

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



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C) una nueva entidad asociada a la covid-19”

Área de investigación:

Enfermedades infecciosas y tropicales

Autor:

Br. Mogollón Michilot, Diego Mauricio

Jurado evaluador:

Presidente: Peralta Chávez, Víctor

Secretario: Ynguil Amaya, William Edward

Vocal: Sánchez Rodrigo, Paul

Asesor:

Salcedo Espejo Elena Ysabel

ORCID:0000-0003-4700-3551

Trujillo-Perú

2021

Fecha de sustentación: 2021/04/28

**“SINDROME MULTISISTÉMICO INFLAMATORIO PEDIÁTRICO
(MIS-C) UNA NUEVA ENTIDAD ASOCIADA A LA COVID-19”**

ARTÍCULO DE REVISIÓN

**“MULTISYTEM INFLAMMATORY IN CHILDREN (MIS-C) A NEW
ENTITY ASSOCIATED WITH COVID-19”**

REVIEW

Mauricio Mogollón Michilot ^a, Elena Ysabel Salcedo Espejo ^b

^a Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú

^b Hospital Belén Trujillo, Profesora auxiliar de la Escuela de Medicina; Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú

Correspondencia del autor

Correo electrónico: dmogollonm@upao.edu.pe (M. Mogollón)

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C), es una nueva entidad asociada a la infección por SARS-CoV-2. Esta patología afecta en gran medida a niños sanos; muchos de los cuales desarrollan síntomas respiratorios leves durante la infección aguda, tras varias semanas después de esta infección desarrollan fiebre y molestias gastrointestinales, dermatológicas o cardiológicas, que rápidamente evoluciona a un cuadro de disfunción multiorgánica. Además, se genera un gran compromiso inflamatorio con elevación de la proteína C reactiva (PCR) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG). Muchos de estos pacientes deben ingresar a UCI por la severidad del cuadro. Siendo necesario el uso de inmunoglobulinas, corticoides sistémicos e incluso fármacos vasoactivos.

OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión es realizar un análisis de la información reciente acerca del síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C).

MÉTODOS

Se desarrolló una revisión de artículos relacionados al MIS-C publicados desde abril hasta septiembre del 2020. La búsqueda se desarrolló en diferentes buscadores como PubMed, NEJM, JAMA y The Lancet. Usando como expresiones de búsqueda "MIS-C", "Multisystem Inflammatory Syndrome"; "COVID-19" y "SARS-CoV-2".

RESULTADOS

Se identificaron 76 artículos, de los cuales 60 cumplieron con los criterios de selección, además se aceptó 9 artículos relacionados a la Covid-19 en población pediátrica y adultos.

CONCLUSIONES

El síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C) es una nueva entidad asociada a la Covid-19, siendo considerada como una forma severa de la Covid-19 potencialmente letal. Sin embargo, con diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, una gran proporción de los afectados sobreviven sin complicaciones. Sin embargo, aún se desconoce mucho acerca de su fisiopatología y sus mecanismos patológicos.

PLABRAS CLAVE

Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico, MIS-C, Covid-19 pediátrico,
SARS-CoV-2

ABSTRACT

INTRODUCTION

Multisystem inflammatory syndrome in children, also known as MIS-C, is a new entity linked to infection due to SARS-CoV-2. This pathology widely affects healthy children, many of them develop mild respiratory symptoms during acute infection, several weeks later they develop fever and gastrointestinal, dermatological, and cardiac signs and symptoms which rapidly progresses to a multiorgan dysfunction syndrome. In addition, a great inflammatory compromise is generated with an increase in C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR), among others. Many of these patients must be admitted to the ICU due to the severe symptoms of multi-organ dysfunction. Immunoglobulins, systemic corticosteroids, and even vasoactive drugs are necessary for treatment.

OBJETIVE

The objective of this review is to perform an analysis of recent information about multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C).

METHODS

We perform a review of studies related to MIS-C published from April through September 2020. The search was developed in medical databases such as PubMed, NEJM, JAMA and The Lancet. Using as search expressions "MIS-C", "Multisystem Inflammatory Syndrome"; "COVID-19" and "SARS-CoV-2".

RESULTS

We identified 76 articles, among them 60 met the selection criteria, in addition 9 articles related to Covid-19 in pediatric population were accepted.

CONCLUSIONS

Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) is a new entity associated with SARS-CoV-2'S infection, it is considered a severe form of Covid-19 that is potentially lethal. However, with early diagnosis and timely treatment, a large proportion of those affected survive without complications.

KEYWORDS

Multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C, Covid-19 in children, SARS-CoV-2

INTRODUCCIÓN

Durante diciembre del 2019, una nueva enfermedad -ahora llamada COVID-19- surgió en la ciudad de Wuhan, China y se esparció rápidamente por todo el mundo, afectando actualmente a miles de personas y dejando gran número de fallecidos. ^(1,2) Esta enfermedad afecta tanto a adultos como a niños siendo este un grupo que presenta menor riesgo de contagiarse y de desarrollar enfermedad severa ⁽³⁾.

Con el paso de los meses se ha reportado en diferentes regiones una nueva entidad asociada a la infección por SARS-CoV-2, llamada Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C) por los americanos; y Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico temporalmente asociado con SARS-CoV-2 (PIMS-TS) por los británicos ⁽⁴⁻⁵⁾.

