

SÍNDROME MULTISISTÉMICO INFLAMATORIO PEDIÁTRICO TEMPORALMENTE ASOCIADO A SARS-COV-2: UN NUEVO RETO A LA LUZ DE LA EVIDENCIA

PEDIATRIC MULTISYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME TEMPORARILY ASSOCIATED WITH SARS-COV-2: A NEW CHALLENGE IN LIGHT OF THE EVIDENCE

José Hernández¹, Nelson Sanguinety², Beatriz Quintero³, Alibeth Mavárez⁴

¹Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Salta, Hospital Nicolás Cayetano Pagano, San Antonio de los Cobres, Argentina. Email: jrjhernandez@gmail.com

²Orthopedic Surgery, Clínica Integral. Medellín, Colombia. Email: sanguinety@gmail.com

³La Universidad del Zulia. Facultad de Medicina. Instituto de Salud Ocupacional y Ambiental. Maracaibo, Venezuela. Email: dra.beatrizq@gmail.com

⁴Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Salta, Hospital Nicolás Cayetano Pagano, San Antonio de los Cobres, Argentina. Email: alibethrmavarezm@gmail.com

RESUMEN

En los niños el curso del COVID-19 es benigno por su baja susceptibilidad comparados con adultos, aunque no está claro por qué la mayoría son asintomáticos; además de la presencia de una nueva afección, similar a la Enfermedad de Kawasaki. El objetivo de esta investigación fue presentar de forma organizada, una revisión sistemática con la información existente sobre el Síndrome Multisistémico Inflamatorio Pediátrico temporalmente asociado a SARS-CoV-2. Para ello se utilizaron los principales buscadores médicos de internet; basados en criterios de selección estrictos se buscó aclarar la interrogante: ¿Es necesario la unificación de criterios diagnósticos, clasificación y manejo para esta nueva entidad nosológica, que permita la implementación de protocolos adaptados a la luz de la evidencia existente? Muchos niños con PIMS-TS, mejoran con atención médica, otros empeoran rápidamente peligrando su vida, se sugiere que SARS-CoV-2 es un factor inmunomodulador, pudiendo ser modificado por factores ambientales y relacionados al agente etiológico. Las pruebas complementarias más empleadas son: ecocardiografía, hemograma, marcadores de inflamación, marcadores de daño miocárdico y PCR y serología para el SARS-CoV-2. La naturaleza multifacética de la enfermedad amerita un manejo multiespecializado en centros médicos de alta complejidad, considerando la individualidad de los casos. El tratamiento, evolución intrahospitalaria y seguimiento dependerá de los casos.

Palabras clave: COVID-19, Kawasaki, Síndrome inflamatorio multisistémico, pediatría.

ABSTRACT

In children, the course of COVID-19 is benign due to their low susceptibility compared to those of adults, although it is not clear why most children are asymptomatic; in addition to the presence of a new condition, similar to Kawasaki disease. The objective of this research is to present a systematic review with the existing information on the Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2 in an organized way. For this, the main medical search engines on the Internet were used. Based on strict selection criteria, we seek to clarify whether it is necessary to unify diagnostic criteria, classification, and management for this new nosological entity, which allows the implementation of adapted protocols considering that a number of children with PIMS-TS improve with medical attention, others worsen rapidly, endangering their lives, it is suggested that SARS-CoV-2 is an immunomodulatory factor, which can be modified by environmental factors, related to the etiological agent as well. The most widely used complementary tests are echocardiography, hemogram, inflammation markers, myocardial damage markers and CRP and serology for SARS-CoV-2. The multifaceted nature of the disease warrants multi-specialized management in highly complex medical centers, considering the individuality of the cases. Treatment, in-hospital evolution, and follow-up will depend on the cases.

Keywords: COVID-19, Kawasaki, Multisystemic inflammatory syndrome, pediatrics.

INTRODUCCIÓN

La creciente información que a diario aparece a nivel mundial sobre el COVID-19 dificulta el acceso a todas las actualizaciones disponibles, por lo tanto, contar con información confiable y resumida sobre aspectos de esta enfermedad es muy necesario. En los adultos, la enfermedad por coronavirus o COVID-19 se caracteriza por una severa neumonía intersticial e hiperactivación de la cascada inflamatoria producida por el coronavirus denominado SARS-CoV-2, el tercero en cuanto a gravedad entre toda la familia coronavirus (Esper et al., 2020). En los niños la afección respiratoria tiene un curso más benigno, con casi ningún reporte de caso fatal. Algunos niños con infección activa quizás no presenten ningún signo ni síntoma (Lu, Zhang y Du, 2020). Sin embargo, el tracto respiratorio parece no ser el único sistema susceptible para SARS-CoV-2 (Tagarro, 2020 y Verdoni et al., 2020). Algunas teorías que explican esta situación refieren que el sistema inmune humoral y celular en niños no está completamente desarrollado lo cual pudiera conducir a la ausencia de inmunidad severa (Vázquez, Romero, Huertas y Fernández, 2020), o que pueden estar involucradas respuestas inmunes adaptativas celulares o humorales aberrantes que provocan el aumento de la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 al desencadenar inflamación o mediar el daño orgánico (Levin, 2020).

Algunas hipótesis establecen que la inmadurez de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en esta población; la exposición recurrente a virus como el sincitial respiratorio, que puede inducir más niveles de inmunoglobulinas contra la nueva infección en comparación con adultos (Casanova y Su, 2020 y Vázquez, Romero, Huertas y Fernández, 2020) y/o al potencial efecto beneficioso de las inmunizaciones durante la infancia (Tagarro 2020). Según la Organización Mundial de la Salud [OMS], hasta el 19 de junio de 2020 se reportan más de 8 millones de casos a nivel mundial con más de 400.000 muertes. En América Latina más de 1 millón de casos, siendo Brasil los más afectados, encontrándose estos países en el pico de contagios (Plaza, Álvarez, Sáenz y Rosas, 2020), y afectando principalmente a los adultos (Tullie, et al. 2020). Datos epidemiológicos muestran que son pocos los casos de niños con test positivos. Sólo el 1,7% de los casos en Estados Unidos son menores de 18 años, 1% en Holanda, y 2% en el Reino Unido. Esto refleja la baja susceptibilidad de estos comparados con los adultos, pero aún no está clara la razón por la cual se presenta mayormente como una enfermedad asintomática. Así mismo, ciertas ciudades reportan la presencia de enfermedades raras debidas al COVID-19 entre niños, con estimaciones precisas no disponibles debido a la ausencia de verdaderos denominadores de población (Viner y Whittaker, 2020).

