



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 COMO
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE UN SÍNDROME DE
KAWASAKI Y SU RELACIÓN CON EL SARS-CoV-2”**

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

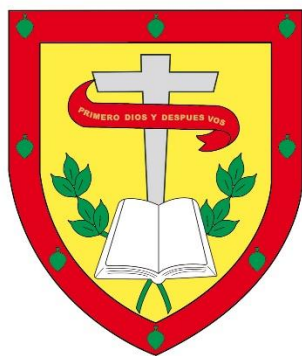
AUTOR: JANETH CAROLINA CARCHIPULLA MÉNDEZ

DIRECTOR: DR. CARLOS ENRIQUE FLORES MONTESINOS

CUENCA - ECUADOR

2022

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 COMO
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE UN SÍNDROME DE UN
SÍNDROME DE KAWASAKI Y SU RELACIÓN CON EL
SARS-CoV-2”**

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

AUTOR: JANETH CAROLINA CARCHIPULLA MÉNDEZ

DIRECTOR: DR. CARLOS ENRIQUE FLORES MONTESINOS

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Janeth Carolina Carchipulla Méndez portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0706391927**. Declaro ser el autor de la obra: **“SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE UNA SÍNDROME DE KAWASAKI Y SU RELACIÓN CON EL SARS-CoV-2”**, 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, **29 de abril de 2022**



F:

Janeth Carolina Carchipulla Méndez
C.I. **0706391927**

www.ucacue.edu.ec

Cuenca: Av. de las Américas y Tarqui. Telf: 2830751, 2824365, 2826563 Azogues: 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: 2424110 Macas: Av. Cap. José Villanueva s/n Telf: 2700393, 2700392

DEDICATORIA

Dedico con todo mi amor a los seres que fueron mi inspiración y motivación para no rendirme, mis abuelas Sra. Dolores Aguilar Sánchez (+) y Sra. Carlota Méndez Parra (+). A mis amados padres que, con trabajo, gran sacrificio y esfuerzo, han hecho todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños. Sr. Jorge Carchipulla Aguilar y Sra. Rosa Janeth Méndez Parra.

Janeth Carolina Carchipulla Méndez.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por llenarme de sabiduría e inteligencia para obtener este logro.
Mi más profundo y sincero agradecimiento a la Universidad Católica de Cuenca fuente inagotable de conocimiento, a mis catedráticos quienes con sus enseñanzas y valiosos conocimientos hicieron que pueda crecer día a día como profesional, gracias a cada uno de ustedes por la paciencia, dedicación y apoyo incondicional.
De manera muy especial al Dr. Carlos Flores Montesinos quien con esmero, dedicación, tiempo y paciencia supo guiar y dirigir este trabajo
Finalmente, a todos mis amigos y familiares que me apoyaron durante todo este arduo proceso, gracias por creer en mí

Janeth Carolina Carchipulla Méndez.

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C) es una condición hiperinflamatoria desregulada del organismo. Por otro lado, la enfermedad de Kawasaki (EK) se define como la presentación de una vasculitis sistémica, aguda. Tanto el MIS-C como la EK comparten similares características clínica y se encuentran íntimamente relacionadas debido a una pos infección por SARS-COV-2 (COVID_19).

Objetivo: Investigar las características del Síndrome inflamatorio multisistémico para determinar las diversas manifestaciones clínicas que puedan ser compatibles con un síndrome de Kawasaki y su relación con el SARS-COV-2 en la población pediátrica.

Método: el presente trabajo se trata de una revisión sistemática de artículos científicos publicados entre los años 2020 al 2021, disponibles en diversas bases de datos como PubMed, Scielo, Springer y Scopus. Cumpliendo con los criterios de inclusión

Resultados: El MIS-C comprende una clínica mayor al 50% similar a la enfermedad de Kawasaki. El 76% de los niños con EK son <5 años, mientras que este este nuevo síndrome es más común en niños entre 6 a 10 años. Según estudios en ambas enfermedades la fiebre alta ($\geq 90\%$) al igual que los síntomas gastrointestinales, mucocutáneos, cardiacos, entre otros (80%).

Conclusión: El MIS-C puede producirse hasta 6 semanas posterior a una infección por SARS-COV-2 o que el paciente se encontrara dentro del cerco epidemiológico, el mismo que puede afectar a varios órganos. Tiene una gran similitud con la enfermedad de Kawasaki. Muchos artículos catalogan a este síndrome como una “variante grave” de dicha enfermedad.

Palabras claves: Kawasaki, Síndrome Inflamatorio Multisistémico, COVID 19, Clasificación del Síndrome de Kawasaki, fisiopatología, factores de riesgo, tratamiento, RT-PCR, serología

ABSTRACT

Background: Pediatric multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) is a dysregulated hyperinflammatory condition of the body. On the other hand, Kawasaki disease (KD) is defined as the presentation of an acute, systemic vasculitis. Both MIS-C and KD share similar clinical features and are closely related due to post-infection with SARS-COV-2 (COVID_19).

Objective: To investigate the characteristics of multisystemic inflammatory syndrome to determine the various clinical features that may be compatible with Kawasaki syndrome and its relationship with SARS-COV-2 in the pediatric population. Method: The present work is a systematic review of scientific articles published between the years 2020 to 2021, available in various databases such as PubMed, Scielo, Springer, and Scopus. Fulfilling the inclusion criteria.

Results: MIS-C comprises a clinical presentation greater than 50% similar to Kawasaki disease. Seventy-six percent of children with KD are <5 years old, while this new syndrome is more common in children between 6 and 10 years old. According to studies in both diseases high fever ($\geq 90\%$) as well as gastrointestinal, mucocutaneous, cardiac, and other symptoms (80%).

Conclusion: MIS-C can occur up to 6 weeks after infection by SARS-COV-2 or when the patient is within the epidemiological fence, which can affect several organs. It has a great similarity with Kawasaki disease. Many articles catalog this syndrome as a "severe variant" of Kawasaki disease.

