



Inmunización con vacunas ARN mensajero contra la COVID-19 en pacientes adolescentes con antecedente de síndrome inflamatorio multisistémico: serie de casos

Tamara Curtti^a, Jorge Agrimbau Vázquez^b, Silvana Yori^a, Ana Kantarovsky^c, José Torolla^b, Marisa Di Santo^d, Erica Hammermüller^b, Luis Urrutia^e, Adriana Parra^f

RESUMEN

Los niños cursan mayormente la infección por el virus SARS-CoV-2 en forma leve. Sin embargo, de forma muy infrecuente algunos pueden desarrollar una patología con marcada gravedad denominada síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado temporalmente con COVID-19 (SIM-C). Dado su reciente surgimiento, aún hay aspectos de su fisiopatología que se desconocen. La posibilidad de recidiva en caso de reinfección o ante la vacunación contra SARS-CoV-2 son nuevos interrogantes a los que nos enfrentamos.

Reportamos una serie de casos de 4 pacientes adolescentes que cursaron SIM-C y meses después han sido vacunados contra SARS-CoV-2 con plataformas ARN mensajero (ARNm) sin presentar recurrencia de la enfermedad ni efectos adversos cardiológicos.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; enfermedad inflamatoria multisistémica pediátrica relacionada con COVID-19; vacunas contra la COVID-19; vacunas de ARNm.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02757>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02757.eng>

Cómo citar: Curtti T, Agrimbau Vázquez J, Yori S, Kantarovsky A, et al. Inmunización con vacunas ARN mensajero contra la COVID-19 en pacientes adolescentes con antecedente de síndrome inflamatorio multisistémico: serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202757.

^a Fundación Garrahan, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^b Área Ambulatoria, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^c Servicio de Pediatría, Hospital del Niño Jesús de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Argentina.

^d Servicio de Cardiología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^e Coordinación General de Guardias, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ^f Servicio de Epidemiología e Infectología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para Tamara Curtti: tamaracurtti@gmail.com

Financiamiento: la Dra. Tamara Curtti fue becada por la Fundación Garrahan para la realización del protocolo de investigación "PIMS Post Covid-19".

La Dra. Silvana Cecilia Yori fue becada por la Fundación Garrahan para la realización del protocolo de investigación "Síndromes inflamatorios multisistémicos asociados temporalmente al SARS-CoV-2 en pacientes de un hospital pediátrico de alta complejidad en Argentina".

Los Dres. Jorge Agrimbau Vázquez y Luis Urrutia fueron los directores de las becas de investigación de Tamara Curtti y Silvana Cecilia Yori, por las que no recibieron ninguna erogación.

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Recibido: 29-6-2022

Aceptado: 18-7-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. Reconocimiento — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial — esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

La pandemia por SARS-CoV-2 constituyó un nuevo desafío diagnóstico y terapéutico para los pediatras, debido a la emergencia de una nueva entidad llamada síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes relacionado temporalmente con COVID-19 (SIM-C). Si bien su incidencia es baja (se estima 1/100 000 en menores de 21 años),¹ debe ser considerada por su potencial gravedad, con riesgo de miocarditis, disfunción miocárdica y afectación de las arterias coronarias.

El cuadro clínico de SIM-C se presenta habitualmente entre 2 y 6 semanas luego de la infección por SARS-CoV-2, y se caracteriza clínicamente por fiebre persistente y síntomas inespecíficos que incluyen dolor abdominal, vómitos, cefalea y astenia. Se asocia de forma frecuente con inyección conjuntival y exantema cutáneo similar enfermedad de Kawasaki (EK). Una proporción de pacientes se encuentran gravemente afectados, con falla multiorgánica y *shock* que requiere inotrópicos.²

