

Asociación de comorbilidades con infección sintomática y síndrome inflamatorio multisistémico por SARS-CoV-2 en niños

Association of comorbidities and symptomatic infection and multisystemic inflammatory syndrome due to SARS-CoV-2 in children

Juan Carlos Lona-Reyes¹, Patricia Paredes-Casillas¹, Jocelyn Sepúlveda-Marrón¹, Alejandro Barrón-Balderas¹, Rubén Cruz-Revilla¹, Carlos Meza-López¹, Jesús A. Guerrero-Velasco¹ y Juan R. Calderón-Escamilla¹

¹Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca/Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Tonalá, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Guadalajara, México.

Sin conflictos de interés.

No se recibió financiamiento.

Recibido: 20 de mayo de 2021 / Aceptado: 6 de septiembre de 2021

Resumen

Introducción: En niños, la infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) habitualmente cursa asintomática o con síntomas leves; sólo una proporción menor presenta síntomas graves o un conjunto de signos y síntomas postinfecciosos descritos como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP). **Objetivo:** Describir la asociación de comorbilidades con la infección sintomática y SIMP por SARS-CoV-2 en niños. **Pacientes y Métodos:** Estudio transversal analítico, se incluyeron pacientes pediátricos hospitalizados. Mediante reacción de la polimerasa en cadena y/o pruebas antigénicas se diagnosticó la infección activa y con la definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud se identificaron pacientes con SIMP. **Resultados:** Se estudiaron 375 pacientes, la mediana de edad fue de 3,8 años. El 47,7% (n: 179) presentó comorbilidades, siendo las más frecuentes: neoplasias sólidas y/o enfermedades hematológicas 17,1% (n: 64), obesidad 13,3% (n: 48) y neumopatías crónicas 9,3% (n: 35). Presentaron infección por SARS-CoV-2 el 16,5% (n: 62/375) y SIMP el 10,4% (n: 39/375). Los niños con obesidad mostraron mayor riesgo de infección sintomática (OR 2,21, IC 95% 1,05-4,6) y en aquellos con cáncer (OR 0,15, IC 95% 0,03-0,68) el riesgo de SIMP fue menor. **Conclusiones:** La presencia de comorbilidades modifica el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y SIMP.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; enfermedad inflamatoria multisistémica pediátrica, relacionada con COVID-19; síndrome inflamatorio multisistémico en niños.

Abstract

Background: In children, infection by the new coronavirus (SARS-CoV-2) usually occurs asymptomatic or with mild clinical data, only a minor proportion have severe symptoms or a set of post-infectious signs and symptoms described as Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome (PIMS). **Aim:** To describe the association of comorbidities with symptomatic infection and PIMS due to SARS-CoV-2 in children. **Methods:** Analytical cross-sectional study, pediatric patients hospitalized were included. Active infection was diagnosed by polymerase chain reaction and/or antigenic tests. Patients with PIMS were identified by the definition proposed by the World Health Organization. **Results:** 375 patients were studied, the median age was 3.8 years. 47.7% (n: 179) had comorbidities, the most frequent were: solid neoplasms and/or hematological diseases 17.1% (n: 64), obesity 13.3% (n: 48) and chronic pneumopathies 9.3% (n: 35). SARS-CoV-2 infection was present in 16.5% (n: 62/375) and PIMS in 10.4% (n: 39/375). Children with obesity showed a higher risk of infection (OR 2.21, 95% CI 1.05-4.6) and in those with cancer (OR 0.15, 95% CI 0.03-0.68) the PIMS risk was lower. **Conclusions:** The presence of comorbidities modifies the risk of infection by SARS-CoV-2 and PIMS.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related; MIS-C multisystem inflammatory syndrome in children.

Correspondencia a:

Juan Carlos Lona-Reyes
carloslona5@hotmail.com

Introducción

La pandemia del nuevo coronavirus que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) se originó en Wuhan, China en el año 2019 y hasta la fecha se ha descrito que el espectro de manifestaciones clínicas de los infectados varía desde un estado asintomático a eventos graves, con letalidad de 1,4 a 15,2%¹⁻⁴.

Las infecciones en niños representan < 15% del total de eventos, la mayoría tiene síntomas leves y sólo una proporción menor (2%) requiere hospitalización y/o cuidados intensivos⁵⁻⁷. Los síntomas prevalentes son fiebre, tos y fatiga, algunos pacientes pueden desarrollar vasculitis sistémica grave con manifestaciones similares a la enfermedad de Kawasaki, actualmente denominado síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP)⁸⁻¹⁰.

El diagnóstico de SIMP se establece con las manifestaciones clínicas, las pruebas de laboratorio que miden inflamación y el antecedente de exposición a la enfermedad por el coronavirus-2019 (COVID). La mayoría de estos niños presenta ausencia de material genético viral en las pruebas moleculares de exudado nasofaríngeo, situación que sugiere una etiología post-infecciosa^{11,12}.

