

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



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

ENFERMEDAD SIMILAR A KAWASAKI EN NIÑOS Y SU
ASOCIACIÓN A COVID-19: UN ARTÍCULO DE REVISIÓN

AUTORA SÁNCHEZ RIVERA, PATRICIA STEPHANIE

ASESOR: PERALTA CHÁVEZ ,VICTOR

Trujillo- Perú
2020

Enfermedad similar a Kawasaki en niños y su asociación a COVID-19: Un artículo de
revisión

Sánchez Rivera Patricia Stephanie, Peralta Chávez Víctor, Caballero Alvarado José

RESUMEN

La infección por el SARS-CoV-2 se ha extendido en todo el mundo afectando a personas de todas las edades. Toda la comunidad médica en su trabajo del día a día admite y atiende a pacientes con características clínicas diferentes, y una de ellas se observa en la población infantil. Se ha descrito en niños con la COVID-19 una respuesta hiperinflamatoria, con manifestaciones clínicas similares a la Enfermedad de Kawasaki, y la incidencia de estos casos se ha incrementado en el escenario de la COVID-19, por lo que esta enfermedad debe ser sospechada en niños que tengan fiebre prolongada. Esta revisión intenta abordar la presentación clínica de la COVID-19 pediátrica y la posible asociación con un síndrome similar a la enfermedad de Kawasaki, que ha sido denominada como Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico y consideramos primordial tener pericia médica ante estos casos para la detección temprana.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Kawasaki, Covid-19, sars-cov-2, síndrome inflamatorio multisistémico, vasculitis de pequeños y medianos vasos

ABSTRACT

SARS-CoV-2 infection has spread worldwide, affecting people of all ages. The entire medical community in its day-to-day work admits and treats patients with different clinical characteristics, and one of them is seen in the child population. A hyperinflammatory response has been described in children with COVID-19, with clinical manifestations similar to Kawasaki Disease, and the incidence of these cases has increased in the COVID-19 setting, so this disease should be suspected in

children with prolonged fever. This review attempts to address the clinical presentation of pediatric COVID-19 and the possible association with a syndrome similar to Kawasaki disease, which has been termed Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome, and we consider it essential to have medical expertise in these cases for early detection.

KEY WORDS: Kawasaki disease, Covid-19, sars-cov-2, multisystem inflammatory syndrome, small and medium vessel vasculitis

INTRODUCCION

Muchos países atraviesan una situación complicada debido a la pandemia por COVID-19, que surgió en diciembre del 2019 y se ha convertido en una emergencia global. La población más afectada son los adultos hasta un 97-98%, sin embargo se han reportado casos en niños cuya enfermedad es menos severa.¹ En algunos niños con infección por SARS-CoV-2 se ha visto que se encuentra asociado a vasculitis de inicio tardío con síntomas similares a la Enfermedad de Kawasaki.^{2,3}

En la población pediátrica, la vasculitis más frecuente es la Enfermedad de Kawasaki que en un 80% afecta a niños menores de 5 años y en algunos casos pone en riesgo la vida, debido a que puede presentarse complicaciones como miocarditis, síndrome de choque tóxico y síndrome de activación de macrófagos, que en este momento parecen estar superpuestas presentándose como un Síndrome Inflamatorio Multisistémico. La infección por SARS-COV-2 y la Enfermedad de Kawasaki compartirían similitudes fisiopatológicas con origen en la disfunción endotelial y respuesta inmune desregulada.^{4,5,6,7,8}

Actualmente se están realizando diversos estudios que evidencian la presencia de síntomas de la Enfermedad de Kawasaki relacionados a COVID-19, por lo que consideramos que conocer más sobre esta asociación nos pone en alerta para la futura sospecha clínica, detección precoz en niños, además de evitar el subdiagnóstico y realizar el tratamiento de manera oportuna.^{9,10}

Epidemiología

En Japón, la Enfermedad de Kawasaki tiene una incidencia anual de 300 por cada 100 000 niños a comparación de otros países como Estados Unidos donde en el norte alcanza a 25 por cada 100 000 habitantes. ¹¹ Y en Perú, la incidencia acumulada es de 1.6 casos por cada 100 000 habitantes por año. ¹² El 85% casos se presenta en menores de 5 años con un pico entre los 18 y 24 meses. La enfermedad de Kawasaki se presenta con mayor incidencia en varones que en mujeres con una relación 1,5:1.¹³