La atención se encuentra centrada en los niños no solo por ser altos agentes transmisores de la enfermedad, sino por la presencia de una nueva enfermedad severa similar a la Enfermedad de Kawasaki (EK) relacionada con el COVID-19 (Viner y Whittaker, 2020). Para la búsqueda y organización de la información científica se implementó la Estrategia PICOT (P: pacientes con Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, I: unificación de protocolos diagnóstico y manejo, C: relación del Síndrome con el COVID-19 y Enfermedad de Kawasaki, O: Son de etiología diferente con manejo similar, T: año 2020), lo que permitió contar con información actual, adecuada, confiable y resumida sobre los aspectos más importantes de esta nueva enfermedad. Esta revisión es una investigación documental, detallada, selectiva y crítica, con el principal objetivo de presentar de manera organizada y sintetizada, la información existente sobre el Síndrome Multisistémico Inflamatorio Pediátrico temporalmente asociado a SARS-CoV-2 [PIMS-TS], también llamado Síndrome Inflamatorio Multisistémico [MIS-C], basados en las evidencias publicadas hasta la fecha, a pesar de no contar con suficiente información en literatura médica que describa todo lo necesario para su detección, manejo y tratamiento.

Para este estudio se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica utilizando los principales buscadores de información médico/científica: PUBMED, ScienceDirect, MEDLINE, Trip Database, SciELO, BIREME/BVS, Cochrane Library y Google académico; basándose en criterios de selección estrictos tales como, artículos publicados o en proceso, de cualquier tipo, publicados en revistas científicas indexadas, periodo de publicación no mayor a 5 años, en su mayoría del 2020, con palabras clave de búsqueda tanto en español como en inglés, dependiendo del buscador: COVID-19, Enfermedad de Kawasaki, Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico, Shock toxico, PIMS-TS, MIS-C (Gráfico 1).

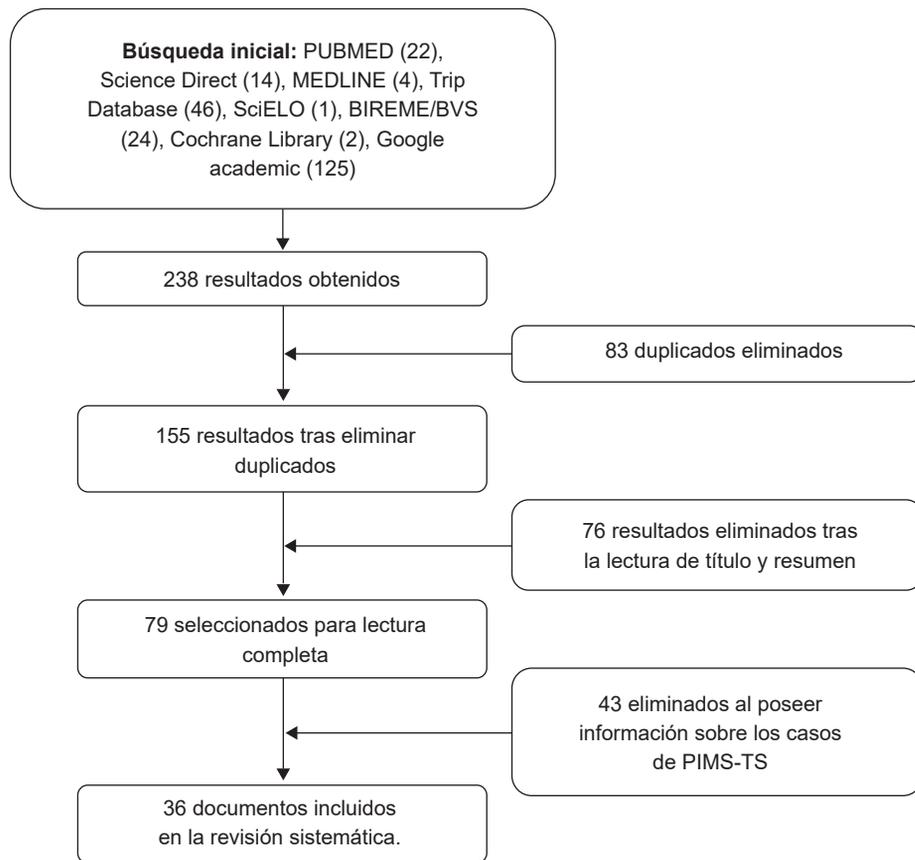


Gráfico 1. Diagrama de flujo de la información de las diferentes fases de la revisión sistemática.
Fuente: Elaboración propia.

Los estudios obtenidos en esta búsqueda fueron organizados según su información, para establecer parámetros unificados en cuanto a características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas, número de casos y tratamiento de la patología revisada, realizando posteriormente un proceso de síntesis y unificación de información que permitió presentarla de forma clara y precisa aclarando la interrogante establecida: ¿Es necesaria la actualización y unificación de criterios diagnósticos, clasificación y manejo para esta nueva entidad nosológica, que permita la implementación de protocolos adaptados a la luz de la evidencia existente?

DESARROLLO

Esta afección denominada Síndrome Multisistémico Inflamatorio Pediátrico temporalmente asociado a SARS-CoV-2 (PIMS-TS), presenta características similares a la EK y al síndrome de shock tóxico, con afectación cardiovascular e inflamatoria intensa. Su aparición tardía, a pesar de que la evidencia es aún controversial, alarmó a la OMS la cual instó a la comunidad médica a caracterizarla urgente y cuidadosamente e identificar su vínculo con el SARS-CoV-2, manteniendo una actitud vigilante ante las manifestaciones clínicas de este nuevo coronavirus (Aquino-Canchari y Villanueva-Zúñiga, 2020). Este nuevo síndrome fue reportado como alerta nacional, por primera vez el 1 de mayo por el Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil [RCPCH], debido a una serie de casos reportados en Londres, denominándolo PIMS-TS, especificando sus criterios diagnósticos; el 14 de Mayo el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades [CDC] de los Estados Unidos emite su alerta, denominándolo MIS-C, igualmente determinando sus criterios clínicos, a lo cual el 15 de Mayo la OMS realiza su reporte adheriéndose a esta última definición. (Tabla 1) (RCPCH, CDC, OMS 2020).

Tabla 1. Definición de caso.

	RCPH	CDC	OMS
Denominación	Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado con COVID-19	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a enfermedad por COVID-19	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19
Fecha de Publicación	1 de mayo de 2020	14 de mayo de 2020	15 de mayo de 2020
Edad	Niños	< 21 años	0-19 años
Fiebre	Persistente > 38,5 °C	Fiebre > 38 °C por ≥ 24 h o fiebre	Fiebre ≥ 3 días subjetiva ≥ a 24 h
Hallazgos Clínicos	Disfunción de órganos única o múltiple (shock, compromiso cardíaco, respiratorio, renal, GI, neurológico)	Evidencia de inflamación al laboratorio*, enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización con compromiso multisistémico (≥ 2) de órganos (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, GI, dermatológico o neurológico)	Y dos de las siguientes: 1.- Rash o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea 2.- Hipotensión o shock 3.- Compromiso cardíaco 4.- Evidencia de coagulopatía 5.- Compromiso GI agudo Y elevación de marcadores de inflamación PCR PCT VHS
Criterios de Exclusión	Sepsis bacteriana, shock estafilocócico o estreptocócico, infecciones asociadas con miocarditis como el enterovirus	Diagnóstico alternativo plausible	Sepsis bacteriana, shock tóxico estafilocócico o estreptocócico
Evidencia de Infección	Test de RCP SARS-CoV-2 podía ser positiva o negativa	Infección por SARS-CoV-2 diagnosticada por RCP, serología o antígeno o exposición a COVID-19 dentro de 4 semanas previo al inicio de síntomas	Evidencia de COVID-19 (RCP, antígeno o serología positiva) o contacto probable con pacientes con COVID-19

***RCP:** Reacción en cadena de polimerasa; **GI:** Gastrointestinal.

Incluye, uno o más de los siguientes: una proteína C reactiva elevada, velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno, procalcitonina, dímero d, ferritina, deshidrogenasa de ácido láctico o interleuquina 6, neutrófilos elevados, linfocitos reducidos y albúmina baja.