Riphagen et al. ⁽⁶⁾ reportaron la primera serie en Londres; ocho niños con cuadro similar a enfermedad de Kawasaki (EK), dos positivos a SARSCoV-2. Todos desarrollaron shock y miocarditis, uno desarrolló aneurisma gigante coronario. Posteriormente Verdoni et al. ⁽⁷⁾ describieron diez casos en Bérgamo, Italia, cinco cumplían criterios para EK clásica, 80% presentó serología para SARSCoV-2, 50% presentó shock y dos desarrollaron aneurismas coronarios. Al compararlos con casos de EK prepandemia, encontraron que tenían edad media mayor (7,5 vs 3 años), mayor compromiso cardiaco, shock y síndrome de activación de macrófagos (SAM). A estos estudios les siguieron Belhadjer et al. ⁽⁸⁾ en Francia y Suiza con 35 casos, Whittaker et al. ⁽⁹⁾ en Reino Unido con 58 casos y Toubiana et al. ⁽¹⁰⁾ en Francia con 21 casos.

Candela et al. ⁽¹¹⁾ en nuestro país, ha reportado una serie de 8 casos atendidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño (Lima). La edad media fue 5,1 años. La presentación clínica incluyó fiebre, problemas gastrointestinales agudos, afectación ocular y mucocutánea. Cuatro cumplieron criterios para Enfermedad de Kawasaki clásica. Todos tuvieron serología positiva para SARS-CoV-2, hemograma patológico, marcadores inflamatorios elevados y pruebas de coagulación alteradas. Cinco casos presentaron hipertransaminasemia y tres casos, retención nitrogenada. Cuatro casos cumplieron criterios para síndrome de activación de macrófagos. La mayoría evolucionaron favorablemente. Concluyeron que, en nuestro medio, en todo niño con fiebre, síntomas

gastrointestinales y dermatológicos; asociado a exposición al SARS-CoV-2, debe investigarse compromiso multisistémico. ⁽¹¹⁾

Por lo tanto, la importancia de conocer sobre esta enfermedad radica en la necesidad de alertar a los profesionales de salud y a la comunidad, para la detección rápida de esta entidad, ya que muestra cuadros leves, con síntomas inespecíficos al inicio que evoluciona a cuadros de disfunción multiorgánica severos. El ingreso rápido a UCI y el uso oportuno de terapias como la inmunoglobulina y los corticoides evidenciaron ser en la mayoría de las series acertadas. A pesar de la severidad de la enfermedad, en cada región hubo poca mortalidad. Sin embargo, aún hay muchas preguntas acerca de esta entidad, porque no se conocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos que la desencadenan y cuyo conocimiento podría contribuir al desarrollo de mejores tratamientos y métodos de prevención.

MÉTODOS

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y FUENTES DE DATOS

Se realizó la búsqueda entre el 4 y el 20 de setiembre del 2020, en las siguientes bases de datos: PUBMED, NEJM, JAMA, THE LANCET Y SCIENCE DIRECT usando como términos de búsqueda “MIS-C AND COVID-19”, “MIS-C AND SARS-CoV2”, “PIMS-TS AND COVID-19”, “PIMS-TS AND SARS-CoV-2”. Se buscó estos términos en los títulos y los resúmenes de los artículos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se seleccionaron reportes de casos, serie de casos, estudios de casos y controles, estudios transversales, cartas al editor y revisiones sistemáticas. Finalmente, para incluir a los artículos los pacientes descritos debieron de cumplir los criterios de definición de casos de la OMS, la CDC o la PCPCH.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Cada artículo fue examinado para cumplir los criterios de selección. Se separaron en categorías dependiendo de los capítulos y subcapítulos del cuerpo.

RESULTADOS

DEFINICIÓN DE MIS-C Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

DEFINICIÓN

En diferentes países de Europa y Norteamérica, y más recientemente en América Latina, se ha reportado muchas series de casos describiendo niños con enfermedad aguda caracterizada por un síndrome inflamatorio multisistémico, que rápidamente lleva a falla multiorgánica. ^(6, 12, 13) Este síndrome comparte características con otros, como la enfermedad de Kawasaki y con el síndrome de shock tóxico. Rápidamente la OMS y la CDC, así como también la Royal College of Pediatrics and Child Health elaboraron criterios diagnósticos para esta nueva entidad, a la que llamaron “Multisystem inflammatory disorder in children and adolescents” y “Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19”, respectivamente. ^(4-5,14)

A pesar de que el SARS-CoV.2 no ha sido definitivamente probado como la causa del MIS-C, el hecho de la aparición de esta entidad durante los brotes de la COVID-19 en diferentes partes del mundo es altamente sugestiva de una relación causal. ⁽¹⁵⁾

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Diversos organismos de salud han emitido las definiciones de casos para MIS-C. Según la OMS la definición preliminar de caso consiste en un paciente menor de 19 años con fiebre con duración mayor a 3 días, que cumple diversos criterios. Debe cumplirse al menos dos de los siguientes criterios clínicos: erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (en boca, manos o pies), además de hipotensión o shock, datos de disfunción miocárdica (incluye hallazgos ecocardiográfico o elevación de valores de troponina o la porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B), pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias, evidencia de coagulopatía (alteración de TP, TTPa o valores elevados de dímero D) y síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos y dolor abdominal). También debe cumplirse el criterio analítico consistente en la elevación de marcadores de inflamación (VSG, proteína C reactiva o procalcitonina). Además debe haber evidencia de infección por SARS-CoV-2 (RT-PCR, pruebas de antígenos o

serología positiva) o un posible contacto con un enfermo de Covid-19 y no debe haber ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación. (4)

Mientras que la CDC definen los casos de MIS-C como un paciente menor de 21 años con fiebre persistente (temperatura mayor o igual de 38 grados por 24 horas o más, también consideran el reporte subjetivo de fiebre que dura 24 horas o más) y que también presente evidencia analítica de inflamación (que incluye elevación de proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno, procalcitonina, dímero d, ferritina, ácido láctico deshidrogenasa, interleucina 6, elevación de neutrófilos, reducción de linfocitos o reducción de los niveles de albúmina). Además hay evidencia de enfermedad severa que requiere hospitalización, con afectación multisistémica (por lo menos 2 sistemas involucrados). Sin evidencia de otro diagnóstico alternativo y además evidencia de infección actual o reciente por SARS-CoV-2 mediante RT-PCR, prueba de antígenos o serología. Sin embargo acepta también la exposición a la Covid-19 dentro de 4 semanas previas al inicio de los síntomas.(14)