En adultos, la infección por SARS-CoV-2 es más grave y letal en aquellos que presentan comorbilidades como cáncer, diabetes mellitus e hipertensión arterial¹³, pero en niños, la relación de las comorbilidades es incierta⁹. El objetivo de este estudio fue estimar la asociación de comorbilidades y la presencia de infección sintomática o SIMP por SARS-CoV-2.

Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio transversal, analítico, en el Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” (HCGJIM) de la Ciudad de Guadalajara, Jalisco. La institución otorga servicios de salud a población abierta de escasos recursos económicos, y desde marzo de 2020 se estableció como hospital de referencia para casos con sospecha de infección por SARS-CoV-2. El Departamento de Pediatría está integrado por el Servicio de Urgencias Pediátricas y 250 cunas para hospitalización, divididas en servicios de acuerdo a grupos de edad y/o por especialidad, e incluye dos Unidades de Terapia Intensiva.

Se estudiaron pacientes ≤ 16 años de edad, quienes fueron hospitalizados por presentar signos y síntomas sugestivos de infección por SARS-CoV-2, entre el 25 de marzo de 2020 y el 25 de marzo de 2021. No se incluyeron pacientes asintomáticos. En la admisión se tomó reacción de polimerasa en cadena (RPC) de secreción nasofaríngea y se colocó en medio de transporte viral diseñado y almacenado de acuerdo a indicaciones de la Secretaría de

Salud¹⁴. Las muestras se enviaron al Laboratorio Estatal de Salud Pública Jalisco o al Departamento de Citogenética del HCGJIM, ambos con certificación por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE). Desde el mes de agosto del 2020 también se dispuso de pruebas rápidas antigénicas y de forma intermitente se tuvieron pruebas rápidas de anticuerpos, mismas que se realizaron preferentemente a pacientes con sospecha de SIMP.

Al ingreso de los pacientes se obtuvieron de los expedientes clínicos y por entrevista directa: los datos demográficos, clínicos y de pruebas de laboratorio (edad, género, peso, talla, tiempo de evolución de los síntomas, antecedente de contacto con enfermos de vías respiratorias; presencia de fiebre, tos, disnea, irritabilidad, polipnea, rinorrea, diarrea, dolor torácico, escalofríos, odinofagia, vómito, dolor abdominal, conjuntivitis, exantema; resultados de laboratorio en muestras séricas: recuento de leucocitos, linfocitos y plaquetas, deshidrogenasa láctica, dímero D, ferritina, péptido natriurético cerebral, procalcitonina, proteína C reactiva [PCR], albúmina; y la presencia de comorbilidades: obesidad, neoplasias sólidas o hematológicas, enfermedad renal crónica [ERC], neumopatías crónicas, epilepsia, diabetes mellitus tipo 1 y 2, inmunodeficiencias y cardiopatías congénitas o adquiridas). En pacientes con más de una determinación de las pruebas de laboratorio se registró para el estudio el peor valor en los primeros tres días de estancia hospitalaria. Al egreso de los pacientes se registraron los días de estancia y el motivo del alta.

Definiciones

Infección sintomática por SARS-CoV-2: paciente con signos y síntomas sugestivos de infección por SARS-CoV-2 y que cuenta con RPC o prueba rápida antigénica de exudado nasofaríngeo positiva al virus.

Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a SARS-Cov-2: Paciente con fiebre durante ≥ 3 días y marcadores de inflamación séricos anormales altos (PCR o procalcitonina) y con pruebas moleculares, antigénicas o serológicas positivas a SARS-CoV-2 o tener contacto con un enfermo de COVID, y que tenga dos de los siguientes criterios:

- Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies).
- Hipotensión arterial o *shock*.
- Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de troponina o péptido natriurético cerebral).
- Pruebas de coagulación: tiempo de protrombina (TP) o tiempo de tromboplastina parcial (TTP) anormales o valores elevados de dímero D.

- Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)¹⁵.

Se excluyó el diagnóstico de SIMP en pacientes que presentaron a su ingreso otra causa infecciosa corroborada (bacteriemia, neumonía bacteriana, abscesos, fungemia, infección urinaria corroborada con cultivo o colitis neutropénica).

Obesidad. Se clasificó como obesidad a los niños ≥ 2 años con un índice de masa corporal (IMC) arriba del percentil 95, y en menores de 2 años, si presentaron peso para la talla dos desviaciones estándar por arriba de la media; en ambos casos se tomaron como referencia valores de acuerdo a la edad y el género del Centro Nacional de Estadísticas de Salud (<http://www.cdc.gov/growthcharts>).

