



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN
COVID-19 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

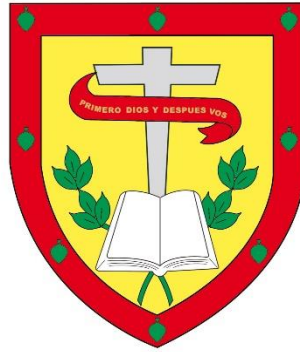
AUTOR: MIGUEL SANTIAGO ULQUIANGO BARRERA

DIRECTOR: DR. CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN COVID-19
EN NIÑOS Y ADOLESCENTES**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MIGUEL SANTIAGO ULQUIANGO BARRERA

DIRECTOR: DR. CRISTIAN CARLOS RAMÍREZ PORTILLA

CUENCA - ECUADOR


2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Miguel Santiago Ulquiango Barrera portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0106699978 Declaro ser el autor de la obra: **“Síndrome Inflamatorio Multisistémico en COVID-19 en niños y adolescentes”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 22 de Octubre de 2021

F: 
Miguel Santiago Ulquiango Barrera
C.I. 010669997-8

AGRADECIMIENTO

Deseo expresar mi gratitud en primer lugar a Dios, el dueño total de la vida, luego a mi familia de manera especial a mi mamá, a la Universidad Católica de Cuenca, a mi director de tesis y demás docentes que formaron parte de mi formación.

El agradecimiento por darme la gran oportunidad de terminar este propósito de vida que un día lo emprendí. Reitero mi gratitud a todas las personas que en el transcurso de estos años de formación siempre me brindaron su apoyo.

RESUMEN

Introducción: Los niños y adolescentes representan un pequeño porcentaje en los contagios por COVID-19. De estos pacientes un minúsculo grupo desarrolla una enfermedad inflamatoria grave: Síndrome Inflamatorio Multisistémico, que presenta características clínicas comunes a la enfermedad de Kawasaki. La presente revisión tiene como finalidad conocer la relación COVID-19 y MIS-C, sus factores de riesgo, terapéutica, evolución y seguimiento.

Objetivo general: Analizar las características del Síndrome Inflamatorio Multisistémico en COVID-19 en niños y adolescentes.

Metodología: Revisión bibliográfica de artículos de publicación científica de fuentes electrónicas como: Scopus, Web of Science, Scielo, PubMed, Science direct. Durante el periodo de los dos últimos años, en idiomas español e inglés. Los enunciados empleados para la búsqueda fueron: síndrome inflamatorio multisistémico, COVID-19 en niños y adolescentes, enfermedad de Kawasaki.

Resultados: Los niños y adolescentes contagiados por COVID-19 han presentado cuatro semanas posteriores a la infección, una sintomatología severa similar a la enfermedad de Kawasaki. Los factores de riesgo incluyen: carga viral, comorbilidades, predisposición genética, raza afroamericana e hispana y sexo masculino. Las estrategias de manejo incluyen detección temprana y reanimación inmediata. El pronóstico es bueno, baja mortalidad y tiempo de recuperación entre 10 y 15 días.

Conclusiones: COVID-19 en niños y adolescentes cursa de manera leve. Sin embargo en ocasiones se presenta una enfermedad inflamatoria grave: MIS-C, asemejándose a la enfermedad de Kawasaki. Queda por debatir si ésta es una entidad independiente de la enfermedad de Kawasaki o es un tipo grave de la misma.

Palabras clave: NIÑOS Y ADOLESCENTES, SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO, COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Children and adolescents represent a small percentage of COVID-19 infections. Of these patients, a tiny group develops a severe inflammatory disease: Multisystemic Inflammatory Syndrome, which presents clinical features common to Kawasaki disease. The present review aims to know the relationship between COVID-19 and MIS-C, its risk factors, therapeutics, evolution, and follow-up.

General objective: To analyze the characteristics of Multisystemic Inflammatory Syndrome of COVID-19 in children and adolescents.

Methodology: Bibliographic review of scientific publication articles from electronic sources, such as Scopus, Web of Science, Scielo, PubMed, Science direct. During the last two years, in Spanish and English. The search terms used were: Multisystemic Inflammatory Syndrome, COVID-19 in children and adolescents, Kawasaki disease.

Results: Children and adolescents infected with COVID-19 have presented four weeks after the infection, severe symptomatology similar to Kawasaki disease. Risk factors include: Viral load, comorbidities, genetic predisposition, African-American and Hispanic race, and male sex. Management strategies include early detection and immediate reanimation. Prognosis is good, low mortality and recovery time between 10 and 15 days.

Conclusions: COVID-19 in children and adolescents is mild. However, sometimes a severe inflammatory disease occurs: MIS-C, resembling Kawasaki disease. It remains to be debated whether this is a separate entity from Kawasaki disease or is a severe type of Kawasaki disease.

Keywords: CHILDREN AND ADOLESCENTS, MULTISYSTEMIC INFLAMMATORY SYNDROME, COVID-19.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTO.....	5
RESUMEN	6
CAPITULO I	10
1. INTRODUCCION	10
CAPITULO II	12
2. OBJETIVOS	12
2.1. OBJETIVO GENERAL	12
2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	12
CAPITULO III	13
3. METODOLOGIA.....	13
3.1. Diseño.....	13
3.2. Método de búsqueda de la información	13
3.3. Criterios de inclusión.....	13
3.4. Criterios de exclusión.....	13
3.5. Descripción de variables	13
3.6. Procedimiento para la recolección de la información	14
3.7. Aspectos éticos	14
3.8. Financiamiento.....	14
3.9. Recursos Humanos.....	14
CAPITULO IV	15
4. RESULTADOS	15
4.1. Mapa mental de los resultados identificados	15
4.2. Diseño del Mapa Organizacional de la Revisión Bibliográfica	16
4.3. Fisiopatología de COVID-19	24
4.4. COVID-19 y Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C).....	26
4.5. Factores de riesgo para desarrollar MIS-C	27

4.6. Estrategias de manejo de MIS-C	27
4.7. Pronóstico y evolución de MIS-C	30
4.8. Alta y seguimiento.....	30
CAPITULO V	32
5. DISCUSION	32
CAPITULO VI.....	35
6. CONCLUSION	35
CAPITULO VII.....	37
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
8. GLOSARIO.....	44
CAPITULO VIII	46
9. ANEXOS	46
9.1. Anexo N° 1. Oficio de aceptación de director de tesis	46
9.2. Anexo N° 2. Oficio de aceptación de asesor de tesis.....	47
9.3. Anexo N° 3. Autorización de publicación en el repositorio institucional .	48

CAPITULO I

1. INTRODUCCION

En el mes de diciembre del año 2019 en China, en la ciudad de Wuhan, surgió un nuevo virus que producía una enfermedad respiratoria aguda, con presentación de cuadros clínicos de leves a severos, arremetiendo principalmente a la población adulta (1,2).

Posteriormente a partir de muestras obtenidas del tracto respiratorio inferior de diferentes pacientes sintomáticos y mediante el análisis en reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se definió que se trataba de un nuevo tipo de coronavirus y no de los ya conocidos hasta ese entonces (3).

En Marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara pandemia global a la enfermedad por COVID-19 (enfermedad del coronavirus 2019) ocasionada por el virus SARS-CoV-2 (1,3).

Semanas después de su aparición el nuevo coronavirus se ha propagado por todo el mundo causando millones de contagios y miles de muertes (4).

Los niños y adolescentes figuran un pequeño porcentaje en las estadísticas mundiales de contagios por COVID-19 representando éstos el 0.8% al 2.2% en la población mundial (5) y comprende el 1% de ingresos hospitalarios (4,5).

