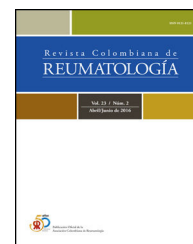




Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de revisión

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19: una visión desde la reumatología

Yonatan Andrés Naranjo Arango^{a,*}, Abraham Yamit Amin Ariff Farfán Cortés^a,
Juan Pablo García Henao^a, Christine Arango Slingsby^b
y Lina María Saldarriaga Rivera^{a,b,c}

^a Grupo de Investigación en Medicina Interna, Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

^b Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

^c Departamento de Medicina Interna y Reumatología, Clínica Los Rosales, Pereira, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de junio de 2020

Aceptado el 7 de septiembre de 2020

On-line el 17 de octubre de 2020

Palabras clave:

COVID-19

Coronavirus

Pediatría

Enfermedades reumáticas

R E S U M E N

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), producida por el SARS-CoV-2, ha tomado una gran importancia en los últimos meses y se encuentra bajo constante investigación por distintas áreas de la medicina, incluida la reumatología, en la búsqueda de la mejor evidencia científica. En el caso de la población pediátrica cobra especial importancia puesto que en un principio se pensaba que el impacto de la pandemia en esta población sería menor, debido a la baja presencia de casos severos, pero la evidencia actual reporta la existencia de cuadros clínicos en niños con diagnóstico de COVID-19 que se caracterizan por un estado inflamatorio alterado consistente en una tormenta de citocinas proinflamatorias que produce manifestaciones similares a las presentadas en enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Kawasaki. Se le ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado temporalmente con SARS-CoV-2, el cual en muchos casos precisa internación en unidades de cuidados intensivos pediátricos y el manejo multidisciplinario por diversas especialidades.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

Multisystemic inflammatory syndrome in children with COVID-19: a rheumatology perspective

A B S T R A C T

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) produced by SARS-CoV-2 has taken on great importance in recent months, and is under constant investigation by different areas of medicine, including rheumatology, in search of the best evidence scientific. In the case of the paediatric population, it is particularly important as it was first thought that the impact of the pandemic in this population would be less due to the low presence of severe cases. Evidence

Keywords:

COVID-19

Coronavirus

Paediatrics

Rheumatic diseases

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yonatanarango24@gmail.com (Y.A. Naranjo Arango).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.09.005>

0121-8123/© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

is now being reported of clinical pictures in children with a diagnosis of COVID-19 who are characterised by an altered inflammatory state consisting of a storm of pro-inflammatory cytokines that produces manifestations similar to those presented in autoimmune diseases, such as Kawasaki disease. It has been called Multisystemic Inflammatory Syndrome in children, temporarily associated with SARS-CoV-2 which, in many cases requires hospitalisation in paediatric intensive care units and multidisciplinary management by various specialties.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los coronavirus son virus RNA monocatenarios de sentido positivo que se clasifican en 4 categorías: alfa, beta, gama y sigma. Tienen forma esférica, rígida, y una superficie irregular sobre la cual se encuentra la proteína S (Spike)¹. En el virus SARS-CoV-2 la estructura de la proteína S se parece en gran proporción a la del SARS^{2,3}. En la actualidad se sabe que los coronavirus que infectan a los humanos se dividen en siete cepas, incluyendo el SARS-CoV-2⁴⁻⁶, el cual ha generado más de 350.000 muertes a escala mundial en un periodo de 6 meses. La infección por SARS-CoV-2 es asintomática en una gran proporción de los pacientes, en otros se presenta con síntomas leves y en una pequeña proporción los síntomas son graves. A continuación se describe el panorama actual de la infección por COVID-19 en la población pediátrica y se puntualiza en el síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado temporalmente a SARS-CoV-2, que tiene un espectro clínico amplio y puede ser grave e incluso fatal en algunos pacientes.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda literaria en las bases de datos PubMed, Science Direct y Scopus usando los términos de búsqueda «COVID-19», «coronavirus», «2019-nCoV», «SARS-CoV-2», «Severe Acute Respiratory Syndrome», «Kawasaki Disease», «Multisystem Inflammatory Syndrome in Children». No hubo restricciones de fechas durante la búsqueda. Se tuvieron en cuenta los artículos que cumplieran con los términos de búsqueda en el título o en el resumen y se seleccionaron aquellos relevantes para la revisión, de donde se extrajo la información más importante de estos.

Resultados

Con los términos de búsqueda empleados se encontraron 185 artículos, de los cuales la mayoría se encontraba en Medline. Se realizó la exclusión de los artículos a los que no se tuviera acceso completo y aquellos que estuvieran duplicados. Finalmente, se seleccionaron un total de 114 artículos para la revisión del tema.

Aspectos generales de la COVID-19

A finales del año 2019 se registró en Wuhan, China, una serie de casos de neumonía de origen desconocido. Posteriormente, el nuevo coronavirus fue aislado como agente causal de muestras obtenidas del tracto respiratorio inferior de los pacientes, lo que facilitó su diferenciación de los coronavirus descritos en años anteriores⁷. De acuerdo con la información publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a principios de enero del 2020, la fuente del nuevo coronavirus se vinculó a una plaza de mercado de mariscos en Wuhan, motivo por el cual esta fue clausurada⁸. Mas adelante se tomaron muestras fecales, sanguíneas y respiratorias de 59 casos sospechosos a partir de las cuales se realizó la identificación del nuevo coronavirus mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés)⁹.

Con base en las mencionadas muestras se obtuvo la prueba diagnóstica de identificación del virus, la cual confirmó el diagnóstico en 41 de los pacientes. Para entonces, gracias a la investigación realizada por Huang et al., se puso en conocimiento el posible espectro de la enfermedad asociado al nuevo coronavirus, llamado 2019-nCoV. También se pudo evidenciar la existencia de la transmisión de humano a humano, los patrones radiográficos y el papel que desempeñan las citocinas proinflamatorias y su relación directa con la severidad de la enfermedad⁹.