Análisis estadístico

Se estimó la prevalencia e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) de la infección sintomática por SARS-CoV-2 y SIMP en niños ingresados en el HCGJIM. De las variables cualitativas se describieron frecuencias y porcentajes, y de las cuantitativas mediana y rango intercuartil (RIQ). Como pruebas de contraste de hipótesis se utilizó χ^2 o exacta de Fisher para la comparación de proporciones y U de Mann Whitney para el cotejo de medianas. La asociación entre comorbilidades e infección por SARS-CoV-2 o SIMP se indagó inicialmente con análisis bi-variado y, debido a que un paciente puede presentar más de una, en una segunda fase se introdujeron todas las comorbilidades a análisis multivariado con regresión logística y se estimaron odds ratio (OR) e IC 95%.

Se usaron curvas de Kaplan Meier con prueba Log Rank para comparar la supervivencia de los pacientes en función de la infección por el nuevo coronavirus o SIMP. Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics Versión 20. El proyecto fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación del HCGJIM.

Resultados

Durante el período de estudio se registraron 392 hospitalizaciones con sospecha de infección por SARS-CoV-2 en 375 niños, una paciente se hospitalizó en tres ocasiones y 15 en dos. La mediana de edad fue de 3,89 años (máxima 16,9, mínima 0,00, RIQ 9,01), el 12,3% (46/375) fueron recién nacidos cuyas madres presentaron infección confirmada o clínicamente compatible con SARS-CoV-2.

El 47,7% (179/375) de los pacientes presentó alguna comorbilidad: neoplasias sólidas y/o enfermedades hematológicas 17,1% (n: 64/375), neumopatías crónicas

9,3% (n: 35/375), epilepsia 6,4% (n: 24/375), cardiopatías congénitas o adquiridas 5,1% (n: 19/375), diabetes mellitus tipo 1 o 2 1,9% (n: 7/375), enfermedad renal crónica 1,9% (n: 7/375) e inmunodeficiencias primarias o secundarias 1,9% (n: 7/375). El 13,3% (48/361) de los pacientes en quienes se registró el peso y la talla fue clasificado como obesos.

Se confirmó infección por SARS-CoV-2 mediante RPC o prueba antigénica de secreción nasofaríngea en 16,5% (62/375) (IC 95% 13,03 - 20,5) y cumplió criterios para SIMP el 10,4% (39/375) (IC 95% 7,6-13,8).

Los síntomas más comunes en niños con infección por SARS-CoV-2 fueron fiebre 75,8% (n: 47/62), tos 53,2% (n: 33/62), disnea 45,2% (n: 28/62), rinorrea 35,5% (n: 22/62) y polipnea 32,3% (n: 20/62). Sin embargo, al comparar los pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 y quienes tuvieron pruebas diagnósticas negativas se observó que la disnea, irritabilidad y polipnea fueron significativamente más frecuentes en los segundos. De la misma forma los niños con COVID tuvieron con mayor frecuencia contactos familiares con afección de vías respiratorias superiores o inferiores (IVRS/I).

En relación a las comorbilidades en los niños con infección por SARS-CoV-2, fue más probable diagnosticar obesidad en comparación con los no infectados (21,0 vs. 11,7%, $p < 0,05$), no hubo diferencia para el resto de comorbilidades (Tabla 1).

Para el grupo de infectados se registraron cinco defunciones, cuatro se atribuyeron a la infección viral y solo un paciente presentó comorbilidad (ERC).

Mediante análisis multivariado con regresión logística y ajustando el modelo a la edad de los pacientes, se estudió la asociación de comorbilidades e infección por SARS-CoV-2. Se observó que los niños con obesidad presentan 1,21 veces más riesgo de infección en comparación con quienes tienen un peso adecuado (OR 2,21, IC 95% 1,05-4,63, $p < 0,03$). Con el resto de comorbilidades no se identificó asociación (Tabla 2).

Se observó durante el estudio que a mayor ocurrencia en las infecciones por SARS-CoV-2, hubo en las semanas posteriores más casos de SIMP, posiblemente debido a la naturaleza inmunológica y la presentación tardía de esta condición (Figura 1).

En niños con SIMP los signos y síntomas prevalentes fueron fiebre 92,3% (n: 36/39), estado de choque 64,1% (n: 25/39), exantema 51,3% (n: 20/39), vómito 41% (n: 16/39), dolor abdominal 38,5% (n: 15/39), odinofagia 38,5% (n: 15/39), conjuntivitis 35,9% (n: 14/39) y escalofríos 30,8% (n: 12/39). Tres de los pacientes con el síndrome no presentaron fiebre; sin embargo, a su ingreso mostraron estado de *shock* y el resto de criterios diagnósticos. Al comparar los pacientes con SIMP y aquellos que no presentan la condición, todos los síntomas referidos fueron significativamente más frecuentes. También se

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y comorbilidades en niños, en función de la presencia de infección por SARS-CoV-2