En el contexto de la COVID-19, en diferentes países se han empezado a reportar casos de la Enfermedad similar a Kawasaki en niños infectados por SARS-CoV-2. En Italia se diagnosticaron 20 casos; en Francia (Paris) 15 niños ingresaron con síntomas de la misma enfermedad. ¹⁴ En Estados Unidos, en la ciudad de Nueva York se describieron 15 casos del Síndrome Inflamatorio Multisistémico con síntomas característicos de la Enfermedad de Kawasaki (EK) ¹⁵, y en Inglaterra se observaron 9 casos similares.¹⁶ En Perú los casos de la COVID-19 se incrementaron en niños menores de 11 años de 1.9% a 2.6% en el mes de mayo, y en niños entre 12-17 años a 1.6%. En junio, se dieron a conocer 3 casos con síntomas similares a la E.K, y dos días después se reportó el primer caso de Síndrome Inflamatorio Multisistémico. ¹⁸ En un estudio, se observó que la media de edad fue de 10 años (4.7-12.5), lo cual demostró que la presentación de la Enfermedad de Kawasaki en la COVID-19 es más tardía, incluso en algunos de ellos se estableció el sobrepeso como un factor de riesgo asociado, sobre el percentil 75 (37%). Por otro lado, la estancia hospitalaria de estos pacientes fue de 5 días en promedio y el 44 % requirió hospitalización en la Unidad de cuidados intensivos debido a la severidad del cuadro.¹⁹

COVID-19:

Fisiopatogenia

La familia Coronaviridae pertenece al orden Nidovirales, que se subdivide en alfa, beta, gamma, y delta. Se conocen 7 tipos de coronavirus: 229 E , OC43, NL63, HKU1, SARS-CoV-1 , MERS-CoV y SARS-CoV-2, de los cuales los virus involucrados en epidemias humanas han sido el SARS-CoV-1 (2002), MERS-CoV,

(2012) y SARS-CoV-2 desde diciembre 2019 a la actualidad a nivel global. Estos últimos, están relacionados filogenéticamente a coronavirus hallados en especies de murciélagos, que al parecer han sufrido mutaciones al infectar huéspedes intermediarios, como lo fue la civeta asiática, el camello y el pangolín respectivamente; lo cual les otorgó la capacidad de infección de células humanas.

El SARS-CoV-2 es un virus esférico pleomórfico con un diámetro de 80-120 nm, constituido por 5 genes de los cuales 4 forman proteínas estructurales: N, E, M, S, y un gen que codifica una proteína encargada de la replicación viral. La nucleoproteína (N), envuelve al genoma y forma una estructura tubular en espiral, rodeada por la proteína E que conforma la envoltura y cumple una función importante en el ensamblaje y liberación del virión. La proteína S (spikes) se encuentra en la superficie del virus como proyecciones que le dan el aspecto de corona y es por ello el origen del nombre del virus; consta de dos subunidades: S1 y S2. La subunidad S1 media el tropismo celular y la unión al receptor del huésped, y la S2 la fusión de la membrana celular para su ingreso a la célula huésped. La proteína de membrana (M) se encarga del transporte de nutrientes para la formación de la envoltura y mantiene la curvatura de la membrana del virus.

El genoma viral, está compuesto por una cadena ARN monocatenario de polaridad positiva 5'-3', que contiene diversos marcos de lectura abiertos (ORFs). En el primer tercio, en el extremo 5' contiene al gen de la replicasa viral codificado por ORF1a y ORF1b, y en el otro tercio codifica las proteínas estructurales y accesorias.

El SARS-COV-2 tiene el 79% de similitud con el SARS-CoV-1. Ambos infectan las células por la proteína S, uniéndose a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2); sin embargo, la tasa de infectividad por SARS-CoV-2 es mayor debido a que la subunidad S2, usa la enzima TMPRSS2 que le facilita la unión a la célula huésped.^{20,21}

Las células más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 son: las células pulmonares como neumocitos tipo II, células miocárdicas, células del túbulo proximal renal, íleon, esófago y células uroteliales de la vejiga debido la presencia de receptores ECA2. (Fig.2)²²

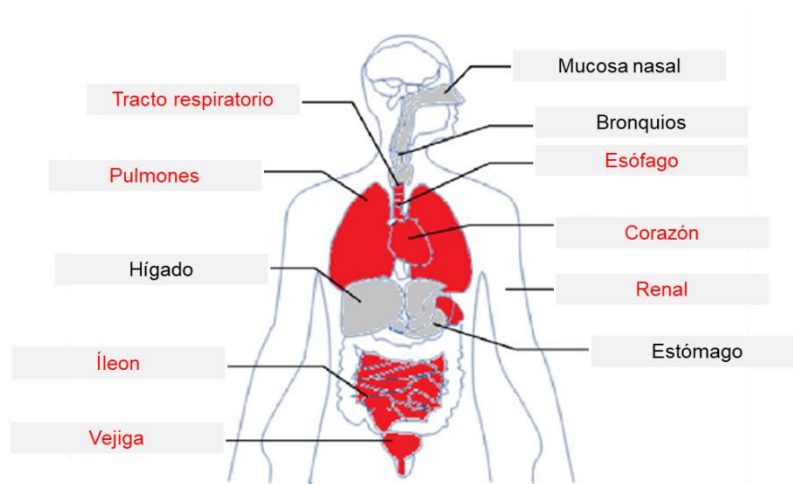


Figura 2. En rojo: órganos vulnerables con alto riesgo. En negro: órganos de bajo riesgo. Adaptado de: Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;1-12.