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del MIS-C aún no está dilucidada, se cree que resulta de una respuesta inmune anómala frente al SARS-CoV-2, en la que es posible un mecanismo de mimetismo molecular entre antígenos virales, como la proteína S y proteínas nucleares, y autoantígenos, como transglutaminasa 2 y 3, antígenos nucleares, mitocondrias, miosina, colágeno y otros.(15,16) La presencia de marcadores inflamatorios elevados en gran magnitud apoya la hipótesis del desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica frente al SARS-CoV-2 en la que predomina el daño endotelial y cardíaco, con elevación de dímero D y del péptido natriurético tipo B. Además de presencia de esquistocitos y equinocitos en frotis de sangre periférica, ambos hallazgos sugestivos de microangiopatía. (17)

Se reconoce ahora el papel de la proteína S del SARS-CoV-2 en la activación del sistema inmune. Esta proteína es un superantígeno con similitud estructural con la enterotoxina estafilocócica, molécula que puede ser la principal mediadora de la reacción inflamatoria del MIS-C. (18) Esta molécula, al igual que la enterotoxina estafilocócica, desencadena una potente activación de linfocitos T

con la subsiguiente producción de citocinas como IFN-gamma, TNF-alfa y IL-2 que desencadenan el daño inflamatorio sistémico que se observa en el MIS-C. (18)

La respuesta serológica frente al SARS-CoV-2 en MIS-C consiste en inmunoglobulina G (IgG) contra la proteína S viral. Los pacientes con MIS-C producen IgG anti-S de forma casi exclusiva, mientras que los casos de Covid-19 severo muestran una respuesta humoral más amplia, que consiste en IgG anti-S, IgG anti-N, IgM e IgA anti-S. (20) Además, comparado con casos de Covid-19 severo, los casos de MIS-C muestran mayores títulos de IgG con mayor actividad frente al SARS-Cov-2. Esto significa que los pacientes con MIS-C poseen anticuerpos con mayor capacidad neutralizante frente al SARS-CoV-2, lo que explicaría por qué estos pacientes generalmente no desarrollan la Covid-19 severa. (21) Algunos autores relacionan la presencia de Ig anti-S con una intensa respuesta inflamatoria, mediada por monocitos/macrófagos, que sería responsable del daño multisistémico. (22)

La disfunción miocárdica y endotelial se asocia con la liberación de citocinas, similar a lo que ocurre en la tormenta de citocinas de la Covid-19 severa. Participan la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) causando daño miocárdico al inducir apoptosis de los miocitos. Además, estas citocinas deprimen la contractibilidad y la resistencia periférica. Todo esto se traduce en disfunción miocárdica. Incluso pacientes con fracción de eyección conservada presentan miocarditis subclínica. (23,24) Afortunadamente, el SARS-CoV-2 no muestra actividad citopática. Por lo que la disfunción miocárdica es reversible resuelta la fase aguda, y no hay evidencia de secuelas cardiacas a largo plazo. (25)

Se forman complejos antígeno- anticuerpos, entre las inmunoglobulinas G anti proteína S con proteínas virales, pero también con autoantígenos. Estos complejos precipitan principalmente en vasos sanguíneos, induciendo inflamación y activación del sistema del complemento, con el siguiente reclutamiento de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, que dirigen la reacción inflamatoria que incluye vasculitis y microangiopatía. (26)

En resumen, la fisiopatología del MIS-C se centra en la reacción inflamatoria con liberación de múltiples citocinas inflamatorias, similar a la tormenta de citocinas en adultos, y al depósito de inmunocomplejos en vasos sanguíneos que desencadenan vasculitis sistémica. Esto iniciado por antígenos virales, principalmente la proteína S y la interacción de estos antígenos, y posiblemente algunos autoantígenos, con las inmunoglobulinas antiproteína S.

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS E IMAGENOLÓGICAS

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Los niños que desarrollan MIS-C tienen una edad promedio de 7 a 10 años. Con un ligero predominio en varones. Respecto a la etnia, es más frecuente en niños hispanos y afroamericanos, comparado con niños blancos o de otras etnias. Sólo pocos niños presentaban comorbilidades, siendo las más frecuentes el sobrepeso, la obesidad y el asma bronquial. ^(27, 28, 29) En Latinoamérica, la edad media es de 7 años. Los padres y los familiares cercanos son mayor fuente de exposición en los pacientes pediátricos. Gran parte de estos pacientes tiene un estatus socioeconómico bajo. ^(30,31)

En cada región donde se ha reportado, el MIS-C tiene un pico que se desarrolla entre tres a cuatro semanas después del pico de casos de la Covid 19 en la población en general. ^(32, 33)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La detección precoz del MIS-C es esencial para iniciar el tratamiento oportuno. Sin embargo, esta es una entidad dinámica y evolutiva, en la que sus manifestaciones son inespecíficas. Por lo que podría ocurrir errores en el diagnóstico. ⁽³⁴⁾ Frente a esta situación, siempre debe considerarse la presencia de MIS-C en áreas con alta incidencia de transmisión del SARS-CoV-2 y de alta incidencia de Covid-19. Además, debe descartarse otras entidades con alcance sistémico como la sepsis de origen bacteriana, infecciones por otros virus, síndrome de shock tóxico. También de acuerdo con el sistema más afectado debe excluirse patologías como abdomen agudo (peritonitis o apendicitis), miocarditis por otros agentes, enfermedad de Kawasaki no asociada al SARS-CoV-2. ^(36, 37)