Keywords: Kawasaki, multisystemic inflammatory syndrome, covid 19, Kawasaki syndrome classification, pathophysiology, risk factors, treatment, rt-pcr, serology

ÍNDICE

RESUMEN	VII
ABSTRACT	VIII
CAPITULO I	10
1.1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	12
CAPITULO II.....	13
2. OBJETIVOS.....	13
CAPITULO III.....	14
3. DESARROLLO	14
3.5 DIAGNÓSTICO.....	21
3.6 TRATAMIENTO	24
CAPÍTULO IV	27
4. METODOLOGÍA.....	27
CAPÍTULO V.....	29
5.1 RESULTADOS.....	29
Multisystemic inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children — Presentation of a case and a narrative review of the literature	30
CAPÍTULO VI	44
6.1. DISCUSIÓN	44
CAPÍTULO VII	48
7.1 CONCLUSIÓN.....	48
CAPÍTULO VIII.....	49
8.1 BIBLIOGRAFÍA.....	49
CAPÍTULO IX	54
9. 1 ANEXOS	54

CAPITULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019 principalmente en la ciudad de Wuhan perteneciente a China se anunció un brote por una enfermedad respiratoria que arrojaba casos de neumonía severa causada por un agente viral nuevo, perteneciente a la familia de los coronavirus, causando síndrome respiratorio agudo severo denominándolo SARS-CoV-2, a dicha enfermedad se la denominó “Coronavirus disease-2019” (COVID-19), que se extendió rápidamente a nivel mundial (1). En marzo del 2020 el COVID-19 fue declarado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia (2,3). La enfermedad por COVID-19 en niños se manifestaba levemente, pero desde el mes de abril del 2020 aumento la preocupación en los centros de salud pediátricos encendiendo sus alarmas y poniendo más interés a este pequeño grupo de la población, debido a un incremento en los casos acerca de pacientes que iniciaron un síndrome inflamatorio multisistémico con una infección previa o actual por exposición al SARS-CoV-2 (MIS-C) (3). El centro de control y prevención de enfermedades (CDC) junto con la OMS lo denominaron como “Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado con infección por SARS-CoV-2” (1).

El curso o como se presenta el MIS-C se puede descifrar como un diferencial de la Enfermedad de Kawasaki, por lo que los científicos han descrito algunas terminologías como “Síndrome similar a Kawasaki, enfermedad de Kawasaki incompleta”, entre otras; la aparición del MIS-C se manifiesta luego de 4 a 6 semanas de un contagio por SARS-CoV-2, esta enfermedad tiene manifestaciones clínicas variables como fiebre alta, inyección conjuntival, linfadenopatías, exantema pleomórfico, sin embargo las que más resaltan son las manifestaciones cardiovasculares (una de ellas es la dilatación de las arterias coronarias) (3). En casos severos pueden presentar encefalitis falla multiorgánica, shock y finalmente la muerte (3,4). Al ser una nueva enfermedad, no se encuentra muy clara la inmunopatogenia de la misma, actualmente los tratamientos recomendados son el uso de corticoides en dosis altas e inmunoglobulina intravenosa (1, 3). Durante el 2020 se han informado casos de niños con MIS-C en España, Italia, Francia, Reino Unido, Brasil, India, entre otros países. “Feldstein et al. Reporto en los Estados Unidos en ese año la serie de casos más grande, describiendo 186 casos con MIS-C en 26 estados, en Europa y América Latina en ese entonces y actualmente la literatura no reporta las descripciones del número de casos de este síndrome (3,5)”.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En cuanto a la pandemia iniciada en el año 2020 por el SARS-COV-2, cuya enfermedad se denominó COVID-19 la misma que ha provocado millones de muertes a nivel mundial, a partir del 2020 dentro de la población pediátrica (tasa de mortalidad mínima entre el 1 – 1,2%) se informó acerca de un síndrome con características similares a la enfermedad de Kawasaki (EK), se trata del MIS-C (5). Según estudios estas dos entidades se encuentran relacionadas debido a una notable tormenta de citoquinas provocando una inflamación sistémica y trastornos miocárdicos observados en este tipo de pacientes (2).

En su gran mayoría los pacientes que presentan MIS-C tienen pruebas positivas de anticuerpos para SARS-COV-2 (70%), otra prueba positiva (60%) realizada en este tipo de paciente es la “reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR)” y la prueba de serología. Sin embargo existen pacientes que pese a la sintomatología han resultado negativos en sus pruebas RT-PCR, esto se cree que se encuentra íntimamente relacionado con el tiempo de exposición al SARS-COV-2 y la aparición de los signos y síntomas del MIS-C que varía entre 2 a 4 semanas y en algunos casos hasta 6 semanas después, según estudios revelan que, durante estas semanas el virus puede ser eliminado combatiendo anticuerpos y células inmunitarias creando una respuesta inmune adaptativa, por lo tanto el MIS-C se puede catalogar como un síndrome inflamatorio postinfeccioso (2,5).

Aquellos pacientes con pruebas negativas tanto serológicas como de RT-PCR, generalmente han estado cerca o dentro de un cerco epidemiológico con un paciente COVID-19 positivo, por lo tanto los estudios proponen que el MIS-C se destaca por medio de una respuesta inmune adaptativa, la cual transcurre por anticuerpos anti-SARS-COV-2 o autoanticuerpos de novo mediados por SARS-COV-2 a diferencia de la enfermedad COVID-19 donde predomina una respuesta inmune innata (2). Por lo que la aparición de este nuevo síndrome, su similitud con la enfermedad de Kawasaki y la relación postinfecciosa por SARS-COV-2 representan un problema dentro de la población pediátrica debido a que según diversos estudios demostraron que la infección posterior al contagio por COVID-19 aumentara de manera alarmante al igual que la tasa de mortalidad de niños que desarrollaron MIS-C debido a las complicaciones que esta conlleva (2,5).