Para un gran porcentaje de pacientes pediátricos y adolescentes el contagio por SARS-CoV-2 es asintomático o leve y muchas veces no diagnosticada a pesar de tener las mismas posibilidades de contagio que los adultos (6). El cuadro clínico incluye fiebre y tos; con divergencia a la población adulta en la cual los síntomas frecuentemente son gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas y diarrea (5,7).

Del 0.8% al 2.2 % de niños y adolescentes infectados por SARS-CoV-2, un grupo minúsculo ha desarrollado una enfermedad inflamatoria post infecciosa grave, a la cual han denominado: Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C) (8).

Hasta ahora este desconocido síndrome (MIS-C) documentado por primera vez el 7 de abril de 2020 en una infante menor en Estados Unidos presenta

características comunes y a la vez diferentes con otras patologías inflamatorias pediátricas ya conocidas como: Enfermedad de Kawasaki, Síndrome de shock tóxico, Sepsis y Síndrome de Activación Macrofágica, (9,10) siendo sus manifestaciones clínicas características: exantemas, conjuntivitis, molestias gastrointestinales, fiebre, shock y disfunción cardíaca (5,11).

El tratamiento requerido es a base de oxígeno suplementario, antibióticoterapia, antiretrovirales, glucocorticoides, inmunoglobulina intravenosa, y en casos severos, cuidados intensivos urgentes, debido a la falla multiorgánica y shock circulatorio (11).

Es evidente que la enfermedad de COVID-19 asociada al síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes es un motivo de preocupación mundial y más aún local por la fragilidad de la salud pública y limitada disponibilidad de espacios e insumos hospitalarios, así como la rápida evolución a un cuadro clínico severo; razón que nos motiva a plantear la presente investigación, la cual tiene como finalidad conocer la incidencia de COVID-19 en pacientes pediátricos y de estos casos el desarrollo hacia MIS-C, sus factores de riesgo, diagnóstico, presentación clínica, complicaciones, tratamiento y evolución (12).

CAPITULO II

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

- Analizar las características del síndrome inflamatorio multisistémico en COVID-19 en niños y adolescentes.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la relación COVID-19 y síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes.
- Identificar los factores de riesgo para desarrollar síndrome inflamatorio multisistémico.
- Evaluar las estrategias de manejo del síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes.
- Valorar el pronóstico de síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes que presentan COVID-19.

CAPITULO III

3. METODOLOGIA

3.1. Diseño

Revisión bibliográfica de artículos de publicación científica consultados en bases de datos electrónicas.

3.2. Método de búsqueda de la información

La revisión bibliográfica se desarrolló a partir de datos científicos publicados en el idioma inglés como en español, de diferentes países de origen, con fecha de publicación en los dos últimos años, y obtenidos de diversas fuentes electrónicas tales como: Scopus, Taylor % Francis, Web of Science, Scielo, PubMed, Science direct, entre otros.

Los enunciados empleados para la búsqueda fueron: síndrome inflamatorio multisistémico, COVID-19 en niños y adolescentes, enfermedad del coronavirus, SARS CoV-2 en niños y adolescentes, enfermedad de Kawasaki y COVID-19, MIS-C, trastorno inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes, enfermedad similar a Kawasaki, factores de riesgo para COVID-19 en niños, pronóstico de síndrome inflamatorio multisistémico, guía terapéutica de síndrome inflamatorio multisistémico.

3.3. Criterios de inclusión

Artículos de revisión científica de publicación en los dos últimos años, en el contexto de la pandemia de COVID-19, estudios de tipo cuantitativo, experimentales, observacionales, descriptivos, narrativos; escritos en idioma inglés y español, y que se refieran o relacionen al tema en estudio.

3.4. Criterios de exclusión

Material de revisión científica que no sea de publicaciones indexadas, que no estén dentro del quintil 1 al 5 y resúmenes o abstracts de artículos.

3.5. Descripción de variables

Se analizan variables extraídas de los artículos científicos en revisión y que estén dentro de los objetivos planteados, como: síndrome inflamatorio multisistémico, COVID-19 en niños y adolescentes, incidencia de COVID-19 en niños y adolescentes, factores de riesgo para COVID-19, complicaciones de COVID-19, estrategia de manejo de síndrome inflamatorio multisistémico, COVID-19 y enfermedad de Kawasaki.

3.6. Procedimiento para la recolección de la información

Técnica: revisión bibliográfica de bases de datos y artículos científicos.

Procedimiento para la recolección de información: previa autorización del Comité de Bioética de la Universidad Católica de Cuenca, se procede a realizar la revisión bibliográfica a partir de artículos de publicación científica que guarden estrecha relación con el tema a revisar. Se seleccionó diferentes artículos y se los separó de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. A continuación se elaboró una lista de las referencias bibliográficas y se respaldó con las descargas. Se realizó una lectura detenida así como análisis de cada artículo, y se seleccionó por categorías y en función a variables de acuerdo a los objetivos planteados. Por último, la información de carácter científico obtenida se insertó en tablas del programa Microsoft Office Word 2013 y la codificación se realizó en criterio al título del artículo, autor, lugar, año, objetivos, número de participantes, diseño metodológico y síntesis de los resultados.

Para guiar la elaboración de la presente revisión bibliográfica se utilizan los formatos de la guía PRISMA para revisiones sistemáticas.

3.7. Aspectos éticos

El autor declara que no tiene conflictos de interés.

3.8. Financiamiento

Autofinanciado.