La definición de la OMS y el CDC sugieren considerar en niños con características típicas o atípicas de enfermedad de Kawasaki.

Fuente: Revista Chilena de Pediatría 2020; 91(4): DOI: 10.32641/rchped.v91i4.2616

Es definido por la presencia fiebre, inflamación y evidencia de disfunción de uno o múltiples órganos, después de excluidas otras causas, con prueba de SARS-CoV-2 positiva o negativa. Muestra semejanzas comunes con otras condiciones inflamatorias pediátricas incluyendo la EK, el síndrome de shock tóxico por estafilococo o estreptococos, sepsis bacteriana y síndrome de activación de macrófagos, y pueden presentar síntomas abdominales inusuales con marcadores inflamatorios elevados (Dallan et al., 2020). Muchos niños que lo padecen eventualmente mejoran con atención médica, pero otros empeoran rápidamente al punto de peligrar su vida. La evidencia indica que muchos de ellos han padecido o han estado con familiares infectados con SARS-CoV-2, mostrado por anticuerpos positivos; aunque, algunos presentan infección activa (Dong, et al. 2020).



Es definido por la presencia fiebre, inflamación y evidencia de disfunción de uno o múltiples órganos, después de excluidas otras causas, con prueba de SARS-CoV-2 positiva o negativa. Muestra semejanzas comunes con otras condiciones inflamatorias pediátricas incluyendo la EK, el síndrome de shock tóxico por estafilococo o estreptococos, sepsis bacteriana y síndrome de activación de macrófagos, y pueden presentar síntomas abdominales inusuales con marcadores inflamatorios elevados (Dallan et al., 2020), muchos niños que lo padecen sin embargo, eventualmente mejoran con atención médica, pero otros empeoran rápidamente al punto de peligrar su vida. La evidencia indica que muchos de ellos han padecido o han estado con familiares infectados con SARS-CoV-2, mostrado por anticuerpos positivos; aunque, algunos presentan infección activa (Dong, et al., 2020). En la evaluación de estudios realizados se observa que los principales síntomas reportados son los gastrointestinales y la fiebre, con mayor y menor proporción los síntomas clásicos de la EK como erupción en piel y conjuntivitis, y proporciones variables de Shock que se presentan en más del 50% de los casos en casi todos los estudios (Tabla 2).

Tabla 2. Síntomas de los casos de PIMS-TS reportados en los estudios seleccionados.

	Cheung et al (2020) EE.UU.	Chiotos et al (2020) EE.UU.	Toubiana et al (2020) Francia	Whitaker et al (2020) Inglaterra	Riphagen et al (05-2020) UK
	N (%)^a	N (%)^a	N (%)^a	N (%)^a	N (%)^a
N	17	6	21	58	8
Síntomas					
Días de fiebre (Mediana y rango)	5 (1-12)	6 (100)	5 (0-12)	58 (100)	5 (4-5)
Gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos y/o diarrea)	15 (88)	6(100)	21 (100)	31 (53)	7 (87,5)
Shock	13 (76)	6(100)	12 (57)	29 (50)	0
Erupción en piel	13 (76)	2(33,33)	16 (76)	30 (52)	4 (50)
Conjuntivitis	12 (71)	2(33,33)	17 (81)	26 (45)	5 (62,5)
Enrojecimiento/erupción en labios	9 (53)	3(50)	16 (76)	17 (29)	0
Neurológicos (cefalea, rigidez de nuca, cambios en la visión)	8 (47)	3(50)	12 (57)	15 (26)	2 (25)
Respiratorios (tos y disnea)	7 (41)	4(66,66)	NR	12 (21)	3 (37,5)
Mialgias/Artralgias	6 (35)	NR	2 (10)	NR	1 (12,5)
Adenopatías cervicales	6(35)	NR	12 (57)	9 (16)	0
Descamación en piel	3 (18)	NR	4 (19)	NR	0
Edemas en extremidades	0	2(33,33)	10 (48)	9 (16)	0
Contacto previo con paciente con COVID-19	11 (65)	6(100)	10 (48)	NR	4 (50)

Abreviaturas: NR; No reportado en el estudio. **a** A menos que se indique lo contrario

Fuente: Estudios seleccionados: Cheung et al. (2020), Chiotos et al. (2020), Toubiana et al. (2020) y Whitaker et al. (2020)

FISIOPATOLOGÍA

El agente etiológico desencadenante, así como la fisiopatológica de la EK son complejas y esquivas, asociándose con diversos microorganismos como bacterias, hongos y virus, sin embargo esta nueva entidad nosológica ha abierto las puertas a diferentes y nuevas interrogantes necesarias para aclarar los procesos fisiopatológicos del PIMS-TS. La escasa sintomatología de COVID-19 con antecedentes de exposición familiar, frecuentes resultados negativos de la PCR en pacientes que desarrollan PIMS-TS de forma tardía después de varias semanas, sugieren que el SARS-CoV-2 es un desencadenante o factor inmunomodulador, que puede ser modificado por diferentes factores ambientales y relacionados al agente etiológico que puede provocar

diferentes formas de respuesta y modulación inmunológica (McCordle & Manlhiot, 2020). La presencia de la enfermedad relacionada con la presencia de un síndrome inflamatorio post infeccioso sugiere que el mecanismo fisiopatológico podría estar mediado por anticuerpos particularmente, porque en el estudio de cohorte italiano (Verdoni et al., 2020), hubo poca evidencia de una replicación viral (Viner & Whittaker, 2020).

EPIDEMIOLOGÍA (CRONOLOGÍA DE LOS CASOS)

Los niños de origen BAME (negros hispanos y minorías étnicas) presentan una predisposición a ser más afectados por el PIMS, sin poder determinar una única causa de este fenómeno, pudiendo señalar los factores socioeconómicos, el comportamiento en la búsqueda de atención médica, sin descartar las posibles influencias genéticas sobre la susceptibilidad al virus (Rao y Sandhu, 2020; Feldstein et al., 2020). Desde su inicio, no había existido brote global de EK, donde se distinga el desencadenante, sin embargo, este nuevo síndrome, que comparte características con esta enfermedad se ha presentado en diferentes lugares, con considerable número de casos, provocando que organismos responsables de la salud pública en todos sus niveles, pongan su atención en él.