1.3 JUSTIFICACIÓN

A causa de la propagación de la pandemia a partir del 2020 en las salas de unidad de cuidados intensivos (UCI) pediátrica se empezaron a evidenciar casos cada vez más frecuentes del síndrome inflamatorio multisistémico por exposición al SARS-CoV-2, en algunos con presencia de choque y con similitud a la enfermedad de Kawasaki, en pacientes sanos o aquellos que cursaban con la infección, reciente o personas que han tenido contacto con pacientes diagnosticados COVID-19, por lo que se denominó como “Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C) asociado a SARS-CoV-2”. Ante la aparición de una respuesta inflamatoria multisistémica en pacientes con COVID-19 y la similitud en algunos de ellos con enfermedad de Kawasaki, o la posibilidad no confirmada de que el virus active la Enfermedad de Kawasaki, he creído conveniente realizar esta revisión sistemática como un aporte al conocimiento.

1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Ante lo expuesto surge la interrogante ¿Cuál es la similitud entre el Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico y la enfermedad de Kawasaki, además de su relación con el SARS-COV-2?

CAPITULO II

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Investigar las características del Síndrome inflamatorio multisistémico para determinar su compatibilidad con un síndrome de Kawasaki y su relación con el SARS-COV-2 en la población pediátrica.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Recabar información acerca del síndrome inflamatorio multisistémico y su similitud con el síndrome de Kawasaki
- Determinar la relación del SARS COV 2 con síndrome inflamatorio multisistémica y el síndrome de Kawasaki.
- Analizar las diversas manifestaciones clínicas existentes tanto del síndrome inflamatorio multisistémica como del síndrome de Kawasaki y la posibilidad de falsos diagnósticos

CAPITULO III

3. DESARROLLO

3.1. CONCEPTO

El Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a temporalmente a SARS- CoV-2 (MIS-C) describe algunos signos y síntomas subjetivos de una respuesta inflamatoria grave posterior a una infección por SARS-CoV-2, la misma que da como consecuencia el daño de varios órganos, sin importar que los pacientes cursen por una infección actual o pasada por COVID-19, o que estén relacionados con un cerco epidemiológico evidente (1,6).

Este síndrome además de causar una grave inflamación en el organismo de los pacientes, concuerda con muchas otras características inflamatorias evidentes en niños incluida la enfermedad de Kawasaki tanto de forma completa como incompleta, así como el síndrome de activación de macrófagos (MAS), shock tóxico por estafilococo y estreptococo, linfocitosis hemofagocítica, etc. (6).

3.2 ETIOLOGÍA

La etiología del MIS-C no se encuentra bien definida debido a que se considera un síndrome post infeccioso causada por agentes que provocan una respuesta inmunológica rara (6,8). Normalmente las pruebas serológicas del SARS-CoV-2 dan resultados positivos, pero en pacientes con pruebas negativas, existen antecedentes por contacto de pacientes COVID-19 (2). El MIS-C presenta características similares con algunos trastornos hiperinflamatorios como la EK, basado en la observación clínica y los organismos patógenos comprobados por medio de cultivos en pacientes con EK, se ha sugerido principalmente, que la raíz de la infección, se da por agentes patógenos como, Streptococcus, Staphylococcus, Mycoplasma y otros virus incluidas cepas de coronavirus (9).

3.3 EPIDEMIOLOGÍA

Dentro de la población pediátrica los niños con alto riesgo de contraer infección por el coronavirus humano (VHC) son aquellos menores de 3 años (2). Mayormente la infección por este virus es asintomática en la mayoría de los pacientes o con síntomas leves, una pequeña parte llega a desarrollar síntomas graves. El contagio por el SARS-CoV-2 se da mediante la inhalación de micro gotas emanadas de personas infectadas o por contacto de espacios contaminados por el virus (2).

Según un estudio experimental, dentro de un periodo de 7 días, demostró que el virus puede mantenerse infectivo según la superficie, siendo sobre cobre 4 horas, cartón 24 horas, acero inoxidable 48 horas y sobre plástico hasta 72 horas; todo esto depende mucho de los factores ambientales y la presencia de partículas biológicas atmosféricas (3,9).

Alguno de los principales países en donde se informó de MIS-C fueron Europa y Estados Unidos, la misma que es incierta, al contrario, se han informado menos casos en países asiáticos, incluidos Corea, la India e Irán; se ha considerado al MIS-C como una extraña complicación de COVID-19 que se presenta principalmente en los niños (7).

En las últimas décadas la epidemiología de la EK se ha presentado en un 50% en niños menores de 2 años y en un 80% en aquellos con menos de 5 años, al igual que la incidencia entre el sexo masculino y femenino, fue representada entre el 56 al 70% en el sexo masculino, Esto representa un desbalance contra la epidemiología del MIS-C, cuyos estudios han establecido que se presenta comúnmente en niños mayores e incluso adolescentes (7). Se Indica que la división por edades dentro de estudios realizados en niños en el 2020 se incluyó a 156 de ellos en donde demostraron una edad media de 8 años y un rango entre 5 a 11 años (7,8); en cuanto a la relación de sexo de los pacientes se equipara en una relación 1.2:1 entre hombre y mujeres respectivamente del MIS-C (7).

Según estudios la EK se presenta con mayor frecuencia en asiáticos, en cambio los niños con ascendencia hispana o africana demostraron mayor riesgo de MIS-C. Estudios realizados en Estados Unidos revelaron que los niños que desarrollaban MIS-C entre el 25 al 40% eran de raza negra, el 36% hispanos y apenas un 5% de ascendencia asiática; en la actualidad los casos reportados de MIS-C en Japón y China han sido nulos o en mínima cantidad por lo que existe

desacuerdos sobre de que la genética podría representar un factor de riesgo sobre estas diferencias epidemiológicas (7,10).

