

Qué hay de nuevo sobre el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a SARS-COV-2

Gómez Mario

Puericultor-Pediatra, especialista en Medicina Crítica Infantil, Adjunto de la UCIN Hospital "Dr Felipe Guevara Rojas", Médico de planta de Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal y UCIP, Del Sur Policlínica, El Tigre, Estado Anzoátegui.

RESUMEN

Con la aparición de la COVID-19, la edad pediátrica parecía menos vulnerable, hasta cierto momento donde se empezó a describir casi de forma simultánea en distintos países; primero en Italia, luego España e Inglaterra y por último en Estados Unidos brotes de una nueva enfermedad que en principio se pensó que era una presentación atípica de Enfermedad de Kawasaki, con el denominador común de la infección previa de SARS-COV-2, por lo cual pasó a denominarse como una patología nueva; su causa aun es desconocida, la hipótesis más aceptada es que se trata de una respuesta inadecuada del sistema inmunitario; en vista del aumento de pacientes con esta sintomatología las principales organizaciones de salud a nivel mundial como la Organización Mundial para la Salud (OMS) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) se vieron en la necesidad de proponer protocolos de manejo; manteniendo un patrón similar al usado en la Enfermedad de Kawasaki, los cuales lastimosamente no se han actualizado con el paso de tiempo; partiendo de estos y bajo sus propias experiencias distintos colegios médicos a nivel mundial han desarrollado consensos de diagnóstico y manejo los cuales valen la pena ser revisados y tener en cuenta ya que muchos han probado ser de utilidad en distintos ensayos clínicos y los cuales tienen potencial para ser estudiados y seguirse desarrollando ya que pueden

orientar al médico de forma mas rápida y eficaz a un diagnóstico.

Palabras clave: COVID-19; Pediatría; Síndrome; Inflamatorio; Multisistémico.

SUMMARY

With the appearance of COVID-19, the pediatric age seemed less vulnerable, until a certain moment when it began to be described almost simultaneously in different countries; first in Italy, then Spain and England, and finally in the United States outbreaks of a new disease that at first was thought to be an atypical presentation of Kawasaki disease, with the common denominator of the previous infection of SARS-COV-2, for which happened to be denominated like a new pathology; its cause is still unknown, the most widely accepted hypothesis is that it is an inadequate response of the immune system; In view of the increase in patients with this symptomatology, the main global health organizations such as the World Health Organization (WHO) and the United States Center for Disease Control and Prevention (CDC) were in need to propose management protocols; maintaining a pattern similar to that used in Kawasaki disease, which unfortunately has not been updated over time; based on these and under their own experiences, different medical schools worldwide have developed diagnostic and management consensus which are worth reviewing and taking into account since many have proven to be useful in different clinical trials and which have the potential to be studied and continue to develop as they can guide the doctor more quickly and effectively to a diagnosis.

Key words: COVID-19; Pediatrics; Syndrome; Inflammatory; Multisystemic.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) (Acrónimo proveniente del inglés *coronavirus disease 2019*), en poco tiempo

Responsable: Dr. Mario Gómez.
ORCID: 0000-0003-0745-1173.
Correo electrónico: mgomez0013@gmail.com.
Historia del artículo:

Recibido en la forma original: 08-08-2021. Aceptado en su versión final: 18-12-2021. Publicado On-line: 30-01-2022.

DOI: 10.54868/BVI.2021.32.2.5.

trascendió a convertirse en una crisis sanitaria pandémica, siendo su presentación de insuficiencia respiratoria severa la que se ha asociado a una mortalidad mayor en ancianos y en pacientes con comorbilidades^{1,2}. Desde sus inicios se describió que la población pediátrica generalmente era asintomática o con infecciones leves, lo cual causó pocas hospitalizaciones y una mínima mortalidad³. Todo esto cambió a finales del primer trimestre de 2020, cuando se dio la primera descripción de una serie de casos presentados de niños con presentación atípica de la Enfermedad de Kawasaki (EK) durante la pandemia de la COVID-19⁴, posteriormente en Estados Unidos de Norteamérica (Nueva York), Kaushik, et al., presentaron un estudio de múltiples instituciones de casos de pacientes jóvenes con un síndrome inflamatorio multisistémico grave asociado con Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, (del inglés severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: SARS-CoV-2)⁵ en América Latina, Antúnez, et al., realizaron un estudio multicéntrico en 5 países del continente México, Brasil, Colombia, Perú y Costa Rica, el cual permitió tener información de la patología en el continente⁶.