Las manifestaciones clínicas más frecuente son fiebre alta, generalmente de más de 4 días de duración, lesiones cutáneas maculopapulares con similitud a las que aparecen en la enfermedad de Kawasaki y manifestaciones gastrointestinales. Son menos frecuentes las manifestaciones de respiratorias, neurológicas y musculoesqueléticas. ⁽³⁸⁾

Dentro de las manifestaciones gastrointestinales, lo más frecuente es el dolor abdominal, náusea, vómitos y diarrea. Además, inflamación del apéndice y vesícula biliar, hepatomegalia y esplenomegalia. Debido a esto, el MIS-C puede simular otras patologías gastrointestinales. Y con menos frecuencia se ha reportado la hematemesis, hematoquecia y melena secundarias a complicaciones intestinales. ^(39, 40)

Existe solapamiento con características de la enfermedad de Kawasaki, como conjuntivitis no exudativa bilateral, alteraciones en labios y de la cavidad oral (labios rojos y agrietados, lengua de fresa, eritema malar), alteraciones cutáneas en extremidades periféricas (edema palmo-plantar), y linfadenopatía cervical. ^(7, 41)

A pesar de compartir muchas manifestaciones clínicas con la enfermedad de Kawasaki, el MIS-C se diferencia por presentar niveles más altos de marcadores inflamatorios, mayor frecuencia de trombocitopenia y también de complicaciones cardíacas, incluidas la elevación de troponinas, choque de origen cardiogénico y disfunción ventricular. Además, como ya se ha descrito, los pacientes con MIS-C suelen tener más edad en promedio, mientras que la presentación de la enfermedad de Kawasaki suele ser más frecuente a los 2 años. ⁽¹⁰⁾

La alteración del sistema cardiovascular es un punto crucial en la evolución del MIS-C. Se manifiesta como hipotensión y taquicardia. Muchos pacientes desarrollan miocarditis, que cursa con elevación de troponinas y del péptido natriurético tipo B. Además, con elevación o depresión del segmento ST en electrocardiograma. Asociado a esto, el desarrollo de disfunción ventricular es habitual y se evidencia como la reducción de la fracción de eyección en ecocardiografía o clínicamente como shock. Una manifestación poco frecuente es la presencia de dilataciones en arterias coronarias, evento transitorio y generalmente leve, que se resuelve luego de la fase aguda. ^(33, 42)

Son también frecuentes las manifestaciones neurológicas como cefalea, irritabilidad y letargia. Asimismo, el compromiso respiratorio suele ser leve o incluso no presentarse. Con manifestaciones leves como tos, dolor faríngeo y disnea. ^(43, 44)

Un problema común es la presencia de coagulopatía. Hasta un 7% de casos de MIS-C cursan con tromboembolismo venoso. ⁽⁵¹⁾ Además, hay muchos reportes de eventos trombóticos -tromboembolismo pulmonar, trombosis pulmonar microvascular y trombosis venosa en miembros inferiores- en pacientes hospitalizados con la Covid-19. ⁽⁵⁹⁾ Clínicamente se evidencia con la elevación del dímero D y la prolongación del tiempo de protrombina. ^(48, 53) Es particular la coagulopatía causada por el Covid-19, hay baja evidencia de coagulopatía de consumo, con un aumento inicial de fibrinógeno consistente con una coagulopatía de causa inflamatoria. Sin embargo, la población pediátrica estaría protegida frente a un estado hipercoagulable debido a que el endotelio, a temprana edad, tiene en su glucocálix mayores niveles de ácido hialurónico. ⁽³⁴⁾

CARACTERÍSTICAS IMAGENOLÓGICAS

Se observan en ecocardiografía anomalías como las dilataciones coronarias, derrames pericárdicos, derrames pleurales y regurgitación mitral. Sin embargo, la frecuencia y gravedad de las dilataciones coronarias son menores en el MIS-C que en la enfermedad de Kawasaki. Mientras que la presencia de disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo es mucho mayor en pacientes MIS-C, comparado con pacientes con Kawasaki. ⁽²⁵⁾

En radiografías de tórax se presenta con más frecuencia signos de neumonía como infiltrados, generalmente a nivel perihiliar, engrosamiento y opacificación perihiliar secundario a edema, además de pequeños derrames pleurales, condensaciones en parche y vidrio esmerilado. ⁽⁴⁸⁾ En otras series se encontró cardiomegalia y hallazgos de edema pulmonar cardiogénico o de insuficiencia cardiaca congestiva. ⁽⁴⁹⁾ Se reserva la toma de radiografía o tomografía de tórax, en aquellos pacientes con síntomas respiratorios severos como taquipnea, disnea en reposo e hipoxemia. ⁽⁴⁵⁾ También se recomienda en uso de ultrasonido para la evaluación del parénquima pulmonar en situaciones de Covid-19, siendo los hallazgos más frecuentes la irregularidad de la línea pleural por

engrosamiento, derrame pleural con líneas B, condensaciones subpleurales, además de consolidaciones parenquimales con broncograma aéreo. ^(46, 47)

Según las características clínicas, se clasifica el MIS-C en tres clases. En la clase 1, aquellos pacientes con fallo multiorgánico y mayor afectación del sistema cardiovascular y gastrointestinal; Este grupo se considera como MIS-C propiamente dicho, sin solapamiento con características de Covid-19 o Kawasaki. En la clase 2 se agrupan los pacientes con mayor compromiso respiratorio, siendo frecuente en este grupo la tos, disnea y distrés respiratorio. Se considera un MIS-C coincidente con la fase aguda de la Covid-19. Por último, en la clase 3 hay pacientes con mayor presencia de erupción y lesiones mucocutáneas, pero con menos compromiso sistémico y menor elevación de marcadores inflamatorios; Siendo complicado en estos casos el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Kawasaki. ⁽⁵⁰⁾