En febrero del 2020 la OMS le asignó a esta enfermedad el nombre de enfermedad por nuevo coronavirus 2019 (COVID-19) y en menos de un mes la declaró emergencia internacional¹⁰. Guan et al. publicaron los hallazgos clínicos de 1.099 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en China. La confirmación diagnóstica se realizó mediante la reacción en cadena de polimerasa de transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR), a partir de muestras obtenidas de hisopados nasofaríngeos. Esta muestra de pacientes representó el 14,2% del total de pacientes infectados y hospitalizados hasta el 29 de enero del 2020 en China. La fiebre y la tos se reportaron como los síntomas cardinales; la primera se presenta hasta en un 43% de los pacientes al inicio de la enfermedad¹¹.

La sintomatología reportada con mayor frecuencia al inicio de los síntomas es fiebre, tos, mialgias, fatiga, diarrea, congestión nasal y dificultad respiratoria¹², la cual se presenta en la mitad de los casos una semana después del inicio de los síntomas. Con el paso de los días el cuadro clínico se torna

más florido y puede aparecer el compromiso multisistémico en una proporción de pacientes.

En los casos severos se puede presentar síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión cardíaca aguda, infecciones secundarias o superposiciones de estas³, o compromiso neurológico como accidente cerebrovascular, convulsiones, ataxia, encefalopatía, variantes del síndrome de Guillain-Barré, oftalmoparesia, síndrome de Miller-Fisher, meningitis y delirium¹³. Incluso el accidente cerebrovascular se comporta como un factor de mal pronóstico en estos pacientes¹⁴. A nivel dérmico se ha reportado una variedad amplia de lesiones, dentro de la que se incluyen las erupciones maculopapulares (similares a pitiriasis rosada, eritema multiforme, eritema palmar y enanema), erupciones vesiculares, erupciones urticariformes, lesiones necróticas y pseudosabañones¹⁵.

Los mecanismos hipotéticos de transmisión de esta enfermedad descritos a la fecha son a través de gotas respiratorias, contacto directo, heces, orina y saliva¹⁶. La transmisión materno-fetal es tema de discusión. Lamouroux et al. sintetizan argumentos a favor y en contra de la transmisión vertical basados en 12 publicaciones hasta el 4 de abril del 2020, en las se reportaron 68 partos en madres positivas para COVID-19 con un total de 71 recién nacidos vivos, 3 de ellos con diagnóstico de COVID-19 dentro de las primeras 48 h¹⁷⁻¹⁹. Otros estudios reportan infección in útero basados en títulos elevados de inmunoglobulina M (IgM) para el SARS-CoV-2 en sangre obtenida de los recién nacidos²⁰⁻²². La postura al momento es incierta y se requiere más evidencia para confirmar la transmisión materno-fetal²³.

Para el 4 de marzo del 2020, habían sido notificados a escala global un total de 90.870 casos, con una extensión a 72 países^{24,25}. Cinco meses más tarde, se reportó un total de 24.257.989 casos, una clara muestra de la capacidad de propagación de este virus²⁵. En el caso de Colombia, las cifras de casos confirmados de COVID-19 es de 607.938, con 136.702 casos activos y 19.364 fallecidos a la fecha del 31 de agosto de 2020²⁶. La información en tiempo real puede ser consultada en la página web del Instituto Nacional de Salud: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>.

Respuesta inmunológica en COVID-19

La primera respuesta de defensa contra la invasión del virus es la inmunidad innata, la cual puede ser evadida por los virus SARS-CoV y SARS-CoV-2^{3,27}. La detección del virus por parte del sistema inmune se realiza a través de sensores endosómicos o sensores de ARN citoplasmático, los cuales movilizan y activan factores de transcripción. Esto desencadena una alta expresión de citocinas proinflamatorias innatas e interferones tipo 1 en búsqueda de contener al virus. Además, el SARS-CoV-2 puede alterar la ubiquitinación y degradar la proteína de señalización, y de esa manera evadir el sistema inmune²⁸⁻³⁰.

La inmunidad adaptativa también tiene un papel importante. Las células T citotóxicas activadas destruyen a las células infectadas. Las células B producen anticuerpos que son dirigidos a los antígenos virales. Los recuentos de linfocitos son marcadamente bajos y las concentraciones plasmáticas de citocinas inflamatorias son altas en pacientes con

neumonía grave^{3,9,31,32}. Se ha observado que en los pacientes gravemente enfermos se reducen considerablemente los linfocitos T CD4+, los linfocitos T CD8+ y las células *natural killer*, en comparación con pacientes levemente enfermos³¹. Xu et al. sugieren que la lesión inmune pulmonar grave se presenta en parte por el aumento de los linfocitos T citotóxicos y los subconjuntos proinflamatorios de los linfocitos T³³.

En los pacientes con COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos se registraron concentraciones plasmáticas altas de citocinas de los linfocitos Th1 y Th2 como las IL-2, IL-7 e IL-10, el factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína 10 inducida por interferón gamma (IP-10), la proteína quimioatrayente de macrófagos -1, la proteína inflamatoria de macrófagos 1α y el TNF⁹. Así mismo, las concentraciones plasmáticas de interleucina-6 (IL-6) se encontraron elevadas en pacientes con síntomas graves, comparados con casos leves e individuos sanos^{31,34}. Además, los casos graves de COVID-19 cursan con un perfil de citocinas similar al evidenciado en la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria, la cual se caracteriza por un incremento de células con actividad hemofagocítica y una tormenta de citocinas no controlada debido a una activación inmune aberrante que puede causar en las últimas etapas de la enfermedad complicaciones graves e incluso la muerte^{33,35,36}. También se menciona a los macrófagos alveolares que expresan receptores de la ECA2 como las células diana primarias en la infección por SARS-CoV-2. Una vez activos pueden desempeñar un papel importante en la tormenta de citocinas³⁷.