CASOS PUBLICADOS DEL CENTRO JHONSHOPKIN

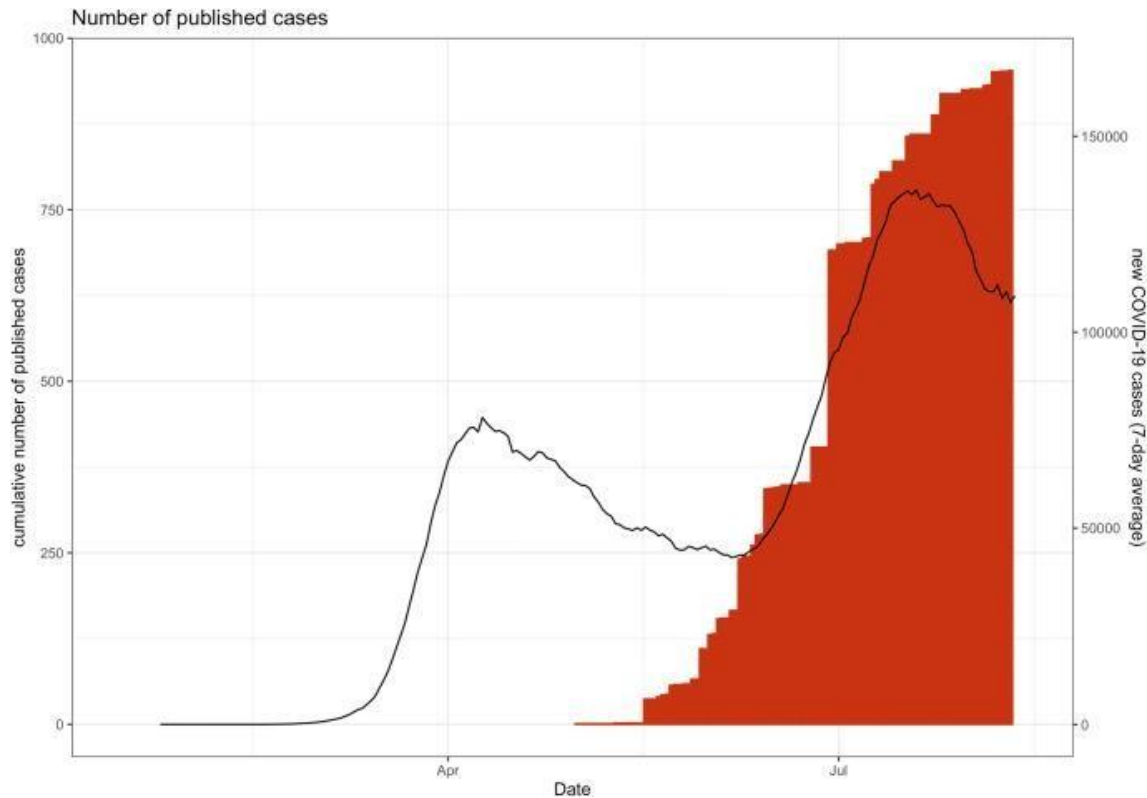


Figura 1. “Número acumulado de casos (barras) de MIS (-C) publicados en relación con el total de casos de COVID-19 notificados en todo el mundo, según datos del Centro de recursos para el coronavirus de Johns Hopkins” en el 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7890544/>

3.3 FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del MIS-C actualmente no se encuentra muy esclarecida, pero según la evidencia, se trata de una exagerada liberación de mediadores inflamatorios, los cuales activan una respuesta inmune innata desregulada dando como resultado una tormenta de citoquinas y daño endotelial demostrados en las manifestaciones clínicas en casos severos de COVID-19, todo esto conlleva a una síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fallo multiorgánico y hasta la muerte de los pacientes (1,7).

Dentro de la respuesta inmune innata los neutrófilos presentan una participación importante, sus mecanismos funcionales forman trampas extracelulares de neutrófilos (NET), son

conocidos como una red de ADN exento de células, enzimas microbicidas, histonas y contenido de gránulos de neutrófilos incluidas las proteínas, la reproducción de los NET por medio de los neutrófilos y se los conoce como NETosis, pueden ser activados por algunos virus, los NET que son atraídos por virus pueden provocar de manera descontrolada reacciones tanto inflamatorias como inmunológicas, lo que conduce a una exagerada respuesta inflamatoria sistémica similar a la que se observa en el MIS-C (1).