Transmisión del virus

La transmisión del SARS-CoV-2 se da a través de gotitas respiratorias por vía directa e indirecta, y está en estudio la posibilidad de transmisión por aerosoles y vía fecal oral. El proceso de infección inicia con la unión de la proteína S a las ECA2 de las células diana; la subunidad S1 facilita la unión al receptor, y la S2 la fusión de las membranas del virus con las células del huésped permitiendo el ingreso del ARN viral al citoplasma celular. Esto se encuentra facilitado, tanto por la proteína TMPRSS2 y la proteína que contiene valosina (VCP), para la formación de endosomas tempranos. Luego de la entrada del virus, la transcripción del ARN viral sirve para la traducción de ORF1, la producción de dos poliproteínas pp1a y pp1ab, y escisión de proteínas no estructurales nsp1 y nsp16, para formar un complejo replicasa transcriptasa (RTC) como vesículas de doble membrana por medio del retículo endoplasmático (RE) y el aparato de Golgi. Posterior a ello, en la replicación y transcripción se usa el ARN genómico como plantilla para síntesis de nuevo ARN y en esta etapa la enzima polimerasa facilita el cambio de plantilla durante la transcripción discontinua del genoma, y la proteína N actúa como chaperona para el nuevo ARN viral. La traducción de proteínas estructurales (S,M,E) y accesorias se produce en el retículo endoplasmático, y la proteína N en el citoplasma a nivel ribosomal para el posterior ensamblaje de nuevos viriones en el RE y aparato de Golgi mediado por la proteína M y E que serán liberadas por exocitosis.^{20, 23}

Respuesta inmune

La inmunidad innata es la primera línea de defensa, el SARS-CoV-2 estimula los receptores de reconocimiento de patrones (RRPs), al que pertenecen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPS). Los antígenos virales son detectados por receptores de membrana tipo toll: TLR-3 , TLR-7 , TLR- 8, TLR-9, que activan la producción citoquinas, sobretodo la IL-1,IL-2, IL-6, IL-12, INF gamma y TNF alfa, lo cual ocasiona una respuesta inflamatoria a nivel de las vías respiratorias bajas en primera instancia y las partículas virales al invadir la mucosa ocasionan una tormenta de citoquinas que tiene efecto a nivel sistémico , lo que conlleva al estado crítico en muchos de los pacientes.

Los péptidos virales son presentados a través del complejo mayor de histocompatibilidad I (CMH-I) a los linfocitos CD8+ que al activarse generan una expansión clonal, lo cual amplifica el número de células efectoras para una mejor respuesta inmunitaria. Por otro lado, las células dendríticas y macrófagos presentan al virus a través del CMH II a las células CD4+, y los linfocitos B pueden reconocer los virus directamente para ser activados, y producir anticuerpos como la IgM que es la primera en aparecer y se observa incrementada en la primera semana de síntomas.^{20,24}

En los pacientes infectados por SARS-COV-2 se ha encontrado un mecanismo de evasión a la inmunidad innata induciendo la producción de vesículas doble membrana carentes de RRP's lo cual parece permitir su rápida replicación. ²⁵

Además, se ha visto mayor expresión de receptores NKG2A que tienen efecto inhibitorio en las células Natural Killer (NK) y linfocitos T CD8+, reduciendo la producción de IL-2 y INF-gamma alterando la respuesta antiviral. La supresión de NK altera la producción INF- gamma generando acúmulo de neutrófilos en los tejidos diana, cuando normalmente evita que esto suceda. Debido a ello, se ha observado un índice elevado de neutrófilos/linfocitos, y en este escenario con la IL-6 e IL-8 se potencia su actividad. Más aún, está en investigación el rol de la apoptosis de los linfocitos, ya que al parecer en el plasma de los pacientes infectados existen niveles altos de FasL asociado a mayor caspasa-3 en los linfocitos CD4+ y CD8. ^{26,27, 28} La apoptosis consiste en la muerte celular programada la cual puede producirse de manera intrínseca o extrínseca. La vía intrínseca o también llamada mitocondrial, se

da a través de moléculas proapoptóticas BAX y BAK, las cuales producen un poro que aumenta la permeabilidad en la membrana mitocondrial (MOMP), lo cual induce la liberación del citocromo C para la activación de un apoptosoma como efector de la muerte celular a través de Caspasa 3. En la vía extrínseca, la unión de ligandos FasL y TNF alfa a los receptores FAS y TNF1 de las superficies celulares reclutan proteínas como dominio de muerte asociado al receptor TNG (TRADD) y al dominio de muerte asociado al FAS (FADD), que tras la unión a estas forma un complejo de señalización que induce muerte (DISC), luego el ensamblaje y activación de la vía de la caspasa 8 para concretar este proceso de apoptosis. Esto se ha visto más en células infectadas por SARS-CoV que mostraron sobreexpresión de las proteínas S, E, M, N y sus proteínas accesorias.²⁰