Papel del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2

El receptor de ECA2 es una proteína de membrana tipo 1³⁸, considerada en diferentes investigaciones como la entrada del SARS-CoV-2^{39,40}. Estos receptores se expresan en diferentes células del cuerpo, incluidas las del epitelio pulmonar, intestinal y algunas células inmunes⁴¹⁻⁴³. Hwang et al. sugieren que el SARS-CoV-2 se transmite más fácilmente entre personas debido a que la afinidad de la unión entre la proteína S y el receptor de ECA2 es 10 a 20 veces mayor que en el SARS². Teniendo en cuenta que este receptor no está presente en todas las células del sistema inmune, es posible que estén involucrados otros receptores u otros mecanismos como el proceso de fagocitosis de complejos inmunes que contengan el virus²⁸.

COVID-19 en la población pediátrica

Esta entidad ha cursado con un comportamiento diferente en la población pediátrica. Diversos estudios ponen en evidencia cómo la severidad en tal caso suele ser menor. Se ha observado que más del 90% de los pacientes pediátricos cursan con un cuadro leve, moderado, o bien son asintomáticos al diagnóstico^{44,45}. En el estudio observacional de Dong et al. con 2.135 pacientes pediátricos con COVID-19 se observó que el 34,1% correspondió a casos confirmados por RT-PCR y el 65,9% a casos sospechosos. Lo anterior es una muestra del obstáculo que representa la obtención de casos

verdaderamente confirmados, pues la velocidad de contagio supera a la velocidad a la cual se practican las pruebas diagnósticas⁴⁵.

¿Por qué los niños son menos susceptibles a la infección por COVID-19?

Hay varias hipótesis que buscan sustentar las diferencias en número de casos de COVID-19, gravedad de los síntomas y severidad de las complicaciones entre la población pediátrica y la adulta⁴⁶⁻⁴⁸. Entre las teorías planteadas están el menor riesgo de contacto con el virus en la población pediátrica al estar menos presentes en actividades concurridas y menos expuestos al humo de cigarrillo y a ambientes hospitalarios^{46,47}. Otras teorías hablan de una posible competencia del SARS-CoV-2 con otros virus presentes de forma frecuente en el tracto respiratorio de los niños como la influenza, el virus sincitial respiratorio y el rinovirus^{27,48}. Y otras teorías apuntan a la diferencia en la respuesta inmune y la cantidad de receptores ECA2 en niños y en adultos⁴⁹⁻⁵¹.

Bénéteau-Burnat et al. reportan que los niveles séricos de la ECA2 varían en la población pediátrica comparada con la población adulta⁵². Los neonatos cursan con niveles de ECA2 más altos, a los 6 meses los valores disminuyen y a los 4 años se estabilizan. Posteriormente, se incrementan en la pubertad y descienden en la adolescencia hasta llegar a los niveles normales en la adultez⁵³.

Hallazgos clínicos de COVID-19 en niños

El periodo de incubación oscila entre 1 y 14 días. En general, el 90% de los casos en población pediátrica son leves o asintomáticos⁴⁵. La infección es más frecuente en hombres que en mujeres, pero algunos estudios han reportado que la diferencia con respecto al sexo no es estadísticamente significativa⁴⁵. Inicialmente, los niños pueden presentar síntomas inespecíficos como fiebre, tos seca, fatiga o incluso síntomas gastrointestinales como diarrea y vómito^{54,55}. La cefalea y la secreción nasal están presentes hasta en el 50% de las formas leves o atípicas, al igual que la anosmia y el dolor abdominal, con una frecuencia superior al 20%⁵⁶.

La tasa de hospitalización es baja (5,7%), en la mayoría de los casos asociada a disnea⁵⁷. El tiempo transcurrido entre la admisión y el alta hospitalaria oscila entre 24,9 y 30,9 días en menores de 20 años⁵⁵, con un periodo de una a dos semanas para estar libres de sintomatología^{58,59}. Los niños menores de un año con comorbilidades como asma o inmunosupresión cursan con una mayor tasa de complicaciones, siendo del 10,6% la probabilidad de cursar con un cuadro severo o crítico⁵⁷. La prevalencia de casos críticos y severos disminuye a mayor edad: 7,3% entre uno y cinco años y tan solo 3% en los mayores de 15 años⁵⁹.

En un estudio reciente que incluyó a 345 niños con confirmación diagnóstica de COVID-19 se encontró que el 23% (n=80) tenía al menos una condición subyacente, entre las que destacaban el asma, la enfermedad cardíaca y la inmunosupresión⁴⁴. En el grupo de pacientes hospitalizados (n=37), el 77% tenía al menos una condición subyacente, siendo superior al comparar con los pacientes que no requirieron hospitalización (12%). DeBiasi et al. también reportaron

que la presencia de condiciones subyacentes era más común en el grupo de pacientes hospitalizados (63%) que en la cohorte no hospitalizada (32%)⁶⁰. Se concluye que la presencia de condiciones subyacentes, dentro de las que se destacan el asma, la enfermedad cardíaca y la inmunosupresión, se asocia a una mayor probabilidad de formas graves de la enfermedad en la población pediátrica.

Hallazgos de laboratorio en COVID-19 en niños

En la mayoría de los casos la población pediátrica no presenta alteraciones marcadas en los exámenes de laboratorio, siendo infrecuente la presencia de linfopenia, leucopenia y elevación de la proteína C reactiva, a diferencia de lo que se presenta en adultos⁶¹. La elevación de ALT, AST, LDH, procalcitonina y el dímero-D también es más frecuente en la población adulta^{9,11,32,62}. Se ha reportado incremento en el fragmento MB de la creatinina cinasa (CK-MB) > 200 U/l¹³.

Hallazgos radiológicos en COVID-19 en niños

A nivel imagenológico se encuentran algunas diferencias entre adultos y niños. La población pediátrica presenta lesiones pulmonares periféricas, mientras que los adultos cursan con lesiones en las fisuras interlobares y en la pleura. Tanto en una como en otra población se puede observar el patrón en vidrio esmerilado y la presencia de consolidaciones alveolares⁶¹. En los niños es característico encontrar lesiones nodulares o parches pequeños unilaterales, mientras que en los adultos es más frecuente la presencia de parches de mayor tamaño, bilaterales y con patrón de empedrado.