Desde su aparición y su posterior descripción, esta nueva enfermedad pasó a denominarse Síndrome Inflamatorio Multisistémico pediátrico asociado temporalmente con la infección por SARS-CoV-2 (SIMSp-T) en los países europeos o síndrome inflamatorio multisistémico en niños (SIM-C) en Estados Unidos y como Síndrome Inflamatorio Multisistémico pediátrico en Latinoamérica (SIMSp)^{7,8}. A medida que se aumentó el número de casos se comenzaron a realizar diversos consensos y protocolos de manejo por diversos organismos y colegios médicos. En la actualidad, es fundamental perfeccionar los criterios diagnósticos de esta patología para poder así tener un mayor conocimiento y así ofrecer la mejor opción terapéutica⁹.

Este Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (SIMSp) presenta una fisiopatología que aun se desconoce en su totalidad, siendo el término más ampliamente aceptado la presencia de una respuesta inmunitaria disregulada; se ha sugerido que el síndrome es el resultado de una respuesta inmune anormal al virus, con algunas similitudes clínicas con la (EK), el síndrome de activación de macrófagos (MAS) y el síndrome de liberación de citocinas¹⁰⁻¹⁶, los últimos estudios han demostrado que el inmunofenotipo de este síndrome es totalmente diferente al de Kawasaki y al de activación de macrófagos, por lo cual aún se desconocen los mecanismos exactos por los

cuales el SARS-CoV-2 desencadena la respuesta inmune anormal^{9,16,17}.

Los pocos estudios en el área reportan que los casos graves presentan una mayor carga de inmunoglobulina G con una mayor capacidad de activar los monocitos, con una linfopenia y una mayor activación de los linfocitos CD8¹⁸. Muchos niños afectados tienen las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativas para el SARS-CoV-2, pero tienen serología positiva, un hallazgo que respalda aún más la hipótesis de que el SIMSp está relacionado con la disregulación inmunitaria que ocurre después de que ha pasado la infección aguda^{4,14,19-21}. Otro estudio que realizó una secuenciación genómica viral entre niños afectados por SIMSp y en niños con infección aguda de la COVID-19 sin el desarrollo de SIMSp, no encontró diferencia alguna; lo cual hace que sea menos probable que los factores virales sean los causantes de que algunos niños desarrollen la inflamación multisistémica después de la infección por SARS-CoV-2; siendo así más probable que los factores del huésped sean los responsables de la respuesta inflamatoria anormal^{17,21,22}.

Los síntomas más común presentes según las series de casos descritos tenemos:

- Fiebre, generalmente persistente con una media de duración de cuatro a seis días, aunque se han reportado menos días, presentes en el 100 % de los casos^{4,10,12,14,23}.
- Síntomas gastrointestinales se han reportado entre un 60 % a 100 % de los pacientes; siendo el dolor abdominal, vómitos, diarrea los más frecuentes y prominentes, y la presentación en algunos niños simula apendicitis^{5,23-25}.
- Síntomas cardiorrespiratorios, en varias series de caso la afectación cardiovascular se encontró presente entre 40 % a 60 % de los casos, siendo principalmente la depresión de ventrículo derecho; seguido de anomalías en las arterias coronarias^{15,26}. Los síntomas respiratorios se han presentado en más de 65 % de los casos reportados, representados principalmente por la taquipnea, y la disnea, y cuando están presentes, se asociaron a la presencia de shock o edema pulmonar cardiogénico²⁷.
- Síntomas mucocutáneos, como la erupción o rash troncular entre un 45 % a 76 %, la conjuntivitis más del 70 % de los casos, edema en boca y lengua fresa se presentaron entre un 36 % a 76 %²⁵⁻²⁸.
- Los síntomas neurocognitivos, se encontraron presentes entre un 29 % a un 58 % y pueden incluir dolor de cabeza, letargo, confusión o irritabilidad. Una minoría de pacientes presenta

manifestaciones neurológicas más graves con neuropatías y convulsiones^{14,29,30}.