La autofagia celular por macroautofagia, es otro mecanismo involucrado, que se ve estimulado por un ambiente de estrés, privación de nutrientes o infecciones que inicia a nivel del retículo endoplasmático donde tanto el citoplasma celular como las organelas son secuestrados en autofagosomas en acción conjunta con la proteína LC3-II en su forma lipidada, y degradados tras unirse con lisosomas. Este proceso ayudaría a suprimir la replicación viral, sin embargo, algunos virus han desarrollado estrategias para evadir este mecanismo. Por ejemplo, los betacoronavirus muestran una forma no lipidada de LC3-I, la cual redirecciona las vesículas destinadas para los autofagosomas hacia zonas del citosol permitiendo la replicación viral. Además, el SARS-CoV posee sobreexpresión de nsp6 que restringe la expansión de los autofagosomas alterando este mecanismo de protección.²⁰

Enfermedad de Kawasaki y la COVID-19

La Enfermedad de Kawasaki es una vasculitis febril sistémica que afecta vasos de mediano y pequeño calibre en menores de 5 años, la cual tras cincuenta décadas desde su descubrimiento por Tomisaku Kawasaki, su etiología es aún desconocida. Sin embargo, se ha atribuido la predisposición genética y raza afectando más a la población asiática que a los países del occidente.^{10,17}

Muchos genes se han asociado a susceptibilidad genética, entre ellos la vía de calcio inositol, ORA-1, CD40, lecitina de unión a manosa, receptor Fcy que incluso tienen implicancia en la resistencia a IGV la cual se presenta en el 15-20% de pacientes afectados por esta patología.²⁹

En los tejidos se ha observado que se genera una infiltración neutrofílica en las arterias coronarias que destruyen la capa interna y media, y deriva en arteritis necrotizante durante la etapa aguda en las 2 primeras semanas. En el citoplasma de los neutrófilos y monocitos, las proteínas S100 A8/A9 y S100/A12 están incrementadas las cuales regulan y estimulan la producción de moléculas proinflamatorias como IL-1 , TNF alfa, entre otras citoquinas que generan infiltración de LsT CD8+, IgA , eosinófilos, y macrófagos lo que genera activación del endotelio permitiendo expresión de N-glucanos con la consiguiente adhesión de plaquetas, monocitos , neutrófilos, y alteración de las uniones entre las células lo que conlleva a mayor tránsito de células inflamatorias a través de la barrera endotelial. Además, se ha demostrado que existe hiperactividad de metaloproteinasas (MMPs) , que se encargan de la remodelación del tejido vascular y favorecen a la formación de aneurismas de las arterias coronarias que es una de las principales complicaciones de la enfermedad.²⁹

En la Enfermedad de Kawasaki, se hallaron reguladores genéticos involucrados microRNA, como miR-23, mir-27b, mir-223, mir-145 que regulan varios procesos biológicos para mantener la homeostasis celular. El aumento del miR-23 se ha demostrado que favorece a la apoptosis de los cardiomiocitos, lo cual promueve respuestas inflamatorias en el tejido miocárdico , y podría contribuir a que se produzca miocarditis en muchos de los pacientes .²⁹

En tejidos estudiados post-mortem, se ha encontrado depósito de inmunocomplejos y complemento en los tejidos de pequeños y medianos vasos. Estos inmunocomplejos eran principalmente de IgA y complemento 3 (C3) que generan reclutamiento de moléculas proinflamatorias. Coincidentemente en el plasma de los niños con Enfermedad de Kawasaki, los valores de IgA están incrementados. Este tipo de vasculitis por depósito de IgA suelen resultar de la sobreactivación de células del sistema inmune en lesiones cardiovasculares que amplifican la inflamación desencadenando agregación plaquetaria, síntesis de mediadores vasoactivos, reclutamiento de neutrófilos y leucocitos.²⁹

Se ha observado en diversos estudios un origen infeccioso, relacionado a virus como Epstein Barr, rotavirus, influenza, enterovirus, coronavirus, y bacterias. Y actualmente estaría relacionado con SARS-COV-2 por un mecanismo postinfeccioso. ³⁰

Estas teorías refuerzan lo estudiado por Rowley, quien observó que en la Enfermedad de Kawasaki los virus estimulan la producción de IgA, y detectan antígenos citoplasmáticos en el epitelio del tracto respiratorio y macrófagos, para luego infiltrar tejidos linfoides y arterias coronarias.³¹ El aumento de IgA en estadios tempranos de COVID-19 podría relacionar ambas patologías y tendrían tropismo tanto para el tejido respiratorio y como para el tejido vascular.³²