SEROLOGÍA Y HALLAZGOS LABORATORIO

La evidencia de infección por SARS-CoV-2 puede ser demostrada en casi todos los casos de MIS-C. En menos de la mitad de los pacientes la infección se demuestra con la reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) de SARS-CoV-2, mientras que en más del 90% la serología positiva contra el SAR-S-CoV-2 es la principal evidencia de infección. ^(9,40, 51, 52, 53) Ante un caso sospechoso de MIS-C, se recomienda una toma de aspirado faríngeo para RT-PCR de SARS-CoV-2. Si hay un resultado negativo, pero con alta sospecha de MIS-C, se puede repetir el RT-PCR en las 24 a 48 horas siguientes. ⁽⁵⁴⁾

En todos los casos se recomienda por lo menos una prueba serológica. En las cuales se detectan anticuerpos a partir del día 10 al 15, desde la exposición. ⁽⁵⁵⁾ En casos de MIS-C habrá títulos de IgG, especialmente contra la proteína S, en una proporción mayor comparada con los títulos de IgM. Lo que sugiere que la infección por SARS-CoV-2 ocurre más de 2 semanas antes del inicio de los síntomas. La serología cuantitativa es muy útil para diagnosticar MIS-C y distinguirlo de otros síndromes con características clínicas similares. Además de tener valor pronóstico, ya que hay relación entre el valor del título de IgG con niveles de VSG y con la duración de la estancia hospitalaria en UCI. ^(56, 57)

Es común la manifiesta elevación de marcadores inflamatorios en sangre, como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular, la procalcitonina y la ferritina. Se desarrolla también en fase aguda un perfil de citocinas consistente en elevación de interleuquina 1-beta (IL-1b) e interleuquina 6 (IL-6), además de interleuquina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-a), interferón gamma (IFN-γ) e interleuquina 2 (IL-2). Siendo estos hallazgos cruciales para el diagnóstico. Otros hallazgos frecuentes son la trombocitopenia, anemia, neutrofilia, linfopenia, hipoalbuminemia. Mientras que son menos frecuentes las alteraciones en la función renal y hepática. ⁽⁵⁸⁾

Ciertos parámetros de laboratorio se han vinculado con peor pronóstico: la presencia de linfopenia, anemia y trombopenia se observa con mayor frecuencia en paciente que desarrollarán shock. Mientras que los valores más elevados de PCR se ha asociado con mayor frecuencia de aneurismas coronarios, shock y necesidad de ingreso a UCI. ⁽⁴⁰⁾

TRATAMIENTO DEL MIS-C

Más de la mitad de los casos, según diferentes series, requieren ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI) con una duración media de 6 a 7 días. ⁽⁵⁸⁾

La principal causa de ingreso es la necesidad de soporte cardiovascular con resucitación con fluidos, como terapia de primera línea, e inotrópicos, de segunda línea, norepinefrina y vasopresina. ^(6, 7, 60)

El tratamiento de primera línea usado en la mayoría de los pacientes fue la combinación de inmunoglobulina intravenosa (IVIG)- dosis de 2g/Kg- y corticoides a bajas dosis como tratamiento adyuvante -metilprednisona a dosis de 1-4mg/Kg/día. ^(53, 61) Mientras que en pacientes en estado crítico que no responden al tratamiento de primera línea, se emplean dosis más altas de corticoides (metilprednisona con dosis de hasta 10 a 30mg/Kg/día). También en estos pacientes se usan moduladores del sistema inmune, como los inhibidores de IL-6 (Tocilizumab o siltuximab) o inhibidores de IL-1 (Anakinra), y en algunos casos se ha documentado el uso del anticuerpo monoclonal infliximab. ^(42,62)

Recientemente han surgido recomendaciones para la trombopprofilaxis en casos de Covid-19 y MIS-C. La terapia antiplaquetaria, con bajas dosis de ácido acetilsalicílico (3-5mg/Kg/día hasta 81mg/día) debe usarse en casos de MISC

hasta la normalización del recuento plaquetario y la normalización documentada de las arterias coronarias, en caso presencia previa de aneurismas coronarios. La terapia anticoagulante debe reservarse para pacientes hospitalizados, tanto por Covid-19 como por MIS-C, con claros factores de riesgo para trombosis venosa profunda o cuando hay elevación marcada en plasma del dímero-D (más de 5 veces los valores normales), en ausencia de contraindicaciones. La recomendación de primera línea es el uso de bajas dosis de heparina de bajo peso molecular (enoxaparina), en combinación o no con aspirina. Se puede prolongar la trombopprofilaxis después del alta si permanece elevado el dímero D o ante la persistencia de los factores de riesgo. Luego de trombosis documentada o cuando se conserva una fracción de eyección menor de 35% al alta, la terapia debe prolongarse por lo menos 2 semanas. (63, 64)

Se reporta baja mortalidad en diferentes series, con menos del 1% de los pacientes fallecidos, generalmente las muertes ocurren en paciente muy graves con distrés respiratorio severo que se someten a terapia de oxigenación con membrana extracorpórea. (40, 51, 65)

DISCUSIÓN

Aún está en discusión el papel del SARS-CoV-2 como causa directa del MIS-C. Pero la evidencia parece apoyar esta hipótesis debido a la relación temporal entre el inicio de la infección aguda y el inicio del MIS-C, siendo un patrón la diferencia de 3 a 4 semanas entre el pico de casos de Covid-19 y el pico de casos de MIS-C en todas las regiones donde esta entidad se ha reportado. Sumado a la evidencia serológica en la mayoría de los pacientes afectados, que indica que la infección ocurre varias semanas antes del inicio del MIS-C.

