* 2020;7(7):69. <https://doi.org/10.3390/children7070069>.
- Reporte Organización Mundial de la Salud, Nuevo Coronavirus 2019, 3 de agosto 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- Capone CA, Subramony A, Sweberg T, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *The Journal of pediatrics* 2020;224:141-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.044>.
- Son MB, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. UpToDate, september 2020.
- CDC Health Alert Network. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020.
- Sperotto F, Friedman KG, Son M, et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *European journal of pediatrics* 2020;1-16. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6>.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *The New England journal of medicine* 2020;383(4):334-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.
- Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation* 2020;142(5):429-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>.
- Jhaveri S, Ahluwalia N, Kaushik S, et al. Longitudinal Echocardiographic Assessment of Coronary Arteries and Left Ventricular Function following Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *The Journal of pediatrics* 2020;S0022-3476(20)30984-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.002>.
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2020;10.1002/art.41454. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/art.41454>.
- Kelly MS, Valle CW, Fernandes ND, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Cardiac Biomarker Profiles and Echocardiographic Findings in the Acute and Recovery Phases. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography* 2020;33(10):1288-90. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.08.008>.
- Samuel S, Friedman RA, Sharma C, et al. Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval. *Heart rhythm* 2020;17(11):1960-6. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.033>.
- Bordet J, Perrier S, Olexa C, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19: filling the gap between myocarditis and Kawasaki?. *European journal of pediatrics* 2020;1-8. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03807-0>.
- Belot A, Antona D, Renolleau S, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. Euro surveillance: bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin 2020;25(22):2001010. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010>.