- Entre los síntomas menos reportados, pero no así menos importantes ya que muchos han ido en aumento, tenemos las linfadenopatías (menos del 15 %), mialgias y artralgias (menos del 17 %), odinofagia y edema en manos y pies (menos del 10 %)^{5,12,14,28,31}.

Los hallazgos clínicos comunes informados en las distintas series de casos disponibles incluyen^{4,10,12,14,25,28-30}:

- ✓ Estado de shock entre 32 % a 76 %.
- ✓ Alteraciones mucocutáneas entre 27 % a 76 %.
- ✓ Criterios para enfermedad de Kawasaki: oscila en 22 % a 64 %.
- ✓ Disfunción miocárdica diagnosticada por ecocardiograma o por elevación de parámetros bioquímicos entre 51 % a 90 %.
- ✓ Insuficiencia respiratoria aguda que requiere ventilación invasiva o no invasiva entre 28 % a 52 %.
- ✓ Lesiones renales agudas en su mayoría leves van del 8 % al 52 %.
- ✓ Serositis, ya sea pleuritis, derrames pleurales, pericarditis con o sin derrames pericárdicos y ascitis varía entre 24 % a 57 %.
- ✓ Hepatitis o hepatomegalia diagnosticada por ecografía o por alteración enzimática del 5 % al 21 %.
- ✓ Encefalopatía, convulsiones, coma o meningoencefalitis, y en pocos casos lesión en nervios periféricos que van del 6% al 7 %.

Las anomalías de laboratorio observadas en la serie de casos disponibles a nivel mundial incluyen^{9,22,24,32-38}:

1. Recuento anormal de células sanguíneas, que incluyeron la leucocitosis con neutrofilia y linfocitopenia de 80 % a 95 %, anemia leve en un 70 % y trombocitopenia de 31 % a 80 %.
2. Marcadores inflamatorios elevados; a menudo, estos están marcadamente elevados y se relacionaron con la severidad del cuadro; donde incluyen: Proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG),

elevación del dímero D, del fibrinógeno entre 80 % a 100 %, procalcitonina (PCT), ferritina e interleuquina-6 (IL-6) en 76 % a 90 %.

3. Marcadores cardíacos elevados, los cuales permitieron orientar una posible afectación del músculo cardíaco como lo sería la creatina quinasa en su fracción cardíaca (Ckmb), la troponina y la fracción terminal del péptido natriurético cerebral (pNT-PNB) oscilaron entre 50 % a 90 %.
4. Marcadores hepáticos y/o gastrointestinal alterados, entre los cuales están: enzimas hepáticas, hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia entre 40 % a 90 % y Lactato deshidrogenasa (LDH): 10 % a 60 %.

Entre los diferentes estudios de imagen que se realizaron en los diversos estudios de casos a nivel mundial podemos encontrar:

1. El ecocardiograma como modelo estandarizado para la detección de alteraciones a nivel del funcionamiento del músculo cardíaco, así como cambios en las arterias coronarias y la presencia de derrames pericárdicos; logrando así estratificar la severidad del cuadro^{26,39}.
2. Radiografía de tórax y tomografía torácica; la gran mayoría de los estudios resultaron normales, los hallazgos anormales incluyeron derrames pleurales, consolidaciones parcheadas, consolidación focal y atelectasia, así como las lesiones en vidrio esmerilado^{14,40}.
3. Ecografía abdominal arrojó principalmente líquido libre, ascitis e inflamación intestinal y mesentérica, incluida ileítis terminal, adenopatía o adenitis mesentérica y edema pericolecístico^{25,41}.