MECANISMOS Y PROCESOS INFLAMATORIOS

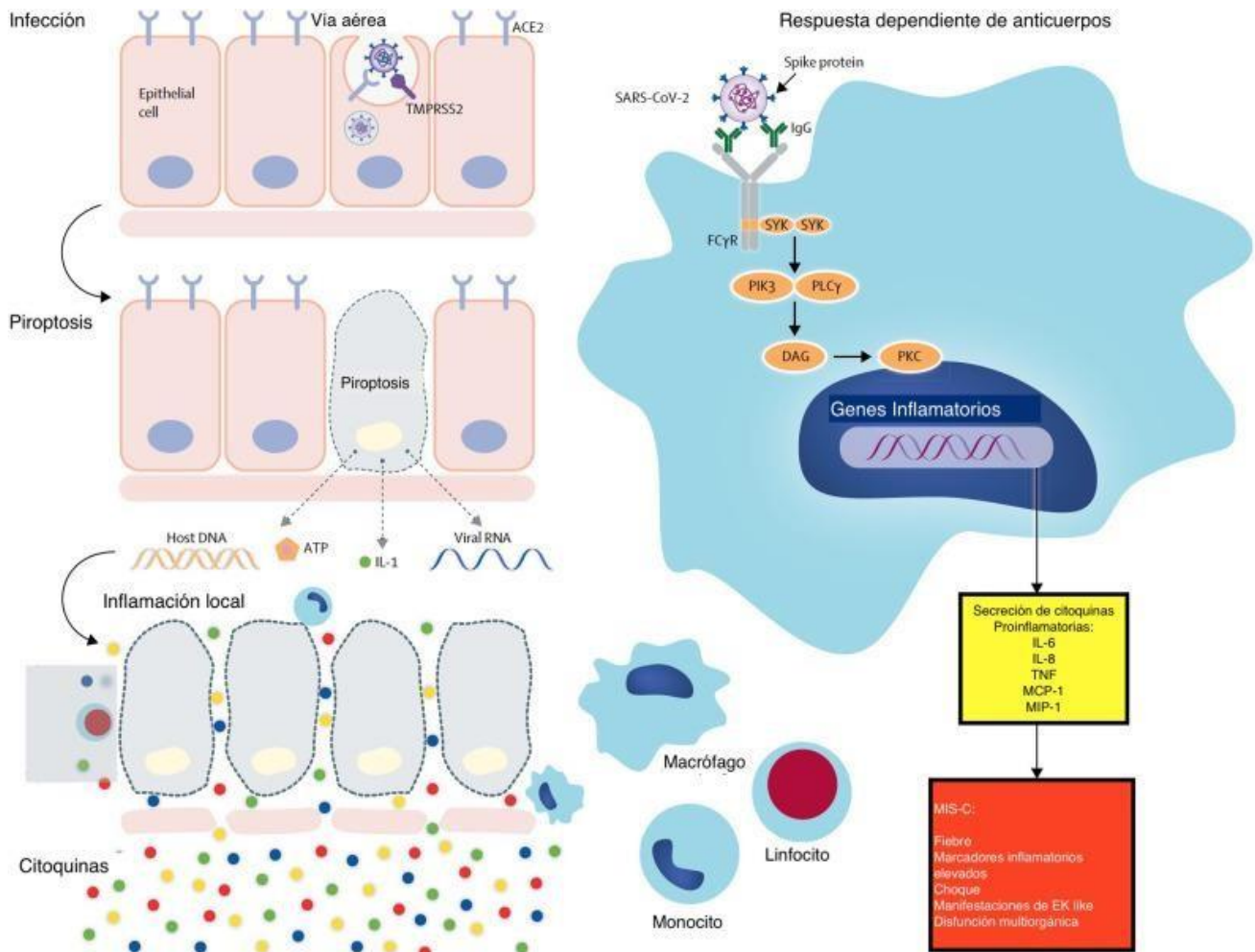


Figura 2. Ilustración sobre los posibles mecanismos y procesos inflamatorios mediados por anticuerpos, células T o activación de la inflamación que existe en el MIS-C, los mismo que pueden potenciar la enfermedad, al existir una exagera elevación del SARS-CoV-2 en las células. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680037/>

Según estudios han demostrado que los NET en plasma de pacientes con SARS-CoV-2 se encuentran elevados, encontrándose aún más altos en pacientes que presentan insuficiencia respiratoria, la presencia de NETosis tiene un papel importante en la aparición de trombosis; por lo tanto, su función dentro del MIS-C es muy plausible. Otros componentes que se encuentran elevados en algunos pacientes con MIS-C son el dímero D o fibrinógenos responsables de los trastornos de la coagulación (1,7). Además de la detección de autoanticuerpos en tejido cardíaco y mucoso, moléculas de citoquinas y células endoteliales, parecidas a los encontrados en pacientes con enfermedad de Kawasaki (EK) (1,7).

Como ha sido mencionado a la EK se la conoce como una vasculitis aguda auto limitada, cuya fisiopatología al igual que la del MIS-C tampoco se encuentra esclarecida, se considera que esta enfermedad es producida debido a la predisposición genética del paciente ante un desconocido agente infeccioso, dicha predisposición puede provocar respuestas inmunes anormales, dando como resultado una elevación de la inmunidad vinculada con los linfocitos T helper 1 y 17 (Th1/Th17) y una alteración de las células T reguladoras (Treg) y los Th17; lo que al final produce la liberación de citoquinas pro inflamatorias e inflamación sistémica dentro de las arterias de mediano calibre de varios órganos y tejidos (7).

Según Min-Sheng Lee recientemente en una biopsia realizada en un paciente COVID-19 positivo con vasculitis se evidencio el virus del SARS-CoV-2 dentro de las células endoteliales, esto puede comprobar que para que los pacientes desarrollen MIS-C de existir una infección previa por SARS-CoV-2 (7).

También se considera que los autoanticuerpos que se relacionan con los receptores Fc gamma en los neutrófilos y monocitos forman complejos inmunes que posiblemente ayudan a la patogénesis tanto del MIS-C como de la EK; sin embargo, los mecanismos disfrazados que provocan la hiperinflamación son distintos entre la EK y el MIS-C (7). En la EK, los efectos inflamatorios directos producidos sobre las células endoteliales coronarias son provocados por la interleucina-1 (IL-1), mientras que la disfunción miocárdica y la severidad de la infección por SARS-CoV-2 que se observa en el MIS-C son provocados por la IL-6 e IL-10 (7).

3.4 PATOGÉNESIS

3.4.1 MECANISMOS Y ASPECTOS INMUNOLÓGICOS

La infección en niños adquirida por SARS-CoV-2, a diferencia con los adultos, puede generar una respuesta inmune humoral más agresiva, aunque el mecanismo inmunológico que se presenta detrás de la hiperinflamación evidenciada en el MIS-C no es claro, con frecuencia la infección por este virus generalmente se presenta luego de la segunda semana (2).

Como bien se conoce el SARS-CoV-2 pertenece a la familia de los coronavirus, que son virus grandes compuestos por ARN monocatenario con envoltura no segmentada (SARS-CoV alfa y MERS-CoV-beta). Sin embargo, una parte de la respuesta inmune que provocan las distintas infecciones por esta familia pueden ayudar a comprender la infección que provoca este nuevo virus (SARS-CoV-2) (2); lo que también nos lleva a la similitud con otros síndromes hiperinflamatorios presentes en niños como la Enfermedad de Kawasaki, el MAS, síndrome de choque tóxico, etc. (2, 11).

Es por eso que cuando la infección ingresa al organismo del niño, sus respuestas inmunitarias tanto adaptativas como innatas se activan con el primer macrófago que reconoce la infección y la manifestación ante los antígenos CoV a las células T. Todo este proceso nos lleva a una diferenciación y activación de las células T, posteriormente a una liberación de citoquinas para la ampliación de la respuesta inmune. Sin embargo, la continua producción de estos mediadores a grandes niveles por la permanencia viral que tiene una desventaja sobre la activación de las células T, células Natural Killer (NK), Th17 y células CD8+, que se encuentran disminuidas en sangre periférica, por lo que se sugiere que el decaimiento de las células T y CD8+, se consideraría como un predictor de gravedad dentro de la enfermedad (2, 11).