La fisiopatología del SIM-C no es del todo conocida; se postula una reacción inmunológica posviral.³ Estos pacientes cursan generalmente con linfopenia, pero con una respuesta muy aumentada de linfocitos T que lleva a la llamada "tormenta de citocinas". La respuesta de linfocitos B también juega un rol en cuanto se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos contra distintos tejidos: endotelial, cardíaco e intestinal.⁴ El daño endotelial juega un rol fundamental en la fisiopatología de la enfermedad. Se ha propuesto también un mecanismo adicional vinculado a la presencia de una proteína del SARS-CoV-2 con propiedades de superantígeno.⁵

Los niños que cursaron SIM-C pueden resultar expuestos nuevamente al virus, debido a la persistencia de la circulación viral a nivel comunitario y a la aparición de nuevas variantes. La vacunación contra el SARS-CoV-2 en estos niños implicaría la reexposición de su sistema inmune a antígenos virales relacionados con la fisiopatología de la enfermedad.

La baja incidencia del SIM-C y la falta de seguimiento de los pacientes luego de la vacunación conducen a una escasez de datos respecto a la tolerabilidad de las vacunas en estos niños. Hasta el momento no hay reportes de recidivas de SIM-C luego de la vacunación.⁶

De acuerdo a lineamientos del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC),

la inmunización en estos pacientes debiera indicarse teniendo en cuenta el beneficio que otorga en la reducción de enfermedad grave por SARS-CoV-2 así como también los riesgos, como la posibilidad de recurrencia de SIM-C y el riesgo de miocarditis. Se debe considerar la recuperación clínica luego del episodio agudo, la normalización de la función cardíaca, el tiempo transcurrido mayor a 90 días, la presencia de condiciones preexistentes del paciente y la terapia inmunomoduladora utilizada en el tratamiento del SIM-C.⁷

CASOS CLÍNICOS

Presentamos 4 casos clínicos de pacientes que han tenido SIM-C y posteriormente recibieron la vacunación con plataformas ARNm contra SARS-CoV-2: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) y mRNA-1273 (Moderna) sin evidencia de recidiva del síndrome inflamatorio. Se seleccionó una serie de casos debido a la baja incidencia del SIM-C.

Incluimos pacientes adolescentes que fueron atendidos en el Hospital Juan P. Garrahan y en el Hospital del Niño Jesús de Tucumán en el período de noviembre de 2020 a junio de 2021 con síndromes febriles inflamatorios que cumplieron con criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para SIM-C.⁸ Durante ese período, un total de 25 pacientes fueron ingresados con este diagnóstico en el Hospital Garrahan y 40 en el Hospital del Niño Jesús de Tucumán.

Durante el seguimiento ambulatorio, se sugirió la inmunización contra COVID-19. Los 4 casos aquí reportados fueron los primeros pacientes en ser inmunizados de acuerdo a la evaluación de riesgos y beneficios en cada caso.

Las vacunas mRNA-1273 y BNT162b2 fueron las disponibles y autorizadas por el Ministerio de Salud de la Nación para ser aplicadas a mayores de 12 años al momento del tratamiento.

Se evaluó puntualmente la reactividad de la vacuna y la presencia de signos de inflamación sistémica. Se realizó seguimiento individualizado de acuerdo a los lineamientos de cada hospital, con control presencial al mes de la vacunación. Los pacientes contaban con disponibilidad de contacto telefónico ante cualquier eventualidad. Se realizó a cada paciente una encuesta electrónica retrospectiva escrita que incluyó los principales síntomas reportados por el CDC.⁹

Se solicitó previamente asentimiento informado a los pacientes de acuerdo a lo

establecido en las normas nacionales vigentes.

RESULTADOS

La edad de los pacientes vacunados fue entre 12 y 15 años. Dos pacientes fueron de sexo masculino y 2 de sexo femenino. Dos de ellos presentaban una condición preexistente: diabetes tipo I y asma.