Respecto a la etnia, aún es incierta la relación entre esta característica y el riesgo a desarrollar MIS-C tras la infección por SARS-CoV-2. En numerosos reportes hispanos y afroamericanos aparentan ser más susceptibles de padecer MIS-C comparados con blancos y asiáticos. Esto puede deberse a rasgos genéticos o por mayor exposición de sus padres y cuidadores al Covid-19 debido a la coyuntura socioeconómica. Teniendo en cuenta que la principal fuente de contagio en población pediátrica son padres, cuidadores y familiares cercanos. (30, 66) En Latinoamérica hay un mayor número de casos de MIS-C reportados,

en proporción a los casos de Covid-19 pediátrico, comparado con los datos de Europa y Norteamérica. Esto puede ser resultado del sobrediagnóstico, ya que los criterios clínicos y de laboratorio aún no son específicos y es difícil distinguir MIS-C de otras enfermedades inflamatorias, como la Covid-19 severa o la enfermedad de Kawasaki. O bien puede ser resultado de la susceptibilidad de la etnia hispana de desarrollar el MIS-C.

Es común la similitud de síntomas y signos entre el MIS-C y otras patologías gastrointestinales (gastroenteritis o enfermedad intestinal inflamatoria, causas de abdomen agudo, entre otras). También hay solapamiento entre el MIS-C, la Covid-19 severa y la enfermedad de Kawasaki. Por lo que será crucial la búsqueda y el desarrollo de nuevas formas para diferenciar el MIS-C de otras patologías, y que además estas estén disponibles en regiones con pocos recursos como Latinoamérica. Finalmente, los pacientes afectados por MIS-C desarrollan con alta frecuencia disfunción del sistema cardiovascular, incluso en casos asintomáticos. Por lo que la vigilancia de este sistema debe ser prioridad en los servicios de salud que estén en contacto cercano con casos de MIS-C.

REFERENCIAS

1. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9.
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int>.
3. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020;382:1663-1665.
4. World Health Organization. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: scientific brief, May 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332095>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
5. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Accessed May 22, 2020. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisysteminflammatory-syndrome-temporally-associatedcovid-19>
6. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wikilison Nick, Paraskevi T. Hyperinflammatory shock in children during Covid-19 pandemic. *Lancet*, 2020 May 23; 395, 1607-1608.
7. 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 Jun 6;395(10239):1771-1778.
8. Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, Auriou J, Grimaud M, Oualha M, Beghetti M, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020; 142:429–436.
9. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, Ramnarayan P, Fraise A, Miller O, Davies P, et al.; for the PIMS-TS

Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324:259–269. doi:10.1001/jama.2020.10369.

10. 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 Jun 3;369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094. PMID: 32493739; PMCID: PMC7500538.
11. De Coll-Vela LE, Zamudio-Aquise MK, Nuñez-Paucar H, Bernal-Mancilla RR, Schult-Montoya SC, Ccorahua-De La Paz M. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños: serie de casos en un hospital pediátrico de Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020; 37 (3): 559-65.
12. Jones V, Mills M, Suarez D, Hogan C, Yeh D, Segal B, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and novel Case. *Journal of Pediatrics* Jun 2020, 10 (6) 537-540. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123
13. De Farias E, Piva J, De Mello M, Do Nascimento L, Costa C, Machado M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With Coronavirus Disease in Children: A Multi-centered Study in Belém, Pará, Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2020 Nov;39(11):e374-e376. DOI: 10.1097/INF.0000000000002865
14. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). May 14, 2020 ([https://emergency.cdc.gov/jan/2020/han00432 .asp](https://emergency.cdc.gov/jan/2020/han00432.asp)).
15. Rowley A, Shulman S, Arditi M. Immune pathogenesis of Covid-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5619-5621.
16. Vojdani A, Kharratian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. August 2020, 217: 108480.

17. Diorio C, Henrickson S, Vella L, McNerney K, Chase J, Burudpakdee C, et al., Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest.* 2020;130(11):5967–5975.
18. Hong Ying M, Zhang S, Porrit R, Noval Rivas M, Paschold L, Willscher E, et al. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. *PNAS.* 2020 117 (41) 25254-25262.
19. Krakauer T. Staphylococcal Superantigens: Pyrogenic Toxins Induce Toxic Shock. *Toxins (Basel).* 2019;11(3):178. doi: 10.3390/toxins11030178.
20. Weisberg S, Connors T, Zhu Y, Baldwin M, Lin WH, Wontakal S. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. *medRxiv [Preprint].* 2020 Jul 14:2020.07.12.20151068. Doi: 10.1101/2020.07.12.20151068
21. Anderson E, Diorio C, Goodwin E, McNerney K, Weirick M, Gouma S, et al. SARS-CoV-2 antibody responses in children with MIS-C and mild and severe COVID-19. *medRxiv* 2020.08.17.20176552. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.17.20176552>.
22. Liu L, Yuen K, Chen Z. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019;4(4): e123158. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158>.
23. Jarrah A, Schwarskopf M, Wang E, LaRocca T, Dhume A, Zhang S, et al. SDF-1 induces TNF-mediated apoptosis in cardiac myocytes. *Apoptosis.* 2018; 23(1): 79–91. doi:10.1007/s10495-017-1438-3.
24. Pathan N, Hemingway C, Alizadeh A, Stephens A, Boldrick J, Oragui E, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet* 2004; 363: 203–09.
25. Matsubara D, Kauffman H, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias M, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in the United States. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020; 76 (17) 1947-1961. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.056>.