CELULAS DE MECANISMO INMUNE

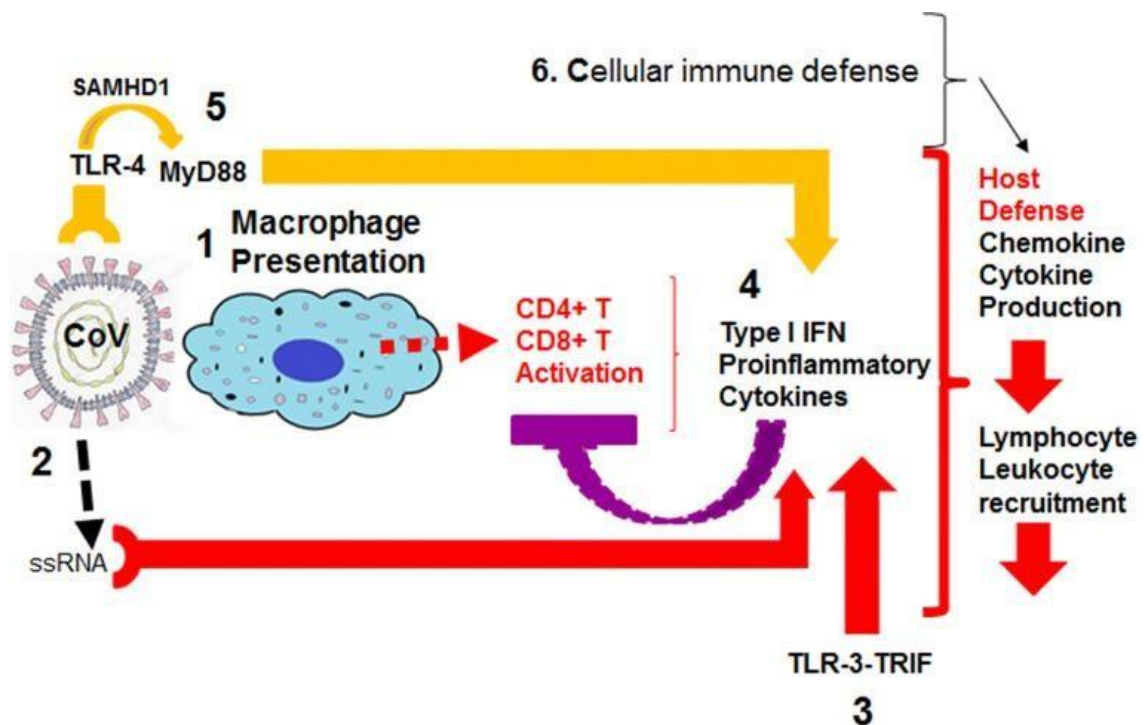


Figura 3. “Defensa del sistema inmunológico del huésped frente a las infecciones por coronavirus” (12).
 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8254432/>

Diversos estudios indican que en niños con COVID-19, que presentan una infección leve de la enfermedad se produce un aumento de células B productoras de Inmunoglobulina G (IgG), así como niveles bajos de proteína C reactiva (PCR) e IL-6 (reactante de fase aguda). Dentro de la población adulta con COVID-19 comúnmente desarrollan linfocitopenia grave, que se presenta comúnmente en adultos, pero en los niños con COVID-19 se manifiesta a partir de la segunda semana, también estos mecanismos mencionados anteriormente provocan una inflamación tisular presente en los pulmones conocida como neumonía COVID-19, estos pacientes presentan niveles bajos de Inmunoglobulina A (IgA) sérica y células Treg (2, 10). Lo que sugiere que la IgA sérica junto con los niveles bajos de células Treg circulantes ayuda a la alteración de la respuesta inmune frente al SARS-CoV-2 (2).

Particularmente la inmunogenicidad de algunos virus es fundamental dentro de los trastornos inmunomediados, en cuanto al SARS-CoV-2, podría relacionarse con propiedades presentes en los superantígenos, como la que se presenta en la sepsis provocada por *Staphylococcus*. Los coronavirus poseen la capacidad de bloquear las respuestas emitidas por el interferón humano tipo I y III (IFN tipo I/III) también podrían encontrarse relacionados con la tormenta de citoquinas; provocando así la activación viral evidenciada tanto en el MIS-C y en la EK (10,12).

3.5 DIAGNÓSTICO

3.5.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A raíz de la pandemia iniciada en el 2019 debido a la enfermedad COVID-19, el Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C) presentaba características que se asemejaban a una Enfermedad de Kawasaki causada por el SARS-CoV-2, por lo que el personal de salud erraba en su diagnóstico inicial (13).

En la mayoría de los estudios, la edad de los pacientes en la que se manifiestan los síntomas tiene una gran importancia debido a que en el MIS-C la media es a partir de 8 años, a diferencia de la KD que se presenta en niños menores de 5 años (13).

La principal manifestación clínica que se presenta casi en un 100% de los pacientes, es la fiebre persistente con una duración entre 3 hasta 19 días con una media de 5 días (14,15), acompañada de exantema, inyección conjuntival, alteraciones de la membrana mucosa como grietas en los labios, eritema orofaríngeo, lengua de forma de frambuesa; edema periférico en región palmar y plantar, dolor abdominal, vómito, diarrea y linfadenopatías (14, 15,16). Otra de las principales o de las manifestaciones más comunes del MIS-C es a nivel cardiovascular debido a la presencia de hipotensión, taquicardia, aneurisma de la arteria coronaria (AAC), miocarditis, pericarditis y disminución leve de la fracción de eyección ventricular izquierda severa (FEV I) (2, 17).

Otros sistemas y aparatos que comúnmente también se encuentran afectados son el respiratorio y el neurológico. En cuanto a los síntomas respiratorios según estudios la mayoría de pacientes presentaron rinorrea, tos y disnea; en cuanto a las afectaciones neurológicas podrían manifestarse de manera leve como cefalea o confusión hasta llegar a ser potencialmente

severas, entre ellas la presencia de signos meníngeos, accidente cerebrovascular (ACV), edema cerebral agudo fulminante, encefalopatía grave y síndrome de Guillain-Barré (15,17).

