

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**SINDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS CON
COVID-19.**

AUTORA: CASTRO CASTAÑEDA ANA SOFÍA

ASESORA: RAMÍREZ CÓRDOVA JOSEFA EDELSA

PIURA – PERÚ

2020

INDICE

1. Título	3
2. Autores.....	3
3. Resumen.....	3
4. Introducción.....	4
5. Métodos	5
6. Resultados	6
Capítulo 1: Epidemiología.....	6
Capítulo 2: Fisiopatología	10
Capítulo 3: Manifestaciones clínicas y definición de caso	13
Capítulo 4: Manejo de niños con síndrome inflamatorio multisistémico	21
Capítulo 5: Pronóstico.....	28
7. Conclusiones.....	29
8. Referencias bibliográficas	30
9. Anexos	36

1. Título

Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños con covid-19.

2. Autores

2.1. Autora: Ana Sofía Castro Castañeda

2.2. Asesora: Josefa Edelsa Ramírez Córdova

3. Resumen

Objetivo: Identificar la evidencia disponible acerca del síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19.

Métodos: Se realizó una revisión narrativa, basada en la síntesis de estudios primarios registrados en revistas indexadas en PUBMED/Medline y SCOPUS.

Resultados: La infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) se ha asociado en población pediátrica con manifestaciones similares al síndrome de Kawasaki, que se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19. La presentación clínica de este nuevo síndrome incluye fiebre, enfermedad grave y la falla de más de dos órganos, con resultados de laboratorio asociado a inflamación, así como identificación de infección reciente con SARS-CoV-2. La relación de síndrome inflamatorio multisistémico con la infección por SARS-CoV-2 sugiere que la patogénesis implica desregulación inmune tras la infección. El manejo de estos pacientes requiere manejo en una unidad de cuidados intensivos.

Conclusiones: La presentación de este nuevo síndrome necesita ser estudiada a mayor profundidad mediante vigilancia epidemiológica y seguimiento a futuro de los casos, debido a que los estudios disponibles corresponden a series de casos.

Palabras clave: COVID-19, niños, Kawasaki, síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.

4. Introducción

La enfermedad COVID-19, es una enfermedad infecciosa, actualmente considerada una pandemia, el agente causante de esta enfermedad es el SARS-CoV-2¹, un coronavirus que puede causar síndromes respiratorios agudos severos en determinadas poblaciones, principalmente en poblaciones vulnerables, además de ser una enfermedad con alta tasa de transmisibilidad de los infectados hacia personas sanas, motivo por el cual es una enfermedad considerada como de interés de salud pública a nivel mundial^{2,3}.

Los niños constituyen una pequeña proporción de los casos de COVID-19. Las estadísticas nacionales de países de Asia, Europa y América del Norte muestran que los casos pediátricos representan el 2,1–7,8% de los casos confirmados de COVID-19^{4,5}. Sin embargo, debido a las infecciones asintomáticas, el infradiagnóstico de casos clínicamente silenciosos o leves (que suelen ocurrir en personas más jóvenes) y la disponibilidad, validez y estrategias específicas de los métodos de prueba actuales (como pruebas virales en lugar de pruebas serológicas), todavía hay incertidumbre sobre la carga real de morbilidad entre los niños. Aunque las manifestaciones de la enfermedad son generalmente más leves en niños que en adultos, una pequeña proporción de niños requiere hospitalización y cuidados intensivos⁶.

En los últimos 3 meses de la pandemia por COVID-19, ha habido cada vez más informes de Europa, América del Norte, Asia y América Latina que describen a niños y adolescentes con afecciones inflamatorias multisistémicas asociadas a COVID-19, que parecen desarrollarse después de la infección en lugar de durante la etapa aguda de la enfermedad⁷. Las características clínicas de estos casos

pediátricos son similares y distintas de otros síndromes inflamatorios bien descritos en niños, incluida la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki y el síndrome de choque tóxico⁸⁻¹⁰. Este síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños se denomina indistintamente síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con el SARS-CoV-2 o síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado con COVID-19¹¹.

Es importante que los pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 sean evaluados y sea identificados de manera temprana para evitar tasas altas de mortalidad¹², por lo que esta revisión pretende sintetizar la evidencia disponible hasta el momento acerca del síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19. En base a ello, se planteó como objetivo de esta revisión narrativa identificar la evidencia disponible acerca del síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19.

5. Métodos

Este trabajo fue un estudio de revisión narrativa, que estuvo basado en la síntesis de estudios primarios en revistas indexadas en bases de datos como PUBMED/Medline y SCOPUS. Esta revisión en estas bases de datos permitirá que se asegure la calidad de los datos presentados, al ser bases de datos científicas consultadas a nivel internacional.

La estrategia de búsqueda de los artículos se realizó utilizando los términos de Medical Subject Headings (MESH): COVID-19, Child, -Child, Preschooll, "Infant, Newborn", Multisystem inflammatory syndrome, Kawasaki disease, Kawasaki like,

Incomplete Kawasaki disease, toxic shock y toxic shock síndrome. La estrategia de búsqueda se expone a más profundidad en anexos (Anexo 1).

Los estudios que fueron incluidos eran ensayos clínicos randomizados, estudios de tipo observacional como cohortes, casos y controles, transversales analíticos y descriptivos, series y reportes de casos, revisiones sistemáticas/metaanálisis, se excluirán artículos de opinión u otras revisiones de tipo narrativo. Los estudios fueron ordenados de acuerdo con subtemas, los datos que se presentarán serán los resultados de los estudios, que brinden datos primarios.

6. Resultados

Capítulo 1: Epidemiología

COVID-19 en pacientes pediátricos

Aunque los niños de todas las edades son susceptibles a COVID-19, el impacto y las manifestaciones clínicas han sido menos graves en comparación con la población adulta¹³. La tasa de hospitalización en esta población es baja, con una tasa estimada del 5,7%¹⁴. Los mecanismos propuestos incluyen una respuesta inmune innata más fuerte en comparación con los adultos, y una menor expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA-2) que reduce la presencia de angiotensina-2, conocida por correlacionarse con la carga viral de COVID-19 y el curso clínico^{15,16}.

En niños, el COVID-19 suele ser leve. Sin embargo, en casos raros, los niños pueden verse gravemente afectados y las manifestaciones clínicas pueden diferir de las de los adultos. En abril de 2020, se documentó en pacientes pediátricos europeos una presentación en niños similar a la enfermedad de Kawasaki

incompleta o al síndrome de shock tóxico⁸. Esta presentación se nombró síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.

Carga y gravedad del COVID-19 en pacientes pediátricos.