Los hallazgos tempranos en la tomografía axial computarizada de tórax son lesiones radioopacas en el tercio externo del pulmón y de ubicación subpleural⁶³. La enfermedad pulmonar progresa y genera lesiones radioopacas de ocupación alveolar que predominan en los lóbulos pulmonares inferiores, para que posteriormente en la fase crítica puedan ocurrir consolidaciones multilobares que generan «pulmón blanco»⁶³. Cabe mencionar que las manifestaciones radiológicas están estrechamente relacionadas con la respuesta inflamatoria del huésped⁶¹.

Pruebas diagnósticas en COVID-19

La adecuada recolección de las muestras es el paso más importante para hacer un diagnóstico rápido de COVID-19, con el fin de iniciar un manejo temprano y controlar la propagación del virus, por lo que es necesario que el personal de salud esté capacitado en la recolección, el empaquetamiento, el transporte y el almacenamiento de las muestras y que cuente con todas las medidas de protección personal a la hora de tomarlas^{64,65}. En los casos de pacientes ambulatorios, se debe recolectar material de la vía respiratoria superior como hisopado o lavado orofaríngeo o nasofaríngeo⁶⁵.

En los pacientes hospitalizados con enfermedad respiratoria grave puede ser necesario tomar muestras respiratorias inferiores como esputo o lavado broncoalveolar, o aspirado endotraqueal en aquellos pacientes con soporte ventilatorio invasivo. También se han detectado altas cargas de RNA viral

de SARS-CoV-2 en muestras de heces⁴⁹. La muestra nasofaríngea es de elección debido a que es mejor tolerada por el paciente y mucho más segura para el personal de salud⁵⁰. Además, las muestras orofaríngeas se asocian a una menor sensibilidad⁵¹.

La prueba molecular de elección en el diagnóstico de COVID-19 es la RT-PCR, la cual se basa en la detección de RNA viral por medio de la amplificación de ácidos nucleicos⁵⁰ y cuyos resultados positivos oscilan entre el 30 y el 60% de los casos, dependiendo de si la muestra fue tomada en estadios tempranos o tardíos de la infección^{51,65}. Otras posibles causas de falsos negativos en las pruebas pueden ser que la muestra sea insuficiente, el inadecuado embalaje y transporte o razones técnicas inherentes a la prueba⁶⁵. En el trabajo de Wang et al. se comparó la tasa de resultados positivos de la RT-PCR en diferentes muestras tomadas a 205 pacientes. Las tasas de resultados positivos fueron: para el lavado broncoalveolar (93%), esputo (72%), hisopado nasofaríngeo (63%), hisopado orofaríngeo (32%), heces (29%), sangre (1%) y orina (0%), por lo que el rendimiento de la RT-PCR depende del tipo de muestra y su adecuada recolección⁴⁷.

La serología puede ser complementaria o respaldar el diagnóstico en los casos en que la RT-PCR sea negativa y exista un fuerte nexo epidemiológico con la infección por

SARS-CoV-2⁶⁵. Los anticuerpos IgG e IgM se desarrollan entre los 5 y 10 días después de la infección por SARS-CoV-2⁶⁶ y alcanzan picos a los 12 y 17 días para la IgM e IgG, respectivamente. En el caso de la IgM permanecen títulos positivos hasta por 35 días, mientras que para la IgG estos permanecen por al menos 49 días⁶⁷. Las pruebas serológicas en desarrollo tienen un rango de sensibilidad (S) de entre 87 y 93% y una especificidad (E) del 95-100%. En el caso del Cellex qSARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test la S es del 93,8% y la E del 95,6%⁶⁷.

La secuenciación viral no desempeña un papel importante en el diagnóstico inicial de COVID-19 y tiene utilidad en estudios epidemiológicos sobre mutaciones en el genoma viral. El cultivo viral tampoco es recomendado para el diagnóstico y su uso actual se dirige al estudio de las propiedades del virus y el desarrollo de una vacuna⁶⁵.

Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C)

Si bien la infección por COVID-19 es menos grave en la población pediátrica y su impacto esperado es menor, en los últimos meses ha surgido nueva evidencia que sugiere la aparición de una forma inusual de síndrome hiperinflamatorio en la población pediátrica afectada por esta enfermedad. Esta condición, denominada *síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado temporalmente con SARS-CoV-2* (MIS-C, por sus siglas en inglés), comparte características comunes con otras condiciones inflamatorias pediátricas entre las que se incluyen la enfermedad de Kawasaki (EK, en su forma completa o incompleta), síndromes de shock tóxico estreptocócico y estafilocócico, sepsis bacteriana y síndrome de activación de macrófagos. Esta situación ha sido puesta en evidencia por autores de Estados Unidos, Europa e India y puede ocurrir días o incluso semanas después de la enfermedad aguda por COVID-19⁶⁸.

Tabla 1 – Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki de la American Heart Association 2017

Fiebre por al menos 5 días y presencia de al menos 4 de las siguientes características:

1. Inyección conjuntival bilateral no exudativa
2. Erupción: maculopapular, eritrodermia difusa o eritema tipo multiforme
3. Eritema y grietas en los labios, lengua de fresa o eritema de la mucosa oral y faríngea
4. Eritema y edema de manos y pies en fase aguda o descamación periungueal en fase subaguda
5. Linfadenopatía cervical $\geq 1,5$ cm de diámetro, usualmente unilateral

Este cuadro se caracteriza por la aparición de fiebre persistente asociada a hipotensión y compromiso multisistémico a nivel cardíaco, renal, gastrointestinal, hematológico, dermatológico o neurológico. Puede presentarse además conjuntivitis no purulenta, linfadenopatías, erupción cutánea y edema de manos y pies, lo cual lo hace muy similar a la EK. Esta última, que es la vasculitis sistémica primaria de medianos vasos más frecuente en la edad pediátrica, es autolimitada y afecta con mayor frecuencia a las arterias coronarias. Predomina en lactantes y niños menores de 5 años⁶⁹, pero su presentación en adultos también se ha descrito en la literatura⁷⁰. En la actualidad la EK constituye la causa principal de enfermedad cardiovascular adquirida en niños de países desarrollados^{71,72}. Su etiología todavía no es clara, pero se plantea que puede ser causada por agentes infecciosos que ocasionan una respuesta inmunológica anormal en personas genéticamente susceptibles.