En vista del aumento de casos y la heterogeneidad de la sintomatología, la OMS y los CDC plantea una definición de casos que han sido acogida y aceptada mundialmente y que aunque difieren ligeramente, ambas definiciones requieren: Fiebre; OMS, tres días o más y CDC, durante al menos 24 horas; elevación de marcadores inflamatorios, al menos dos signos de afectación multisistémica, evidencia de infección o exposición al SARS-CoV-2 y exclusión de otras causas potenciales. La definición de caso de los CDC requiere que el niño tenga síntomas graves que requieran hospitalización, mientras que la definición de caso de la OMS no lo hace^{7,8,36,38,42}.

Otro reto, es poder determinar el espectro de la enfermedad, los informes iniciales describían la enfermedad principalmente en niños que estaban gravemente afectados. Sin embargo, a medida que se aprende más sobre la COVID-19

y el SIMSp, se hizo evidente que el espectro de esta enfermedad asociada a la COVID-19 varía de leve a grave, por lo tanto, los investigadores del CDC utilizaron una técnica de modelado estadístico llamada análisis de clases latentes para identificar diferentes subtipos del síndrome y así poder enfocar el tratamiento, a pesar de estar limitado permitió identificar 3 subgrupos basados en similitudes subyacentes^{7,15}:

- SIMSp sin enfermedad de Kawasaki ni COVID-19 severo
- SIMSp con Enfermedad de Kawasaki
- SIMSp con COVID-19 severo.

Esto permitió tener un panorama más claro e iniciar así un plan de manejo según las consideraciones clínicas y el subgrupo en el cual se presentase, en un inicio el Colegio Americano de Reumatología se planteó el uso progresivo y gradual de las terapias inmunomoduladoras para el tratamiento, siempre con la inmunoglobulina como la terapia de primer nivel, luego los glucocorticoides como terapia adyuvante en pacientes con enfermedad graves o como terapia de intensificación en pacientes con enfermedad refractaria, apoyados con el uso de antiagregantes plaquetarios por 4 semanas y en casos muy severos los anticuerpos monoclonales^{35,42}.

Ya para el 2021 aún se mantienen las mismas dificultades, en vista de que existe mayor variabilidad de los síntomas en vista de las diferentes variables circulantes, por lo cual el Grupo de Estudio de Reumatología de la Sociedad de Pediatría Italiana propuso una reducción de criterios diagnóstico para así evitar dejar por fuera a pacientes con sintomatología leve que podría agravarse³¹:

- La presencia de fiebre por más de 24 horas.
- Signos o síntomas de afectación de dos o más órganos o sistemas.
- Laboratorios que reporten inflamación, puede ser leucocitosis con neutrofilia con o sin linfopenia, elevación de PCR, VSG o PCT.
- El antecedente de exposición al SARS-COV-2 sea por prueba serológica o por hisopado nasofaríngeo, en caso de ser negativo la alta sospecha clínica del contacto estrecho y personal con paciente diagnosticado con la COVID-19 es suficiente para iniciar el protocolo diagnóstico y no retrasar el inicio de tratamiento.
- Descartar siempre otro cuadro que podría ser la causa de los síntomas

Es importante señalar que una reducción de criterios para la definición de casos también es tomada en cuenta por el Colegio Chileno

de Infectología, pues a pesar de que siguen manteniendo los criterios dados por la OMS, hacen un apartado o la salvedad que en caso de presentarse una sospecha en un paciente, ya sea por clínica, o por antecedentes, y no se cuente con el tiempo sugerido de fiebre, o con todos los criterios claramente definidos, se sugiere iniciar el protocolo paraclínico y esquema de tratamiento en caso de ser necesario hasta obtener la confirmación⁴³.

Partiendo de la sospecha clínica este grupo de trabajo italiano, con la presencia de fiebre y signos y síntomas de afección de 2 o más órganos, plantean la realización de una primera batería de laboratorios, como sería un hemograma, PCR, función hepática, renal y pantalla de coagulación, de ser negativos los laboratorios mantener bajo vigilancia clínica, en caso contrario iniciar el descarte de otras patologías que se asemejen al cuadro, iniciar el segundo nivel de laboratorios que incluyen reactantes de fase aguda completos, marcadores cardíacos, proteínas totales, perfil lipídico, cretina quinasa total (Ckt), LDH, función pancreática, complemento; a la par los estudios de imagen como rayos X de tórax, ecocardiograma, TAC de tórax o eco abdominal, de ser negativos este segundo paso mantener la vigilancia clínica, de ser positivo tenemos el diagnóstico y se iniciaría el plan de acción tratando de individualizar cada paciente siguiendo los lineamientos propuestos por el Colegio Americano de Reumatología^{31,35,42}.