Las limitaciones en la disponibilidad de pruebas en muchos países durante la pandemia han dificultado la cuantificación precisa de la verdadera carga de infección en los niños. En muchas áreas con grandes epidemias, las pruebas se han limitado a pacientes hospitalizados sintomáticos o enfermos críticos, lo que resulta en un reconocimiento insuficiente de los casos en niños que tienen más probabilidades de tener una infección leve o asintomática y, por lo tanto, no buscan pruebas o requieren atención médica. Algunos casos pediátricos, la mayoría asintomáticos o levemente sintomáticos, se han identificado a través del rastreo de contactos^{17,18}. Según los datos iniciales de países que han informado sobre grandes brotes y una transmisión comunitaria generalizada hasta el momento, incluidos China, Italia, España y Estados Unidos, los niños menores de 18 años generalmente representan aproximadamente el 1 a 2% del total de casos confirmados de COVID-19^{19,20}.

De acuerdo con los hallazgos de estudios epidemiológicos pequeños realizados en China, reporto que de los más de 72 000 casos sospechosos y confirmados de COVID-19 reportados al Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades reveló que el 0,9% de los casos ocurrieron en niños menores de 10 años y 1,2% eran niños de 10 a 19 años¹⁹⁻²¹. En el informe de la Misión Conjunta OMS-China de 55 924 casos confirmados por laboratorio de COVID-19, los niños menores de 19 años representaron solo el 2,4% de los casos reportados, con 2,5% de ellos desarrollando enfermedad grave y 0,2% desarrollando enfermedad crítica

²². Solo se informó una muerte en el rango de edad adolescente y no se informaron muertes en niños menores de 10 años¹⁹.

En un informe separado de 2143 casos de COVID-19 pediátricos sospechosos y confirmados en China, la mayoría de las infecciones fueron leves (50,9%) o moderadas (38,8%) y el 4% de los niños eran asintomáticos²³. Se observó enfermedad grave o crítica en el 5,9% de los casos (disnea o hipoxia) y el 0,6% progresó a síndrome de distrés respiratorio agudo o disfunción multiorgánica. Esto es significativamente más bajo que la tasa de 18.5% reportada en adultos¹⁹. Entre los niños, se encontró que los bebés tenían un mayor riesgo de enfermedad grave (10,6%) que los niños mayores (1-5 años 7,3%, 6-10 años 4,2%) y adolescentes (11-15 años 4,1%, > 16 años 3%)²³.

El brote en Italia ha resultado en una mayor proporción de adultos ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) de lo que se ha visto hasta ahora en otros países afectados, que van del 6% al 11%²⁴. Los niños menores de 18 años comprendieron solo el 1,2% de más de 22 000 casos reportados ²⁵.

De los casos reportados en los Estados Unidos, el 1,7% fueron niños menores de 18 años²⁰. Los menores de 1 año representaron el mayor porcentaje de hospitalización de niños con COVID-19. Se informaron tres muertes de niños que dieron positivo para SARS-CoV-2.

De los 4 695 casos confirmados iniciales informados en Madrid, España, solo 0,8% eran niños menores de 18 años²⁶: 60% fueron hospitalizados; 9,7% ingresaron en una UCI pediátrica y 9,7% requirieron asistencia respiratoria más allá de la suplementación con oxígeno por puntas nasales.

En los países donde se han realizado pruebas más extensas, las tasas de infección reportadas en niños han sido más altas, lo que probablemente refleja más de cerca la verdadera carga de infección. En Canadá, los pacientes de ≤ 19 años representaron el 5% de los 13 424 casos reportados, y la provincia de Alberta, que ha tenido una de las tasas de prueba per cápita más altas a nivel mundial, ha reportado tasas tan altas como el 13%²⁷. En Islandia, donde se realizó una evaluación exhaustiva basada en la población, los niños menores de 10 años tenían menos probabilidades de recibir un resultado positivo que las personas mayores de 10 años (6,7% vs 13,7%, respectivamente)²⁸.

Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico

Si bien la incidencia de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico es incierta, parece ser una complicación rara de COVID-19 en niños. En un informe, la incidencia estimada de infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio en individuos < 21 años fue de 322 por 100,000 habitantes y la incidencia de síndrome inflamatorio multisistémico fue de 2 por 100,000 habitantes los niños menores de 18 años generalmente representan aproximadamente el 1 a 2% del total de casos confirmados de COVID-19²⁹.

Los informes iniciales de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico surgieron del Reino Unido (Reino Unido) en abril de 2020⁸. Desde entonces, ha habido informes de niños afectados de manera similar en otras partes del mundo, incluyendo Europa, Canadá y los Estados Unidos²⁹⁻³⁵. En el Perú, el 1 de junio se informó que tres niños con COVID-19 tenían síntomas similares a Kawasaki, y dos días después, una niña de 3 años con COVID-19 se convirtió en el primer caso de síndrome inflamatorio multisistémico en Perú³⁶.

Si bien muchos niños con síndrome inflamatorio multisistémico cumplen con los criterios para la enfermedad de Kawasaki completa o incompleta, la epidemiología difiere de la de la enfermedad de Kawasaki clásica. La mayoría de los casos de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico se han producido en niños mayores y adolescentes que anteriormente estaban sanos^{8,30-35,37}. Los niños de raza negra e hispanos parecen verse desproporcionadamente afectados. Por el contrario, la enfermedad de Kawasaki clásica generalmente afecta a bebés y niños pequeños y tiene una mayor incidencia en Asia Oriental y en niños de ascendencia asiática. La epidemiología del síndrome inflamatorio multisistémico también difiere de la enfermedad aguda por COVID-19 en niños, que tiende a ser más grave en lactantes <1 año y en niños con problemas de salud subyacentes.

El primer informe de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico fue una serie de ocho niños vistos en un centro terciario en el sureste de Inglaterra⁸. En series de casos posteriores más grandes del Reino Unido (n=78) y los Estados Unidos (n=186), la mayoría de los niños eran previamente sanos (78% en la serie del Reino Unido, 73% en la serie de los Estados Unidos)^{33,38}. Las comorbilidades más comunes fueron la obesidad y el asma. La mediana de edad fue de 8 a 11 años (rango de 1 a 20 años). En la serie de casos más grande, del 25-45% de los pacientes eran de raza negra, del 30-35% hispanos, del 20-40% eran de raza blanca y del 5-28% asiáticos^{33,38}.

Capítulo 2: Fisiopatología

Coronavirus virología y patogenia

Los coronavirus son una familia de virus de ARN monocatenarios envueltos que pueden infectar a humanos y animales³⁹. Los coronavirus se dividen en cuatro

géneros: alfa, beta, gamma y delta²². Hasta la fecha, se sabe que siete coronavirus infectan a los humanos, todos dentro de los géneros alfa y beta²².