La infección por SARS-CoV-2 podría precipitar una patología similar a la Enfermedad de Kawasaki, pues perturba la homeostasis vascular³³, y genera una respuesta inflamatoria sistémica que favorece a la disfunción endotelial y una respuesta inmune desregulada.³⁴

Aunque la fisiopatología de esta asociación entre la infección por SARS-COV-2 y la Enfermedad similar a Kawasaki es aún desconocida, que comparten similitudes fenotípicas, diferencias epidemiológicas y en las algunas manifestaciones clínicas. Se ha visto que dan lugar a un Síndrome Inflamatorio Multisistémico (PIMS-TS) en niños por una respuesta inmune anormal, con falla de la inmunidad innata para el control de la replicación viral, producción de anticuerpos para neutralizar el virus a través de la inmunidad adaptativa y la formación de inmunocomplejos en grandes proporciones, lo que produce una hipersensibilidad de tipo III con la consiguiente activación de células inflamatorias como neutrófilos, macrófagos y receptores de los mastocitos para la producción de citoquinas proinflamatorias. En los vasos sanguíneos estimularía la activación del complemento C3a y C5a, y la acción de las proteasas que destruyen el epitelio, mesotelio y endotelio en los órganos a nivel sistémico.^{35,36}

En la figura 2 se ilustra la posible asociación de estas patologías.

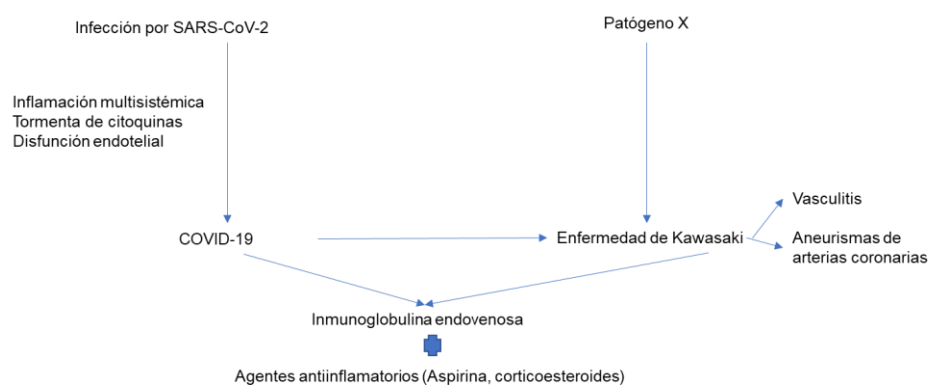


Figura 2. Posible relación entre COVID-19 y la Enfermedad de Kawasaki
Adaptado de: Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children. *Pharmacological Research*. 2020;159:104951.

Manifestaciones clínicas

El estado de hipersensibilidad de tipo III, se manifiesta clínicamente con los signos y síntomas que son parte de los criterios diagnósticos establecidos por American Heart Association (AHA). Los pacientes con Enfermedad de Kawasaki ya conocida, deben presentar por lo menos 5 días de fiebre y al menos 4 de las siguientes características: exantema polimorfo, conjuntivitis bilateral no exudativa, cambios en los labios o cavidad oral, cambios en las extremidades como eritema o edema indurado con posterior descamación en la segunda semana de enfermedad, y por último linfadenopatías cervical usualmente unilateral >1.5 cm.³⁷ Se puede presentar en la forma incompleta o atípica, que se usa para describir la presencia de menos de cuatro criterios clínicos.³⁸

Sin embargo, a la actualidad varios autores han reportado casos de niños con manifestaciones clínicas que no cumplen los criterios de la Enfermedad de Kawasaki en su forma clásica en el contexto de la pandemia de la COVID-19; en la mayor parte de ellos, se observaron síntomas extras como los gastrointestinales: vómitos y diarrea^{17,39}, tal como Toubiana describió en el 76% de los casos, los cuales iniciaron antes de los signos y síntomas clásicos de la Enfermedad de Kawasaki. Algunos niños presentaron irritabilidad (65%), cefalea y confusión (29%), derrame pericárdico (47%), derrame pleural (18%) y miocarditis como complicaciones (71%).⁴⁰

En otros estudios, se ha evidenciado que la edad de presentación en niños infectados por SARS-COV-2 es más tardía pues se reportaron casos en mayores de

5 años.⁴¹ Pouletty, describió pacientes que cursaron con falla hemodinámica como hipotensión, frialdad distal, prolongación del tiempo de llenado capilar mayor de tres segundos y oliguria. De ellos, el 25% presentó pericarditis y el 43% miocarditis.¹⁹