A mediados de abril de este año se reportó en EE. UU. un niño de 6 meses con cuadro clínico sugestivo de EK completa, con síntomas respiratorios leves, radiografía de tórax con opacidades en hemitórax izquierdo y PCR en aspirado nasofaríngeo positiva para SARS-CoV-2, planteándose la posible asociación con el virus (Jones, Mill y Suárez, 2020). El 30 de abril en Ginebra, se describieron 3 casos de adolescentes entre 10 y 12 años quienes presentaron shock séptico definiéndolos como PIMS-TS, todos confirmados con la infección y requirieron cuidados primarios y de emergencia (Dallan, et al., 2020). A inicios del mes de mayo se informó de 8 niños en Londres, diagnosticados por clínica y laboratorio como shock hiperinflamatorio, todos positivos para anticuerpos contra SARS-CoV-2, compartiendo además características clínicas con el Síndrome de Shock Tóxico, la EK y el Síndrome de Shock de la Enfermedad de Kawasaki (Riphagen, Gómez, González-Martínez, Wilkinson y Theocharis, 2020), generando alerta nacional que llevó al RCPC y Salud Infantil del Reino Unido a reconocer esta nueva condición y a emitir esta denominación para precaución y prevención de todo el sistema de salud, estableciendo los criterios anteriormente descritos (Velázquez y Hernández, 2020).

El 5 de mayo el Departamento de Salud de la Ciudad de Nueva York emitió una alerta sanitaria que describía una serie de 17 niños previamente sanos, que cumplían criterios para EK en un 47% y EK incompleta (EKI) en un 29%, con edad promedio de 5 años. Los síntomas gastrointestinales fueron los más frecuentes 88% y shock en 76%, de estos el 65% tenía disfunción ventricular izquierda. El 41% tenía síntomas respiratorios de los cuales el 82% tenía anomalías radiológicas (opacidades intersticiales bilaterales). El 47% resultó positivo para SARS-Cov-2 por PCR y el resto serología positiva (Cheung et al., 2020). En un trabajo realizado en Bergamo, Italia, se evaluaron niños con EK, reportó en uno de los grupos a 10 pacientes de ambos sexos, edad promedio 7,5 años, diagnosticados entre 18 de febrero al 20 de abril 2020 de los cuales 8 de ellos fueron positivos IgG o IgM o ambas para SARS-CoV-2. La mitad de los pacientes fue diagnosticada como EK típica y la otra como forma atípica. El 50% presentó shock, el 60% síntomas gastrointestinales y el 40% signos meníngeos; todos presentaron marcadores inflamatorios elevados, hiperferritinemia en el 80% (3.07-3.213 U_g/L), linfopenia (80%) y trombocitopenia 90%, éstos últimos hallazgos contrarios a lo esperado en la EK típica. El 100% tenía al menos una prueba positiva para SARS-CoV-2 (PCR o serología) (Verdoni et al., 2020).

El 14 de mayo se reportó en formato prepublicación en Francia, un estudio con 17 niños diagnosticados como EK en un periodo de 11 días, explorando su posible asociación temporal con SARS-CoV-2, al compararla con una cohorte de EK presentada antes de la pandemia se encontró un aumento en la incidencia de 13 veces. Mayor proporción fue la presentación incompleta 53% vs la clásica 47%.

El rash y la conjuntivitis fueron los síntomas más frecuentes, síntomas gastrointestinales 94%; 29% manifestaciones neurológicas (cefalea, confusión y/o signos meníngeos); el 71% manifestaciones graves como miocarditis con fracciones de eyección entre 10-57%, elevación de la troponina 76% y del péptido natriurético tipo B (BNP) en el 65%, síntomas de choque en un



65% de los casos (Velázquez y Hernández, 2020). En este mismo estudio, todos tenían marcadores de inflamación elevados (leucocitosis, elevación de PCR y procalcitonina). De 13 pacientes con imagen pulmonar, el 38% presentó hallazgos patológicos (vidrio esmerilado, sombreado irregular, y anomalías intersticiales). El 82% de los pacientes tenían evidencia de infección reciente por SARS-CoV-2 (PCR positiva 7/17, serología positiva IgG 14/16) (Velázquez y Hernández, 2020).

Otro estudio observacional prospectivo en París, Francia, reportó 21 niños y adolescentes, edad media 7,9 años, admitidos con características de EK durante un período de 15 días, 57% presentaron síndrome de shock de la enfermedad de Kawasaki y 76% miocarditis. 81% requirió cuidados intensivos. Los 21 pacientes tuvieron síntomas gastrointestinales notables durante la etapa temprana de la enfermedad y altos niveles de marcadores inflamatorios. El 90% tenían evidencia de infección reciente por SARS-CoV-2 (resultado positivo de RT-PCR (8), detección positiva de anticuerpos IgG (9)). Todos recibieron inmunoglobulina intravenosa y 48% de ellos también corticosteroides, con resultado clínico favorable en todos. Después de 8 días de hospitalización, todos fueron dados de alta (Toubiana, Poirault, Corsia, Bajolle, Fourgeaud, Angouldban y Allali, 2020). Hasta la fecha, en Francia, la serie más grande de casos publicados (más de 100), apoya una relación causal entre la infección por SARS-CoV-2 y PIMS-TS: 95 de 156 casos fueron confirmados o probables casos post-COVID-19. Entre los 48 casos excluidos, 39 presentaron síntomas de EK, probablemente de la enfermedad clásica (Belot et al., 2020).

En Inglaterra se evaluaron 58 casos de niños ingresados en 8 hospitales entre marzo y mayo de 2020, con diagnóstico de PIMS-TS, edad media 9 años, todos presentaron fiebre y síntomas inespecíficos: vómitos 45 %, dolor abdominal 53 % y diarrea 52 %. Solo 21 % presentó síntomas respiratorios. 78 % tenían evidencia de infección actual o previa por SARS-CoV-2; sin embargo, no hubo diferencias significativas en las características clínicas y de laboratorio entre pacientes con prueba positiva y negativa para SARS-CoV-2. (Whittaker, Bamford, Kenny, Kafrou, Jones, Shah & Levin, 2020).