		Infección por SARS-CoV-2 ausente n: 313	Infección por SARS-CoV-2 presente n: 62	P*
Género masculino	% (n)	59,1 (185)	59,7 (37)	0,93
Edad	mediana años	3,63	4,3	0,64
Fiebre	% (n)	80,8 (253)	75,8 (47)	0,37
Disnea	% (n)	59,4 (186)	45,2 (28)	0,04
Irritabilidad	% (n)	57,2 (179)	30,6 (19)	< 0,001
Tos	% (n)	53,4 (167)	53,2 (33)	0,98
Polipnea	% (n)	48,6 (152)	32,3 (20)	0,02
Rinorrea	% (n)	27,8 (87)	35,5 (22)	0,22
Escalofríos	% (n)	15,0 (47)	16,1 (10)	0,82
Odinofagia	% (n)	21,1 (66)	19,4 (12)	0,76
Vómitos	% (n)	27,5 (86)	25,8 (16)	0,79
Diarrea	% (n)	20,1 (63)	25,8 (16)	0,32
Cianosis	% (n)	13,4 (42)	6,5 (4)	0,13
Dolor abdominal	% (n)	18,8 (59)	24,2 (15)	0,33
Conjuntivitis	% (n)	9,6 (30)	4,8 (3)	0,23
Exantema	% (n)	9,9 (31)	4,8 (3)	0,20
Estado de <i>shock</i>	% (n)	18,8 (59)	14,5 (9)	0,42
Contacto con familiar con IVRS/I	% (n)	14,4 (45)	29 (18)	0,005
Leucocitos séricos	mediana (miles/ μ l)	11,4	8,65	0,02
Linfocitos séricos	media (miles/ μ l)	2,0	2,2	0,44
Plaquetas	media (miles/ μ l)	255,55	225,30	0,08
Comorbilidades	% (n)	40,6 (127)	38,7 (24)	0,78
Neoplasias y enfermedades hematológicas**	% (n)	15,7 (49)	24,2 (15)	0,11
Neumopatías crónicas***	% (n)	10,2 (32)	4,8 (3)	0,18
Enfermedad renal crónica	% (n)	1,6 (5)	3,2 (2)	0,39
Epilepsia	% (n)	7,0 (22)	3,2 (2)	0,26
Diabetes mellitus tipo I/II	% (n)	1,9 (6)	1,6 (1)	0,87
Inmunodeficiencias****	% (n)	1,9 (6)	1,6 (1)	0,87
Cardiopatía congénita o adquirida	% (n)	4,8 (15)	6,5 (4)	0,59
Obesidad	% (n)	11,7 (35/299)	21,0 (13/62)	0,05
Muerte	% (n)	8,3 (26)	8,1 (5)	0,95

*En variables cualitativas la prueba de contraste de hipótesis fue χ^2 y en variables cuantitativas U de Mann Whitney. **Neoplasias y enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica aguda 43, leucemia mieloide aguda 8, linfoma de Hodgkin 4, tumores de sistema nervioso central 3, linfocitocitosis hemofagocítica 2, aplasia medular 2, osteosarcoma 1, linfoma no Hodgkin 1. ***Neumopatías crónicas: asma 23, sibilancias recurrentes del lactante 5, displasia broncopulmonar 5, fibrosis quística 2. ****Inmunodeficiencias primarias o secundarias: Lupus eritematoso sistémico en tratamiento con corticosteroides 3, infección por virus de la inmunodeficiencia humana 1, neutropenia congénita severa 1, inmunodeficiencia combinada severa post trasplante de precursores hematopoyéticos 1 e histoplasmosis crónica por defecto inmunológico no especificado 1.

Tabla 2. Análisis multivariado (regresión logística) de comorbilidades e infección por SARS-CoV-2 o síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico ajustado por la edad de los pacientes

	Infección por SARS-CoV-2		SIMP	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Neoplasias y enfermedades hematológicas	1,68 (0,83 - 3,4)	0,15	0,15 (0,03 - 0,68)	0,01
Neumopatías crónicas	0,52 (0,15 - 1,8)	0,31	0 (0)	0,99
Enfermedad renal crónica	1,59 (0,27 - 9,5))	0,61	4,62 (0,60 - 35,8)	0,14
Epilepsia	0,51 (0,11 - 2,3)	0,38	0,68 (0,15 - 3,11)	0,62
Diabetes mellitus tipo I/II	1,04 (0,11 - 9,4)	0,97	0 (0)	0,99
Inmunodeficiencias	0,88 (0,10 - 7,7)	0,91	0,66 (0,07 - 6,02)	0,72
Cardiopatía congénita o adquirida	1,65 (0,50 - 5,5)	0,41	0,29 (0,02 - 3,52)	0,33
Obesidad	2,21 (1,05 - 4,63)	0,03	0,62 (0,20 - 1,89)	0,40

