

Pancreatitis aguda en pediatría como complicación de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19: un caso clínico

Acute pancreatitis in pediatrics as a complication of multi-systemic inflammatory syndrome associated with COVID-19: A case report

Dr. Diego Carletti^a, Dra. Daniela Porte^a, Dr. Sebastián Masnicoff^b, Dra. Flavia Colombo^b y Dra. Mariana Romano^b

RESUMEN

En abril de 2020, en informes provenientes del Reino Unido se notificó una presentación en niños similar a la enfermedad de Kawasaki incompleta o al síndrome de choque tóxico asociados con la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19). Desde entonces, ha habido informes de niños afectados de manera similar en otras partes del mundo. En la actualidad, la afección se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños (SIM-C). Por otra parte, se notificaron casos de pancreatitis aguda, en su mayoría en pacientes adultos, en el contexto de la infección aguda por el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-COV-2), causada por efectos citopáticos directos o respuestas celulares indirectas sistémicas inflamatorias e inmunomediadas. Sin embargo, son escasas las notificaciones en las que se describe el cuadro de pancreatitis aguda durante el SIM-C. Se describe aquí la presentación clínica, el tratamiento y la evolución de una paciente de 9 años que presentó un cuadro de pancreatitis aguda en el contexto del SIM-C.

Palabras clave: pancreatitis, infecciones por coronavirus, pediatría.

ABSTRACT

In April 2020, UK studies informed a condition in children similar to incomplete Kawasaki disease or toxic shock syndrome. From that time onwards, papers on children suffering from similar conditions have been published in different parts of the world. Today the disease is named multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with Covid-19.

Acute pancreatitis was reported mainly in adult patients with acute SARS-COV-2 infection developing direct cytopathic effect or immune-mediated and systemic inflammatory indirect cellular responses. However, there are only a few studies, which describe the acute pancreatitis case during MIS-C period. The present article describes the clinical presentation, therapy and evolution of a 9 years-old female patient developing an acute pancreatitis case suffering from MIS-C.

Key words: pancreatitis, coronavirus infections, pediatrics.

a. Servicio de Clínica Pediátrica.

b. Servicio de Clínica Pediátrica.

Hospital Municipal de Agudos Dr. Leónidas Lucero, Bahía Blanca, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Diego Carletti: diego-carletti@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 19-1-2021

Aceptado: 15-4-2021

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e554>

Cómo citar: Carletti D, Porte D, Masnicoff S, Colombo F, Romano M. Pancreatitis aguda en pediatría como complicación de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19: un caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(5):e554-e558.

INTRODUCCIÓN

En abril de 2020, en informes provenientes del Reino Unido, se notificó una presentación en niños similar a la enfermedad de Kawasaki incompleta (EK) o al síndrome de choque tóxico, con comienzo de 4 a 6 semanas posteriores a la infección por SARS-COV-2.¹ Los informes de niños afectados de manera similar en otras partes del mundo fueron en aumento, hasta que se decidió denominar al cuadro como síndrome inflamatorio multisistémico post-COVID en niños (SIM-C).

La mayoría de los pacientes se presentan con fiebre de tres a cinco días, y los síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos, diarrea) son frecuentes.² Puede haber afectación multiorgánica, con alteración de las enzimas hepáticas y cardíacas, alteración del coagulograma y aumento de los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), eritrosedimentación (ERS), dímero D y ferritina, pero no se describió compromiso pancreático en un comienzo.³ Se describe una paciente que presentó un cuadro de pancreatitis aguda en el contexto del síndrome inflamatorio multisistémico post-COVID-19.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 9 años y 11 meses de edad, con antecedentes de obesidad, que es llevada a la consulta por presentar 5 días de fiebre (con un máximo de 38,5 °C) con escasa respuesta a antitérmicos, astenia, tos y dolor abdominal. A las 48 horas, aparece un exantema

maculopapular en miembros inferiores y tronco, diarrea e inyección conjuntival. Como antecedente epidemiológico, presentaba familiares con infección por el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) un mes previo al inicio de los síntomas.