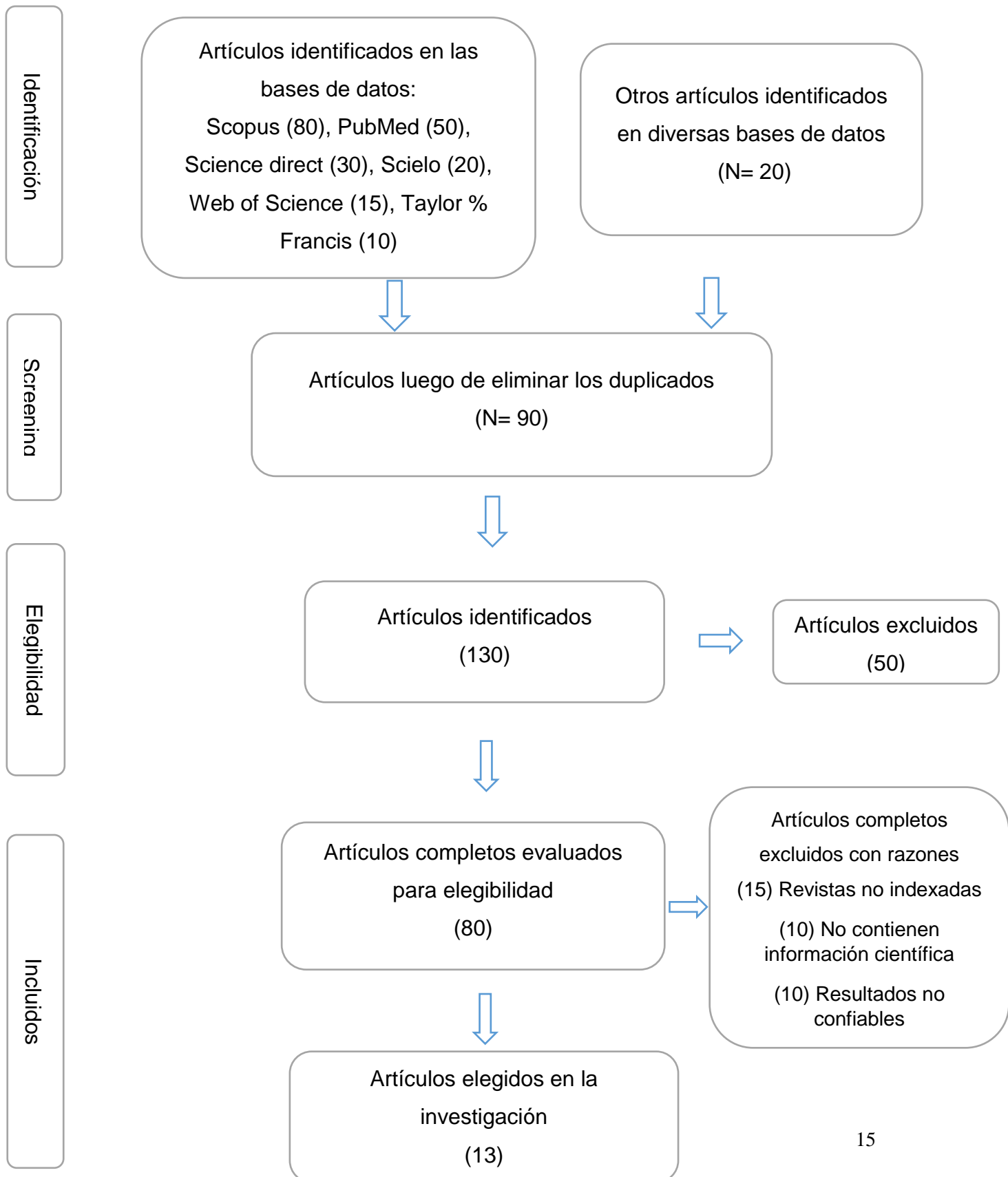
3.9. Recursos Humanos

El desarrollo de la presente investigación fue asesorado y dirigido por profesionales del área de la salud y conocedores en Metodología de la Investigación.

CAPITULO IV

4. RESULTADOS

4.1. Mapa mental de los resultados identificados



4.2. Diseño del Mapa Organizacional de la Revisión Bibliográfica

Título	Autor	Lugar y Año	Objetivo	Muestra de estudio	Tipo de estudio	Conclusión
Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Infection in Children and Adolescents A Systematic Review	Castagnoli, et al. (13)	Estados Unidos 2020	Evaluar los casos pediátricos notificados actualmente de infección por SARS-CoV-2	1065 participantes (444 < 10 años y 553 entre 10 y 19 años)	Revisión sistemática	Se requieren de más estudios clínicos y epidemiológicos en pacientes pediátricos ante la rápida propagación de COVID-19 en todo el mundo, esto ante la falta de datos europeos y estadounidenses, y así identificar estrategias preventivas y terapéuticas
Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanism, clinical manifestations and management	Kabeerdoss , et al. (14)	Alemania 2020	Discutir los mecanismos inmunológicos, las características clínicas y el tratamiento de la enfermedad grave COVID-19 y MIS-C	102 búsquedas bibliográficas en bases de datos electrónicas	Revisión narrativa	De 2 a 4 semanas tras la infección por SARS-CoV-2 se desencadena un síndrome hiperinflamatorio que afecta a múltiples órganos denominado MIS-C. Desempeñan un papel importante los mecanismos inmunitarios adaptativos en la patogenia de esta infección. MIS-C y KD, parecen ser dos entidades distintas, a pesar que se

						superponen las manifestaciones clínicas.
Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort	Pouletty, et al. (15)	Reino Unido 2020	Comprender la asociación de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente a SARS-CoV-2 con la enfermedad de Kawasaki.	16 pacientes	Estudio de cohorte, multicéntrico	Kawa-COVID-19 probablemente representa un nuevo MIS-C asociado de manera temporal con la infección por SARS-CoV-2 en niños. Es necesario una mayor investigación internacional a nivel de estudios prospectivos para confirmar la fisiopatología y hallazgos clínicos de Kawa-COVID-19.
Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Temporally Associated With SARS-CoV-2	Whittaker, et al. (16)	Estados Unidos 2020	Describir las características clínicas y de laboratorio de los niños hospitalizados que cumplieron criterios para el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente al síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-	58 pacientes	Estudio de casos	En esta serie de casos de niños hospitalizados que cumplieron con los criterios para PIMS-TS, se evidenció un amplio espectro de sintomatología y tipo de presentación, así como la gravedad de la enfermedad, y van desde fiebre e inflamación hasta lesión miocárdica, shock y desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias.

			CoV-2) (SARS-CoV-2)y comparar estas características con otros trastornos inflamatorios pediátricos.			El cotejo de pacientes con KD y síndrome de choque KD brinda información sobre este síndrome y sugiere que este trastorno difiere de otras patologías inflamatorias en la población pediátrica.
Algorithm for the diagnosis and management of the multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19	Emeksiz, et al. (17)	Estados Unidos 2021	Desarrollar un protocolo para la evaluación, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con MIS-C.	32 búsquedas bibliográficas en bases de datos electrónicas	Revisión narrativa	Debida a esta condición inflamatoria sistémica severa la población infantil y adolescentes pueden experimentar una descompensación cardiaca aguda u otras fallas del sistema orgánico. Por lo que pacientes con síntomas graves de MIS-C deben ser intervenidos en unidades de cuidados intensivos pediátricos, ya que puede darse un rápido deterioro clínico. Para controlar la hipercitocinemia en casos de MIS-C con síntomas graves la plasmaféresis puede ser útil como tratamiento estándar.

						Para identificar cualquier secuela de MIS-C, es necesario un seguimiento a largo plazo de los pacientes con compromiso cardiaco.
Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain	García-Salido, et al. (18)	Reino Unido 2020	Describir las características de los niños ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) que presentan MIS-C en comparación con aquellos ingresados con infección por SARS-CoV-2 con otras características como neumonía COVID-19	47 unidades de cuidados intensivos pediátricos – 74 pacientes	Estudio prospectivo multicéntrico	La presentación más frecuente entre los niños críticamente enfermos con infección por SARS-CoV-2 parece ser MIS-C, pacientes que son mayores y generalmente sanos. Existe una prevalencia mayor de síntomas gastrointestinales y shock. Probabilidades más altas de recibir fármacos vasoactivos e inmunomoduladores y menor probabilidad de necesitar ventilación mecánica que los pacientes sin MIS-C.
American College of Rheumatology Clinical	Henderson, et al. (19)	Reino Unido 2020	Proporcionar orientación sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio	119 revisiones bibliográficas en bases de datos electrónicas	Revisión narrativa	Nuestra comprensión de los síndromes relacionados con el SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos sigue

<p>Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2</p>			<p>multisistémico en niños (MIS-C), una afección caracterizada por fiebre, inflamación y disfunción multiorgánica que se manifiesta tarde en el curso de la infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo.</p>			<p>evolucionando. Este archivo de orientación refleja la evidencia disponible en la actualidad junto con el criterio de profesionales, y se revisará mientras haya más evidencia disponible.</p>
<p>Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnostics, and treatment</p>	<p>Zhang, et al. (20)</p>	<p>China 2021</p>	<p>Revisar las presentaciones clínicas, el diagnóstico, y el tratamiento de KD y MIS-C.</p>	<p>36 revisiones bibliográficas en bases de datos electrónicas</p>	<p>Revisión narrativa</p>	<p>MIS-C y KD parecen superponerse en la presentación y el tratamiento. Sin embargo todavía existen grandes diferencias entre estas entidades clínicas, y es debatido decir si MIS-C es una entidad nueva o es un “tipo grave” de EK.</p>

Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C)	Rostad, et al. (21)	Estados Unidos 2020	Medir las respuestas serológicas del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS CoV-2) en niños hospitalizados con síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) en comparación con aquellos con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), aquellos con enfermedad de Kawasaki (KD) y controles pediátricos hospitalizados.	25 pacientes pediátricos hospitalizados	Estudio prospectivo y estudio de casos	En el momento de establecer el diagnóstico de MIS-C, diferenciarlo de entidades clínicas similares y estratificar el riesgo de resultados adversos, la serología cuantitativa del SARS-CoV-2 parece tener un papel importante.
Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome Temporarily associated with COVID-19: Clinical characteristics and management in	Yagnam, et al. (22)	Chile 2021	Describir las características clínicas, de laboratorio y de manejo de los niños hospitalizados que cumplen con los criterios de MIS-C con presentación severa en una unidad de paciente crítico pediátrico.	20 pacientes	Estudio descriptivo, prospectivo	MIS-C es una nueva patología infantil cuyo desarrollo podría poner en riesgo la vida. Necesita sospecha temprana, manejo inmunomodulador, soporte de cuidados críticos y un abordaje multidisciplinario para conseguir los mejores

a Pediatric Critical Care Unit						resultados y mejorar su pronóstico.
Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrometemporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter Survey	Cattalini, et al. (23)	Reino Unido 2020	Construir una encuesta nacional para pacientes con KD o enfermedad multisistémica similar a KD durante la epidemia de SARS-CoV-2 evaluando manifestaciones clínicas, datos de laboratorio, tratamiento, resultado y relación con el brote de virus.	149 pacientes	Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico.	La infección por SARS-CoV-2 podría determinar dos enfermedades inflamatorias distintas en los niños: KD y PIMS-TS. La edad avanzada de inicio y las peculiaridades clínicas como la aparición de miocarditis caracterizan este síndrome inflamatorio multisistémico.
Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents	Feldstein, et al. (24)	Estados Unidos 2020	Comprender la epidemiología y el curso clínico del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) y su asociación temporal con la enfermedad por	186 pacientes	Estudio prospectivo y retrospectivo	En niños y adolescentes previamente sanos el síndrome inflamatorio multisistémico asociado con SARS CoV-2 provocó una enfermedad grave y potencialmente mortal.

			coronavirus 2019 (COVID-19).			
Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies	Tang, et al. (25)	China 2021	Describir las características clínicas, el tratamiento y los resultados de MIS-C, así como evaluar el riesgo de sesgo de los estudios de casos publicados, analizando la calidad de los informes.	270 participantes	Revisión sistemática	La fiebre y síntomas gastrointestinales son manifestaciones primarias, así como la afectación multisistémica, particularmente del sistema cardiovascular, se presentan en los niños con MIS-C que es más severo que el COVID-19. Es necesario y con urgencia un seguimiento más prolongado y más investigaciones para entender la fisiopatología de MIS-C.

Abreviaturas: SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2; PIMS-TS: Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente a la infección por SARS-CoV-2; COVID-19: enfermedad del coronavirus 2019; MIS-C: síndrome inflamatorio multisistémico asociado con la enfermedad por coronavirus; EK-KD: enfermedad de Kawasaki.

Elaborado por: Santiago Ulquiango B.

4.3. Fisiopatología de COVID-19

Los coronavirus son una gran familia de virus de ARN monocatenario. Existen 4 géneros: α , β , δ y γ . El género de coronavirus β incluye SARS-CoV2 y síndrome respiratorio de Oriente Medio. El SARS-CoV-2, al igual que otros coronavirus, se transmite entre humanos principalmente a través del contacto cercano con el individuo infectado o a través de superficies contaminadas, por ejemplo, dispersando gotitas al toser o estornudar (26,27).

El virus entra en una célula principalmente al unirse a la enzima convertidora de angiotensina 2, que se expresa en gran medida en las células pulmonares, las células alveolares, los miocitos cardíacos, el endotelio vascular y un pequeño subconjunto de células inmunitarias. Aún está en estudio la patogenia de COVID-19. Investigaciones han demostrado que una respuesta inmune innata desregulada y una posterior tormenta de citocinas y daño endotelial, podrían tener protagonismo en la manifestación clínica grave de COVID-19 que conllevan a daño pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia orgánica múltiple (26,27).

Los neutrófilos representan importancia en la respuesta inmune innata. Uno de sus mecanismos funcionales es la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) que son una red similar a una red de ADN libre de células, histonas y contenido de gránulos de neutrófilos que incluyen proteínas y enzimas microbicidas. Éstos se han visto involucrados en la fisiopatología de diferentes estados inflamatorios y protrombóticos como: sepsis, trombosis e insuficiencia respiratoria (26,27).

Se ha observado que diferentes virus pueden estimular la generación de NET por los neutrófilos, denominada: NETosis. Aunque su función principal es atrapar el virus, los NET inducidos por virus pueden desencadenar reacciones inflamatorias e inmunológicas de manera descontrolada, lo que lleva a una respuesta inflamatoria sistémica exagerada, similar a la hiperinflamación observada en MIS-C (26,27).

Zuo y cols., (28) han demostrado que los NET aumentan en el plasma de pacientes infectados con SARS-CoV-2 y se observan concentraciones más altas de NET en aquellos con insuficiencia respiratoria. NETosis juega un papel crucial

en la promoción de la trombosis. Aunque NETosis podría ser un mecanismo importante que relaciona la activación de neutrófilos, la liberación de citocinas y la trombosis en COVID-19, aún no se ha confirmado que estén relacionados con MIS-C.

Varias investigaciones han sugerido que durante la infección por SARS-CoV-2 la defensa del huésped puede estar comprometida y podría estar en diferentes fases de la defensa inmunológica que se reflejan con las fases clínicas de la enfermedad. Se mencionan algunas especulaciones:

1. La infección por SARS-CoV-2 escapa a la activación de la señalización del interferón y da como resultado una infección diseminada. Clínicamente, los pacientes experimentan síntomas leves similares a los de un síndrome gripal en aproximadamente 1 semana, que disminuyen al final de la misma (27,29).
2. Falta la activación y expansión de las células T CD8 + y las células T CD4 +. Hay linfopenia grave en la segunda semana de enfermedad. Las células T, T helper, el asesino natural (NK) y las células B también disminuyen en la sangre periférica. En esta segunda etapa los títulos virales se reportan más bajos en sangre periférica, mientras que la inflamación tisular en los pulmones (neumonía) continúa. En esta etapa, se especula que el agotamiento de los recuentos de células T CD8 + es un predictor de mayor gravedad. La respuesta inmune acelerada conduce al síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), con daño y shock adicionales en los órganos terminales. Hay producción severa de citocinas (tormenta de citocinas), agotamiento de linfocitos y disfunción (27,29).
3. Fase de recuperación (4 a 6 semanas): se presenta mejoría clínica, sin embargo ciertos pacientes aún se requieren rehabilitación pulmonar y cardíaca (27,29).

4.4. COVID-19 y Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C)

Desde el inicio de la pandemia por coronavirus a finales de 2019 la comunidad científica se ha visto preocupada por el contagio, la morbilidad y mortalidad en la población infantil. Se estima que 322 de cada 100.000 personas menores de 21 años se contagia de SARS-CoV-2, (30) las manifestaciones clínicas son de leve intensidad a excepción de los niños menores a un año de edad en quienes se ha observado un compromiso respiratorio más severo (31).

Según Izquierdo y cols., la necesidad de hospitalización es del 2.04% y la mortalidad de 0.07% (32).