Dentro de los pacientes que presentan MIS-C grave, también cursan con shock cardiogénico, por lo que requieren soporte muscular, reanimación con líquidos, hasta medidas extremas como la ventilación mecánica y oxigenación extracorpórea; cabe recalcar que estas manifestaciones rara vez son observadas en una EK (9).

3.5.2 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

3.5.2.1 PRUEBAS DE LABORATORIO

Todos o casi todos los estudios concuerdan en que entre un 70 al 100% de los pacientes pediátricos presentaban pruebas serológicas positivas, en algunos pacientes en los que dichas pruebas eran negativas, pero habían estado dentro de un cerco epidemiológico infectado por SARS-CoV-2, se les realizaba la prueba de laboratorio RT-PCR en la que se arrojaba un resultado positivo (15).

Dentro de los primeros hallazgos de laboratorio se encuentra la inflamación sistémica que normalmente es característica de la EK; incluye niveles altos de PCR (Proteína C reactiva), velocidad de sedimentación globular (VSG), leucocitosis, trombocitosis y mayor número de neutrófilos inmaduros. Una de las complicaciones raras de la EK es el síndrome de activación de macrófagos (MAS) en donde se evidencia aumento de la ferritina, triglicéridos altos y trombocitopenia (7, 17).

En el MIS-C también existe una elevación de los marcadores inflamatorios como procalcitonina (PCT), ferritina, PCR, VSG, IL-6 sérica y trombocitopenia. A diferencia con la EK, en el MIS-C los pacientes presentan hiponatremia, niveles bajos de plaquetas y linfocitos, y elevación de la ferritina y PCT. Es por ello que la sintomatología en ciertos casos se inclina más hacia el MAS, debido a la presencia de niveles altos de dímero D, ferritina, triglicéridos, LDH, enzimas hepáticas elevadas (AST, ALT), junto con la tormenta de citoquinas. Sin embargo, en la EK el principal medidor para que ocurra una inflamación en las arterias coronarias es la IL-1, mientras que en el MIS-C son la IL-6 e IL-10 (6, 7).

Otra de las pruebas contundentes que se deben analizar son los biomarcadores cardiacos, incluidos el péptido natriurético tipo B (BNP) o péptido natriurético de tipo b N-terminal pro (NT-pro-BNP) y troponinas; ya que ambos biomarcadores se encuentran exageradamente elevados en pacientes que presentan MIS-C (2).

3.5.2.2 PRUEBAS DE IMAGEN

RAYOS X: según estudios en aproximadamente un 50% en los que se realizaron radiografía de tórax se evidenciaron signos radiológicos, como sombras en parches locales o en vidrio esmerilado, además de anomalías intersticiales indicativas de neumonía (18).

ULTRASONIDO: los hallazgos más comunes son pequeñas consolidaciones pleurales, derrame pleural, líneas B, pleura irregular y afectación de la zona superior y anterior (19).

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TAC): no es recomendado realizar una TAC de tórax como estudio de rutina, a excepción de que los pacientes presenten una neumonía complicada, sean inmunocomprometidos o estén ante una mala evolución de la enfermedad (18)

RESONANCIA MAGNETICA: Generalmente debido al costo, no se realiza esta prueba en primera instancia, pero en su estudio Blondiaux et al., realizó esta prueba en 4 pacientes cuyos hallazgos fueron congruentes con edema miocárdico difuso, lo que indica que el desarrollo de miocarditis presente en pacientes con MIS-C es de origen post infeccioso. Estas observaciones también han sido similares en pacientes con EK (2).

3.5.2.3 OTROS

ELECTROCARDIOGRAMA (EKG): existen reportes que aproximadamente un 70% de pacientes con MIS-C presentan cambios significativos como disminución del complejo QRS, bloqueos auriculoventriculares (AV) de primer y segundo grado hasta la presencia de fibrilación auricular (FA), aunque son poco frecuentes. Además de presentar depresión o elevaciones del intervalo PR o segmento ST como resultado de una inflamación miocárdica (15, 19).

ECOCARDIOGRAMA: este tipo de estudio es útil para detectar la dilatación de arterias coronarias (AAC), por lo que existe la similitud con la EK. Junto con este estudio, también se

comprueba la evidencia hematológica con los niveles elevados de dímero D y alteraciones en los tiempos de coagulación (TP, TPT) y fibrinógeno (1). En cuanto a la calidad del estudio es de preferencia que sea en 2D para una mejor observación de la presencia de anomalías valvulares, miocarditis y pericarditis (2).

3.6 TRATAMIENTO

Principalmente el inicio del tratamiento dependerá del grado de severidad en la que se encuentre en paciente, es por ello que las terapias más utilizadas a nivel mundial son con fármacos inmunomoduladores, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes (20).

Actualmente no existe un tratamiento que sea específico para la enfermedad COVID-19 ni pautas ampliamente aceptadas para el MIS-C, pero debido a la similitud que existe con la EK varios estudios y profesionales a nivel mundial han tomado la decisión de realizar un manejo similar al que se brinda en la EK (6, 7).

Dentro de la EK se recomienda iniciar con Inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en dosis de 2 g/kg, la misma que se administra con una única infusión y Ácido acetilsalicílico (aspirina) en dosis bajas 3-5 mg/kg/día (dosis máxima de 80 mg/día) (1,7). Existe una pequeña polémica acerca del uso de los corticoides en pacientes pediátricos con EK. Generalmente y de manera adicional los corticoides sistémicos se administran en pacientes que presentan un riesgo alto de generar resistencia a la IVIG, ya que en estos casos es recomendado administrar una segunda dosis de IVIG, seguida de pulsos de dosis altas de esteroides o la administración de Infliximab (anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa, TNF- α) para pacientes que son resistentes a la IVIG. También dentro del tratamiento de la EK extremadamente refractaria, se toma en cuenta otro tipo de terapia como la administración de Anakinra que es un antagonista del receptor IL-1 Humano, a los agentes citotóxicos o, incluso en pocas ocasiones, se opta por la plasmaféresis (7,9, 21).