Se han relacionado algunas características clínicas como predictores de severidad de la enfermedad con evolución desfavorable. Entre ellos se encuentra ser mayor de 5 años de edad, la presencia de miocarditis, signos de presentar tormenta de citoquinas manifestado como falla cardíaca, neumonía, características de alteración gastrointestinal y neurológica asociado a valores elevados de PCR, ferritina y citoquinas como la IL-1, IL-6 y TNF alfa.¹⁹

Además, la aparición de los síntomas similares a la Enfermedad de Kawasaki en pacientes infectados por SARS-CoV-2 es más tardía, iniciando 2 a 4 semanas postinfección, es por ello que en las pruebas serológicas realizadas a los pacientes se identificó la presencia de IgG luego de la primera o segunda semana de enfermedad.⁴²

Las diferencias clínicas y demográficas presentadas en los estudios realizados en estos casos con respecto a la Enfermedad de Kawasaki hizo que se caracterizara el nuevo Síndrome Inflamatorio Multisistémico (PIMS-TS) en niños previamente sanos, que parece ser un solapamiento de las formas severas de la EK pero que no cumple los criterios diagnósticos.

En un estudio realizado en la ciudad de New York, se identificaron características demográficas de los pacientes afectados. Este síndrome se ha visto que predomina más en el sexo masculino (54%) , hispanos (36%) y raza negra (40%). En ellos se evidenciaron síntomas gastrointestinales (80%), alteraciones dermatológicas (62%), mucocutáneas (61%), de las vías respiratorias bajas (40%) y shock (32%) al momento del ingreso. El 80% de los pacientes tuvieron que ser ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos y el 10% recibió ventilación mecánica. Estos pacientes fueron tratados con inmunoglobulina endovenosa (IVIG), glucocorticoides sistémicos y el 62% requirió soporte con vasopresores por hipotensión. En este estudio se concluye que estos síntomas sugieren que se trata de una vasculopatía inflamatoria post infecciosa como lo habíamos mencionado previamente.⁴³

En la figura 3, se muestran los síntomas más frecuentes de la Enfermedad de similar a Kawasaki en pacientes infectados por SARS-COV-2.

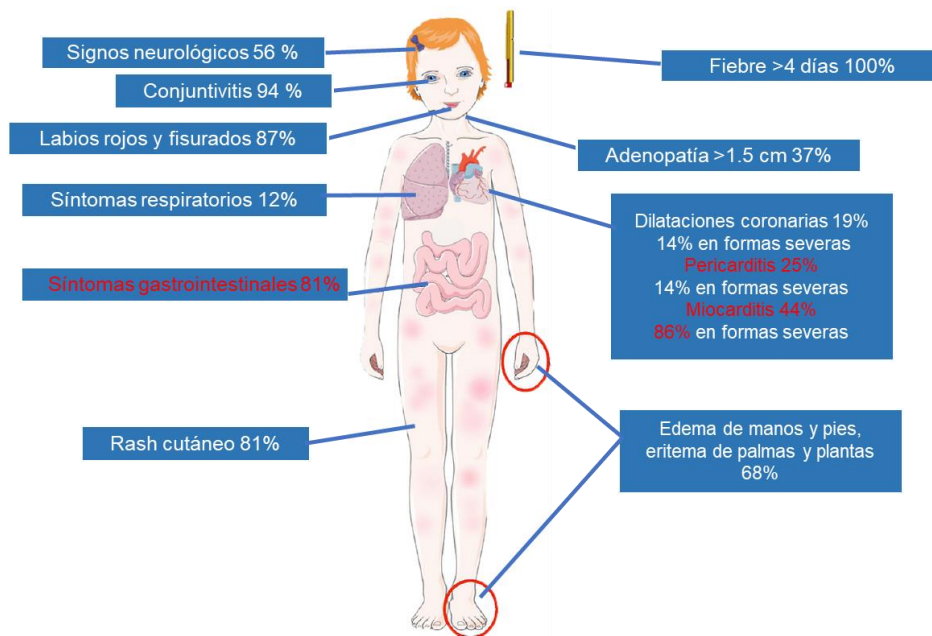


Figura 3. Características clínicas principales de la Enfermedad de Kawasaki en pacientes infectados por SARS-CoV-2. En rojo: frecuencias más altas que las que aparecen en la Enfermedad de Kawasaki clásica. Adaptado de: Pouletty M, et al. Ann Rheum Dis 2020;0:1–8.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza en base a la clínica. El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), definió el caso a comienzos del mes de mayo, sin embargo, luego de unas semanas tanto la CDC y la Organización Mundial de la Salud (OMS) modificaron la definición considerando que este nuevo síndrome aplica para niños y adolescentes . (Tabla 1):