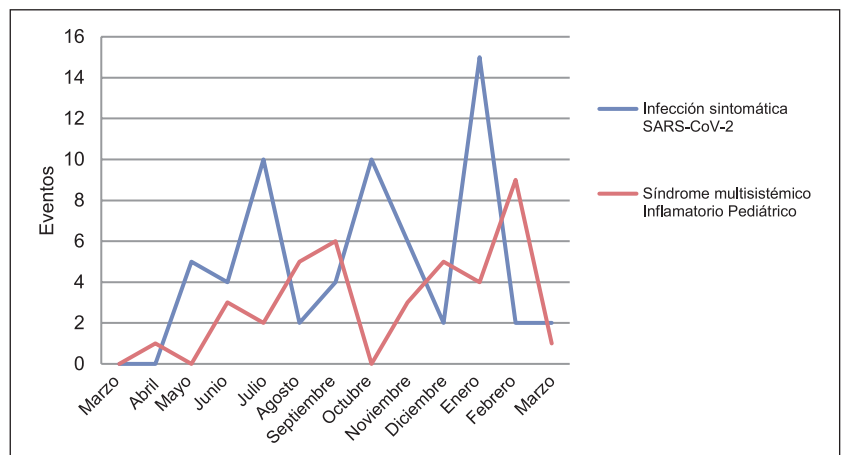
observó que los niños con SIMP mostraron menores recuentos séricos de linfocitos, plaquetas y albúmina y mayores niveles de dímero D, péptido natriurético cerebral, ferritina, procalcitonina y PCR. La mediana de edad de los pacientes con SIMP fue significativamente mayor que aquellos que no presentaron la condición (6,6 años vs. 3,6 años, p 0,03).

En relación a las comorbilidades, en pacientes con SIMP fue menos frecuente el diagnóstico de neoplasias y/o enfermedades hematológicas (5,1 vs. 18,5%, p 0,01). En ningún paciente se diagnosticó neumopatía crónica o diabetes mellitus (Tabla 3).

Mediante análisis multivariado se identificó que en pacientes con cáncer el riesgo de SIMP fue significativamente menor (OR 0,19, IC 95% 0,05 - 0,84, p 0,03) en comparación con los pacientes sin la condición. En el mismo análisis las neumopatías crónicas no mostraron asociación (Tabla 3).

En pacientes con SIMP el 97,4% (38/39) mostró datos de disfunción cardiológica: elevación de péptido natriurético cerebral y/o ultrasonograma cardíaco anormal (aneurismas o dilatación de arterias coronarias (n: 8), disfunción ventricular izquierda (n: 5), derrame pericárdico (n: 2), miopericarditis (n: 2) y miocardiopatía dilatada con disfunción ventricular sistólica (n: 1). El riesgo de muerte fue significativamente mayor (11/39 vs 20/336, p < 0,001), entre los pacientes con SIMP que en quienes no lo presentaron (Figura 2).

Actualmente, en el HCGJIM en los niños que cumplen criterios diagnósticos para SIMP se prescribe tratamiento con inmunoglobulina intravenosa con o sin corticosteroides; sin embargo, al inicio de la pandemia algunos pacientes no fueron identificados de forma oportuna y no recibieron intervención alguna. Al comparar la mortalidad de niños con SIMP en función de haber recibido inmunoglobulina intravenosa (con tratamiento

**Figura 1.** Frecuencia de infección sintomática y síndrome inflamatorio multisistémico durante el período de estudio.

33 vs. sin tratamiento 6) observamos una disminución significativa en el riesgo de muerte (87%) (OR 0,13, IC 95% 0,02-0,89).

Discusión

Si bien la frecuencia y gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en niños es menor que en los adultos, es importante reconocer y diferenciar las manifestaciones atribuibles a la infección y al SIMP debido a las implicaciones sobre el tratamiento y el riesgo de muerte. En este estudio cuantificamos prevalencias para infección por SARS-CoV-2 y SIMP en niños de 16,5 y 10,4%, respectivamente.

Frenkel y cols.¹⁶, proponen que la patogenia de la

Tabla 3. Características demográficas, clínicas y comorbilidades en niños, en función de la presencia de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico

		SMIP ausente n 336	SMIP presente n 39	p*
Género masculino	% (n)	58,3 (196)	66,7 (26)	0,32
Edad	mediana años	3,61	6,69	0,03
Fiebre	% (n)	78,6 (264)	92,3 (36)	0,04
Disnea	% (n)	57,1 (192)	56,4 (22)	0,93
Irritabilidad	% (n)	53,0 (178)	51,3 (20)	0,84
Tos	% (n)	54,8 (184)	41,0 (16)	0,10
Polipnea	% (n)	45,2 (152)	51,3 (20)	0,47
Rinorrea	% (n)	30,1 (101)	20,5 (8)	0,21
Escalofríos	% (n)	13,4 (45)	30,8 (12)	0,004
Odinofagia	% (n)	18,8 (63)	38,5 (15)	0,004
Vómitos	% (n)	25,6 (86)	41,0 (16)	0,04
Diarrea	% (n)	19,9 (67)	30,8 (12)	0,12
Dolor torácico	% (n)	8,6 (29)	10,3 (4)	0,73
Dolor abdominal	% (n)	17,6 (59)	38,5 (15)	0,002
Conjuntivitis	% (n)	5,7 (19)	35,9 (14)	< 0,001
Exantema	% (n)	4,2 (14)	51,3 (20)	< 0,001
Estado de <i>shock</i>	% (n)	12,8 (43)	64,1 (25)	< 0,001
Contacto con familiar con IVS/I	% (n)	17,0 (57)	15,4 (6)	0,80
Leucocitos séricos	mediana (miles/ μ l)	10,51	12,53	0,06
Linfocitos séricos	mediana (miles/ μ l)	2,19	1,30	0,005
Plaquetas	mediana (miles/ μ l)	257,50	125,6	< 0,001
Deshidrogenasa láctica	mediana (U/l)	255,0	272,5	0,19
Dímero D	mediana (ng/ml)	417,0	2.752,5	< 0,001
Ferritina	mediana (ng/ml)	106,7	917,7	0,001
Péptido natriurético cerebral	mediana (ng/ml)	275,0	12.288,0	< 0,001
Procalcitonina	mediana (ng/ml)	0,41	8,50	< 0,001
Proteína C reactiva	mediana (mg/l)	17,25	200,3	< 0,001
Albumina sérica	mediana (g/dl)	3,3	2,3	< 0,001
Comorbilidades	% (n)	42,6 (143)	20,5 (8)	0,008
Neoplasias y enfermedades hematológicas**	% (n)	18,5 (62)	5,1 (2)	0,01
Neumopatías crónicas***	% (n)	10,4 (35)	0 (0)	0,03
Enfermedad renal crónica	% (n)	1,5 (5)	5,1 (2)	0,11
Epilepsia	% (n)	6,3 (21)	7,7 (3)	0,73
Diabetes mellitus tipo I/II	% (n)	2,1 (7)	0 (0)	0,4
Inmunodeficiencias****	% (n)	1,8 (6)	2,6 (1)	0,73
Cardiopatía congénita o adquirida	% (n)	5,4 (18)	2,6 (1)	0,45
Obesidad	% (n)	13,3 (43/324)	13,5 (5/37)	0,97
Muerte	% (n)	6,0 (20)	28,2 (11)	< 0,001

*En variables cualitativas la prueba de contraste de hipótesis fue χ^2 y en variables cuantitativas U de Mann Whitney. **Neoplasias y enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica aguda 43, leucemia mieloide aguda 8, linfoma de Hodgkin 4, tumores de sistema nervioso central 3, linfocitosis hemofagocítica 2, aplasia medular 2, osteosarcoma 1, linfoma no Hodgkin 1. ***Neumopatías crónicas: asma 23, sibilancias recurrentes del lactante 5, displasia broncopulmonar 5, fibrosis quística 2. ****Inmunodeficiencias primarias o secundarias: Lupus eritematoso sistémico en tratamiento con corticosteroides 3, infección por virus de la inmunodeficiencia humana 1, neutropenia congénita severa 1, inmunodeficiencia combinada severa post trasplante de precursores hematopoyéticos 1 e histoplasmosis crónica por defecto inmunológico no especificado 1.

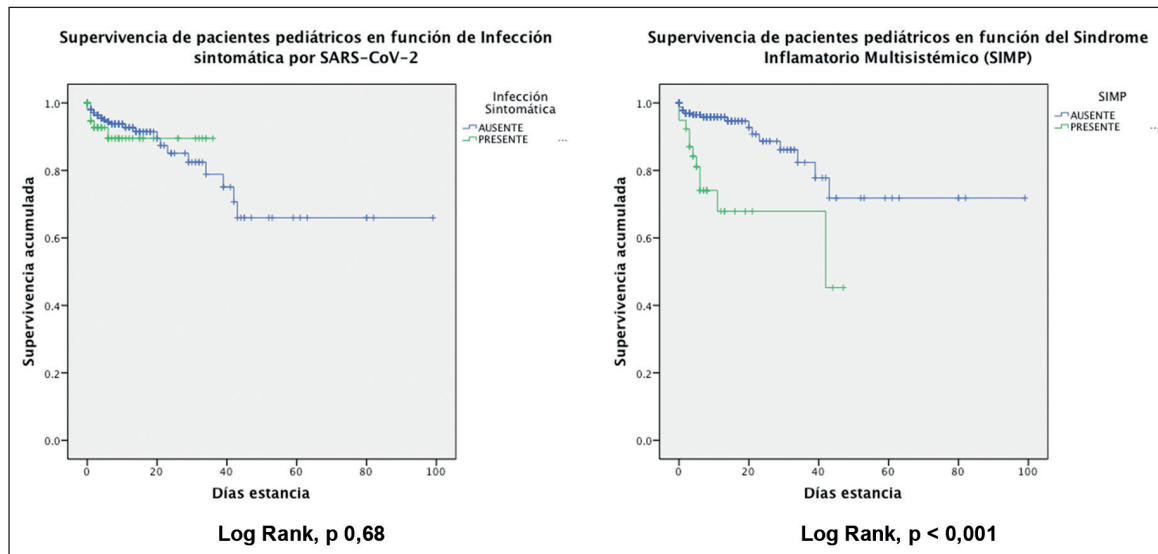


Figura 2. Curvas de supervivencia de niños con infección por SARS-CoV-2 y síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.