En Filadelfia, Pensilvania se reportaron 6 casos de niños con Síndrome inflamatorio multisistémico atendidos en UCI, con antecedentes de pruebas IgG contra SARS-CoV-2 positivas, en todos menos un caso y débilmente positivas PCR nasofaríngeas para 3 pacientes, ninguno con contactos cercano documentado con infección por SARS-CoV2; los síntomas y signos presentados fueron similares a la EK, así como disfunción cardíaca con niveles de Troponina y BNP extremadamente elevadas; enteropatía frecuentes y trombocitopenia relativa en lugar de trombocitosis, como los estados hiperinflamatorios como el síndrome de activación de macrófagos y el síndrome de shock de la enfermedad de Kawasaki. (Chiotos, Bassiri, Behrens, Blatz, Chang, Diorio & John, 2020). En este mismo estudio, para algunos pacientes, la fiebre y los síntomas gastrointestinales precedieron al desarrollo de otras características clínicas "clásicas" de EK: erupción cutánea, conjuntivitis, cambios en las membranas mucosas y edema de las extremidades. Los pacientes recibieron tratamiento exitoso para la enfermedad de Kawasaki. Lo cual fue altamente efectivo y 5 de los 6 pacientes descritos en esta cohorte han sido dados de alta del hospital. (Chiotos et al., 2020).

Todos los datos reportados en este estudio provienen de investigaciones realizadas durante los primeros meses del año 2020, muchos de ellos en forma de reporte de casos individuales o grupales, algunos de ellos resumidos en la Tabla 3.

Tabla 3. Características sociodemográficas de los estudios seleccionados.

		Cheung et al (2020) EE.UU.	Chiotos et al (2020) EE.UU.	Toubiana et al (2020) Francia	Whitaker et al (2020) Inglaterra	Riphagen et al (05-2020) UK
		N (%)^a	N (%)^a	N (%)^a	N (%)^a	N (%)^a
	N	17	6	21	58	8
Edad	Mediana y rango	8 (1.8 - 16)	5-14	7.9 (3.7-16.6)	9 (5.7-14)	8 (4-14)
Sexo	Masculino	8 (47)	1(16,67)	9 (43)	38 (66)	4 (50)
	Femenino	9 (53)	5(83,33)	12 (57)	30 (34)	4 (50)
Raza	Judío	6 (35)	NR	NR	NR	NR
	Blanco	NR	NR	NR	12 (21)	NR
	No hispano	2 (12)	2(33,33)	NR	NR	NR
	Hispano	4 (24)	NR	NR	NR	NR
	Negro	4 (24)	2(33,33)	NR	22 (38)	NR
	Asiático	1 (6)	NR	4 (10)	18 (31)	2 (25)
	Desconocido	NR	2(33,33)	NR	NR	NR
	Otro	NR	NR	17 (90)	6 (10)	6 (75)

Abreviaturas: NR, No reportado en el estudio / a A menos que se indique lo contrario.

Fuente: Estudios seleccionados: Cheung et al., (2020); Chiotos et al., (2020); Toubiana et al., (2020) y Whitaker et al., (2020).

Diferencias entre EK y PIMS-TS

Estas dos entidades comparten características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio, sin embargo, también presentan diferencias importantes, en cuanto a la edad, se presenta para los casos de PIMS-TS en una media de 9 años, en contraste con los 2,7 años de los casos de EK (Whittaker et al., 2020); en cuanto a la predilección racial, PIMS-TS afecta a afroamericanos, caribeños e hispanos, además de presentar mayor prevalencia de síntomas gastrointestinales, en contraste con los afectados por EK, los cuales son principalmente asiáticos; estas desigualdades pueden deberse a diversos factores relacionados al agente etiológico, ambientales, del huésped que provocan efectos en la modulación de la respuesta inmune (McCordle y Manlhiot, 2020).

Pruebas auxiliares y complementarias

En los casos reportados de asociación COVID-19 y EK se observa disminución severa de la función ventricular, valvulitis, derrame pericárdico y dilatación de las arterias coronarias con ectasia difusa. La ecografía cardíaca revela disfunción ventricular, derrame o dilatación coronaria (Belhadjer, Méot y Bajolle, 2020; Bustos, 2020 y Vázquez et al., 2020). En sólo 30- 40% de los casos la PCR para el SARS-CoV-2 es positiva, siendo más frecuentemente positiva la serología (Bustos, 2020; Cheung et al., 2020; Chiotos et al., 2020; Toubiana et al., 2020 y Whitaker et al., 2020). En cuanto a la valoración de la función ventricular, ecocardiografía, resultados de pruebas etiológicas de otros estudios son resumidos en la Tabla número 4.



Tabla 4. Pruebas diagnósticas realizadas a los pacientes con PIMS-TS, reportados en los estudios seleccionados.

		Cheung et al (2020) EE.UU.	Chiotos et al (2020) EE.UU.	Toubiana et al (2020) Francia	Whitaker et al (2020) Inglaterra	Riphagen et al (05-2020) UK
		N (%)^a	N (%)^a	N (%)^a	N (%)^a	N (%)^a
	N	17	6	21	58	8
Función ventricular izquierda al ingreso	Normal	6 (35)	2 (33,3)	0	NR	0
	Levemente disminuida	5 (29)	1 (17)	0	NR	2 (25)
	Disminución leve-moderada	4 (24)	2 (33,3)	0	NR	2 (25)
	Disminución moderada-severa	2 (12)	1 (17)	2(9,5)	NR	4 (50)
	Derrame pericárdico	8 (47)	0	NR	NR	5 (62,5)
	Miocarditis/coronariopatía	0	1 (17)	8(38)	8 (14)	8 (100)
Pruebas diagnósticas para SASRS-CoV-2	PCR	8 (47)	3(50)	8 (38)	15 (26)	2 (25)
	Serología	9 (53)	5 (83)	19(90,5)	45 (78)	0
	Negativo	0	0	2 (9,5)	13(22)	6 (75)
Pruebas microbiológicas positivas	EBV IgM/IgG	2 (11,7)	0	1(4,75)	1 (1,7)	0
	Parvovirus PCR	1 (6,8)	0	12 (57,14)	0	0
	Otros virus	0	0	0	0	1 (12,5)
	Cultivo de garganta para Estreptococo del grupo A	1 (6,8)	0	0	0	0

Abreviaturas: *RT-PCR* = reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa; *PCR* = reacción en cadena de la polimerasa;

IgG: inmunoglobulina G; *EBV*: virus de Epstein-Barr ; *NR*, No reportado en el estudio

Fuente: Estudios seleccionados: Cheung et al., (2020); Chiotos et al., (2020); Toubiana et al., (2020) y Whitaker et al., (2020).

El hemograma está caracterizado por anemia, linfopenia y aumento de neutrófilos. Los marcadores de inflamación presentan aumento de la proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina, dímero D y las interleuquinas 6, 8 y 10 (IL6-IL8-IL10). También se presenta una elevación de marcadores de daño miocárdico como troponina y la porción Nterminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-pro BNP) (Cheung et al., 2020; Chiotos et al., 2020; Toubiana et al., 2020 y Whitaker et al., 2020).

Tabla 5. Pruebas de laboratorio realizadas a los pacientes con PIMS-TS, reportados en los estudios.