En las últimas dos décadas, han surgido tres coronavirus beta capaces de causar enfermedades graves y mortales en humanos: SARS-CoV-1, MERS-CoV y, más recientemente, el SARS-CoV-2. Los datos genéticos sugieren que todos evolucionaron a partir de coronavirus de murciélago, con gatos de civeta identificados como el hospedador intermedio para SARS-CoV-1 y camellos dromedarios para MERS-CoV^{40,41}. No se ha identificado definitivamente un huésped intermedio para el SARS-CoV-2, aunque los estudios genéticos han sugerido que los pangolines son la posible fuente zoonótica⁴².

Al igual que el SARS-CoV-1, el SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la ECA-2 para ingresar a las células⁴⁰. Este receptor se expresa en varios tipos de tejidos, incluidos los pulmones, el intestino delgado, el corazón, las células endoteliales arteriales y venosas y las células del músculo liso arterial⁴³. Los datos actuales sugieren que la proteína de la espiga glicosilada del SARS-CoV-2 tiene al menos una afinidad 10 veces mayor para unirse a ECA-2 que el SARS-CoV-1⁴⁴.

Relación del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico con COVID-19 y patogenia

La evidencia epidemiológica implica que el SARS-CoV-2 es la causa probable del Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico recientemente reconocido, aunque la causalidad aún no se ha establecido⁴⁵. La aparición de grupos de casos en lugares que han sido fuertemente afectados por COVID-19, como Italia, el Reino Unido y la ciudad de Nueva York, es muy sugerente de un vínculo a la infección por SARS-CoV-2. La serie de casos de Bérgamo, Italia, una región con una alta

incidencia de la enfermedad COVID-19, describió un aumento de 30 veces en la incidencia mensual de casos de enfermedad de Kawasaki entre el 18 de febrero y el 20 de abril de 2020 en comparación con los 5 años anteriores⁴⁶.

Sobre la patogenia del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, es probable que la infección temprana (fase I) con SARS-CoV-2 sea asintomática o levemente sintomática en niños, mientras que la fase pulmonar (fase II) es grave en adultos, pero es leve o ausente en muchos niños. La infección temprana parece desencadenar la activación de los macrófagos seguida de la estimulación de las células T auxiliares. Esto a su vez conduce a la liberación de citoquinas, la estimulación de macrófagos, neutrófilos y monocitos, junto con la activación de células B y células plasmáticas con la producción de anticuerpos que conducen a una respuesta hiperinmune (etapa III). Esta desregulación inmune está asociada con el síndrome inflamatorio en los niños afectados. La infección directa con SARS-CoV-2 tiene menos probabilidades de desempeñar un papel en síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico⁴⁵.

La mayoría de los casos publicados han tenido pruebas serológicas positivas para SARS-CoV-2 (60/69, 87%) y pruebas positivas de RT-PCR positivas de pruebas nasofaríngeas (23/70, 32%), lo que sugiere que este síndrome puede ser postinfecciosa en lugar de relacionada con infección temprana aguda ⁴⁵. No está claro si el muestreo de lavado broncoalveolar aumentaría el rendimiento de detección del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico. En adultos con insuficiencia respiratoria grave por infección por SARS-CoV-2, que generalmente experimentan deterioro clínico aproximadamente 1 semana después del inicio de la enfermedad, se cree que un sistema inmunitario desregulado impulsa las

manifestaciones de la enfermedad, en oposición a la lesión celular directa por infección viral (Etapa II— fase pulmonar). Los niños parecen tener manifestaciones pulmonares menos graves en comparación con los adultos, posiblemente debido a una menor expresión génica del receptor de la ECA-2 (el objetivo del SARS-CoV-2)⁴⁷. La desregulación inmune en adultos con enfermedad respiratoria se caracteriza por linfopenia y producción sostenida de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF)- α y la interleucina (IL)-6⁴⁸. En la enfermedad de Kawasaki, un estado hiperinflamatorio sistémico se caracteriza por niveles elevados de TNF, IL-6, IL-1 β , IL-17 y factor estimulante de colonias de granulocitos ⁴⁹. Se especula que el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico es un fenómeno inmunológico retrasado asociado con la inflamación (Etapa III, fase de hiperinflamación) después de una infección COVID-19 sintomática o asintomática⁴⁵.

Capítulo 3: Manifestaciones clínicas y definición de caso

Definición de caso

Las similitudes entre pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico y otros síndromes bien definidos, incluidos enfermedad de Kawasaki, síndrome de shock tóxico y linfocitosis hemofagocítica secundaria/síndrome de activación de macrófagos, permiten formular hipótesis con respecto a la patogénesis y pueden ayudar a guiar el tratamiento⁴⁵.

Desde que se reportó el primer informe de esta manifestación pediátrica del COVID-19 ⁵⁰ y se emitieron las primeras alertas para resaltar un aumento en los casos de niños críticamente enfermos con características superpuestas de síndrome de shock tóxico, enfermedad coronaria atípica e infección grave por

COVID-19; el Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH)⁵¹, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)⁵² y la OMS⁵³ establecieron definiciones de casos para esta nueva entidad denominada síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico. Estas definiciones de caso se exponen en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Definición de caso del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociada a COVID-19.

	RCPCH⁴⁸	CDC⁴⁹	OMS⁵⁰
Nombre de la condición	Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con COVID-19.	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado con COVID-19.	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19.
Edad (Años)	Niños	<21	0-19
Fiebre	Fiebre persistente > 38.5 ° C	Fiebre > 38.0 ° C durante ≥ 24 horas, o informe de fiebre subjetiva que dura ≥24 horas	Fiebre ≥ 3 días
Hallazgos clínicos	Disfunción de uno o varios órganos (shock, trastorno cardíaco, respiratorio, renal, gastrointestinal o neurológico) con características adicionales. Esto puede incluir niños que cumplen criterios completos o parciales para la enfermedad de Kawasaki.	Evidencia de enfermedad clínicamente grave que requiere hospitalización, con afectación multisistémica (≥ 2) de órganos (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico)	Dos de los siguientes: 1. Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies). 2. Hipotensión o shock. 3. Cardíaco (disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluyendo hallazgos ecocardiográficos o troponina elevada/pro-BNP). 4. Coagulopatía (por