Dentro de los agentes infecciosos que se han asociado como posibles desencadenantes se encuentran el adenovirus, el virus sincitial respiratorio, el virus del dengue, los enterovirus, el sarampión y el virus del Epstein-Barr⁷³⁻⁷⁸. De igual forma, se ha reportado la asociación entre la EK y otras formas de coronavirus⁷⁹. En la [tabla 1](#) se presentan los principales hallazgos clínicos de la EK publicados por la American Heart Association en el año 2017 donde se evidencia la similitud en la forma de presentación con el MIS-C⁸⁰. El tratamiento de elección en pacientes con EK consiste en el uso de inmunoglobulina intravenosa (IgIV), pero cabe recordar que entre un 10-20% de los casos son resistentes a esta y requieren tratamiento adyuvante antiinflamatorio con corticoides u otros inmunosupresores⁸⁰⁻⁸².

Otras manifestaciones que pueden estar presentes en el MIS-C son dolor abdominal, diarrea, emesis, cefalea, confusión, entre otros⁸³. La afectación cardíaca en estos pacientes está descrita con la aparición de miocarditis, valvulitis, derrame pericárdico y en casos más severos insuficiencia cardíaca aguda con niveles de troponina y péptido natriurético tipo B (NT-ProBNP) elevados⁸⁴. A nivel ecográfico puede haber hallazgos coronarios similares a los presentes en la EK⁸⁴⁻⁸⁶. Asociado a esto hay elevación en marcadores inflamatorios como proteína C-reactiva, procalcitonina, ferritina, velocidad de sedimentación globular (VSG), dímero-D, además de presencia de neutrofilia y linfopenia⁷³. Los síntomas respi-

ratorios son leves e incluso pueden estar ausentes en estos pacientes⁸⁶.

Es necesario vigilar estrechamente signos que sugieran deterioro clínico a nivel respiratorio o cardiovascular. Otros signos como aumento de la fiebre, empeoramiento de los síntomas gastrointestinales, erupción cutánea prolongada, marcadores inflamatorios persistentemente elevados, aumento de ferritina, del fibrinógeno o de el dímero-D, así como aumento en las enzimas hepáticas (AST, ALT) y LDH, sodio sérico bajo o deterioro en la función renal podrían indicar un mayor compromiso inflamatorio sistémico⁸⁷.

Con frecuencia, estos pacientes requieren el ingreso en la unidad de cuidado intensivo pediátrica, debido a la necesidad de soporte cardiaco o respiratorio. Es obligatorio un manejo interdisciplinario que incluya a especialistas en cuidados intensivos, enfermedades infecciosas, cardiología y reumatología, considerando la severidad del cuadro y la posibilidad de que se presenten desenlaces severos como falla multiorgánica y shock^{81,83,87-90}.

Verdoni et al. describen este fenómeno en 10 pacientes entre los 2 y los 16 años. El RT-PCR del hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2 fue positivo en dos casos; posteriormente se realizó serología, con IgG positiva en 8 de los 10 pacientes e IgM positiva en 3 de ellos. Cinco de los pacientes cumplieron criterios completos para EK, en tanto que los 5 restantes presentaban la forma incompleta de la enfermedad. Todos los pacientes recibieron IgIV, metilprednisolona y aspirina, en 2 de ellos a dosis antiinflamatorias con respuesta favorable⁹¹. Debido a los resultados negativos en los hisopados nasofaríngeos en 8 de los 10 pacientes, no se descarta la posibilidad de que este fenómeno represente un síndrome inflamatorio postinfeccioso mediado por anticuerpos o inmunocomplejos. Así mismo, no resulta claro si esta condición es una nueva enfermedad emergente, o si es la misma EK y el SARS-CoV-2 actúa como un agente desencadenante.

Riphagen et al.⁸⁸ presentan una serie de 8 pacientes entre los 4 y los 14 años que cursaban con características de la EK atípica o síndrome de shock tóxico. Cuatro de los niños tenían exposición familiar a COVID-19, 6 de ellos eran afrodescendientes y 7 estaban por encima del percentil 75 de peso. Dos niños presentaban comorbilidades no significativas (alopecia areata y autismo). Todos cursaron con fiebre (38-40° C), rash, conjuntivitis, edema periférico, dolor en extremidades y síntomas gastrointestinales (diarrea, vómito, dolor abdominal). La totalidad de los pacientes progresó a shock refractario y requirió uso de vasopresores. La mayoría de los niños no presentó compromiso respiratorio, pero en 7 de ellos se requirió ventilación mecánica para lograr una estabilización cardiovascular.

Los test para SARS-CoV-2 fueron negativos en el lavado broncoalveolar y en el aspirado nasofaríngeo. Cursaron con elevación de proteína C-reactiva, procalcitonina, troponinas y dímero-D. En uno de los pacientes se aisló adenovirus y enterovirus. Todos presentaron hiperrefringencia en vasos coronarios por ecocardiograma y uno de ellos desarrolló un aneurisma gigante posteriormente al alta hospitalaria. El tratamiento incluyó IgIV (2 g/kg) en las primeras 24 h, y después 6 de ellos recibieron aspirina a dosis de 50 mg/kg. Uno de los pacientes presentó un infarto cerebrovascular gigante asociado a arritmia cardíaca, shock refractario y muerte. El diagnóstico de SARS-CoV-2 se confirmó post mortem en este

Tabla 2 – Definición de «caso preliminar» de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente a SARS-CoV-2 de la OMS

Niños y adolescentes de 0-19 años con fiebre > 3 días:

- Presencia de dos de las siguientes características:
 - Erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies)
 - Hipotensión o shock
 - Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos de ecocardiograma, o elevación de troponina/NT-proBNP)
 - Evidencia de coagulopatía (por TP, TPT y dímero D elevados)
 - Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)
- Marcadores de inflamación elevados como VSG, proteína C-reactiva, o procalcitonina
- Exclusión de alguna otra causa microbiana (incluye sepsis bacteriana, síndrome de choque estafilocócico o estreptocócico)
- Hay evidencia de COVID-19 (por RT-PCR, prueba de antígeno o serología positiva), o probable contacto con pacientes con COVID-19