26. Roncati L, Ligabue G, Fabbiani L, Malagoli C, Gallo G, Lusenti B, et al. Type 3 hypersensitivity in COVID-19 vasculitis. *Clinical Immunology*. 2020. 217. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108487>.
27. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2020. ISSN 1526-0542. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>.
28. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020. ISSN 100527. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>.
29. Abrams J, Godfred-Cato S, Oster M, Bryant B, Leung J, Belay E, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2020. 226: 45-54. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.003>
30. Antúnez O, Escamilla M, Figueroa A, Arteaga E, Lavariega M, Salcedo P, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American children: a multinational study. *medRxiv* 2020.08.29.20184242; Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.29.20184242>
31. Moraleda C, Srena M, Soriano A, Simo S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis*. 2020. ciaa1042. Doi: 10.1093/cid/ciaa1042.
32. Shulman S. Pediatric Coronavirus Disease-2019–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020. 9(3):285-286. Doi: 10.1093/jpids/piaa062.
33. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020. 10(69). Doi: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00690-8>
34. Ministerio de Salud Argentina. Manejo inicial del síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes relacionados temporalmente al

Covid-19 (SIM-C). Disponible en:
<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/manejo-inicial-del-sindrome-inflamatorio-multisistemico-en-ninos-y-adolescentes>

35. Corwin D, Sartori L, Chiotos K, Odom J, Cohn K, Bassiri h, et al. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From Kawasaki Disease and Benign Inflammatory Illnesses in the SARS-CoV-2 Pandemic. *Pediatr Emerg Care*. 2020. 36(11):554-558. Doi: 10.1097/PEC.0000000000002248.
36. García A, Antón J, Martínez J, García G, Gómez C, Tagarro A, et al. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *An Pediatr*. 2020. Doi: 10.1016/j.anpedi.2020.09.005.
37. Ministerio de Salud Gobierno de Chile. Protocolo Síndrome inflamatorio multisistémico en niños, niñas y adolescents con SARS-CoV-2. 2020. Disponible en: <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informe-tecnico>.
38. Aronoff S, Hall A, Vecchio M. The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020. p1aa112. Doi: 10.1093/jpids/piaa112.
39. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis K. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2020. 159 (4):1571-1574. Doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.079>.
40. Dufort E, Koumans E, Chow E, Rosenthal E, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* 2020. 383:347-358. Doi: 10.1056/NEJMoa2021756.
41. Young T, Shaw K, Shah J, Noor A, Alperin R, Ratner A. Mucocutaneous Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol*. 2020. e204779. Doi: 10.1001/jamadermatol.2020.4779.

42. Sperotto F, Friedman K, Son M, Vander C, Newburger J, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr* (2020). Doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6>.
43. Capone C, Subramony A, Sweberg T, Rocker J, Williamson K, Davison K, et al. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection. *J Pediatr*. 2020. 224:141-145. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.044>.
44. Panigrahy N, Policarpio J, Ramanathan R. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2: A scoping review. *J Pediatr Rehabil Med*. 2020;13(3):301-316. Doi: 10.3233/PRM-200794.
45. Junior H, Shimoda T, Rodrigues R, Pasmanik E, Lemos V, Schvartsman C, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view Síndrome inflamatória multissistêmica associada à COVID-19 do ponto de vista do emergencista pediátrico. *J Pediatr (Rio J)*. 2020. ISSN 0021-7557. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.08.004>.
46. Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound. *Lancet Respir Med*. 2020. 8(5): E27. Doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30120-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30120-X)
47. Smith M, Hayward S, Innes S, Miller A. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 – a narrative review. *Anaesthesia*. 2020. 75(8):1096-1104. Doi: <https://doi.org/10.1111/anae.15082>.
48. Hameed S, Elbaaly H, Reid C, Santos R, Shivamurthy V, Wong J, et al. Spectrum of Imaging Findings at Chest Radiography, US, CT, and MRI in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19. *Radiology*. 2021;298(1): E1-E10. doi: 10.1148/radiol.2020202543.
49. Blumfield E, Levin T, Kurian J, Lee E, Liszewski M. Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19. *AJR Am J Roentgenol*. 2020. Doi: 10.2214/AJR.20.24032

50. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster M, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children United States, March–July 2020. *Weekly*. August 14, 2020. 69(32);1074–1080
51. 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;1–13.
52. Torres J, Izquierdo G, Acuña M, Ribacova C, Contrado V, Tapia L, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; August 27, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.08.062>
53. Lee P, Newburguer J, Son M. Distinct clinical and immunological features of SARS-COV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5942-5950. <https://doi.org/10.1172/JCI141113>.
54. Lou B, Li T, Zheng S, Su Y, Li Z, Liu Weu, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. *Eur Respir Rev* 2020 56: 2000763; Doi: 10.1183/13993003.00763-2020.
55. Sethuraman N, Jeremiah S, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249–2251. Doi: 10.1001/jama.2020.8259
56. Rostad C, Chahroudi A, Mantus G, Lapp S, Teherani M, Macoy L, et al. Serology in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) associated with COVID-19. *medRxiv* 2020.07.10.20150755; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.10.20150755>.
57. Carter M, Fish M, Jennings A, Doores K, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 26,1701–1707(2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1054-6>
58. Limma-Setta F, De Magalhaes-Barbosa M, Rodrigues-Santos G, Das Neves E, Jacques M, De Seixas R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil:

- a multicenter, prospective cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.10.008>.
59. Wichmann D, Sperhake J, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020. 173:268–277. Doi:10.7326/M20-2003
60. Ramcharan T, Nolan O, Lai C, Prabhu N, Krishnamurthy R, Ritcher A, 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. 41:1391–1401. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>.
61. Mamishi S, Movahedi Z, Mohammadi M, Ziaee V, Khodabandeh, Abdolsalehi M, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in 45 children: a first report from Iran. *Epidemiol. Infect.* 2020. 148:e196,1-5. doi: 10.1017/S095026882000196X.
62. 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; 79(8):999-1006. Doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217960.
63. Goldenberg N, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al; the Pediatric/Neonatal Hemostasis and Thrombosis Subcommittee of the ISTH SSC. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19–related illness. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 3099– 3104. Doi: <https://doi.org/10.1111/jth.15073>
64. Henderson L, Canna S, Friedman K, Gorelik M, Lapidus S, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1791-1805. doi: 10.1002/art.41454. Epub 2020 Oct 3.