Al ingreso se constatan los signos vitales temperatura axilar de 36,6 °C, frecuencia cardíaca de 116 latidos por minuto, tensión arterial de 80/50 mmHg, frecuencia respiratoria de 19 respiraciones por minuto y saturación de oxígeno del 99 %. Se registró una talla de 140 cm y peso de 59 kg, con un índice de masa corporal de 30,1. Se observaron signos de deshidratación leve, mucosas semihúmedas, labios agrietados, lengua saburral e inyección conjuntival. El abdomen presentaba dolor difuso a la palpación profunda y se encontraron pequeñas máculas hipercrómicas en miembros inferiores. Se solicitaron estudios de laboratorio: hematocrito 36 %, hemoglobina 12,4 mg/dl, recuento plaquetario 136 000/mm³, recuento

leucocitario 23 100/mm³ (90 % neutrófilos, 3 % eosinófilos, 6 % leucocitos y 1 % monocitos), ERS 75 mm en la primera hora, PCR 395 mg/L, glucemia 81 mg/dL, urea 118 mg/dL, creatinina 1,39 mg/dL, troponina T 79 ng/L, Na 128 mEq/L, K 3,2 mEq/L, Cl 90 mEq/L, estado ácido-base: pH 7,42, bicarbonato 19,5 mmmol/L, EB -4,2, ferritina > 2000 mg/L, amilasa 174 U/L, lipasa 1575 U/L, fibrinógeno 682 ng/dL, dímero D 3650 ng/mL.

El electrocardiograma mostró elevación del ST en DIII y AVF. El ecocardiograma evidenció un leve aumento de refringencia del pericardio en la cara posterior diafragmática, compatible con pericarditis leve. La radiografía de tórax y la ecografía abdominal no mostraron alteraciones. Al ingreso, se realizó una expansión de volumen con solución fisiológica (500 mL), se tomaron muestras para dos hemocultivos y se indicó tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona en dosis de 1 g cada 12 horas por vía intravenosa (IV). Continuó con balance hídrico estricto por presentar insuficiencia renal aguda de origen

FIGURA 1. Definición de caso confirmado de síndrome inflamatorio multisistémico posCOVID-19 en pediatría del Ministerio de Salud de la Nación Argentina

Definición de caso adaptada de la Organización Mundial de la Salud

Niños y adolescentes de 0 a 18 años con fiebre mayor a 3 días:

Y dos de los siguientes:

- A. Erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies).
- B. Hipotensión o *shock*.
- C. Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos ecográficos o elevación de troponina/NT-proBNP).
- D. Evidencia de coagulopatía (elevación de PT, PTT, dímero D).
- E. Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).

Y

Marcadores elevados de inflamación, como eritrosedimentación, proteína C reactiva o procalcitonina.

Y

Ninguna otra causa evidente de inflamación (incluidos la sepsis bacteriana y síndromes de *shock* estafilocócicos o estreptocócicos).

prerrenal y pancreatitis, con disminución de los valores de urea y creatinina luego del aporte de volumen. Se solicitó un hisopado nasofaríngeo para PCR para SARS-CoV-2, con resultado negativo, y anticuerpos totales (IgM e IgG) para COVID-19 positivos (98 UI/L y 65 UI/L). Con base en los criterios del Ministerio de Salud de la Nación adaptados de la Organización Mundial de la Salud¹⁰ (edad, fiebre de más de 3 días, erupción cutánea, conjuntivitis no purulenta, signos de inflamación mucocutánea, diarrea y dolor abdominal, pericarditis, elevación de reactantes de fase aguda, dímero D, anticuerpos anti-SARS-CoV-2 positivos) se interpreta el cuadro como un SIM-C (Figura 1).