Evidencia de infección por COVID	Las pruebas moleculares de SARS-CoV-2 pueden ser positivas o negativas	Positivo para infección actual o reciente de SARS-CoV-2 por prueba molecular, serología o prueba de antígeno; o exposición a COVID-19 dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas.	TO, TTPa o dímero D elevados). 5. Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal) Evidencia de COVID-19 (prueba molecular, prueba de antígeno o serología positiva), o probable contacto con pacientes con COVID-19.
Evidencia de inflamación	Neutrofilia, PCR elevada y linfopenia	Incluyendo, pero no limitado a, uno o más de los siguientes: PCR elevado, VSG, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, deshidrogenasa de ácido láctico o interleucina 6, neutrófilos elevados, linfopenia y albúmina disminuida.	Marcadores elevados de inflamación como VSG, PCR o procalcitonina.
Exclusión de otra causa microbiana.	Exclusión de cualquier otra causa microbiana, incluida la sepsis bacteriana, los síndromes de shock estafilocócicos o estreptocócicos, las infecciones asociadas con la miocarditis como el enterovirus (esperar los resultados de estas investigaciones no debe retrasar la búsqueda de	No hay diagnósticos alternativos plausibles	Ninguna otra causa microbiana obvia de inflamación, incluida la sepsis bacteriana, los síndromes de shock estafilocócicos o estreptocócicos.

	asesoramiento experto)	
Observaciones	Puede incluir niños que cumplan criterios completos o parciales para enfermedad de Kawasaki.	Considere este síndrome en cualquier muerte pediátrica con evidencia de infección por SARS-CoV-2. Algunas personas pueden cumplir criterios completos o parciales para la enfermedad de Kawasaki, pero deben ser reportados si cumplen con la definición de caso para este síndrome.

Abreviaturas: TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada, BNP: péptido natriurético de tipo B, PCR: proteína C-reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular, TP: tiempo de protrombina, SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2, OMS: Organización Mundial de la Salud.

Elaborado en base a:

⁴⁸Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 [Internet]. Inglaterra: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2020 [actualizado 01 May 2020; citado 29 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.

⁴⁹Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Estados Unidos: Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [actualizado 27 Mar 2020; citado 29 Jul 2020]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>

⁵⁰Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 [actualizado 15 May 2020; citado 29 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.

Manifestaciones clínicas del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico

En las series de casos disponibles, las presentaciones clínicas fueron similares.

Una serie de casos que incluyó a 8 niños en un hospital de Londres, las presentaciones clínicas fueron similares, con fiebre constante (38-40°C), exantema variable, conjuntivitis, edema periférico y dolor generalizado en las extremidades con síntomas gastrointestinales importantes, que afecta a niños previamente sanos con infección por COVID-19⁸. En otro estudio realizado en un Hospital pediátrico de

Paris, Francia, en el que se inscribieron 21 niños y adolescentes menores de 18 años con características similares a la enfermedad de Kawasaki, los cuales manifestaron erupción cutánea polimorfa (76%), los cambios en los labios y la cavidad oral (76%) y la inyección conjuntival bulbar bilateral (81%)¹¹. Otras manifestaciones fueron síntomas gastrointestinales (100%), descamación perineal o facial (19%), artralgias (10%) y alteraciones neurológicas (29%).

Otro estudio realizado en Reino Unido, que reviso registros clínicos a nivel nacional desde el inicio de la pandemia (23 de marzo a 16 de mayo del 2020), identifico a 58 niños que fueron ingresados en 8 hospitales³¹. Todos los pacientes presentaron fiebre persistente durante 3 a 19 días y combinaciones variables de dolor de garganta (10%), dolor de cabeza (26%) y dolor abdominal (53%). Erupciones eritematosas (1 paciente tenía características purpúricas) estaban presentes en 52%. Se observó inyección conjuntival en 45%, linfadenopatía en 16%, cambios en las membranas mucosas y labios rojos agrietados en 29% e hinchazón de manos y pies en 16%.

Una cohorte retrospectiva realizada en la unidad pediátrica en Bérgamo, Italia, se identificó diez pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki entre el 18 al 20 de abril del 2020 durante la epidemia por COVID-19, de los cuales cinco (50%) pacientes presentaron una forma clásica de la enfermedad y cinco (50%) presentaron una forma incompleta³⁰. La admisión al hospital se produjo, en promedio, el día 6 de fiebre (rango 4-8). Los pacientes que presentaban la forma clásica presentaban conjuntivitis no exudativa, anomalías en manos y pies (es decir, eritema o induración firme, o ambos) y erupción polimórfica. Cuatro (80%) de

cinco pacientes tenían cambios asociados de los labios o la cavidad oral, o ambos; y solo un paciente tenía linfadenopatía laterocervical.

En una vigilancia epidemiológica dirigida para identificación de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico en Estados Unidos desde el 15 de marzo al 20 de mayo del 2020, se identificó 186 pacientes que cumplían criterios diagnóstico³³. Entre los 14 pacientes con síntomas de COVID-19 registrados antes del inicio del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, el intervalo medio desde el inicio de los síntomas de COVID-19 hasta el inicio de los síntomas fue de 25 días (6 a 51 días). Entre los pacientes el 78% tuvieron fiebre durante 5 o más días, y al menos el 90% tuvieron fiebre durante 4 o más días. La presencia de inyección conjuntival se presentó en 55%, cambios en la mucosa oral en 42%, erupción en 59%, cambios en las extremidades periféricas en 37% y linfadenopatía cervical en 10%.

Un estudio retrospectivo realizado en 12 hospitales de Francia y 1 hospital en Suiza, identificó 35 pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19, según las definiciones del CDC, durante el 22 de marzo al 30 de abril del 2020³⁷. Todos los niños presentaron fiebre ($>38,5^{\circ}\text{C}$) y astenia. Los síntomas gastrointestinales fueron frecuentes, con dolor abdominal, vómitos o diarrea en el 80% de los pacientes. Se ha observado que algunos niños tienen ileítis terminal en las imágenes abdominales y/o colitis en la colonoscopia. Los síntomas neurocognitivos se presentaron de forma común y pueden incluir dolor de cabeza, letargo, confusión o irritabilidad. Una minoría de pacientes presenta manifestaciones neurológicas más graves, como encefalopatía, convulsiones, coma, meningoencefalitis, debilidad muscular y signos del tronco encefálico y/o cerebeloso.