65. Suratannon N, Dik W, Chatchatee P, Van Hagen M. COVID-19 in children: Heterogeneity within the disease and hypothetical pathogenesis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(3):170-177. doi: 10.12932/AP-170720-0920.
66. Stokes E, Zambrano L, Kayla N, Anderson K, Marder E, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:759–765. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
67. Kabeerdoss J, Pilia R, Karkhele R, Kumat S, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>.

ANEXOS

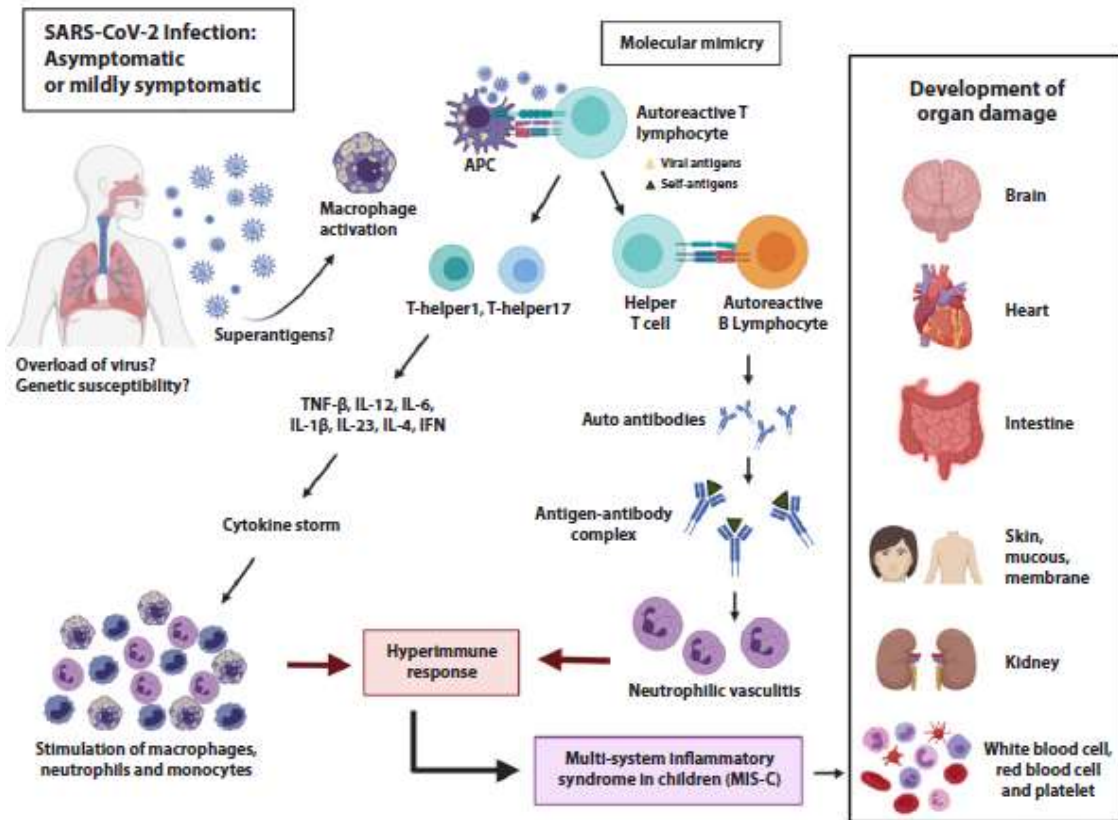


Ilustración 1 Fisiopatología MIS-C. Suratannon et al. (65)

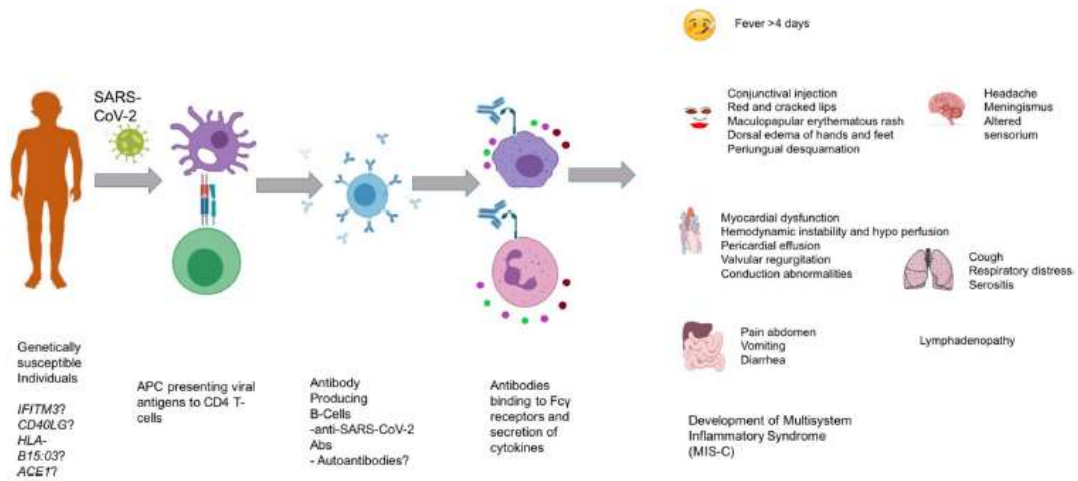


Ilustración 2 Posibles mecanismos inmunológicos. Kabeerdoss et al. (66)