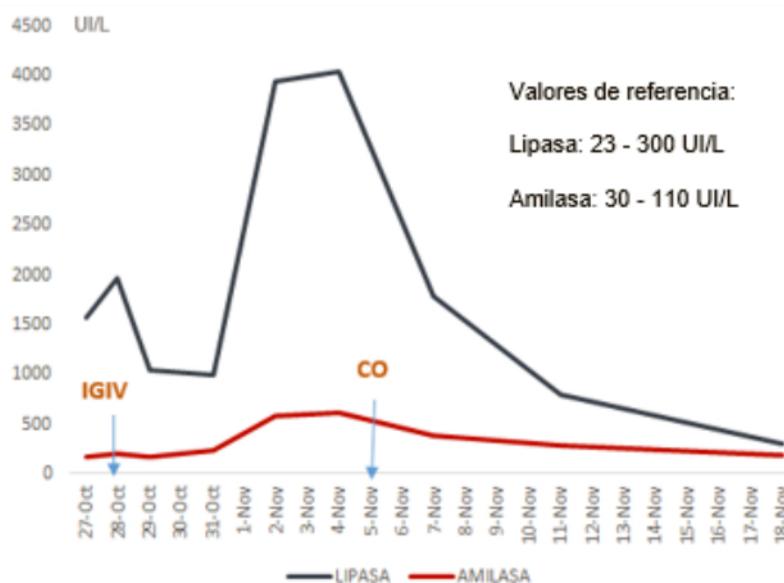
A las 36 horas de internación continuó en regular estado general, febril, con 3 registros diarios de 38 °C a 39 °C y deposiciones diarreas. Se decidió comenzar tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV), única dosis de 1,3 g/kg/día, y ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis de 50 mg/kg/día por cumplir criterios de enfermedad de Kawasaki incompleta. A las 48 horas, se suspendió antibioticoterapia por hemocultivos negativos. Presentó buena respuesta clínica al tratamiento, con desaparición de la fiebre, mejora de cuadro gastrointestinal y disminución de los marcadores inflamatorios). A las 72 horas se disminuyó la dosis de AAS a dosis antiagregante, de 100 mg/día.

Al cuarto día de internación presentó alteración del coagulograma (consumo de protrombina –CP– 44 %, razón internacional normalizada –RIN– 1,84, tiempo de protrombina 20 seg). Se indica la administración de vitamina K por vía intramuscular en dosis de 10 mg/día por 3 días, con posterior normalización de los valores. Si bien presentó una mejora de los síntomas (sin fiebre y con disminución del dolor abdominal) y de los valores de reactantes de fase aguda e inflamatorios, las enzimas pancreáticas continuaron en ascenso, sin asociar nuevas manifestaciones (Figura 2). Se realizó una tomografía de abdomen, en la que se observó un aumento difuso del tamaño del páncreas, sin lesiones focales ni cambios en la grasa peripancreática, ni evidencia de compromiso trombótico. La colangiopancreatografía por resonancia magnética no mostró compromiso anatómico.

Las serologías para virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, hepatitis A, B y C, inmunodeficiencia humana, parvovirus B 19 y *Mycoplasma pneumoniae* fueron negativas.

Luego de descartar otras posibles causas de pancreatitis aguda, se asumió como una complicación inflamatoria del SIM-C. Al noveno día de internación, se indicó meprednisona en dosis de 1 mg/kg/día (60 mg totales) por vía oral, observando mejoría de los valores de enzimas

FIGURA 2. Evolución de los valores de lipasa y amilasa



IGIV: tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa; CO: tratamiento con glucocorticoides vía oral.

pancreáticas y parámetros de inflamación (Tabla 1). Se mantuvo la dosis de 60 mg/día de meprednisona por 10 días, con descenso gradual (20 % cada 72 horas).