Tabla 3 – Definición de caso para el síndrome inflamatorio multisistémico en niños de la CDC

Paciente menor de 21 años que cursa con fiebre¹, evidencia de inflamación por exámenes de laboratorio², y enfermedad clínicamente severa que requiere hospitalización junto con afectación multisistémica (≥ 2) de órganos (cardíaco, renal, respiratorio, gastrointestinal, hematológico, dermatológico o neurológico); Y

No existen otros diagnósticos que expliquen los síntomas; Y Resultado positivo para SARS-CoV-2 actual o reciente por RT-PCR, serología, o prueba de antígeno; o exposición a COVID-19 dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas

- Fiebre $\geq 38^\circ \text{C}$ durante ≥ 24 horas, o reporte de fiebre subjetiva.
- Se incluye, pero no se limita a, uno de los siguientes: proteína C-reactiva elevada, VSG, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, LDH o IL-6, neutrófilos elevados, linfocitos reducidos, hipoalbuminemia

paciente⁸⁸. Otros trabajos y reportes publicados reportan casos similares^{81,92}. También se describe la asociación de MIS-C con obesidad⁹³ y mayor frecuencia en personas pertenecientes a minorías étnicas⁹⁴.

Por el momento y debido a la falta de información, la OMS y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades han publicado una definición de caso sospechoso de MIS-C^{95,96} (tablas 2 y 3).

Alternativas de tratamiento en investigación

En la actualidad no existe un tratamiento establecido para la COVID-19, pero la comunidad científica está realizando diferentes ensayos clínicos en los cuales se consideran estrategias de tratamiento y el desarrollo de una posible vacuna⁹⁷⁻⁹⁹. Dentro de los medicamentos que han sido utilizados en el tratamiento de la COVID-19 se encuentran los antimaláricos^{100,101}, antivirales como el remdesivir¹⁰², las células madre mesenquimales¹⁰³, la transfusión de plasma de paciente convaleciente¹⁰⁴, corticoides¹⁰⁵⁻¹⁰⁷, los anti IL-1^{108,109}

y anti IL-6 como el tocilizumab¹¹⁰⁻¹¹², con resultados prometedores en algunos de ellos, pero a la fecha insuficientes para promover su uso de forma universal.

En el caso del MIS-C, se recomienda el uso de IgIV⁸⁷, con buenos resultados en la mayoría de los casos^{81,88,91,92,94}. Las recomendaciones sugieren utilizarlo a dosis de 2 g/kg de peso, lo que podría detener la tormenta de factores inflamatorios y mejorar la función inmune de los pacientes¹¹³. Con respecto a los corticoides se podría considerar su uso a dosis bajas o moderadas para el tratamiento de MIS-C, y dosis altas en pacientes con complicaciones potencialmente mortales como shock y aquellos que requieran dosis altas o múltiples de inotrópicos o vasopresores. Dosis bajas de aspirina (3-5 mg/kg/día) también deberían usarse en los pacientes que presenten MIS-C y características similares a EK. En aquellos pacientes refractarios a IgIV y corticoides se puede considerar el uso de anakinra¹¹³. En el caso del tocilizumab los resultados favorables se han observado en algunos reportes de caso¹¹⁴, lo que deja una puerta abierta para posteriores investigaciones con este tipo de fármacos en pacientes con MIS-C.

Conclusión

La pandemia actual por COVID-19 ha supuesto muchos retos para el campo de la salud, y el área de la reumatología no es la excepción. Definir un perfil de transmisión, una tasa de contagio, factores de riesgo para padecer una enfermedad más severa y unas medidas básicas de promoción y prevención son material de estudio por parte de los diferentes investigadores y grupos científicos. En esta revisión se resume la evidencia más reciente disponible sobre los mecanismos fisiopatológicos de la respuesta inmunológica y la cascada de citocinas en los pacientes pediátricos con COVID-19 y sus implicaciones en la reumatología y en el desarrollo de nuevas terapias.

El MIS-C secundario a una tormenta de citocinas puede presentarse de forma muy similar a la EK y generar dificultades diagnósticas y retos en el tratamiento. Es importante sospechar esta entidad en pacientes pediátricos febriles con compromiso multisistémico. El incremento progresivo en la evidencia disponible acerca del COVID-19 permitirá un abordaje diagnóstico y terapéutico adecuado y oportuno de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the "cytokine storm" in COVID-19. *J Infect*. 2020;80:607-13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
- Hwang SS, Lim J, Yu Z, Kong P, Sefik E, Xu H, et al. MRNA destabilization by BTG1 and BTG2 maintains T cell quiescence. *Science*. 2020;367:1255-60, <http://dx.doi.org/10.1126/science.aax0194>.
- Zhong J, Tang J, Ye C, Dong L. The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment? *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e428-36, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30120-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30120-X).
- Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395:514-23, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30120-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30120-X).
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181-92, <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>.
- Ng LFP, Hiscox JA. Coronaviruses in animals and humans. *BMJ*. 2020;368:m634, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m634>.
- Lvov DK, Alkhovsky SV, Kolobukhina LV, Burtseva EI. Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 in Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus Subgenus Sarbecovirus): lessons of SARS-CoV outbreak. *Probl Virol Russ J*. 2020;65:6-15, <http://dx.doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>.
- World Health Organization (WHO). Novel coronavirus - China [Internet]. 2020 [consultado 19 May 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) outbreak [Internet]. 2020 [consultado 19 May 2020]. Disponible en: <https://www.who.int>.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Souza TH, de Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandao MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: a systematic review. *medRxiv*. 2020;55:1892-9, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24885>.
- Sheraton M, Deo N, Kashyap R, Surani S. A review of neurological complications of COVID-19. *Cureus*. 2020;12:e8192, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.8192>.
- Trejo-Gabriel-Galán JM. Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19. *Neurología*. 2020;35:318-22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.015>.
- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183:71-7, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19163>.
- He Y, Zheng C. Replication and transmission mechanisms of highly pathogenic human coronaviruses. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49:324-39, <http://dx.doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.06.01>.
- Lamoureaux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Lereux-Ville M, Ville Y. Evidence for and against vertical transmission for SARS-CoV-2 (COVID-19). *Am J Obstet Gynecol*. 2020;2:1-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.039>.
- Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:559-64, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30176-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30176-6).

19. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020;174:722-5, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>.
20. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero?: more definitive evidence is needed. *JAMA.* 2020;323:1788-9, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>.
21. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA.* 2020;323:1846-8, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4621>.
22. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA.* 2020;323:1848-9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4861>.
23. Peng Z, Wang J, Mo Y, Duan W, Xiang G, Yi M, et al. Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: A case report. *J Infect Public Health.* 2020;13:818-20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2020.04.004>.
24. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond).* 2020;20:124-7, <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2019-coron>.
25. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report – 84 [Internet]. World Health Organization. 2020;2019:2633. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
26. Instituto Nacional de Salud (INS). COVID-19 Colombia [Internet]. 2020. [consultado 23 May 2020]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>.
27. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson PCD, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116:27142-50, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1911083116>.
28. Hedrich CM. COVID-19 – Considerations for the paediatric rheumatologist. *Clin Immunol.* 2020;214:108420, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108420>.
29. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS coronaviruses with the antiviral interferon response. *Adv Virus Res.* 2016;96:219-43, <http://dx.doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.006>.
30. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14:523-34, <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>.
31. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>.
32. 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.* 2020;323:1061-9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
33. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-2, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
34. Fang Y, Zhang H, Xu Y, Xie J, Pang P, Ji W. CT manifestations of two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* 2020;295:208-9, <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.202000280>.
35. Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhdom HM, Suliman BA. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine.* 2018;104:8-13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2018.01.025>.
36. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, Ip WK, Lee NLS, Chan IHS, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136:95-103, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x>.
37. Wang C, Chen Y. Alveolar macrophage activation and cytokine storm in the pathogenesis of severe COVID-19 Preprint. *Nat Res.* 2020:1-18, <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-19346/v1>.
38. Cristiani L, Mancino E, Matera L, Nenna R, Pierangeli A, Scagnolari C, et al. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J.* 2020;55:2000749, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00749-2020>.
39. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271-80, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>, e8.
40. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270-3, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
41. Molloy EJ, Bearer CF. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr Res.* 2020;88:340-1, <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-020-0881-y>.
42. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631-7, <http://dx.doi.org/10.1002/path.1570>.
43. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251:228-48, <http://dx.doi.org/10.1002/path.5471>.
44. Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. Coronavirus disease 2019 in children - United States February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:422-6, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>.
45. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145:e20200702, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
46. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53:371-2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011>.
47. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020 Mar;323(18):1843-4.
48. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>.
49. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:434-5, [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2).
50. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. The laboratory diagnosis of covid-19 infection: current issues and challenges. *J Clin Microbiol.* 2020;58:e00512-520, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00512-20>.
51. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55:105955, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>.

52. Bénétteau-Burnat B, Baudin B, Morgant G, Baumann FC, Giboudeau J. Serum angiotensin-converting enzyme in healthy and sarcoidotic children: Comparison with the reference interval for adults. *Clin Chem.* 1990;36:344-6.
53. Zhu L, Lu X, Chen L. Possible causes for decreased susceptibility of children to coronavirus. *Pediatr Res.* 2020;88:342, <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-020-0892-8>.
54. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020;16:223-31, <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>.
55. Leung C. Clinical characteristics of COVID-19 in children: are they similar to those of SARS? *Pediatr Pulmonol.* 2020;55:1592-7, <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24855>.
56. Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, Moussaoui D, Loevy N, Diana A, et al. COVID-19 in children and the dynamics of infection in families. *Pediatrics.* 2020;146:e20201576, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-1576>.
57. Cavallo F, Rossi N, Chiarelli F. Novel coronavirus infection and children. *Acta Biomed.* 2020;91:172-6, <http://dx.doi.org/10.23750/abm.v91i2.9586>.
58. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc.* 2020;119:670-3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2020.02.009>.
59. De Rose DU, Piersigilli F, Ronchetti MP, Santisi A, Bersani I, Dotta A, et al. Novel coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: What we know so far. *Ital J Pediatr.* 2020;46:56, <http://dx.doi.org/10.1186/s13052-020-0820-x>.
60. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J, et al. Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington DC Metropolitan Region. *J Pediatr.* 2020;223:199-203, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.007>.
61. Song W, Li J, Zou N, Guan W, Pan J, Xu W. Clinical features of pediatric patients with coronavirus disease (COVID-19). *J Clin Virol.* 2020;127:104377, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104377>.
62. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-13, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
63. Heininger U. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:e123-4, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000002741>.
64. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:747-56, <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>.
65. Padhi A, Kumar S, Gupta E, Saxena SK. Laboratory diagnosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. En: Saxena S, editor. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Medical virology: from pathogenesis to disease control.* Singapur: Springer; 2020., http://dx.doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_9.
66. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang X Lou, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:386-9, <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>.
67. Gronvall G, Connell N, Kobokovich A, West R, Warmbrod K, Shearer MP, et al. Developing a national strategy for serology (antibody testing) in the United States. *Johns Hopkins University.* 2020.
68. Zucker HA. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with coronavirus disease (covid-19) in children [Internet]. New York State Department of Health Press Release. 2020 [consultado 20 May 2020]. Disponible en: https://www.health.ny.gov/press/releases/2020/docs/2020-05-06_covid19_pediatric_inflammatory_syndrome.pdf.
69. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17:603-6, <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-013-0869-6>.
70. Guzmán Montealegre JC, Saldarriaga Rivera LM, Castro Rodríguez A, Henao Velásquez CM. Kawasaki disease. Report of a rare case in an adult. *Rev Colomb Reumatol.* 2019;26:132-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.03.001>.
71. Gerding R. Kawasaki disease: A review. *J Pediatr Heal Care.* 2011;25:388-90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2011.07.008>.
72. Jamieson N, Singh-Grewal D. Kawasaki disease: a clinician's update. *Int J Pediatr.* 2013;2013:1-7, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/645391>.
73. Loomba RS, Villarreal E, Flores S. Covid-19 and Kawasaki syndrome: should we really be surprised? *Cardiol Young.* 2020;1059-60, <http://dx.doi.org/10.1017/S1047951120001432>.
74. Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, Jone PN, Glodé MP, Dominguez SR. Concurrent respiratory viruses and Kawasaki disease. *Pediatrics.* 2015;136:e609-14, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-0950>.
75. Fukuda S, Ito S, Fujiwara M, Abe J, Hanaoka N, Fujimoto T, et al. Simultaneous development of Kawasaki disease following acute human adenovirus infection in monozygotic twins: A case report. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017;15:39, <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-017-0169-x>.
76. Hu P, Guan Y, Fan XC, Lu FY, Song LM. Incomplete Kawasaki disease induced by measles in a 6-month-old male infant. *Int J Dermatol.* 2016;55:e34-6, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.13122>.
77. Chang LY, Lu CY, Shao PL, Lee PI, Lin MT, Fan TY, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc.* 2014;113:148-54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2013.12.008>.
78. Singh S, Jat KR, Suri D, Ratho RK. Dengue fever and Kawasaki disease: A clinical dilemma. *Rheumatol Int.* 2009;29:717-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-008-0769-3>.
79. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2005;191:499-502, <http://dx.doi.org/10.1086/428291>.
80. 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:e927-99, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>.
81. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr.* 2020;10:537-40, <http://dx.doi.org/10.1542/hpeds.2020-0123>.
82. 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. *J Pediatr.* 2020;222:261-2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.04.052>.
83. New York City Health Department. Fact sheet: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) [Internet]. 2020 [consultado 20 May 2020]. Disponible en: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/imm/covid-19-pmis.pdf>.
84. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem

- inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020; <https://doi.org/CIRCULATIONAHA.120.048360>.
85. Latimer G, Corriveau C, Debiase RL, Jantusch B, Delaney M, Jacquot C, et al. Cardiac dysfunction and thrombocytopenia-associated multiple organ failure inflammation phenotype in a severe paediatric case of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:552-4, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30163-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30163-2).
 86. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020;57:101232, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pppedcard.2020.101232>.
 87. RCPCH. Royal College of Paediatrics and Child Health - Guidance - Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 [Internet]. 2020 [consultado 20 May 2020]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>.
 88. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:1607-8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
 89. Daskalakis DC. 2020 Health Alert # 13 Pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19 [Internet]. 2020:1-2 [consultado 20 May 2020]. Disponible en: <https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/han/alert/2020/covid-19-pediatric-multi-system-inflammatory-syndrome.pdf>.
 90. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:1741-3, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31129-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31129-6).
 91. 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;395:1771-8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
 92. Rivera-Figueroa EI, Santos R, Simpson S, Garg P. Incomplete Kawasaki disease in a child with covid-19. *Indian Pediatr*. 2020;57:680-1, <http://dx.doi.org/10.1007/s13312-020-1900-0>.
 93. Dallon C, Romano F, Siebert J, Politi S, Lacroix L, Sahyoun C. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:e21-3, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30164-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30164-4).
 94. Toubiana J. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic a prospective observational study in Paris France. *Medrxiv*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.10.20097394>.
 95. World Health Organization (WHO). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 [Internet]. 2020 [consultado 20 May 2020]. p. 1-3. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
 96. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020 [consultado 20 May 2020]. p. 2. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
 97. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14:58-60, <http://dx.doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>.
 98. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol*. 2020;215:108448, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>.
 99. Licciardi F, Giani T, Baldini L, Favalli EG, Caporali R, Cimaz R. COVID-19 and what pediatric rheumatologists should know: A review from a highly affected country. *Pediatr Rheumatol*. 2020;18:35, <http://dx.doi.org/10.1186/s12969-020-00422-z>.
 100. Pires da Rosa G, Ferreira E. Therapies used in rheumatology with relevance to coronavirus disease 2019. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:370.
 101. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30:269-71, <http://dx.doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
 102. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of covid-19 - Preliminary report. *N Engl J Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>. *NEJMoa2007764*.
 103. Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. Combating COVID-19 with mesenchymal stem cell therapy. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2020;26:e00467, <http://dx.doi.org/10.1016/j.btre.2020.e00467>.
 104. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102554, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102554>.
 105. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2020;192:E756-67, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.200645>.
 106. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust*. 2020;212:416-20, <http://dx.doi.org/10.5694/mja2.250577>.
 107. Veronese N, Demurtas J, Yang L, Tonelli R, Barbagallo M, Lopalco P, et al. Use of corticosteroids in coronavirus disease 2019 pneumonia: a systematic review of the literature. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:170, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00170>.
 108. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med*. 2016;44:275-81, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000001402>.
 109. Aouba A, Baldoli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1381-2, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217706>.
 110. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med*. 2020;18:164, <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02339-3>.
 111. Zhao M. Cytokine storm and immunomodulatory therapy in COVID-19: Role of chloroquine and anti-IL-6 monoclonal antibodies. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105982, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105982>.
 112. Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: is interleukin-6 (IL-6) the "culprit lesion" of ARDS onset? What is there besides tocilizumab? SGP130Fc. *Cytokine X*. 2020;2:100029, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyttox.2020.100029>.

-
113. 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 [Internet]. 2020 [consultado 22 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.the-rheumatologist.org/article/acr-releases-covid-19-clinical-guidance-for-pediatric-patients/>.
 114. Balasubramanian S, Nagendran TM, Ramachandran B, Ramanan AV. Hyper-inflammatory syndrome in a child with covid-19 treated successfully with intravenous immunoglobulin and tocilizumab. Indian Pediatr. 2020;57:681-3, <http://dx.doi.org/10.1007/s13312-020-1901-z>.