	Cheung et al (2020) EE.UU.	Chiotos et al (2020) EE.UU.	Toubiana et al (2020) Francia	Whitaker et al (2020) Inglaterra	Riphagen et al (05-2020) UK
	N (%) ^a	N (%) ^a	N (%) ^a	N (%) ^a	
Conteo de glóbulos blancos, × 103 / μL	14,0 (4-35,9)	11,7 (9,1-16,8)	17,4 (5,4-42,8)	17 (12-22)	NR
Neutrófilos, %	76,2 (65-95)	NR	13,6 (3,3-36,4)	13 (10-19)	NR
Linfocitos, %	9,6 (1-31)	NR	1,1 (0,4-5,6)	0,8 (0,5-1,5)	NR
Hemoglobina, g / dL	11,2 (7,9-12,9)	11,2 (9,6-12,5)	86 (53-122) g/L	92 (83-103)	NR
Plaquetas, × 103 / μL	237 (69-892)	162,5 (46-217)	499 (78-838)	151 (104-210)	152 (61-296)
Sódico sérico, mEq / L (referencia, 137-145 mEq / L)	133,1 (125-141)	130 (125-134)	130 (116-135)	NR	NR
Creatinina sérica, mg / dL (referencia, 0,6-1,0 mg / dL)	0,7 (0,2-3,6)	1,25 (0,5-3,6)	63 (27-417) (μmol/L)	71 (43-108)	NR
Alanina aminotransferasa (referencia, 9-50 U / L)	49,6 (11-167)	33,5 (13-98)	NR	42 (26-95)	NR
Lactato deshidrogenasa, U / L (referencia, 120-260 U / L)	362,8 (195-851)	939 (728-1.059)	2,8 (1,6-9) (mmol/L)	419 (319-887)	NR
hs-CRP, mg / L (referencia, <10)	200 (17-300)	22,8 (8,3-34,3)	253 (89-363)	229 (156-338)	301 (169-343)
Procalcitonina, ng / ml (referencia, ≤0,08 ng / ml)	21,7 (0,8-127)	NR	22,5 (0,1-448)	NR	10,3 (7,42-100)
Ferritina, ng / ml (referencia, ≤150 ng / ml)	647,9 (83-1828)	804,2 (512,6-1.267)	NR	610 (359-1.280)	602,5 (277-4.220)
Dímero D, mg / ml (referencia, ≤0,5 μg / ml)	4 (0,9-11)	6,66 (1,01-27,76)	4.025 (350-19.330)	3.578 (2.085-8235)	10,5 (3,4-24,5)
Interleucina 6, pg / ml (referencia, ≤5 pg / ml)	226,3 (3,1-315)	NR	170 (4-1.366)	NR	NR
Troponina T, alta sensibilidad, ng / L (referencia, <22 ng / L)	56,8 (6-278)	0,30 (0,05-1,39)	282 (10-6.900) (ng/L)	45 (8-294)	83,5 (25-813)
NT-proBNP, pg / ml (referencia, <207 pg / ml)	15.833 (631-59.291)	797,1 (606-18606,5)	3.354 (16-16.017) (ng/L)	788 (174-10.548)	13.427 (7004-35.000)

Abreviaturas: COVID-19: enfermedad por coronavirus 2.019; EBV: virus de Epstein-Barr; hs-CRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad; NT-proBNP: N-terminal-pro-BNP; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; NR, No reportado en el estudio. Valores reportados según cada estudio
Fuente: Estudios seleccionados: Cheung et al. (2020), Chiotos et al. (2020), Toubiana et al. (2020) y Whitaker et al. (2020)

Tratamiento y manejo

La evidencia sugiere que este cuadro clínico afecta a niños previamente asintomáticos con infección SARS-CoV-2, manifestándose como un síndrome hiperinflamatorio de múltiples órganos similar al Síndrome de Shock de la enfermedad de Kawasaki, por lo tanto, los objetivos del tratamiento son estabilizar a los pacientes con manifestaciones potencialmente mortales como el shock y prevenir las secuelas a largo plazo, y su inicio dependerá de la gravedad en la presentación de la enfermedad (Henderson et al., 2020). La naturaleza multifacética del curso de la enfermedad amerita un manejo multiespecializado (cuidados intensivos, cardiología, enfermedades infecciosas, inmunología y reumatología) (Riphagen, et al., 2020 y Castagnoli, et al., 2020). Es importante contar con Protocolos detallados para el manejo hospitalario, los pacientes deben ser estabilizados y manejados en centros médicos de alta complejidad, que tengan acceso a unidades de cuidados intensivos, debido a las experiencias de múltiples autores en cuanto a los casos reportados, sus complicaciones y tratamientos necesarios. Se han implementado diferentes protocolos de acción para pacientes con PIMS-TS, sin embargo, es necesario considerar que los tratamientos son individualizados y adaptados a cada caso. No obstante, existen pautas generales basadas en publicaciones y experiencias de profesionales que trabajan con pacientes afectados por patología (Tabla 6).

Entre los principales tratamientos a utilizar están los antibióticos de forma empírica, principalmente de amplio espectro por la complicación de sobreinfección bacteriana grave, tales como ceftriaxona, vancomicina, clindamicina, cefepima, meropenem o gentamicina, con una mediana de duración del tratamiento de 6,5 (rango 2-13) días. Se recomienda un enfoque gradual para el tratamiento inmunomodulador con inmunoglobulina intravenosa a una dosis de 2 g/Kg y/o glucocorticoides a dosis bajas o moderada considerados como agentes de primer nivel. (Henderson et al., 2020), sin embargo, entre 10-20% requiere tratamiento antiinflamatorio adicional (Viner y Whittaker, 2020). También se sugiere el uso de algún agente antiviral con actividad contra SARS-CoV-2 con uso en población pediátrica, para pacientes con PCR positiva o con cuadro típico de COVID-19, y

si es necesario la implementación oportuna de soporte cardíaco y respiratorio en caso de síntomas de shock (Hennon et al., 2020; Cheung et al., 2020; Chiotos et al., 2020; Toubiana et al., 2020 y Whitaker et al., 2020). El uso de antiagregantes plaquetarios como la aspirina se recomiendan en pacientes con EK, debido a la activación plaquetaria, trombocitosis, dinámica de flujo alterada en las arterias coronarias afectadas y daño endotelial, recomendando el uso aspirina en dosis bajas (3 a 5 mg / kg / día hasta 81 mg una vez al día) en los pacientes con PIMS donde se sospeche estas alteraciones (Hennon, et al., 2020; Cheung et al., 2020; Chiotos et al., 2020; Toubiana et al., 2020 y Whitaker et al., 2020; Henderson et al., 2020).

Tabla 6. Manejo de los casos de PIMS-TS reportados en los estudios seleccionados.