infección por SARS-CoV-2 en niños se presenta en dos fases, la primera desencadenada por la infección viral y la segunda por la respuesta inmunológica. Debido a que en muchos casos la primera fase cursa asintomática, la presentación clínica inicial puede ser un estado grave asociado a inflamación multisistémica.

De manera similar a lo descrito por diferentes autores, en nuestro estudio observamos que los síntomas que distinguen al SIMP de otros padecimientos son la fiebre persistente, dolor abdominal, conjuntivitis no supurativa, cambios en la cavidad oral, exantema^{3,4,17}, y las pruebas de laboratorio anormales que incluyen leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, elevación de reactantes de fase aguda, hipoalbuminemia, elevación de la creatininemia y alteraciones en la coagulación^{18,19}, Kaushik A y cols., también describieron que otras anomalías frecuentes son el aumento de la troponina y péptido natriurético cerebral séricos¹².

En pacientes del HCGJIM, la mediana de edad de los pacientes con SIMP fue de 6,6 años, significativamente mayor a quienes no presentaron esta entidad, y también mayor que los niños con infección activa por el virus. Estos resultados son parecidos a lo descrito por otros autores quienes reportaron que los niños con SIMP habitualmente son de edad escolar o mayores^{4,17}.

En nuestro estudio identificamos que 38,7% de los niños con infección activa por el nuevo coronavirus presentaron alguna comorbilidad, las más comunes fueron neoplasias o enfermedades hematológicas (24,2%) y obesidad (21%), mientras que en pacientes con SIMP, menos de 21% presentó comorbilidad y las más frecuentes fueron obesidad (13,5%) y epilepsia (7,7%). Es probable que las implicaciones de las comorbilidades o los tratamientos

inmunosupresores que reciben tengan alcances sobre el sistema inmunológico y favorezcan estas diferencias.

Minotti y cols.²⁰, describieron que niños y adultos con estados de inmunosupresión han presentado un curso favorable en la infección por SARS-CoV-2 posiblemente debido a la débil respuesta inmunológica.

En forma similar a lo observado en pacientes del HCGJIM, Reiff y cols.²¹, describieron que en niños con SIMP fue menos frecuente la presencia de comorbilidades en comparación con aquellos que presentaron neumonía por SARS-CoV-2 (10% vs 94%).

Diorio y cols.²², compararon niños con SIMP y quienes presentaron infección sintomática, observando que los valores séricos de interleucina-10 y factor de necrosis tumoral alfa fueron significativamente mayores en los primeros, notaron que en éstos no se presentaron comorbilidades, mientras que en las infecciones sintomáticas las comorbilidades fueron similares a las de adultos. Los autores proponen que estos escenarios clínicos son consecuencia de mecanismos fisiopatológicos diferentes.

Tsankov y cols.²³, también describieron que los niños con obesidad presentan mayor riesgo de infección grave por SARS-CoV-2 (RR 2,87, IC 95% 1,16-7,07) y no identificaron asociación con cáncer. En pacientes obesos, la respuesta inmunológica durante la infección viral, posiblemente es diferente ya que éstos habitualmente presentan mayores concentraciones de citocinas inflamatorias como interleucina 6 o PCR y mayor actividad de macrófagos.

De acuerdo a los resultados de este estudio, concluimos que, en los niños con infección sintomática por SARS-CoV-2, las manifestaciones más frecuentes son fiebre, tos y disnea. Uno de cada tres pacientes que requieren hospitalización por la infección presentan alguna comor-

bilidad; y en pacientes con obesidad el riesgo de presentar la infección es 1,2 veces mayor que en aquellos con peso adecuado.

En pacientes con SIMP los síntomas prevalentes son fiebre, estado de *shock*, disnea y exantema. Uno de cada cinco pacientes con SIMP presenta alguna comorbilidad. Los niños con neoplasias o enfermedades hematológicas presentaron menor probabilidad de

desarrollar SIMP, posiblemente asociado con su estado de inmunosupresión.

Limitaciones de este estudio son el haberse circunscrito a una muestra hospitalaria y el escaso número de pacientes para el análisis de subgrupos que entorpece identificar los factores con fuerza de asociación menor. Además de que un diseño transversal no permite identificar relaciones temporales entre las variables.