Exámenes auxiliares en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico

a) Hallazgos de laboratorio:

En una de las series de casos más grandes, que incluyó 186 pacientes pediátricos, identificados en 52 centros hospitalarios en Estados Unidos³³, se identificó en la mayoría de los pacientes niveles elevados de péptido natriurético de tipo B (73%) y en 50% niveles elevados de troponina. La mayoría tenía una velocidad de sedimentación globular elevada o un nivel de proteína C reactiva, linfocitopenia, neutrofilia, nivel elevado de ferritina, hipoalbuminemia, nivel elevado de alanina aminotransferasa, anemia, trombocitopenia y un nivel elevado de dímero D, índice internacional normalizado prolongado o nivel elevado de fibrinógeno. Resultados similares se identificaron en una cohorte retrospectiva realizada en doce hospitales de Francia y un hospital de Suiza, en el que se identificó 35 pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado COVID-19, se encontró que todos los pacientes presentaron un estado inflamatorio severo evidenciado por proteína C reactiva, dímero D elevados e interleucina-6³⁷.

b) Imagenología:

En los reportes de casos y estudios transversales disponibles^{8,30,31,33,37} se han reportado los siguientes hallazgos en los exámenes de imágenes auxiliares:

- Ecocardiografía: los hallazgos ecocardiográficos pueden incluir función deprimida del ventrículo izquierdo y anormalidades de la arteria coronaria (incluyendo dilatación o aneurisma), insuficiencia valvular mitral y derrame pericárdico³⁷. En dos grandes series de casos, aproximadamente del 30-40%

de los niños tenían depresión de la función del ventrículo izquierdo y del 8-14% tenían anomalías de la arteria coronaria^{31,33}.

- Radiografía de tórax: muchos pacientes presentaban radiografías de tórax normales. Los hallazgos anormales incluyeron pequeños derrames pleurales, consolidaciones irregulares, consolidación focal y atelectasia.
- Tomografía computarizada de tórax: esta generalmente tenía hallazgos similares a los de la radiografía de tórax. Algunos pacientes tenían opacificación nodular de vidrio esmerilado.
- Imágenes abdominales: los hallazgos en la ecografía abdominal o la tomografía computarizada incluyeron líquido libre, ascitis e inflamación intestinal y mesentérica, incluyendo ileítis terminal, adenopatía/adenitis mesentérica y edema pericolecístico⁵⁴.

La descripción de 35 pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociados a COVID-19, identificados en doce hospitales de Francia y un Hospital de Suiza, la ecocardiografía al ingreso reveló una función sistólica ventricular izquierda deprimida, con una fracción de eyección <30% en 10 de 35 pacientes y entre 30% y 50% en 25 de 35 pacientes. La puntuación z de las dimensiones del ventrículo izquierdo fue normal al ingreso en 29 de 35 pacientes. La hipocinesia ventricular izquierda fue global en 31 de 35 de los pacientes. Tres pacientes manifestaron hipocinesia de la pared segmentaria. Un paciente manifestó una presentación de síndrome de takotsubo con acinesia del segmento apical. La función ventricular derecha fue normal en todos los pacientes. El derrame pericárdico estuvo presente en tres casos. Se encontró dilatación de las arterias

coronarias (puntuación $Z > 2$ ajustada por temperatura corporal) en seis pacientes (17%), incluidos cinco pacientes con dilatación del tronco principal izquierdo y un paciente con dilatación de la arteria coronaria derecha. Hasta la fecha no se ha observado ningún aneurisma coronario, pero se ha planificado un seguimiento para detectar esta posible complicación³⁷.

Capítulo 4: Manejo de niños con síndrome inflamatorio multisistémico

Establecimiento de la atención: Según las directrices del síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19 para hospitales del oeste de Nueva York, el entorno adecuado de la atención para estos pacientes se determina de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, el riesgo de complicaciones y la adecuación del seguimiento⁵⁵.

Manejo hospitalario: Los niños con signos y síntomas moderados a severos y aquellos con riesgo de complicaciones deben ser hospitalizados. Esto incluye cualquiera de los siguientes signos tales como funciones vitales anormales, dificultad respiratoria, cambio en el estado mental, dolor abdominal y vómitos intensos, patrones de exámenes auxiliares alterados como troponina elevada o péptido natriurético cerebral, función ventricular deprimida o anomalía de la arteria coronaria en el ecocardiograma, electrocardiograma anormal), elevación de urea, creatinina, características de la enfermedad de Kawasaki, comorbilidades condicionantes como niños inmunosuprimidos⁵⁶.

Manejo ambulatorio: puede ser razonable manejar pacientes seleccionados con síntomas leves en el entorno ambulatorio, siempre que el niño tenga signos vitales estables y un examen físico tranquilizador y se pueda asegurar un seguimiento

clínico cercano. El seguimiento debe incluir evaluación clínica y repetir las pruebas de laboratorio⁵⁷.

Tratamiento basado en la presentación: el manejo de los niños con síndrome inflamatorio multisistémico depende en parte de la presentación clínica (shock distributivo versus disfunción cardíaca versus características similares a enfermedad de Kawasaki). Estas presentaciones pueden superponerse, y puede ser apropiado proporcionar intervenciones de más de una categoría. Además, algunas intervenciones como los antibióticos empíricos, la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y la terapia antitrombótica profiláctica son apropiadas para la mayoría de los pacientes con manifestaciones moderadas a graves, independientemente del tipo de presentación predominante⁵⁸.

Choque: los niños que se presentan con choque deben resucitarse de acuerdo con los protocolos estándar. En las series de casos disponibles, la mayoría de los niños con síndrome inflamatorio multisistémico presentaban un shock vasodilatador que era refractario a la expansión del volumen. La epinefrina o la noradrenalina son los agentes vasoactivos preferidos para el tratamiento del shock refractario a líquidos en niños; Se prefiere la epinefrina cuando hay evidencia de disfunción ventricular izquierda (LV). En niños que presentan disfunción severa del ventrículo izquierdo, la adición de milrinona puede ser útil⁵⁹⁻⁶¹.

Características de la enfermedad de Kawasaki (EK): los pacientes que cumplen con los criterios de enfermedad de Kawasaki incompleta o completa deben recibir terapias estándar para la EK, que incluyen IgIV, aspirina y, si hay signos persistentes de inflamación o dilatación^{11,62}.

Tratamiento para todos los pacientes: teóricamente, debería ser posible estratificar la terapia para EK de acuerdo con la gravedad de la enfermedad definida por la probabilidad de desarrollar aneurismas de la arteria coronaria. Sin embargo, no se han desarrollado criterios que puedan distinguir de manera confiable a los niños que no corren el riesgo de desarrollar una enfermedad grave en el momento de la presentación inicial. Por lo tanto, todos los niños diagnosticados con EK o EK incompleta son tratados con IGIV y también aspirina, a menos que esté contraindicado, en el momento del diagnóstico⁶³.

Inmunoglobulina intravenosa: La IVIG tiene efectos beneficiosos adicionales en EK, como la resolución rápida de la miocarditis linfocítica casi universal observada en la enfermedad^{64,65}. La dosis recomendada de IVIG para el tratamiento de pacientes con diagnóstico reciente de EK se basa en la superioridad de una dosis única de 2 g / kg en un ensayo de control aleatorizado en comparación con cinco dosis diarias de 400 mg/kg/día. El tratamiento es más efectivo si se administra dentro de los primeros 7 a 10 días de la enfermedad, pero aún se administra después de 10 días en pacientes con fiebre persistente, signos continuos de inflamación sistémica y/o anomalías de CA. La IVIG se administra como una infusión única durante 8 a 12 horas⁶⁶.