Esta reducción de criterios ha permitido ampliar el universo de pacientes a aquellos que presentan poca sintomatología o que no cumplen los criterios iniciales dados por la OMS o los CDC, así evitando un diagnóstico tardío, pero mantuvo un vacío en cuanto la estadificación de los pacientes y al manejo más individualizado, lo cual se ha visto mejorado por el Colegio de Infectología de Chile, que luego de estudiar la evidencia científica disponible y las opiniones de expertos recomendaron una nueva clasificación en fenotipos clínicos dependiendo de la severidad de los síntomas y así un tratamiento individualizado, de la siguiente manera⁴³:

- **SIMSp sin EK, sin shock:** son pacientes estables donde predominan síntomas inespecíficos como la fiebre, lesiones en piel, y/o compromiso gastrointestinal, por lo cual el tratamiento con esteroides a bajas dosis por 3 a 5 días como primera línea. En presencia de factores predictores de gravedad y de peor evolución clínica como lo sería plaquetas menor de 150 000/mm³, albúmina menor de 3 g/dL, ferritina mayor a 500 ng/mL, PCR sobre 150 mg/L, hiponatremia menor a 130 mEq/L; las

dosis y el intervalo de días debe ser mayores.

- **SIMSp con EK sin shock:** dado por un cuadro febril asociado a dos o más criterios EK sin compromiso hemodinámico; el tratamiento inmunomodulador recomendado de primera línea es la inmunoglobulina asociada a esteroides, la dosis del mismo también dependerá de la presencia de factores predictores de gravedad mencionados en el fenotipo anterior, asociar el uso de ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias hasta obtener respuesta clínica favorable, e iniciar heparina de bajo peso molecular dependiendo de los niveles de dímero D; en caso de refractariedad a la terapia definida como la persistencia de fiebre después de 36 horas de finalizada la infusión de inmunoglobulina, en dicho caso, se recomienda administrar una segunda dosis de inmunoglobulina y aumentar la dosis de los esteroides si se había iniciado con dosis bajas.
- **SIMSp con estado de choque o miocarditis:** la presencia de estado de choque o de miocarditis indistintamente estén presentes o no criterio para EK o compromiso gastrointestinal. el tratamiento recomendado es inmunoglobulina asociada a esteroides en dosis intermedias, ácido acetilsalicílico debe ser iniciado en dosis antiinflamatorias en caso de presentar elementos clínicos de EK, asociado a heparina de bajo peso molecular en caso de detectar dímero D mayor a 1 500 ng/mL. En caso de refractariedad clínica, o aumento progresivo de parámetros inflamatorios o sospecha de SAM, se debe aumentar la dosis de esteroides a dosis altas y agregar tratamiento con anticuerpos monoclonales según el criterio de un equipo multidisciplinario.
- **SIMSp con estado de choque asociado a tormenta de citoquinas o falla orgánica múltiple o SAM:** este fenotipo es la forma menos frecuente de presentación, requiere de un alto índice de sospecha; se asocia a una marcada elevación de IL-6 e IL-1. La IL-6 elevada ha demostrado ser un factor de mal pronóstico en COVID-19 en adultos y de gravedad en niños. La inmunomodulación con anticuerpos monoclonales, debería plantearse en pacientes con elementos de choque y/o compromiso multisistémico (pulmonar o extra-pulmonar) o deterioro clínico asociado a elevación progresiva o sostenida de parámetros inflamatorios considerando la ferritina, la PCR e IL-6, si es que está disponible, esto a pesar de la terapia inicial con inmunoglobulina y esteroides y en ausencia de sobreinfección o

coïnfección bacteriana.