Todos cursaron clínicamente con síndrome febril y otros síntomas de SIM-C. Tres pacientes cursaron con afectación cardiológica (considerada por alteración en el ecocardiograma y aumento de los marcadores cardíacos); 3 ingresaron con clínica de *shock* y 2 requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Todos los pacientes evolucionaron favorablemente luego del tratamiento con inmunoglobulina G intravenosa (IGIV) y/o corticoides, con resolución del cuadro clínico, normalización de los parámetros de laboratorio y del ecocardiograma.

El tiempo transcurrido entre el episodio agudo de SIM-C y la vacunación fue entre 6 semanas y 9 meses. La diferencia en el tiempo transcurrido se debe al momento de autorización de las vacunas contra COVID-19 en edad pediátrica en nuestro país.

Durante el seguimiento posterior, no se evidenciaron efectos adversos mayores. El

tiempo de seguimiento luego de la inmunización fue de 3 meses. Se realizaron controles clínicos presenciales al mes de la vacunación y luego a distancia, mediante contacto telefónico, sin evidencia de recidiva de la enfermedad.

En la *Tabla 1*, se describen las principales características de cada paciente con la fecha de presentación del SIM-C, grado de afectación, tratamiento y el tiempo transcurrido entre SIM-C y la vacunación.

DISCUSIÓN

El SIM-C comparte características clínicas y también fisiopatológicas con la EK; ambas entidades se caracterizan por una respuesta inflamatoria grave. Se han publicado casos de EK posteriores a vacunación, la cual ha sido postulada como un posible factor desencadenante, si bien no pudo demostrarse un mayor riesgo de EK debido a alguna de ellas.¹⁰

Tanto la vacuna mRNA-1273 como la BNT162b2 se componen de ARNm monocatenario que codifica para la proteína de la espiga (proteína S) del SARS-CoV-2 que ha sido postulada como uno de los superantígenos que iniciaría la cascada inflamatoria en SIM-C. Surge el interrogante del riesgo que esta exposición tendría en cuanto a recidivas del SIM-C posteriores a la vacunación.

Tabla 1. Descripción de los pacientes

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad	13 años	15 años	14 años	12 años
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
Condición preexistente	Diabetes tipo I	Ninguna	Ninguna	Asma
Fecha de SIM-C	Junio de 2021	Noviembre de 2020	Mayo de 2021	Enero de 2021
Afectación cardiológica	No	Sí	Sí	Sí
Gravedad de SIM-C				
UCIP	No	5 días	5 días	No
Inotrópicos	No	2 días	4 días	No
AVM	No	2 días	3 días	No
Tratamiento	IGIV	IGIV + pulsos de metilprednisolona durante 48 horas	IGIV + pulsos de metilprednisolona durante 48 horas	IGIV + dexametasona durante 7 días
Días de internación	8	9	12	10
Tiempo desde SIM-C hasta la vacunación	6 semanas	8 meses	5 meses	9 meses
Vacuna recibida	mRNA-1273	mRNA-1273	BNT162b2	BNT162b2

SIM-C: síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado temporalmente con COVID-19;

NT-ProBNP: pro péptido natriurético cerebral N-terminal; AVM: asistencia ventilatoria mecánica; IGIV: inmunoglobulina G intravenosa.

El síndrome inflamatorio multisistémico también fue descrito con menor frecuencia en pacientes adultos (SIM-A). Recientemente, Nune y col., reportan el caso de un paciente adulto que cumplió con los criterios de SIM-A que se desarrolló a las 48 horas de la vacunación con BNT162b2 y que fue exitosamente tratado con corticoterapia intravenosa.¹¹ Esto no ha sido reportado en edad pediátrica.

Desde mayo del 2021 se han notificado algunos casos de miocarditis y pericarditis en pacientes jóvenes y adolescentes que recibieron vacunación con las plataformas ARNm. En su mayoría se presentaron dentro de las 48 horas de aplicada la segunda dosis.¹² Sin embargo, no hay evidencia de una relación causal entre dichos eventos y la vacunación. La miocarditis es una forma de presentación del SIM-C y su patogénesis se asocia con la presencia de autoanticuerpos, por ello se postula una posible relación entre las vacunas contra SARS-CoV-2 y SIM-C. En la serie de casos presentada, no se evidenciaron síntomas compatibles con dicho efecto adverso.