Sin embargo, se han presentado casos clínicos de síndrome inflamatorio multisistémico entre dos y seis semanas (media cuatro semanas) posteriores a infección por SARS-CoV-2, (33) que cursan con una sintomatología severa caracterizada por: fiebre, exantemas, conjuntivitis no supurativas, edema periférico, rash cutáneo, dolor abdominal, vómitos, diarreas, shock, taquicardia, hipotensión, disfunción cardíaca, miocarditis, cefalea, confusión, tos, disnea, entre otros. Cuadro clínico similar a la enfermedad de Kawasaki, síndrome de shock tóxico o síndrome de activación macrofágica, por lo cual éstos pacientes requieren ser ingresados a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) (18,31,34).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a este síndrome como: *“una enfermedad en un paciente pediátrico o adolescente de 0 a 19 años, con fiebre igual o mayor a 3 días, con al menos dos signos clínicos de afectación multisistémica, marcadores elevados de inflamación, sin otra causa microbiana obvia de inflamación, y evidencia de una infección por SARS-CoV-2”* (8,35).

Según García y cols., KD se diferencia de MIS-C, ya que en éste último los pacientes presentan: antecedentes de contacto previo con SARS-CoV-2, serología IgM en ocasiones y en la mayoría de casos IgG positiva, compromiso gastrointestinal y neurológico como síntomas tempranos, los compromisos cardíacos son más frecuentes y más graves, está presente en niños de edad escolar, de origen latino, afro o caribeño. En datos de laboratorio se evidencia leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia, niveles bajos de albúmina y

elevación de PCR (Proteína C Reactiva), procalcitonina, dímero D, troponina, ferritina y creatinina (18,32,35).

Sin embargo para Pouletty y cols., (15) *“son necesarios más estudios internacionales prospectivos para confirmar estos hallazgos y comprender mejor la fisiopatología de KD-COVID-19”*.

Para Zhang y cols., (20) *“existen grandes diferencias entre éstas dos entidades clínicas, y es controvertido decir si MIS-C es una entidad nueva o es un “tipo grave” de KD”*.

4.5. Factores de riesgo para desarrollar MIS-C

Según un estudio publicado por Jiang y cols., dentro de los factores de riesgo para desarrollar MIS-C tras una infección por SARS-CoV-2 en niños y adolescentes incluyen variables como: la edad, carga viral, comorbilidades crónicas, predisposición genética, raza afroamericana, afrocaribeña e hispana (26).

En una investigación publicada por Aguila y cols., presentan que la edad media para desarrollar MIS-C fue de 8 años y con mayor prevalencia en el sexo masculino (36).

En general la mayoría de estudios proponen: un rango de edad entre 6 y 12 años, sexo masculino, raza negra, asiática e hispana, comorbilidades, predisposición genética y alteraciones inmunológicas; es decir representan factores de riesgo para desarrollar enfermedad severa por COVID-19 y MIS-C. Sin embargo todo esto no está claramente establecido y se mantiene en investigaciones (37)

4.6. Estrategias de manejo de MIS-C

No se dispone de pautas de manejo estandarizadas internacionalmente, sin embargo sociedades científicas han publicado diferentes guías terapéuticas, que están sometidas a cambios y actualizaciones conforme avancen las investigaciones (19,37).

Konh-Loncarina y cols., (37) proponen cinco medidas para el manejo de MIS-C: *“detección temprana, reanimación inmediata y sensible en el tiempo, estabilización, referencia oportuna a profesionales calificados ante un tratamiento fallido”*.

Este equipo de profesionales deben de trabajar en conjunto e incluyen: Pediatras con especialidad en Emergencias, Cuidados Críticos, Medicina Interna, Infectología, Inmunología, Neumología y Reumatología (31,37,38).

La guía de tratamiento propuesta incluye:

1. Oxigenoterapia: ante una saturación de oxígeno inferior a 90% es necesario iniciar con cánula nasal de bajo flujo, e ir avanzando a medida que los requerimientos ameriten hacia cánula nasal de alto flujo, luego a ventilación con presión positiva no invasiva, a presión positiva continua en la vía aérea y por ultimo a ventilación mecánica invasiva (35,37,38).
2. Fluidos y vasopresores: en caso de shock/hipovolemia administrar soluciones cristaloides como Lactato de Ringer hasta 40-60 ml/kg durante la primera hora, si el cuadro se resiste se debe añadir fármacos vasopresores como epinefrina o norepinefrina, esto por catéter venoso central y en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) (35,37,38).
3. Antibióticos: a pesar de tratarse de una entidad de origen viral, las evidencias sugieren administrar antibióticoterapia empírica para cubrir a estreptococos y estafilococos, sin olvidar tomar antes muestras para hemocultivos (35,37,38).
4. Antivirales: no existe suficiente evidencia científica para plantear terapias farmacológicas en pacientes pediátricos. Un equipo médico de Reino Unido plantea que en casos que representen gravedad se podría administrar Remdesivir que según estudios en adultos parece reducir el tiempo de la enfermedad; en niños podría ser eficaz y deber ser valorado por un equipo multidisciplinario, ya que su eficacia falta probar

científicamente. Esta misma teoría es aplicable en el caso de los corticoides (31,35,37,38).

5. Terapia inmunomoduladora: en pacientes con cuadros de moderados a graves y con similitud a enfermedad de Kawasaki, es decir con compromiso cardiaco se debe administrar inmunoglobulina intravenosa (IgIV) 2 gr/kg en una sola infusión más metilprednisolona por 3 días. Los inmunomoduladores como Anakinra, Tocilizumab, Infliximab son utilizados en casos que la IgIV y la metilprednisolona no actúen de la manera esperada (19,31,35,37,38).
6. Anticoagulantes: en casos de niveles elevados de dímero D se sugiere emplear anticoagulantes, sin embargo no hay un consenso sobre cual fármaco ni el tiempo a utilizar, a pesar que ciertos autores recomiendan Enoxaparina 0.5-1 mg/kg cada 12 horas vía subcutánea (31,35,37,38). Diversos estudios coinciden en el uso de Ácido acetil salicílico que actúa como antiinflamatorio y antitrombótico en MIS-C, y es el fármaco prescrito al alta domiciliaria más aun en pacientes en los que se ha evidenciado compromiso cardiovascular (19,31,35,37,38).
7. Antipalúdicos: se ha visto que determinadas publicaciones proponen el uso de cloroquina e hidroxiclороquina, pues se cree que actúa en la interferencia de la glucosilación del receptor ACE2, utilizado por el virus para unirse a las células, reduciendo así el cuadro inflamatorio; sin embargo son limitados los estudios que proponen su utilización y se requiere de más ensayos clínicos (19,31,35,37,38).
8. Otros tratamientos: el uso de la Vitamina C posiblemente actúa reduciendo el estrés oxidativo y la inflamación, logrando reducir la mortalidad, falta de más evidencia que avalen esta suposición. Bromhexina, inhibe la serina proteasa transmembranal que activa a la glucoproteína del SARS-CoV-2 para así el virus ingresar a la membrana plasmática de las células del hospedador; también se encuentra en investigación (35,37,38).

9. El uso del plasma de pacientes curados de COVID-19, que contiene anticuerpos que combaten el cuadro clínico, procedimiento reconocido por la FDA en casos críticos o riesgo mortal (35,38).

4.7. Pronóstico y evolución de MIS-C

El pronóstico para MIS-C en general es bueno, con baja mortalidad reportada, a pesar que su reconocimiento tardío podría cambiar estas estadísticas. Se evidencia que tanto en Latinoamérica como en países Europeos se mantiene una media de tiempo de recuperación de 10 a 15 días y con alta directamente al domicilio con medidas de confinamiento tanto el paciente como la familia (6,32,39).