Referencias bibliográficas

- 1.- Mustaa N M, A Selim L. Characterisation of COVID-19 pandemic in paediatric age group: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol.* 2020; 128: 104395. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104395.
- 2.- Heidemann S M, Tilford B, Bauerfeld C, Martin A, Garcia R U, Yagiela L, et al. Three cases of pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 due to SARS-CoV-2. *Am J Case Rep.* 2020; 21: e925779. doi: 10.12659/AJCR.925779.
- 3.- Yamamoto L, Santos E H D, Pinto L S, Rocha M C, Kanunfre K A, Vallada M G, et al. SARS-CoV-2 infections with emphasis on pediatric patients: a narrative review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020; 62: e65. doi: 10.1590/S1678-9946202062065.
- 4.- Santos B S D, Santos F S D, Ribeiro E R. Clinical-epidemiological relation between SARS-CoV-2 and Kawasaki disease: an integrative literature. *Rev Paul Pediatr.* 2021; 39: e2020217. doi: 10.1590/1984-0462/2021/39/2020217.
- 5.- Yilmaz O, Gochicoa-Rangel L, Blau H, Epauud R, Lands L C, Lombardi E, et al. Brief report: International perspectives on the pediatric COVID-19 experience. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55 (7): 1598-600. doi: 10.1002/ppul.24800.
- 6.- García-Salido A, Leoz-Gordillo I, Martínez de Azagra-Garde A, Nieto-Moro M, Iglesias-Bouzas M I, García-Teresa M Á, et al. Children in critical care due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: experience in a Spanish hospital. *Pediatr Crit Care Med.* 2020 Aug; 21 (8): e576-e580. doi: 10.1097/PCC.0000000000002475.
- 7.- Assaker R, Colas A E, Julien-Marsollier F, Bruneau B, Marsac L, Greff B, et al. Presenting symptoms of COVID-19 in children: a meta-analysis of published studies. *Br J Anaesth.* 2020; 125 (3): e330-e332. doi: 10.1016/j.bja.2020.05.026.
- 8.- Ludvigsson J F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020; 109 (6): 1088-95. doi: 10.1111/apa.15270. Epub 2020 Apr 14.
- 9.- Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari M E, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020; 179 (7): 1029-46. doi: 10.1007/s00431-020-03684-7.
- 10.- Ma X, Liu S, Chen L, Zhuang L, Zhang J, Xin Y. The clinical characteristics of pediatric inpatients with SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis and systematic review. *J Med Virol.* 2021; 93 (1): 234-40. doi: 10.1002/jmv.26208.
- 11.- Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev.* 2020; S1526-0542 (20) 30117-2. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001.
- 12.- 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. doi: 10.1097/INF.0000000000002888.
- 13.- Booth A, Reed A B, Ponzo S, Yassae A, Aral M, Plans D, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Mar 4; 16 (3): e0247461. doi: 10.1371/journal.pone.0247461.
- 14.- Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos "Dr. Manuel Martínez Báez", Lineamientos para la vigilancia por laboratorio de la influenza y otros virus respiratorios, mayo 2017 (Documento en línea). Referido en mayo de 2020; (159 páginas en pantalla). Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/487580/LVL_Influenza_y_otros_virus_4T.pdf
- 15.- Organización Mundial de la Salud, Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19, Informe Científico, mayo 2020 (Documento en línea). Referido en mayo de 2020; (3 páginas en pantalla). Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332191/>
- WHO2019nCoVSci_BriefMultisystem_Syndrome_Children2020.1spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- 16.- Frenkel L D, Gómez F, Bellanti J A. COVID-19 in children: pathogenesis and current status. *Allergy Asthma Proc.* 2021; 42 (1): 8-15. doi: 10.2500/aap.2021.42.200104.
- 17.- Lee P Y, Day-Lewis M, Henderson L A, Friedman K G, Lo J, Roberts J E, 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. doi: 10.1172/JCI141113.
- 18.- Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55 (10): 2565-75. doi: 10.1002/ppul.24991. Epub 2020 Aug 4.
- 19.- Mamishi S, Movahedi Z, Mohammadi M, Ziace V, Khodabandeh M, Abdolsalehi M R, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e196. doi: 10.1017/S095026882000196X.
- 20.- Minotti C, Tirelli F, Barbieri E, Giaquinto C, Donà D. How is immunosuppressive status affecting children and adults in SARS-CoV-2 infection? A systematic review. *J Infect.* 2020; 81 (1): e61-e66. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.026.
- 21.- Reiff D D, Mannion M L, Samuy N, Scalici P, Cron R Q. Distinguishing active pediatric COVID-19 pneumonia from MIS-C. *Pediatr Rheumatol. Online J.* 2021; 19 (1): 21. doi: 10.1186/s12969-021-00508-2.
- 22.- Diorio C, Henrickson S E, Vella L A, McNeerney K O, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest.* 2020; 130 (11): 5967-75. doi: 10.1172/JCI140970.
- 23.- Tsankov B K, Allaire J M, Irvine M A, Lopez A A, Sauvé L J, Vallance B A, et al. Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021; 103: 246-56. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.163.