		Cheung et al (2020) EE.UU. N (%)^a	Chiotos et al (2020) EE.UU. N (%)^a	Toubiana et al (2020) Francia N (%)^a	Whitaker et al (2020) Inglaterra N (%)^a	Riphagen et al (05-2020) UK N (%)^a
	N	17	6	21	58	8
Admisión a UCI	Tratamiento de shock	10 (59)	6(100)	12(57)	29 (50)	8 (100)
	Hipoxia	9 (41)	5(83,33)	5(24)	NR	NR
	Ventilación mecánica	0	5(83,33)	11 (52)	25 (43)	5 (62,5)
Tratamiento b	Esteroides	15 (92)	5(83,33)	10 (48)	37 (64)	
	Antibióticos		6(100)	18 (86)	NR	8 (100)
	Inmunoglobulina EV	13 (76)	6(100)	21(100)	41 (71)	8 (100)
	Aspirina	4 (24)	2 (33,33)	21 (100)	NR	6 (75)
Duración de la estadía (media y rango)	UCI	6,4 (3-12)	8 (7-8)	5 (3-15)	NR	4 (3-7)
	Hospitalización	7,1 (3-18)	5	2 (1-5)	NR	0

Abreviaturas: UCI, Unidad de cuidados intensivos; EV, Endovenoso NR; No reportado en el estudio. / **a** A menos que se indique lo contrario / **b** Los pacientes pueden haber recibido más de 1 de los tratamientos.

Fuente: Estudios seleccionados: Cheung et al., (2020); Chiotos et al., (2020); Toubiana et al., (2020) y Whitaker et al., (2020).

Autores coinciden que la evolución intrahospitalaria variará dependiendo de la presentación inicial de los síntomas, es importante el control diario de laboratorio en todos los niños hospitalizados; para decidir el alta médica. Autores sugieren marcadores inflamatorios en tendencia descendente (ferritina, PCR, Dímero D), disminución constante de troponina, sin oxígeno suplementario, 48 horas sin fiebre y sin vasopresores, electrocardiograma normal con hallazgos estables o mejorados (Hennon et al., 2020; Cheung et al., 2020; Chiotos et al., 2020; Toubiana et al., 2020 y Whitaker et al., 2020). El seguimiento debe realizarse dentro de las 24–72 h posteriores al alta. El seguimiento de laboratorio, una semana después, seguimiento cardiológico como mínimo dos semanas después del ecocardiograma inicial con otras visitas de seguimiento dependiendo del curso de la enfermedad (Hennon et al., 2020 Cheung et al., 2020, Chiotos et al., 2020, Toubiana et al., 2020 y Whitaker et al., 2020).

CONCLUSIONES

El reporte de casos de una nueva enfermedad severa en niños, similar a EK y su asociación con COVID-19 los hace más vulnerables, aun cuando siguen siendo afectados en menor proporción y severidad que los adultos. La evidencia indica que muchos de estos niños han padecido o han estado en contacto con algún infectado con el virus SARS-CoV-2. El tracto respiratorio no es el único sistema susceptible, ya que se han reportado síntomas como rash, conjuntivitis bilateral, signos de inflamación mucocutánea, hipotensión, shock, compromiso cardíaco, coagulopatías, compromiso gastrointestinal y elevación de marcadores de inflamación. El mecanismo fisiopatológico podría estar mediado por anticuerpos por la evidencia de escasa replicación viral.

En relación con los parámetros de laboratorio, en el hemograma se aprecia anemia, linfopenia con neutrofilia. Los marcadores de inflamación se encuentran aumentados, como la proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina, dímero D y las interleuquinas 6, 8 y 10. También se presenta una elevación de marcadores de daño miocárdico como troponina y la porción Nterminal del pro-péptido natriurético tipo B.

La evolución intrahospitalaria variará dependiendo de los síntomas iniciales de la enfermedad, dando importancia al control diario de laboratorio mencionados previamente y para decidir el alta médica sugieren marcadores inflamatorios y miocárdicos en tendencia descendente, que el paciente no dependa de oxígeno suplementario, ausencia de fiebre, sin tratamiento vasopresor y con electrocardiograma y ecocardiograma hallazgos estables. Muchos pacientes responden bien al tratamiento en las unidades de cuidados intensivos, con pocas muertes reportadas hasta la actualidad, sugiriendo el uso de inmunoglobulina intravenosa, corticosteroides y aspirina, juntamente con la administración de antagonistas del receptor de interleucina-1, entre otros tratamientos específicos.

RECOMENDACIONES

Diferentes interrogantes quedan por resolver en torno a este nuevo síndrome, es importante mantenerse actualizado por publicaciones científicas y oficiales que van surgiendo en la medida que avanzan los hallazgos de este, con el fin de realizar diagnósticos oportunos, mejorando el tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Es importante contar con protocolos detallados para el manejo hospitalario, los pacientes deben ser estabilizados y manejados en centros médicos de alta complejidad, que tengan acceso a unidades de cuidados intensivos, debido a las experiencias de múltiples autores en cuanto a los casos reportados, sus complicaciones y tratamientos necesarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aquino-Canchari, C. y Villanueva-Zúñiga, L. (2020). Síndrome de Kawasaki en población pediátrica durante la pandemia por la COVID-19: realidad o mito. *Revista Cubana de Pediatría*. 2020; 92 (Supl. especial): e1169
- Belot, A., Antona, D., Renolleau, S., Javouhey, E., Hentgen, V., Angoulvant, F., y Levy-Bruhl, D. (2020). Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico relacionado con el SARS-CoV-2, un estudio epidemiológico, Francia, del 1 de marzo al 17 de mayo de 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25 (22): pii=2001010. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010>
- Belhadjer, Z., Méot, M., Bajolle, F., et al., (2020). Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020;382:1370-22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
- Bustos, R. (2020). Síndrome inflamatorio multisistémico asociado con SARS-CoV-2 en pediatría. *Rev Chil Pediatr*. 2020; 91(4). <https://doi.org/10.32641/rchped.v91i4.2616>
- Casanova, J. y Su, H. (2020). Un esfuerzo global para definir la genética humana de la inmunidad protectora contra la infección por SARS-CoV-2. *Célula*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.016> PMID: 32405102
- Castagnoli, R., Votto, M., Licari, A., Brambilia, I., Bruno, R., Perlini, S., Rovida, F., y Marseglia, G. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Infection in Children and Adolescents. A Systematic Review*. 22.04.2020. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2765169>. Fecha de Consulta 15 junio 2020. (doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467).
- Center for Disease Control and Prevention. (CDC). Case Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Fecha de consulta 20 junio 2020. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
- Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC). Evaluación rápida del riesgo: síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico e infección por SARS-CoV-2 en niños. Estocolmo: ECDC; 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/es/Publications-Data/Pediatric-Inflamative-Multisystem-Syndrome-and-Sars-Cov-2-Rapid-Risk-Assessment>. Fecha de Consulta 10 junio 2020.
- Cheung, E., et al., (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome Related to Covid-19 in Previously Healthy Children and Adolescent in New York City. *JAMA* Published online June 8, 2020 Fecha de Consulta 10 junio 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10374>.
- Chiotos, K., Bassiri, H., Behrens, E., Blatz, A., Chang, J., Diorio, C. y John, O. (2020). Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños durante coronavirus 2019: una serie de casos. *Revista de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas*; 1-6. Publicado en línea el 28 de mayo de 2020. Fecha de Consulta 15 junio 2020. Recuperado de: <https://academic.oup.com/jpids/article-abstract/doi/10.1093/jpids/piaa069/5848127>
- Dallan, C., Romano, F., Siebert, J., Politi, S., Lacroix, L. y Sahyoun, C. (2020). Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *www.thelancet.com/child-adolescent* Published online May 19, 2020. Fecha de consulta 10 junio 2020. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30164-4](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30164-4)
- Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z. y Tong, S. (2020). Epidemiología de COVID-19 entre niños en China. *Pediatría* 2020; e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-07023>.
- Equipo de políticas de salud. Orientación: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con COVID-19. Londres: Royal College of Pediatrics and Child Health. Recuperado de: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidancepediatrico-multisistema-síndrome-inflamatorio-temporalmente-asociado-covid-19> (consultado el 10 de junio de 2020).
- Esper, F., Shapiro, E., Weibel, C., Ferguson, D., Landry, M. y Kahn, J. (2020). Asociación entre un nuevo coronavirus humano y la enfermedad de Kawasaki. *J Infect Dis* 2020; 191: 499-502. <https://doi.org/10.1086/428291>
- European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: pediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS -CoV-2 infection in children. [Publicado 15 mayo 2020; Fecha de Consulta 10 junio 2020]. Recuperado de: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystems-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>.