El mecanismo del efecto beneficioso de IVIG sigue siendo desconocido. La IGIV parece tener un efecto antiinflamatorio generalizado, con reducción de la fiebre y reactivos de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno. Sin embargo, la velocidad de sedimentación globular (VSG) puede aumentar aún más después de la IGIV porque las proteínas cargadas positivamente, como las inmunoglobulinas, aumentan la sedimentación de los glóbulos rojos,

independientemente del grado de inflamación. Los posibles mecanismos por los cuales la IVIG mejora los resultados en la enfermedad de EK incluyen la modulación de los niveles y la producción de citocinas, el aumento de la actividad supresora de células T, la regulación a la baja de la síntesis de anticuerpos y el suministro de anticuerpos antiidiotípicos⁶⁷.

Eficacia y dosis: la IGIV con aspirina es efectiva para disminuir el riesgo de aneurismas de la arteria coronaria. Hay un efecto dosis-respuesta de la IGIV (la dosis más alta estudiada es de 2 g/kg), pero varios metaanálisis han demostrado que los resultados de la aneurisma de la arteria coronaria no se ven afectados por la adición de aspirina^{68,69}. Además, el tratamiento con IGIV generalmente produce una resolución más rápida de la fiebre y una normalización más rápida de los reactivos de fase aguda, los perfiles de lipoproteínas séricas y la contractilidad miocárdica^{69,70}.

Aspirina: la aspirina fue uno de los primeros tratamientos utilizados para EK debido a sus efectos antiinflamatorios (por ejemplo, la reducción de la duración de la fiebre) y efectos antiplaquetarios. Sin embargo, no está claro si la adición de aspirina proporciona mayores efectos antiinflamatorios que la IVIG sola. Varios metaanálisis han demostrado que la aspirina no afecta la formación de aneurismas. Es poco probable que se responda la pregunta de si los beneficios de la aspirina justifican su uso continuo en EK, ya que todos los estudios prospectivos que han demostrado la efectividad de IVIG en el tratamiento de KD también emplearon dosis moderadas a altas de aspirina^{69,70}.

La dosis de aspirina utilizada para lograr un efecto antiinflamatorio durante la fase aguda de la enfermedad es relativamente alta, con un rango recomendado de 30 a

100 mg / kg por día en cuatro dosis divididas^{63,71,72}. Se usa 30 a 50 mg / kg por día (máximo 4 g/día), el límite inferior del rango de dosis recomendado por las pautas de la AHA y la AAP, porque las dosis más altas tienen un mayor potencial de efectos adversos sin beneficios confirmados⁷³.

Glucocorticoides: se ha demostrado que los glucocorticoides disminuyen la tasa de anomalías de la arteria coronaria en pacientes japoneses EK con alto riesgo de resistencia a IVIG, pero los hallazgos con respecto a los beneficios de los glucocorticoides son variables en otros pacientes con EK y con diferentes glucocorticoides⁷⁴⁻⁷⁶.

El protocolo en Japón, donde los niños suelen estar hospitalizados más tiempo que en los Estados Unidos, consiste en administrar a los niños 2 mg/kg/día de prednisolona intravenosa durante cinco días, luego cambiar a una dosis oral que comience con 2 mg/kg/día durante cinco días, luego 1 mg/kg/día durante cinco días, y finalmente 0.5 mg/kg/día durante cinco días o hasta que esté afebril. En un ensayo multicéntrico, abierto y ciego de valoración de 74 hospitales en Japón, en que se enrolaron pacientes pediátricos con síndrome de Kawasaki, en el que se incluyó 248 pacientes japoneses con EK grave con alto riesgo de resistencia a IVIG encontró que las anomalías de aneurisma de la arteria coronaria disminuyeron significativamente en aquellos tratados de acuerdo con el protocolo "RAISE" con prednisolona además de IVIG y aspirina en comparación con IGIV y aspirina sola (3 versus 23 por ciento). La dosis de IVIG fue de 2 g / kg administrada durante 24 horas. La aspirina se dosificó a 30 mg/kg/ día hasta que el paciente estaba afebril y luego se redujo a una dosis de 3 a 5 mg/kg/día⁷⁷.

Disfunción cardíaca: durante la fase inflamatoria aguda de la enfermedad, los niños con afectación cardíaca pueden presentar arritmias y compromiso hemodinámico. La evaluación ecocardiográfica en serie de la función cardíaca y el monitoreo de los niveles de BNP y troponina pueden ayudar a guiar la terapia. La gestión se centra en la atención de apoyo para mantener la estabilidad hemodinámica y garantizar una perfusión sistémica adecuada. La IGIV a menudo se usa en casos severos, aunque faltan pruebas concluyentes de beneficio. La monitorización cardíaca continua es esencial para que las arritmias se detecten y se traten rápidamente. Los pacientes con disfunción del VI significativa son tratados con diuréticos intravenosos y agentes inotrópicos, como milrinona, dopamina y dobutamina. En casos de enfermedad fulminante, el soporte hemodinámico mecánico puede ser necesario en forma de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) o un dispositivo de asistencia ventricular. El tratamiento es generalmente similar al de la miocarditis aguda, que se analiza con mayor detalle por separado^{78,79}.

Terapia antimicrobiana

Terapia con antibióticos: El síndrome inflamatorio multisistémico puede presentarse con signos y síntomas que imitan los del shock séptico y el síndrome de shock tóxico. Por lo tanto, los pacientes que se presentan con una afectación multisistémica grave, particularmente aquellos con shock, deben recibir pronta terapia antibiótica empírica de amplio espectro a la espera de los resultados del cultivo^{61,80}. Un régimen empírico apropiado consiste en ceftriaxona más vancomicina. La ceftarolina más piperacilina-tazobactam es un régimen alternativo, particularmente para niños con daño renal agudo. La clindamicina se agrega si hay

características compatibles con la enfermedad mediada por toxinas (p. ej., eritrodermia). Los antibióticos deben suspenderse una vez que se haya excluido la infección bacteriana si el estado clínico del niño se ha estabilizado^{81,82}.

Terapia antiviral: el papel de las terapias antivirales SARS-CoV-2 (p. Ej., Remdesivir) en el tratamiento de síndrome inflamatorio multisistémico es incierto. Muchos pacientes son PCR negativos para el SARS-CoV-2, y MIS-C probablemente representa una complicación postinfecciosa en lugar de una infección activa. Sin embargo, algunos niños tienen pruebas de PCR positivas y pueden tener una infección activa. Por lo tanto, la terapia antiviral puede tener un impacto potencial en el proceso de la enfermedad en algunos pacientes, pero no en todos. El uso de agentes antivirales generalmente se limita a los niños con manifestaciones graves del síndrome inflamatorio multisistémico que tienen evidencia de infección activa^{83,84}.