Esta nueva propuesta ya se encuentra en uso no solo en Chile sino en otros países como lo demuestran dos estudios, el primero realizado en Estados Unidos en el cuarto trimestre de 2020 donde demostró la utilidad similar con el uso de esquemas de tratamientos aislados de inmunoglobulina o esteroides pero que la combinación de estos se asoció con menores complicaciones cardiovasculares; mientras que el segundo más amplio en tiempo y tamaño de la población pues se tomó una muestra de pacientes de diferentes países desde enero de 2020 hasta febrero de 2021, demostró que aunque no hay diferencia estadística en el tiempo de recuperación de los pacientes que recibieron solo inmunoglobulina, con el grupo que recibió inmunoglobulina combinado con esteroides, o el grupo que solo utilizó esteroides, mas si se confirmó la reducción de la gravedad y de las complicaciones en el segundo y tercer grupo en relación con el primero, lo cual comprueba la eficacia y seguridad de utilizar solamente esteroides en pacientes no complicados o en caso de no contar con la misma^{44,45}.

CONCLUSIONES

Desde sus inicios el diagnóstico del SIMSp ha representado un reto para los médicos siendo Venezuela mucho mayor, debido a la lentitud en el procesamiento de las muestras de PCR-RT para SARS-COV-2, la falta información sobre la situación real de los casos, entre otras situaciones; hace que mantenga un subregistro de casos, por otro lado criterios dados por la OMS/CDC, pueden crear un sesgo para el diagnóstico de casos pues requieren la demostración por laboratorio del contagio con SARS-COV-2; por su parte el esquema diagnósticos del Grupo de Estudio de Reumatología de la Sociedad de Pediatría Italiana con la incorporación del nexo epidemiológico como demostración de posible contagio, y la acotación hecha por el Colegio Chileno de Infectología sobre obviar los criterios de la OMS/CDC ante una alta sospecha clínica, es un paso importante que puede acelerar un posible diagnóstico en los pacientes.

Otra problemática encontrada es la falta de consenso en relación con la terapia inmunomoduladora principalmente en base a la inmunoglobulina humana.

Es importante considerar que aún no se conoce en su totalidad esta patología, dada la limitada información publicada hasta ahora del SIMSp, muchos expertos presentando evidencia

a través de estudios de cohortes o reporte de casos de diferentes países, sin estudios en el país ni multicéntricos a nivel internacional que permitan validar o no, la forma de diagnosticar y manejar a estos pacientes, por lo que se sugiere que médico cumpla los criterios diagnósticos disponibles hasta el momento; lo cual conlleva a la necesidad de seguir recopilando información y estudiando esta patología.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

El autor concibió, diseñó y recolectó los datos de esta revisión, lo redactó, analizó e interpretó este manuscrito. El autor revisó y aprobó la versión final del manuscrito.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

El autor responsable dispone de los datos que respaldan los hallazgos de este trabajo de revisión.

REFERENCIAS

- Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062.
- Wu Z, McGoogan J. 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;323:1239-1242.
- Ludvigsson J. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109:1088-1095.
- 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;395:1771-1778.
- Kaushik S, Aydin S, Derespina K, Bansal P, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2 infection: A multiinstitutional study from New York City. *J Pediatr*. 2020;224:24-29.
- Antúñez-Montes O, Escamilla M, Figueroa-Uribe A, Arteaga Menchaca E, Lavariega-Sarachaga M, Salcedo-Lozada P, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in Latin American children: A multinational study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40:e1-6.
- Centers for Disease Prevention and Control (CDC) [Internet]. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19), (consultado el 6 de junio de 2021) disponible <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
- World Health Organization (WHO) Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. 2020:1-3.
- Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021.
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:1607-1608.
- Centers for Disease Prevention and Control (CDC) [Internet]. Emergency Preparedness and Response Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease. 2020. (consultado el 6 de junio de 2021) disponible: https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). [Internet] Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children – 15 May 2020. (consultado el 6 de junio de 2021) Disponible: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>.
- Asociación Española de Pediatría. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). 2020:1-42.
- Feldstein L, Rose E, Horwitz S, Collins J, Newhams M, Son M, et al. Overcoming COVID-19 Investigators, CDC COVID-19 Response Team. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334-346.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones C, Shah P, et al. 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 - J Am Eur J Pediatr Med Assoc*. 2020;324:259-269.
- 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*. 2020;26(11):1701.
- Kwak J, Lee S, Choi J. The Korean Society of Kawasaki Disease. Clinical features, diagnosis, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019. *Clin and Exp Pediatr*. 2021;64(2):68-75.
- Lee P, Day-Lewis M, Henderson L, Friedman K, Lo J, Roberts J, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020;130(11):5942.
- Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. California MIS-C Response Team. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074.
- Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429.
- Schwartz N, Patel P, Abbo L, Beauchamps L, Balan S. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection – United Kingdom and United States, March-August 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1450-1456.
- Pang J, Boshier F, Alders N, Dixon G, Breuer J. SARS-CoV-2 Polymorphisms and Multisystem

- Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2020;146(6).
23. 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.
 24. Webb K, Abraham D, Faleye A, McCulloch M, Rabie H, Scott C. Cape Town MISC-Team. Multisystem inflammatory syndrome in children in South Africa. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):e38.
 25. Tullie L, Ford K, Bisharat M, Watson T, Thakkar H, Mullasery 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.
 26. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, Mathur S, Simpson J, Pascall E, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020.
 27. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e340.
 28. Halepas S, Lee K, Myers A, Yoon R, Chung W, Peters S. Oral manifestations of COVID-2019-related multisystem inflammatory syndrome in children: A review of 47 pediatric patients. *J Am Dent Assoc*. 2021;152(3):202. Epub 2020 Dec 9.
 29. Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, et al. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. *JAMA Neurol*. 2020;77(11):1440.
 30. LaRovere K, Riggs B, Poussaint T, Young C, Newhams M, Maamari M, et al. Overcoming COVID-19 Investigators. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome. *JAMA Neurol*. 2021;78(5):536.
 31. Cattalini M, Taddio A, Bracaglia C. Childhood multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C): A diagnostic and treatment guidance from the Rheumatology Study Group of the Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr* 2021;47(24).
 32. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan H, 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;4(9):669.
 33. Cirks B, Rowe S, Jiang S, Brooks R, Mulreany M, Hoffner W, et al. Sixteen weeks later: Expanding the risk period for multisystem inflammatory syndrome in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(5):686.
 34. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. AEPC COVID-19 Rapid Response Team. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021;143(1):21.
 35. Henderson L, Canna S, Friedman K, Gorelik M, Lapidus S, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020.
 36. 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.
 37. Royal College of Paediatrics and Child Health [internet]. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. (consultado 7 de junio de 2021) Disponible: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>.
 38. Abrams J, Oster M, Godfred-Cato S, Bryant B, Datta S, Campbell A, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: A retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(5):323.
 39. Kobayashi R, Dionne A, Ferraro A, Harrild D, Newburger J, VanderPluym C, et al. Detailed assessment of left ventricular function in multisystem inflammatory syndrome in children using strain analysis. *CJC Open*. 2021.
 40. Rostad B, Shah J, Rostad C, Jaggi P, Richer E, Linam L, et al. Chest radiograph features of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared to pediatric COVID-19. *Pediatr Radiol*. 2021;51(2):231. Epub 2021 Jan 6.
 41. Morparia K, Park MJ, Kalyanaraman M, McQueen D, Bergel M, Phatak T. Abdominal imaging findings in critically ill children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(2):e82.
 42. Henderson L, Canna S, Friedman K, Gorelik M, Lapidus S, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 2. *Arthritis Rheumatol*. doi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41616>.
 43. Izquierdo G, Cofré F, Poli C, Delpiano L, Conca N, Verdugo P, et al. Guía y Recomendaciones para la sospecha diagnóstica y manejo del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2. *Rev Soc Inf Chil*. 2021;3(38).
 44. Son M, Murray N, Friedman K, Young C, Newhams M, Feldstein L, et al. Overcoming COVID-19 Investigators. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - Initial Therapy and Outcomes. *N Engl J Med*. 2021;385:23-34.
 45. McArdle A, Vito O, Patel H, Seaby E, Shah P, Wilson C, et al. The BATS Consortium. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med*. 2021;385:11-22.