- Feldstein, L. R., Rose, E. B., Horwitz, S. M., Collins, J. P., Newhams, M. M., and Randolph, A.G. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*; 383:334-346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.
- Henderson, L., Canna, S., Friedman, K., Gorelik, M., Lapidus, S. y Mehta J. (2020). 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*. Vol. 0, No. 0, Month 2020, pp 1–15 DOI 10.1002/art.41454
- Hennon, T., Penque, M., Abdul-Aziz, R., Alibrahim, O., McGreevy, M., Prout, A., Schaefer, B. y Hicar, M. (2020). COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach, *Progress in Pediatric Cardiology*, Volume 57, 2020, 101232, ISSN 1058-9813, <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2020.101232>
- Jaramillo-Bustamante, J. y Díaz-Rubio, F. (2020). La necesidad de unificar criterios en torno a una enfermedad que apenas empezamos a conocer (PIMS-TS vs MIS-C) La Red: Red Colaborativa Pediátrica de Latinoamérica. Fecha de consulta 20 junio 2020. <https://www.la-red.net/single-post/2020/06/15/La-necesidad-de-unificar-criterios-en-torno-a-una-enfermedad-que- apenas-empezamos-a-conocer-PIMS-TS-vs-MIS-C>
- Jones, V., Mills, M., Suarez, D. et al. (2020). COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr* 2020 Apr 7; *hpeds.2020-0123*.
- Kanegaye J., et al. (2009) Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Pediatrics* 2009; 123: e783–e789.
- Levin, M. (2020). Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome - A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med* 2020; 383:393-395. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2023158>.
- Lu, X., Zhang, L., Du, H., (2020). SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020; 382:1663-1665.
- McCrindle, B., Rowley, A., Newburger, J., et al. (2017). Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation*. Volume 135, Issue 17, 25 April 2017, Pages e927-e999. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>.
- McCrindle, B., & Manlihot, C. (2020). SARS-CoV-2–Related Inflammatory Multisystem Syndrome in Children Different or Shared Etiology and Pathophysiology as Kawasaki Disease? *JAMA*. 2020; 324(3):246-248. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10370> Fecha de consulta 10 de Julio 2020.
- Perez-Toledo, M., Faustini, S., Jossi, S., Shields, A., Kanthimathinathan, H., Allen, J., Watanabe, Y., y Richter AG. (2020). Serology confirms SARS-CoV-2 infection in PCR-negative children presenting with Pediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. *medRxiv* 2020.06.05.20123117; Fecha de consulta 20 junio 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20123117>
- Prevention. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (17): e927-e999. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>
- Rao, S. y Sandhu, B. (2020) BAME children are most at risk of developing Multisystem Inflammatory Syndrome – Temporally Associated with COVID-19; Yet children are much less affected by COVID-19. *The Physician*, 6(1). <https://doi.org/10.38192/1.6.1.13>
- Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martínez C., Wilkinson N. y Theocharis P. (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *www.thelancet.com* Vol 395 May 23, 2020. Fecha de consulta 10 junio 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
- Royal College of Pediatrics and Child Health Guidance: Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Fecha de consulta 15 junio 2020. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Pediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
- Ruiz P., Urbano A., Oliveros O., Mejía R. y Rojas H. (2020). SARS-CoV-2 in pediatrics. History of a pandemic from China to Colombia. *IJEPH*. 2020; 3(1): 6203. Doi: 10.18041/2665-427X/ijeph.1.6203.
- Viner, R. y Whittaker, E. (2020). Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *www.thelancet.com* Vol. 395 June 6, 2020. Fecha de consulta 10 junio 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31129-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31129-6)



- Tagarro, A. (2020). Evolución de la pandemia por SARS COVID-19 en población pediátrica. *Revista Española de Salud Pública*. Fecha de consulta 08 junio 2020.
- Tullie, L., Ford, K., Bisharat, M., Watson, T., Thakkar, H., Mullasery, D., Giuliano, S., y Curry, J. (2020). Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *www.thelancet.com/child-adolescent*. Published online May 19, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30165-6](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30165-6)
- Toubiana, J., Poirault, C., Corsia, A., Bajolle, F., Fourgeaud, J., Angoulvant, F., y Allali, S. (2020). Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020; 369: m2094 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2094>
- Vázquez, C. et al. (2020). Comunicación: Alerta sobre asociación COVID-19 y probable Enfermedad de Kawasaki en pacientes pediátricos. Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC). Sociedad de Imágenes Cardiovasculares de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SISIAC). Fecha de consulta 10 junio 2020.
- Velázquez, M. y Hernández, L. (2020). Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico: ¿viejo conocido o nuevo por conocer? *Sociedad Colombiana de Pediatría*. Fecha de consulta 10 junio 2020.
- Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A., Martelli, L., Ruggeri, M., Ciuffreda, M., Bonanomi, E. y D'Antiga, L. (2020) An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1771–78 Published Online May 13, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
- Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kaforou, M., Jones, C., Shah, P., y Lenin, M. (2020). Características Clínicas de 58 niños con Síndrome Inflamatorio Multisistémico temporalmente asociado a SARS-CoV-2. *JAMA*. [Publicado 8 junio 2020; Fecha de Consulta 25 junio 2020]. Recuperado de <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767209>.
- World Health Organization [Internet]. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. [Publicado 15 mayo 2020; Fecha de consulta 10 junio 2020]. Recuperado de <https://www.who.int/publications-detail/multisysteminflammatorysyndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.