Casos limitados se extienden por más de 30 días de hospitalización principalmente cuando se han administrado fármacos inotrópicos a dosis altas (6,32,39).

4.8. Alta y seguimiento

Los pacientes hospitalizados pueden ser dados de alta una vez que se determine que los marcadores inflamatorios se encuentren dentro de la normalidad, se mantengan afebriles, normotensos, normohidratados y no requieran oxigenoterapia, todo esto por más de 48 horas de observación (26,39).

Se realizará un seguimiento multidisciplinario entre 7 y 14 días posteriores al alta, con reevaluación de paraclínicos como hemograma, PCR (Proteína C Reactiva), ferritina, dímero D y seguimiento de cada especialidad en específico según sea el caso (32,39).

Se debe prestar énfasis en el control cardiológico que se realizará entre 7 y 14 días posteriores al alta. Éste será tanto clínico como de exámenes complementarios tales como: electrocardiograma y ecocardiograma Doppler color, para así evaluar el compromiso coronario, la injuria miocárdica y definir posibles secuelas (31,40).

A las 4 semanas se realizará un nuevo control y realización de exámenes complementarios, aquí si el recuento plaquetario está dentro de la normalidad se suspenderá el ácido acetil salicílico, que al alta será prescrito exista o no compromiso cardiovascular (31,40).

A los 6 y 12 meses se repetirá el seguimiento clínico, de electrocardiograma y ecocardiograma Doppler color con el fin de identificar un posible compromiso coronario, injuria miocárdica y determinadas secuelas. Así como una prueba de esfuerzo y Holter de arritmia al término de los 6 meses para reincorporarse a la práctica deportiva. Todo esto a nivel general y si la recuperación es favorable. Caso contrario se individualizará cada caso (31,40).

Por lo que se administró IgIV a dosis altas se debe aplicar fijando un intervalo, vacunas contra la sarampión y varicela por 11 meses (32,40).

CAPITULO V

5. DISCUSION

La infección por SARS-CoV-2 declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo de 2020, ha tenido desde su inicio un comportamiento diferente entre niños, adolescentes y adultos (27). Para Yamamoto y cols., las posibilidades de contagio son las mismas para todos los grupos etarios, sin embargo difieren principalmente en la presentación clínica y evolución. Manifiestan que la forma de contagio en los adultos se da a nivel comunitario, mientras que en los niños y adolescentes el contagio es intradomiciliario (6,27).

De las estadísticas mundiales de los casos confirmados de COVID-19 según Panigrahy y cols., el 0.8 % al 2.2 % ocupa este grupo etario; (5) mientras que para Jiang y cols., ocupa hasta el 7.8 % (26).

Se evidencia que las manifestaciones clínicas son leves y en ocasiones no se manifiestan, pero un pequeño grupo presentan cuadros clínicos compatibles o similares a la enfermedad de Kawasaki y síndrome de shock tóxico, que se puede considerar como diagnósticos a diferenciar (34,41).

Dentro de la clínica de MIS-C un factor importante a tener en cuenta son las manifestaciones gastrointestinales por la prematuridad y la frecuencia de su aparición. Ardila y cols., (41) plantean que la diarrea y el dolor abdominal se presentan en el 100% de los casos de MIS-C, síntomas que se manifiestan principalmente por vasoconstricción, edema, hiperplasia glandular y un estado procoagulante que conduce a una lesión tisular directa.

Esta condición plantea realizar un diagnóstico diferencial con patología abdominal de tipo quirúrgica y/o inflamatoria principalmente apendicitis aguda; y un porcentaje importante de pacientes requerirán exploración quirúrgica (41).

Para diferentes autores no está clara la relación COVID-19 y MIS-C, pues se cree, como ya se manifestó que hay factores de riesgo y predisposición genética para desarrollar MIS-C, y sumado a esto está la falta de comprensión de la

fisiopatología entre MIS-C y KD y establecer si son entidades diferentes o mantienen alguna relación sí (15,20,41).

Para Tsaouri y cols., las posibles variables de riesgo a considerar incluyen comorbilidades como asma y obesidad, alteraciones inmunológicas, historial de vacunación incompleta, polimorfismos genéticos. Parece ser que el sexo masculino, razas negras y asiáticas tienen predisposición a MIS-C, sin embargo éstos criterios no están claramente establecidos y se deja abierta la posibilidad a futuras investigaciones (42).

De los artículos citados se evidencia que el manejo clínico es aún controvertido en diferentes partes del mundo en cuanto a elección del medicamento, de la dosis y tiempo a emplear (35,38,42).

Hay ciertos fármacos que se emplean de forma rutinaria y en otras partes requieren de un consenso médico, por así mencionar: los antipalúdicos como la cloroquina e hidroxiclороquina, los inmunomoduladores, los corticoides, Vitamina C, Bromhexina, plasma de pacientes recuperados, y cuál de los anticoagulantes, son ejemplos de medicamentos que aún se discrepa (37,38,42).

Sin embargo estudios como de Esposito y Principi (35) Kohn-Loncarica y cols., (37) y Herrera y cols., (38) ya para el año 2020 proponen una guía o consenso de manejo clínico para pacientes con MIS-C, que consiste en: oxigenoterapia, vasopresores, antibióticos para cubrir estreptococos y estafilococos, antivirales y el más utilizado el Remdesivir, anticoagulantes, inmunomoduladores como inmunoglobulina intravenosa junto a metilprednisolona y aspirina y la FDA reconoce el uso de plasma de pacientes recuperados de COVID-19.

Publicaciones revisadas coinciden en que el pronóstico es bueno para pacientes en quienes se ha realizado un diagnóstico temprano y brindado soporte hospitalario adecuado, con una mortalidad reducida y promedio de recuperación entre 10 y 15 días, viéndose llegar ésta hasta 30 días en caso de administración de vasopresores a dosis altas (32,34,42).

En general, hay evidencia que la población pediátrica cursa la enfermedad de COVID-19 de manera leve; sin embargo entre dos y cuatro semanas posteriores a la infección por SARS-CoV-2 éstos pacientes presentan un cuadro clínico

similar a la enfermedad de Kawasaki que puede comprometer múltiples órganos y de manera principal el cardiovascular y gastrointestinal, por lo que su tratamiento será intrahospitalario y en casos más severos hasta en unidades de cuidados intensivos pediátricos. A esta entidad la han denominado: síndrome inflamatorio multisistémico. No se han identificado hasta ahora los factores de riesgo exactos y nos quedamos en suposiciones a despejar con futuras investigaciones. La estrategia de manejo es multidisciplinaria y no se cuenta con una guía práctica estandarizada, se continúan con investigaciones ante la aparición de nuevas estrategias de manejo. El pronóstico en general es bueno, con una mortalidad bastante baja. El tiempo promedio de recuperación es de 15 días, y en la mayoría de los casos sin dejar secuelas cardiovasculares que serán evaluadas hasta 12 meses posteriores al alta.

CAPITULO VI

6. CONCLUSION

COVID-19 es una entidad clínica que en niños y adolescentes cursa de manera leve y en ocasiones no se establece un diagnóstico. En las estadísticas ocupa un minúsculo porcentaje de 0.8 % a 2.2% de los contagios contabilizados a nivel general (5,43).

Sin embargo en niños de diferentes edades, con mayor frecuencia entre 6 y 12 años, a partir de una primoinfección por SARS-CoV-2, y entre dos y cuatro semanas tras el contagio; se desarrolla una enfermedad inflamatoria grave a la que se ha denominado: Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C) (18,43).