Wisniewski y col., en un trabajo retrospectivo, presentan 15 pacientes adolescentes con un promedio de edad de 14,4 años (12 a 18 años) que cursaron SIM-C, fueron inmunizados con BNT162b2 luego de transcurridos 90 días y seguidos durante un promedio de 9,5 meses sin presentar recidiva de síndrome inflamatorio o miocarditis.¹³

El trabajo publicado por Levy y col., postula que la vacunación con dos dosis en adolescentes podría disminuir la incidencia de SIM-C en esta población.¹⁴

Recientemente, un informe del CDC que involucró 24 hospitales de Estados Unidos incluyó un total de 102 pacientes entre 12 y 18 años que ingresaron con diagnóstico de SIM-C en el período de julio a diciembre de 2021, y reportó que la vacunación con dos dosis de BNT162b2 en esta población tendría una efectividad del 91 % para reducir el riesgo de SIM-C.¹⁵

CONCLUSIÓN

Presentamos esta serie de 4 pacientes con antecedente de SIM-C que fueron posteriormente vacunados con plataformas ARNm sin evidenciarse recidiva del síndrome inflamatorio o efectos adversos cardiológicos. Se necesitan más estudios que evalúen la estrategia óptima de vacunación en estos niños. ■

REFERENCIAS

- 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):1791-805.
- McArdle AJ, Vito O, Patel H, Seaby EG, et al. BATS Consortium. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med.* 2021; 385(1):11-22.
- Ensinck G, Gregorio G, Flores RM, Crowe CI, et al. Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. *Arch Argent Pediatr.* 2021; 119(4):S198-211.
- Porritt RA, Binek A, Paschold L, Rivas MN, et al. The autoimmune signature of hyperinflammatory multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2021; 131(20):e151520.
- Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, Bahar I, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A novel disease that mimics toxic shock syndrome—the superantigen hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147(1):57-9.
- Hoste L, Soriano-Arandes A, Budding EP, Whittaker E, et al. SARS-CoV-2 vaccination in children with a history of MIS-C: an international survey. *J Pediatr.* 2022; S0022-3476(22)00438-3.
- Centers for Disease Control and Prevention. Use of COVID-19 vaccines currently authorized in the United States: Interim clinical considerations for. [Acceso: 6 enero del 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Geneva: WHO; 2020.
- Su JR. COVID-19 vaccine safety updates: Primary series in children and adolescents ages 5–11 and 12–15 years, and booster doses in adolescents ages 16-24 years. Centers for Disease Control and Prevention; 2022. [Acceso: 6 enero del 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-01-05/02-covid-su-508.pdf>
- Phuong LK, Bonetto C, Buttery J, Pernus YB, et al. Kawasaki disease and immunisation: A systematic review. *Vaccine.* 2017; 35(14):1770-9.
- Nune A, Iyengar KP, Goddard C, Ahmed AE. Multisystem inflammatory syndrome in an adult following the SARS-CoV-2 vaccine (MIS-V). *BMJ Case Rep.* 2021; 14(7):e243888.
- Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, Jaggi P, et al. Symptomatic Acute Myocarditis in 7 Adolescents After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination. *Pediatrics.* 2021; 148(3):e2021052478.
- Wisniewski M, Chun A, Volpi S, Muscal E, et al. Outcomes After SARS-CoV-2 Vaccination Among Children with a History of Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Netw Open.* 2022; 5(3):e224750.
- Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA.* 2022; 327(3):281-3.
- Zambrano LD, Newhams MM, Olson SM, Halasa NB, et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12-18 Years - United States, July-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022; 71(2):52-8.