Tabla 1. Criterios diagnósticos para el Síndrome Inflamatorio Multisistémico

Edad 0-19 años
Fiebre \geq 3 días
+ 2 de los siguientes:
Erupción cutánea, conjuntivitis bilateral no supurativa o signos de inflamación mucocutánea en manos, pies, o boca
Hipotensión o choque
Hallazgo de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis, anomalías coronarias (incluyendo hallazgos en ecocardiografía o aumento de troponinas / niveles de proBNP)
Evidencia de coagulopatía (aumento de TP, TTPa , dímero D)

Síntomas gastrointestinales (diarrea, vómitos, dolor abdominal)
Y
Elevación de marcadores inflamatorios como la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva o procalcitonina
Y
Ausencia de alguna causa microbiana
Y
Evidencia de COVID-19 (PCR-RT o serología positiva) o contacto con paciente infectado. (44)

En los exámenes de laboratorio se debe valorar la albúmina <3 g/dl, velocidad de sedimentación globular >40 mm/h, la proteína C reactiva > 3mg/dl , hemoglobina <10 g/dl , elevación de transaminas como la ALT, trombocitopenia, leucocitos <15 000/mm³ y linfopenia. ³⁸

El valor de ferritina se encontró elevado, hasta >1400 ug/L al igual que marcadores cardiacos como troponina y proBNP, lo que podría indicar riesgo de una evolución rápidamente progresiva con futura falla cardíaca. ^{19,46,47}

Se debe corroborar la infección por SARS-COV-2 por medio de reacción en cadena polimerasa (PCR) o realizarse una prueba a través de anticuerpos (IgM e IgG) por inmunoensayo cromatográfico de flujo lateral. ⁴⁷ En la mayoría de casos la prueba serológica podría resultar negativa, por ello tanto la CDC como el Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil (RCPCH), ha considerado dentro de los criterios diagnósticos para Síndrome Inflamatorio Multisistémico que el resultado puede ser positivo o negativo. ⁴⁸

Se debería considerar realizar un ecocardiograma a los pacientes para descartar la presencia de aneurismas coronarios o disfunción miocárdica manifestado como disfunción ventricular, hipocinesia , disminución en la contractilidad o de la fracción de eyección . ^{39,43,46}

Tratamiento

En su gran mayoría, los pacientes han tenido respuesta favorable al uso de gammaglobulina endovenosa a una dosis de 2 gramos por kilo de peso asociado a

aspirina de 50-80 mg/kg por día, y metilprednisolona a 2 mg por kilo de peso por 5 días, disminuyendo la dosis a lo largo de 2 semanas posteriores. El uso de aspirina se continuó hasta por 8 semanas en dosis antiplaquetaria de 3 a 5 miligramos por kilo de peso, esto basado en el estudio RAISE. La administración de la inmunoglobulina endovenosa en la fase aguda puede reducir la aparición de aneurismas coronarios en el 20% de casos.⁴⁹

En casos severos, debería considerarse el uso de inmunosupresores adicional a los corticoides o uso de medicamentos biológicos como Anakinra y Tocilizumaab, los cuales actúan a nivel de la IL-1 y la IL-6 respectivamente que son las citoquinas más involucradas en la respuesta inflamatoria.⁴⁶

En un estudio realizado en Chile, se adicionó al tratamiento, el uso de antibióticos como ceftriaxona (100mg/kg/día) y clindamicina (40mg/kg/día), además de heparina de bajo peso molecular (1-2 mg/kg/día) obteniendo resultados positivos en los pacientes, con el cese del estado febril, disminución de los marcadores inflamatorios y suspensión del uso de drogas vasopresoras, sin requerir el uso de inmunosupresores biológicos.⁵⁰

Conclusiones

Los síntomas descritos parecen ser una superposición entre las formas severas de la Enfermedad de Kawasaki potenciada por la infección de SARS-CoV-2 que desencadena un estado hiperinflamatorio y una respuesta inmune desregulada del huésped.

El Síndrome Inflamatorio Multisistémico ocurre luego de 2 hasta 4 semanas después de la infección por SARS-COV-2, y el reconocimiento temprano junto con la monitorización de la presión arterial, control electrocardiográfico y ecocardiográfico permite tener una mejor estrategia para el soporte y tratamiento de los pacientes.

Nuestra revisión revela que la terapia con Inmunoglobulina, corticoides y aspirina ha resultado beneficioso. Se debe valorar el uso de fármacos biológicos y considerar la prescripción de fármacos antibióticos.

Investigaciones futuras.

Sería pertinente identificar los factores de riesgo de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, e investigar si existe alguna predisposición genética en estos niños, sobretodo de países occidentales donde se han reportado la mayoría de casos.