Entidad clínica que cursa con exantemas, conjuntivitis no supurativa, trastornos gastrointestinales, fiebre, shock, y compromiso cardiovascular grave, entre otros. Asemajándose a la enfermedad de Kawasaki, síndrome de shock tóxico, sepsis y síndrome de activación macrofágica; que requiere intervención intrahospitalaria urgente por compromiso multiorgánico, y en casos más severos ingreso en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) (5,34,43).

El tratamiento empleado es a base de oxígeno suplementario o ventilación mecánica invasiva según sea la severidad, antibióticoterapia, antivirales, inmunoglobulina intravenosa, glucocorticoides y anticoagulantes (11,35,44).

Se sugiere ante todo la prevención a infección por SARS-CoV-2 a través de medidas ya estandarizadas, y que el paciente sea intervenido por un equipo médico multidisciplinario en etapas tempranas de la enfermedad (3,34,44).

En general el proceso de recuperación es bastante alentador, con cifras bajas de mortalidad. El tiempo de recuperación promedio es de entre 10 y 15 días, se decidirá el alta médica una vez estabilizado el paciente y tras 48 horas de observación (26,39,44).

El control y seguimiento multidisciplinario será con exámenes paraclínicos 14 posteriores al alta, se debe poner énfasis al control cardiológico con ecocardiograma doppler color, por las probables secuelas que puede dejar el MIS-C (26,32,44).

De cara a futuros estudios queda mucho por debatir si MIS-C es una entidad clínica independiente de la enfermedad de Kawasaki o es un tipo grave de la misma; y el hecho de la baja incidencia no exime que posteriores investigaciones nos ayuden a comprender de manera clara a esta nueva entidad y así establecer criterios que hasta hoy son suposiciones o basadas en la experiencia del facultativo (20,44).

CAPITULO VII

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ulloa R, Ivankovich G, Yamazaki M. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children and adolescents: A call for diagnosis. *Rev Chil Infectologia*. 2020;37(3):199-201.
2. Torres J, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, Reyes F, Fritis A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020;100:75-81. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30691-3/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30691-3/fulltext)
3. Naranjo Y, Farfán A, García J, Arango C, Saldarriaga L. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19: una visión desde la reumatología. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2020;1-34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012181232030150X>
4. 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* [Internet]. 2020;38:51-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417920/>
5. Panigrahy N, Policarpio J, Ramanathan R. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2: A scoping review. *J Pediatr Rehabil Med* [Internet]. 2020;13(3):301-16. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-pediatric-rehabilitation-medicine/prm200794>
6. Yamamoto L, Santos E, Pinto L, Rocha M, Kanunfre K, Vallada M, et al. SARS-CoV-2 infections with emphasis on pediatric patients: a narrative review. *Rev Inst Med Trop São Paulo* [Internet]. 2020;62:e65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7477958/>

7. Luna C, Reyes G, Seminario M, Stapleton A, Correa L, Quiñones D. Pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19: A report of 10 cases in a Peruvian hospital. *Medwave*. 2021;21(2):e8142.
8. Matic K. SARS-CoV-2 and Multisystem Inflammatory Syndrome In Children (MIS-C). *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* [Internet]. 2021;51(4):101000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8114765/>
9. El-Hor N, Adams M. Pediatric Rheumatologic Effects of COVID-19. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2021;68(5):1011-27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395521000791>
10. Waseem M, Shariff M, Tay E, Mortel D, Savadkar S, Lee H, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Emerg Med* [Internet]. 2021;0(0):1-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0736467921006521>
11. Matucci C, Caorsi R, Consolaro A, Rosina S, Civino A, Ravelli A. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Unique Disease or Part of the Kawasaki Disease Spectrum? *Front Pediatr* [Internet]. 2021;9:680813. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8220809/>
12. Chauca R. La covid-19 en Ecuador: fragilidad política y precariedad de la salud pública. *História Ciênc Saúde-Manguinhos* [Internet]. 2021;28:587-91. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/hcsm/a/Mt4Y7Ykrnwt5x7tzKdZHDYG/?lang=es>
13. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Pediatr*. 2020;174(9):882-9.
14. Kabeerdoss J, Pilania R, Karkhele R, Kumar T, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and

- management. *Rheumatol Int* [Internet]. 2021;41(1):19-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>
15. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):999-1006.
 16. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones C, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 2020;324(3):259-69. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7281356/>
 17. Emeksiz S, Çelikel B, Kibar A, Özkaya A, Perk O, Bayhan G, et al. Algorithm for the diagnosis and management of the multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021;75(9):e14471. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8237077/>
 18. García A, Belda S, Balcells J, Slöcker M, Leóz I, Hernández A, et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care* [Internet]. 2020;24(1):666. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03332-4>
 19. Henderson L, Canna S, Friedman K, Gorelik M, Lapidus S, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2021;73(4):e13-29. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.41616>
 20. Zhang Q, Xu B, Du J. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr*

- [Internet]. 2021;17(4):335-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00435-y>
21. Rostad C, Chahroudi A, Mantus G, Lapp S, Teherani M, Macoy L, et al. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics* [Internet]. 2020;146(6). Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/146/6/e2020018242>
 22. Yagnam F, Izquierdo G, Villena R, González C, Drago M. Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome Temporarily associated with COVID-19: Clinical characteristics and management in a Pediatric Critical Care Unit. *Andes Pediatr Rev Chil Pediatr*. 2021;92(3):395-405.
 23. Cattalini M, Della S, Zunica F, Bracaglia C, Giangreco M, Verdoni L, et al. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatr Rheumatol* [Internet]. 2021;19(1):29. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00511-7>
 24. Feldstein L, Rose E, Horwitz S, Collins J, Newhams M, Son M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(4):334-46. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021680>
 25. Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr* [Internet]. 2021;10(1):121-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7882293/>
 26. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris S, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(11):e276-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7431129/>

27. Bukulmez H. Current Understanding of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Following COVID-19 and Its Distinction from Kawasaki Disease. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2021;23(8):58. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01028-4>
28. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* [Internet]. 5(11):e138999. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7308057/>
29. Wang Z, Zhou Q, Wang C, Shi Q, Lu S, Ma Y, et al. Clinical characteristics of children with COVID-19: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med* [Internet]. 2020;8(10):620. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290619/>
30. Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(4):393-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2023158>
31. Álvarez P, Larios G, Toro L, Acevedo V, Arancibia F, Cárdenas L, et al. Recommendation for the recognition, management and follow up of cardiovascular compromise in patients with Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome associated with COVID-19 (PIMS-CT). Position statement of Chilean Scientific Societies. *Rev Chil Pediatría* [Internet]. 2020;91(6):982-90. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0370-41062020000600982&lng=en&nrm=iso&tlng=en
32. Izquierdo G, Cofré F, Poli C, Delpiano L, Conca N, Verdugo P, et al. Recommendations for the suspected diagnosis and management of multisystemic inflammatory syndrome (Mis-c) in the context of a sars-cov-2 pandemic. april 2021. *Rev Chil Infectologia*. 2021;38(3):370-80.
33. El-Hor N, Adams M. Pediatric Rheumatologic Effects of COVID-19. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2021;68(5):1011-27. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395521000791>

34. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020;55(10):2565-75. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.24991>
35. Esposito S, Principi N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Pediatr Drugs* [Internet]. 2021;23(2):119-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00435-x>
36. Aguila O, Domínguez J, Garcés R, Estupiñan M, Alvarado G. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19: reporte preliminar de un hospital del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2021;38(1):180-2. Disponible en: <https://scielosp.org/article/rpmesp/2021.v38n1/180-182/>
37. Kohn G, Fustinana A, Díaz F, Jaramillo J, González S, Vásquez P, et al. Recommendations for the initial management of multisystem inflammatory syndrome temporally related to COVID-19, in children and adolescents. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(6):E514-26.
38. Herrera R, Díaz M, Anaya A. Aspectos diagnósticos y terapéuticos en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) en pacientes pediátricos. *Acta Pediátrica México* [Internet]. 2020;41(6):271-85. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/2139>
39. García A, Antón J, Martínez J, Giralt G, Gómez B, Tagarro A, et al. Spanish consensus document on diagnosis, stabilisation and treatment of pediatric multisystem inflammatory syndrome related to SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *An Pediatr*. 2021;94(2):116.e1-116.e11.
40. McMurray J, May J, Cunningham M, Jones O. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis—A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr* [Internet]. 2020;8:871-87. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2020.626182>

41. Ardila I, López P, Duque D, García D, Romero A, Vega M, et al. Abdominal manifestation of multisystemic inflammatory syndrome in children. *J Pediatr Surg Case Rep* [Internet]. 2021;74:102042. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8444470/>
42. Tsabouri S, Makis A, Kosmeri C, Siomou E. Risk Factors for Severity in Children with Coronavirus Disease 2019: A Comprehensive Literature Review. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2021;68(1):321-38. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395520301073>
43. Valitutti F, Verde A, Pepe A, Sorrentino E, Veneruso D, Ranucci G, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children. An emerging clinical challenge for pediatric surgeons in the COVID 19 era. *J Pediatr Surg Case Rep* [Internet]. 2021;69:101838. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213576621000609>
44. Lamrani L, Manlhiot C, Elias M, Choueiter N, Dionne A, Harahsheh A, et al. Kawasaki Disease Shock Syndrome vs Classical Kawasaki Disease: A Meta-analysis and Comparison With SARS-CoV-2 Multisystem Inflammatory Syndrome. *Can J Cardiol* [Internet]. 2021;5(14):1-10. Disponible en: [https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(21\)00290-7/abstract](https://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(21)00290-7/abstract)

8. GLOSARIO

PRISMA: Es un grupo mínimo de recursos, basados en pruebas, para contribuir a exponer informes de revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Pubmed: Es una base de datos gratis creada y mantenida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Esta base de datos incluye más de 30 millones de citas en las áreas de medicina, enfermería, odontología, medicina veterinaria, el sistema de salud, y las ciencias preclínicas.

Scopus: Es una base de datos bibliográfica iniciada en 2004, de resúmenes y citas de artículos de revistas científicas. Contiene, aparte de artículos, más de 3.700 revistas indexadas de Gold Open Access, más de 210.000 libros y más de 8 millones de actas de congresos, más de 8 millones de documentos en open Access. Cubre áreas de: ciencia, tecnología, medicina y ciencias sociales.

Taylor % Francis: es una mega plataforma digital editorial que incluye un sistema de recuperación de información (base de datos) y un sistema de navegación hipertextual y de lectura interactiva de los artículos.

Web of Science: es una plataforma on-line que contiene Bases de Datos de información bibliográfica y recursos de análisis de la información que permiten evaluar y analizar el rendimiento de la investigación. Su finalidad no es proporcionar el texto completo de los documentos que alberga sino proporcionar herramientas de análisis que permitan valorar su calidad científica.

Scielo: es un proyecto de biblioteca electrónica, iniciativa de la Fundación para el Apoyo a la Investigación del Estado de São Paulo, Brasil y del Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud, que permite la publicación electrónica de ediciones completas de las revistas científicas mediante una plataforma de software que posibilita el acceso a través de distintos mecanismos, incluyendo listas de títulos y por materia, índices de autores y materias y un motor de búsqueda.

Science direct: es la plataforma digital y base de datos que permite consultar las publicaciones de la que probablemente sea la editorial científico-académica más importante del mundo, Elsevier.

SARS-CoV-2: Síndrome Respiratorio Agudo Severo coronavirus 2;

PIMS-TS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico pediátrico asociado temporalmente a la infección por SARS-CoV-2;

COVID-19: Enfermedad del coronavirus 2019;

MIS-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado con la enfermedad por coronavirus;

EK-KD: Enfermedad de Kawasaki.

PCR: Proteína C Reactiva

CAPITULO VIII

9. ANEXOS

9.1. Anexo N° 1. Oficio de aceptación de director de tesis



UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR – CARRERA DE MEDICINA

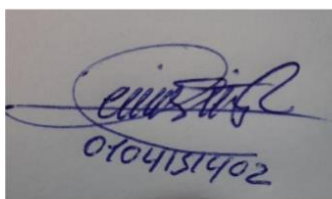
Cuenca, 20 de abril de 2021

CARTA DE ACEPTACIÓN COMO DIRECTOR DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Yo, CRISTIAN CARLOS RAMIREZ PORTILLA con C.C.: 0104151402, docente de HISTOLOGÍA e INMUNOLOGÍA de la Carrera de MEDICINA de la Universidad Católica de Cuenca, acepto dirigir el trabajo de Titulación-Revisión Bibliográfica **“SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN COVID-19 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES”**, perteneciente al estudiante MIGUEL SANTIAGO ULQUIANGO BARRERA.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente;



Cristian Ramírez

NOMBRE Y FIRMA DEL DOCENTE DIRECTOR.

9.2. Anexo N° 2. Oficio de aceptación de asesor de tesis



UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR – CARRERA DE MEDICINA

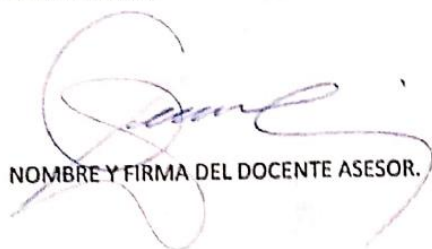
Cuenca, 20 de abril del 2021

CARTA DE ACEPTACIÓN COMO ASESOR DE REVISION BIBLIOGRAFICA

Yo, CARLOS EDUARDO AREVALO PELAEZ, con C.C.: 0103417358, docente de METODOLOGIA DE INVESTIGACION II de la Carrera de MEDICINA de la Universidad Católica de Cuenca, acepto asesorar el trabajo de Titulación- Revisión Bibliográfica "SINDROME INFLAMATORIO MULTISISTEMICO EN COVID-19 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES", perteneciente al estudiante Miguel Santiago Ulquiango Barrera.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente;



NOMBRE Y FIRMA DEL DOCENTE ASESOR.

Manuel Vega y Pío Bravo
Teléfonos: 830752 – 4123175
www.ucacue.edu.ec

9.3. Anexo N° 3. Autorización de publicación en el repositorio institucional



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Miguel Santiago Ulquiango Barrera portador de la cédula de ciudadanía N° 010454080-2. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**Síndrome Inflamatorio Multisistémico en COVID-19 en niños y adolescentes**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 22 de Octubre de 2021

F: .....
Miguel Santiago Ulquiango Barrera
C.I. 010669997-8

www.ucacue.edu.ec

Cuenca: Av. de las Américas y Tarqui. Telf: 2830751, 2824365, 2826563 Azogueni Campus Universitario "Luis Cordero El Grande", (Frente al Terminal Terrestre).
Telf: 593 (7) 2241-613, 2243-444, 2245-205, 2241-587 Cañar: Calle Antonio Ávila Clavijo. Telf: 072235268, 072235870 San Pablo de la Troncal: Cda. Universitaria
km.72 Quinceava Este y Primera Sur Telf: 2424210 Macas: Av. Cap. José Villanueva s/n Telf: 2700791, 2700292