Se otorgó el alta hospitalaria luego de 11 días de internación con seguimiento ambulatorio por los servicios de pediatría, cardiología, gastroenterología y endocrinología, observando en los controles posteriores normalización de los valores de las enzimas pancreáticas y marcadores de inflamación (Cuadro 1). Se suspendió tratamiento antiagregante con control cardiológico y ecocardiograma normal a las 8 semanas.

DISCUSIÓN

Se describe el caso de una paciente con una forma inusual de presentación dentro del síndrome inflamatorio multisistémico post-COVID en pediatría. Las notificaciones de pancreatitis aguda en niños con SIM-C son escasas, a diferencia de lo que ocurre en adultos donde, en el contexto de infección aguda por SARS-CoV-2, se han informado más casos de pancreatitis.⁴ Según un estudio de cohorte retrospectivo que analizó a 11 883 pacientes hospitalizados con COVID-19 de 12 hospitales de Estados Unidos, hubo 32 casos de pancreatitis aguda, el 69 % de ellos idiopáticos, lo que mostró una prevalencia puntual del 0,27 %.⁵ Si bien aún no está del todo dilucidado la forma en que se produce el daño, la lesión pancreática podría ser

causada por diferentes mecanismos: en forma directa por la invasión viral, por anomalías enzimáticas en el contexto de una enfermedad grave sin una lesión pancreática sustancial, por lesiones microvasculares y trombosis, como consecuencia del COVID-19, asociadas a shock e hipoperfusión gastrointestinal y, en los SIM-C, por la respuesta inflamatoria sistémica, evidenciada por el aumento de biomarcadores como la proteína C reactiva, procalcitonina e interleucina 6.⁶⁻⁸ En la paciente presentada se consideró, como causa más probable de pancreatitis aguda, la respuesta inflamatoria post-COVID-19, evidenciada por niveles elevados de reactantes de fase aguda, el tiempo de exposición al virus, el resto de la etiología negativa y la evolución posterior favorable con el abordaje terapéutico.⁹

Aunque al recibir tratamiento con inmunoglobulinas se evidenció mejoría clínica y de los parámetros inflamatorios, las enzimas pancreáticas continuaron en aumento. Esto, sumado al dolor abdominal y al aumento del tamaño del páncreas en tomografía, se interpretó el cuadro como pancreatitis aguda.¹⁰

En cuanto al tratamiento, la IGIV está recomendada para todos los pacientes que cumplan los criterios de enfermedad de Kawasaki completa o incompleta.¹¹ En una notificación de caso de pancreatitis asociada a SIM-C, se administraron dos dosis de inmunoglobulina, con una respuesta favorable.¹²

Tabla 1. Evolución del laboratorio del paciente y el tratamiento instaurado

Días desde el ingreso hospitalario	0	1	2	4	6	8	11	22	29
	Previo al tratamiento con IGIV y AAS		Luego del tratamiento con IGIV y AAS				Luego del tratamiento con corticoides		
GB/linfocitos (uL)	23 120/ 1387	19 170/ 1534	15 840	13 730/ 4120	14 730/ 3680	10 020/ 4400	10 990/ 2530	11 909/ 4330	11 210/ 5380
PCR (mg/L)	395,1	323,7	-	37,5	17,6	7,7	< 5	< 5	6,4
ERS (mm en la 1ª hora)	75	60	-	60	45	45	45	5	
Ferritina (ng/mL)	> 2000	> 2000	-	704	635	-	-	247	
Troponina T (ng/mL)	79	17,5	-	5,5	-	-	-	-	
Dímero D (ng/ml)	3650	2000	-	-	1940	1210	-	-	280
Amilasa (UI/L)	174	202	164	238	577	610	384	189	102
Lipasa (UI/L)	1575	1 974	1 051	997	3947	4041	1786	310	185

IGIV: inmunoglobulina intravenosa, AAS: ácido acetilsalicílico, GB: glóbulos blancos, PCR: proteína C reactiva, ERS: eritrosedimentación.