Terapias inmunomodificantes

Otras terapias: los beneficios y riesgos de las terapias adyuvantes (glucocorticoides, inhibidores de interleucina-1, inhibidores de IL-6 (Tocilizumab), plasma convaleciente de pacientes con COVID-19 recuperados) es incierto. Se aconseja consultar con especialistas en enfermedades infecciosas pediátricas y reumatología. Tomamos decisiones sobre el uso de terapias complementarias caso por caso, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y los marcadores de inflamación o infección activa por SARS-CoV-2^{56,80,83}.

Como se discutió anteriormente, los glucocorticoides son apropiados para pacientes con características de EK que tienen fiebre persistente después de IVIG o

dilatación/aneurisma de arteria coronaria. Además, los glucocorticoides pueden considerarse para pacientes con síndrome de activación de macrófagos (MAS; también llamado síndrome de hemofagocitosis reactiva) o síndrome de liberación de citocinas (también llamado tormenta de citoquinas), ambos caracterizados por fiebre persistente, marcadores inflamatorios notablemente elevados (Proteína C reactiva, dímero D, ferritina y citocinas proinflamatorias elevadas (p. Ej., IL-6))^{56,80,83}.

Anakinra, canakinumab y tocilizumab son opciones para el tratamiento en pacientes que no pueden recibir glucocorticoides y aquellos que son refractarios a los glucocorticoides. El uso de estos agentes debe guiarse por consulta con un reumatólogo pediátrico y debe ocurrir en el contexto de un ensayo clínico siempre que sea posible^{56,80,83}.

Capítulo 5: Pronóstico

El pronóstico del síndrome inflamatorio multisistémico es incierto, dado que es una nueva entidad clínica y nuestra comprensión de la enfermedad todavía está evolucionando. Aunque el síndrome inflamatorio multisistémico tiene muchas similitudes con la enfermedad de Kawasaki (EK) y el síndrome de shock tóxico, el curso de la enfermedad puede ser más grave, y muchos niños requieren intervenciones de cuidados intensivos⁸. La mayoría de los niños sobreviven, pero se han reportado varias muertes. En tres grandes series de casos que incluyeron 363 pacientes, hubo 8 muertes (2%). Dos de las muertes ocurrieron en niños con afecciones médicas subyacentes, mientras que los otros seis niños estaban previamente sanos^{56,57,80}.

7. Conclusiones

Epidemiología

- Según los informes iniciales presentes en la literatura, se pensó que los niños tienen una baja incidencia de infección sintomática. Sin embargo, la mayor prevalencia sugiere una respuesta hiperinmune retardada al COVID-19.
- La incidencia de síndrome inflamatorio multisistémico fue de 2 por 100,000 habitantes los niños menores de 18 años generalmente representan aproximadamente el 1 a 2% del total de casos confirmados de COVID-19.

Fisiopatología

- Se especula que el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico es un fenómeno inmunológico retrasado asociado con la inflamación (fase de hiperinflamación) después de una infección COVID-19.
- La liberación de citoquinas, estimulación de macrófagos, neutrófilos y monocitos, junto con la activación de células B y células plasmáticas con la producción de anticuerpos que conducen a una respuesta hiperinmune en estos pacientes.

Manifestaciones clínicas y definición de caso

- Se han planteado diferentes sistemas de diagnóstico, que consisten principalmente en identificar el grupo etario, criterios clínicos y evidencia de infección por SARS-Cov-2.
- En las series de casos, la mayoría tenía fiebre, y los síntomas de presentación comunes incluían síntomas gastrointestinales y síntomas mucocutáneos similares a enfermedad de Kawasaki.

Manejo de niños con síndrome inflamatorio multisistémico

- Los objetivos del tratamiento son disminuir la inflamación sistémica y restaurar la función del órgano, para disminuir la mortalidad y reducir el riesgo de secuelas a largo plazo.
- El tratamiento debe ser dictado por el fenotipo e individualizado hasta que nuevas investigaciones demuestren pautas precisas para el manejo de pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19.

Pronóstico

- Actualmente no existe información disponible sobre el pronóstico a largo plazo de los pacientes con este síndrome, sin embargo, las series de casos indican la necesidad de manejo en unidades de cuidados intensivos.
- Es necesario realizar vigilancia epidemiológica y seguimientos de largo plazo de los pacientes con este síndrome, y evaluar si la mortalidad en estos pacientes es mayor a la reportada actualmente (2%).

8. Referencias bibliográficas

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *Jama*. 2020;323(8):709-10.
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207.
3. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):2006-11.
4. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response CCfDCaP. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51.
5. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020:S1473-3099(20)30651-4.

6. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(7):1079-87.
7. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis.* 2020.
8. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607-8.
9. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10239):1741-3.
10. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2020.
11. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020;369:m2094.
12. Yu Y, Chen P. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Neonates and Children From China: A Review. *Front Pediatr.* 2020;8:287.
13. Loke Y-H, Berul CI, Harahsheh AS. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Is There a Linkage to Kawasaki Disease? *Trends Cardiovasc Med.* 2020:S1050-738(20)30101-8.
14. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(14):422-6.
15. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 2020;126(10):1456-74.
16. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-74.
17. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395(10223):514-23.
18. Ji L-N, Chao S, Wang Y-J, Li X-J, Mu X-D, Lin M-G, et al. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. *World Journal of Pediatrics.* 2020:1-4.
19. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama.* 2020;323(13):1239-42.
20. Covid C, COVID C, COVID C, Bialek S, Gierke R, Hughes M, et al. Coronavirus Disease 2019 in Children—United States, February 12–April 2, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2020;69(14):422.
21. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica.* 2020;109(6):1088-95.

22. Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatrics and international child health*. 2020;1-20.
23. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020.
24. Lazzerini M, Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *The Lancet Global Health*. 2020;8(5):e641-e2.
25. Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *Jama*. 2020;323(14):1335-.
26. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaeufemia FJ, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA pediatrics*. 2020.
27. Canada. Go. Epidemiological summary of COVID-19 cases in Canada. Government of Canada Ottawa, ON; 2020.
28. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *New England Journal of Medicine*. 2020.
29. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347-58.
30. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-8.
31. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *Jama*. 2020.
32. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *Jama*. 2020.
33. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-46.
34. Dallan C, Romano F, Siebert J, Politi S, Lacroix L, Sahyoun C. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(7):e21-e3.
35. Latimer G, Corriveau C, DeBiasi RL, Jantusch B, Delaney M, Jacquot C, et al. Cardiac dysfunction and thrombocytopenia-associated multiple organ failure inflammation phenotype in a severe paediatric case of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(7):552-4.
36. Yáñez JA, Alvarez-Risco A, Delgado-Zegarra J. Covid-19 in Peru: from supervised walks for children to the first case of Kawasaki-like syndrome. *BMJ*. 2020;369:m2418.
37. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020.
38. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem

- syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020.
39. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1967;57(4):933-40.
 40. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
 41. Poon LL, Chu DK, Chan KH, Wong OK, Ellis TM, Leung YH, et al. Identification of a novel coronavirus in bats. *J Virol*. 2005;79(4):2001-9.
 42. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 2020;30(7):1346-51.e2.
 43. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res*. 2020;157:104833.
 44. Wilson ME, Chen LH. *Travellers give wings to novel coronavirus (2019-nCoV)*. Oxford University Press; 2020.
 45. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020;7(7).
 46. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020.
 47. Rawat M, Chandrasekharan P, Hicar MD, Lakshminrusimha S. COVID-19 in Newborns and Infants—Low Risk of Severe Disease: Silver Lining or Dark Cloud? *American journal of perinatology*. 2020;37(8):845.
 48. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell host & microbe*. 2020.
 49. Fujimaru T, Ito S, Masuda H, Oana S, Kamei K, Ishiguro A, et al. Decreased levels of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange. *Cytokine*. 2014;70(2):156-60.
 50. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hospital Pediatrics*. 2020;10(6):537-40.
 51. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 [Internet]. In: *Inglaterra: Royal College of Paediatrics and Child Health*; 2020 [actualizado 01 May 2020; citado 29 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
 52. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. *Estados Unidos: Centers for Disease Control and Prevention*; 2020 [actualizado 27 Mar 2020; citado 29 Jul 2020]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
 53. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19 [Internet]. *Ginebra: Organización Mundial de la Salud*; 2020 [actualizado 15 May 2020; citado 29 Jul 2020 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.

54. Tullie L, Ford K, Bisharat M, Watson T, Thakkar H, Mullassery D, et al. Gastrointestinal features in children with COVID-19: an observation of varied presentation in eight children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(7):e19-e20.
55. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020:101232.
56. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):334-46.
57. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):347-58.
58. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman K, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-COV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020.
59. Greene AG, Saleh M, Roseman E, Sinert R. Toxic shock-like syndrome and COVID-19: A case report of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Am J Emerg Med*. 2020:S0735-6757(20)30492-7.
60. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020;9(3):393-8.
61. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 2020:S0022-3476(20)30747-2.
62. Ebina-Shibuya R, Namkoong H, Shibuya Y, Horita N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with COVID-19: Insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases. *Int J Infect Dis*. 2020;97:371-3.
63. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004;364(9433):533-44.
64. Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(7):819-25.
65. Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):64-9.
66. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324(23):1633-9.
67. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol*. 2017;29(11):491-8.
68. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(4):Cd004000.
69. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997;131(6):888-93.

70. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics*. 1995;96(6):1057-61.
71. Brogan PA, Bose A, Burgner D, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child*. 2002;86(4):286-90.
72. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, Barst RJ, Bauman M, Erickson CC, et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(24):2622-703.
73. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. 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-e99.
74. Dionne A, Burns JC, Dahdah N, Tremoulet AH, Gauvreau K, de Ferranti SD, et al. Treatment Intensification in Patients With Kawasaki Disease and Coronary Aneurysm at Diagnosis. *Pediatrics*. 2019;143(6).
75. Zhu BH, Lv HT, Sun L, Zhang JM, Cao L, Jia HL, et al. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2012;171(3):571-8.
76. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med*. 2007;356(7):663-75.
77. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet*. 2012;379(9826):1613-20.
78. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;0(0).
79. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatric Cardiology*. 2020.
80. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *The Lancet Child & Adolescent Health*.
81. Ng KF, Kothari T, Bandi S, Bird PW, Goyal K, Zoha M, et al. COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in three teenagers with confirmed SARS-CoV-2 infection. *Journal of Medical Virology*. 2020;n/a(n/a).
82. Deza Leon MP, Redzepi A, McGrath E, Abdel-Haq N, Shawaqfeh A, Sethuraman U, et al. COVID-19–Associated Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2020;9(3):407-8.
83. Riollano-Cruz M, Akkoyun E, Briceno-Brito E, Kowalsky S, Posada R, Sordillo EM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Related to COVID-19: A New York City Experience. *Journal of Medical Virology*. 2020;n/a(n/a).

84. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.

9. Anexos

Anexo 01: Estrategias de búsqueda

a. Estrategia de búsqueda en la base de datos PUBMED/Medline

Término común	Término libre/Mesh	Número	Resultados preliminares
COVID-19	"COVID-19" [Supplementary Concept] OR -2019 novel coronavirus disease OR -COVID19 OR -COVID-19 pandemic OR -SARS-CoV-2 infection OR -COVID-19 virus disease OR -2019 novel coronavirus infection OR -2019-nCoV infection OR -coronavirus disease 2019	#1	25059
Niños/infantes/neonatos	"Child"[Mesh] OR children OR "Child, Preschool"[Mesh] OR -Preschool Child* OR -Children, Preschool OR "Infant, Newborn"[Mesh] OR -Infants, Newborn OR -Newborn Infant* OR -Newborn* OR -Neonate*	#2	3142963
Síndrome multiinflamatorio sistémico	-Multisystem inflammatory syndromel OR -Kawasaki OR -Kawasaki diseasel OR -Kawasaki likel OR -Incomplete Kawasaki diseasel OR -toxic shock OR -toxic shock syndromel	#3	39486
	#1 AND #2 AND #3	#4	47

b. Estrategia de búsqueda en la base de datos Scopus

Término común	Término libre/Mesh	Número	Resultados preliminares
COVID-19	"COVID-19" OR -2019 novel coronavirus disease OR	#1	21335

	-COVID19 OR -COVID-19 pandemic OR -SARS-CoV-2 infection OR -COVID-19 virus disease OR -2019 novel coronavirus infection OR -2019-nCoV infection OR -coronavirus disease 2019		
Niños/infantes/neonatos	"Child* OR "Child*, Preschool" OR -Preschool Child* OR "Infant*, Newborn" OR -Newborn Infant* OR -Newborn* OR -Neonate*	#2	7532195
Síndrome multiinflamatorio sistémico	-Multisystem inflammatory syndromel OR -Kawasaki OR -Kawasaki diseasel OR -Kawasaki likel OR -Incomplete Kawasaki diseasel OR -toxic shockl OR -toxic shock syndromel	#3	557952
	#1 AND #2 AND #3	#4	107