Referencias Bibliográficas

1. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 23 de 2020;382(17):1663-5.
2. Casas CG, Català A, Hernández GC, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Lario AR-V, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*. 2020;
3. Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a french observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;
4. Schnabel A, Hedrich CM. Childhood Vasculitis. *Frontiers in Pediatrics*. 2019;6.
5. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child*. 2015;100(11):1084-8.
6. Tissandier C, Lang M, Lusson JR, Bœuf B, Merlin E, Dauphin C. Kawasaki shock syndrome complicating a recurrence of Kawasaki disease. *Pediatrics*. 2014;134(6):e1695-1699.
7. Monte E, Gonzalez R. Síndrome de choque tóxico por enfermedad de Kawasaki: reporte de caso en paciente de 10 meses de edad. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2016;25(1):30-3.
8. Tizard EJ. Complications of Kawasaki disease. *Current Paediatrics*. 2005;15(1):62-8.
9. 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;
10. Harahsheh AS, Dahdah N, Newburger JW, Portman MA, Piram M, Tulloh R, et al. Missed or delayed diagnosis of Kawasaki disease during the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *The Journal of Pediatrics*. 2020;S0022347620305564.
11. 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).

12. Olano C. Enfermedad de Kawasaki con afectación de arterias coronarias. *Rev Exp Med.* 3(3):106-9.
13. Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *Anales de Pediatría.* 2018;89(3):188.e1-188.e22.
14. NEWS K. Rising cases of kids with Kawasaki disease possibly linked to coronavirus [Internet]. *Kyodo News+*. Disponible en: <https://english.kyodonews.net/news/2020/04/05476c47050f-rising-cases-of-kids-with-kawasaki-disease-possibly-linked-to-virus.html>
15. Schillinger J. Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome Potentially Associated with COVID-19. 2020;1-2.
16. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet.* 2020;395(10237):1607-8.
17. 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.
18. 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;m2418.
19. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020;0:1-8.
20. Fung TS, Liu D. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annual Review of Microbiology.* 2019;73.
21. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;1-12.
22. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185-92.
23. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(4):335-7.
24. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11.
25. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2020;10(2):102-8.

26. Antonioli L, Fornai M, Pellegrini C, Blandizzi C. NKG2A and COVID-19: another brick in the wall. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(6):672-4.
27. Yaqinuddin A, Kashir J. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Cholroquine, and antiviral agents. *Med Hypotheses.* 2020;140:109777.
28. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Veen W van de, Brügger M-C, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020.
29. Noval M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nature Reviews Rheumatology.* 2020. 16(1)
30. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr.* 2003;92(6):694-7.
31. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, Garcia FL, Guzman-Cottrill JA, Chou P, et al. Detection of Antigen in Bronchial Epithelium and Macrophages in Acute Kawasaki Disease by Use of Synthetic Antibody. *J INFECT DIS.* 2004;190(4):856-65.
32. Raba A, Abobaker A. Covid-19 and Kawasaki Disease: An Etiology or Coincidental Infection? *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2020; Publish Ahead of Print.
33. Varga Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417-8.
34. Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children. *Pharmacological Research.* 2020;159:104951.
35. Son M, Friedman M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children - UpToDate.
36. Roe K. A viral infection explanation for Kawasaki disease in general and for COVID-19 virus-related Kawasaki disease symptoms. *Inflammopharmacology.* 7 de julio de 2020;1-4.
37. Harnden A, Takahashi M, Burgner D. Kawasaki disease. *BMJ.* 5 de mayo de 2009;338:b1514-b1514.
38. Sotelo-Cruz N. Atypical and incomplete Kawasaki disease in the pediatric age. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México (English Edition).* 1 de septiembre de 2017;73.
39. Rivera-Figueroa EI, Santos R, Simpson S, Garg P. Incomplete Kawasaki Disease in a Child with Covid-19. *Indian Pediatr.* 2020;
40. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS);* 2020 may.

41. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics*. 2020;e20201711.
42. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020;26(4):502-5.
43. 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;NEJMoa2021756.
44. Ulloa-Gutiérrez R, Ivankovich-Escoto G, Yamazaki-Nakashimada MA. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes: un llamado al diagnóstico. *Revista Chilena de Infectología* . 2020;37(3)
45. Esper F, Shapiro E, Weibel C, Ferguson D, Landry M, Kahn J. Association between a Novel Human Coronavirus and Kawasaki Disease. *The Journal of infectious diseases*. 2005;191:499-502.
46. Panupattanapong S, Brooks EB. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. *CCJM*. 2020;1-5.
47. 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;395(10239):1771-8.
48. COVID-19 Paediatric multisystem inflammatory syndrome . Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
49. 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. *The Lancet*. 2012;379(9826):1613-20.
50. Yagman F, Drago M, Piñera C. Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19. Reporte preliminar de 6 casos en una Unidad de Paciente Crítico. *Revista Chilena de Pediatría*. 2020; Disponible en: <https://www.sochipe.cl/subidos/links/SIMCHEGCRpbreve27Jun.pdf>