El uso de esteroides, más a menudo metilprednisolona, para el tratamiento del SIM-C se ha informado con frecuencia en la literatura, con un rango de 49-73 %.¹³ La justificación del uso de los esteroides son sus propiedades antiinflamatorias y su uso frecuente tanto en EK como en otros trastornos inflamatorios.¹⁴ Si bien el SIM-C suele presentarse con mayor frecuencia en niños mayores y adolescentes, a diferencia de la EK, más prevalente en lactantes y preescolares, un tercio de los pacientes con SIM-C cumplen los criterios de Kawasaki, lo que dificulta su diagnóstico certero.^{12,14} Dentro de las manifestaciones clínicas del SIM-C se destacan las gastrointestinales y la disfunción miocárdica y los niveles elevados de reactantes de fase aguda, como en el caso presentado.

El Colegio Estadounidense de Reumatología recomienda, con grado de recomendación fuerte a moderada, el uso de corticoides en casos refractarios a la inmunoglobulina, en casos graves (en forma de pulsos) y como primera línea en todos los casos.¹³ La paciente tuvo una respuesta parcial a la administración de inmunoglobulina, ya que se evidenció mejora clínica y de parámetros de laboratorio, pero el cuadro de pancreatitis continuó desmejorando. Tras descartar otras posibles causas de esta afectación, se asume la pancreatitis aguda como complicación del SIM-C y se decide comenzar tratamiento con corticoides a 1 mg/kg y evaluar su duración según la evolución. La respuesta fue muy favorable, ya que las enzimas pancreáticas comenzaron su descenso a las 48 horas de haber comenzado la terapia y tuvieron una tendencia decreciente hasta llegar a valores normales. ■

REFERENCIAS

- Pediatric Intensive Care Society. PICS Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multisystem inflammatory disease. Londres, 27 de abril 2020. [Acceso: 15 de abril de 2021]. Disponible en: <https://picsociety.uk/news/pics-statement-regarding-novel-presentation-of-multi-system-inflammatory-disease/>
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020; 383(4):334-46.
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(32):1074-80.
- Alves AM, Yvamoto EY, Marzinotto M, Teixeira A, et al. SARS-CoV-2 leading to acute pancreatitis: an unusual presentation. *Braz J Infect Dis*. 2020; 24(6):561-4.
- Gonzalo-Voltas A, Fernández-Pérez-Torres CU, Baena-Díez JM. Pancreatitis aguda en paciente con infección por COVID-19. *Med Clin (Barc)*. 2020; 155(4):183-4.
- Inamdar S, Benias PC, Liu Y, Sejpal DV, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 presenting as acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020; 159(6):2226-8.e2.
- Kabeerdoss J, Paliana RK, Karkhele R, Kumar TS, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021; 41(1):19-32.
- Juhász MF, Ocskay K, Kiss S, Hegyi P, et al. Insufficient etiological workup of COVID-19-associated acute pancreatitis: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(40):6270-8.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 395(10223):507-13.
- Argentina. Ministerio de Salud. Manejo inicial del síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes relacionados temporalmente al COVID-19 (SIM-C): recomendaciones. 31 de agosto 2020. [Acceso: 15 de abril de 2021]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-09/covid19-manejo-inicial-del-sindrome-inflamatorio-multisistemico-en-ninos-y-adolescentes-relacionados-temporalmente-al-covid19-sim-c.pdf>
- García Burriel JJ, Vilar Escrigas P. Pancreatitis en el niño. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP*. 2010:135-42. [Acceso: 15 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/pancreatitis.pdf>
- Stevens J, Brownell JN, Freeman AJ, Bashaw H. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children presenting as acute pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020; 71(5):669-71.
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, 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 Rheumatol*. 2020; 72(11):1791-1805.
- Elias DM, McCrindle BW, Larios G, Choueiter NF, et al. Management of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a survey from the international Kawasaki disease registry. *CJC Open*. 2020; 2(6):632-40.