Es por ello que desde el punto de vista y debido a la similitud que existe entre la EK y el MIS-C, la estrategia terapéutica utilizada para los pacientes que desarrollan MIS-C incluye la administración de IVIG y corticoides. Para aquellos pacientes con una alta resistencia a la IVIG, también se opta por la administración de Tocilizumab (anticuerpo monoclonal contra el

receptor de IL-6) en dosis de 8 mg/kg, la Anakinra en dosis de 4 mg/kg, el Infliximab o una terapia convaleciente de plasma (7, 22).

Debido a que esta enfermedad produce daño endotelial, dando como resultado la elevación del Dímero D, factor VIII y fibrinógeno, junto a una disminución de antitrombina III, por lo se manifiestan eventos tromboembólicos, además de inflamación y fallo multiorgánica. Por lo que el Colegio Americano de Reumatología diseño una guía de práctica clínica que nos ayuda dentro del manejo de los pacientes pediátricos que desarrollaron MIS-C asociado a SARS-CoV-2, (Tabla 1) (1).

TABLA 1. MANEJO DE LA ANTICOAGULACIÓN Y TROMBOPROFILAXIS

CONDICIÓN DE LOS PACIENTES	ESQUEMA DE MANEJO RECOMENDADO PARA LA ANTICOAGULACION Y TROMBOPROFILAXISEN EL MIS-C
TERAPIA INICIAL	Iniciar con dosis de 3-5 mg/kg/día de Ácido acetilsalicílico (ASA) (máximo 80mg/día) en pacientes con MIS-C y cuyas plaquetas se encuentren $\geq 450,000/\mu\text{l}$ (trombocitosis) hasta su normalización y confirmación de que ya no exista daño de las arterias coronarias posterior a las 4 semanas de realizado el diagnóstico. Se debe evitar la administración de ASA en pacientes cuyas plaquetas se encuentren en $\leq 80.000/\mu\text{l}$ (1).
ECOCARDIOGRAMA	Dentro de los hallazgos que reporten AAC y puntuación Z realizada por un cardiólogo (1). <ul style="list-style-type: none"> • Z Score 2,5 – 10: dosis bajas de ASA (1). • Z Score ≥ 10: dosis bajas de ASA + anticoagulación con enoxaparina o warfarina (1).
OTROS	En aquellos pacientes con MIS-C, sumada la presencia de trombosis o que presenten una fracción de eyección $< 35\%$ se debe administrar enoxaparina por un periodo de al menos 2 semanas luego de recibir el alta (1).

	En aquellos pacientes que presentan MIS-C peor no cumplen con todos los criterios, recomendable determinar un enfoque de tratamiento con antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes como prevención del riesgo a desarrollar una trombosis (1).
AMBULATORIOS	<p>Deben recibir tratamiento con enoxaparina de manera ambulatoria según su condición (1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • AAC + Z Score > 10: reciben tratamiento indefinido. • Trombosis documentada: tratamiento durante 3 meses o más según resolución del trombo (1).

Tabla 1. Realizada por Janeth Carolina Carchipulla Méndez. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680037/>

CAPÍTULO IV

4. METODOLOGÍA

4.1 Tipo de estudio

Estudio de revisión sistemática

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

4.2.1 Criterios de inclusión

- Población/indicaciones clínicas: se incluyeron estudios con poblaciones diagnosticadas de COVID-19 o personas que han tenido contacto con este tipo de pacientes
- Tiempo de publicación: artículos desde el año 2020 al 2021.
- Idioma: bibliografías en los idiomas inglés y español.
- Tipos de publicación: artículos científicos: meta-análisis, revisiones sistemáticas, revisiones bibliográficas.

4.2.2 Criterios de exclusión

Tipos de publicación: Se excluyeron cartas, editoriales, publicaciones en congresos, erratas, tesis de pregrado (literatura gris).

4.3 Adquisición de la evidencia

4.3.1 Búsqueda bibliográfica

Se realizó una revisión bibliográfica sobre Síndrome inflamatorio Multisistémico como diagnóstico diferencial de un Síndrome de Kawasaki y su relación con el SARS- COV2-. En ella se incluyeron las bases de datos PubMed, Redalyc, JAMA, Medigraphic, Springer y Scopus.

- Los términos de búsqueda

Se diseñaron búsquedas concatenadas para las bases de datos, utilizando una estructura de búsqueda con términos del Medical Subject Headings (MeSH) para búsqueda bibliográfica en inglés y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) para bibliografía en español.

Términos MeSH: Kawasaki Syndrome, Kawasaki Disease, Multisystem Inflammatory Síndrome (MIS), COVID-19, Severe acute respiratory síndrome CoV-2 (SARS-CoV2).

Términos DeCS: Kawaskai, Síndrome Inflamatorio Multisistémico, COVID 19, Clasificación del Síndrome de Kawasaki, fisiopatología, factores de riesgo, tratamiento

4.3.2 Selección de estudios.

Cribado de resúmenes y textos completos.

Se evaluó y fueron seleccionados diferentes artículos de rigor científico, según las especificaciones de los criterios de inclusión y exclusión, estos estudios deberán tener rango de calidad de literatura correspondiente a cuartiles del 1 al 4. En el proceso de selección de estudios se obtuvieron referencias en ocasiones duplicadas, «literatura gris» como por ejemplo los resúmenes de congresos y publicaciones con actualizaciones de una misma serie, entre otros condicionantes, que fueron eliminados del estudio.

Tras la selección de los resúmenes se pasó a un segundo escalón seleccionando los “textos completos” de los trabajos identificados previamente, todo este proceso de la selección de estudios consta en un diagrama de flujo utilizando el método PRISMA (que estratifica la pérdida de estudios en la identificación-cribado-elegibilidad- selección de los artículos científicos). Con los artículos seleccionados se procedió a su respectivo análisis y posterior discusión.

CAPÍTULO V

5.1 RESULTADOS

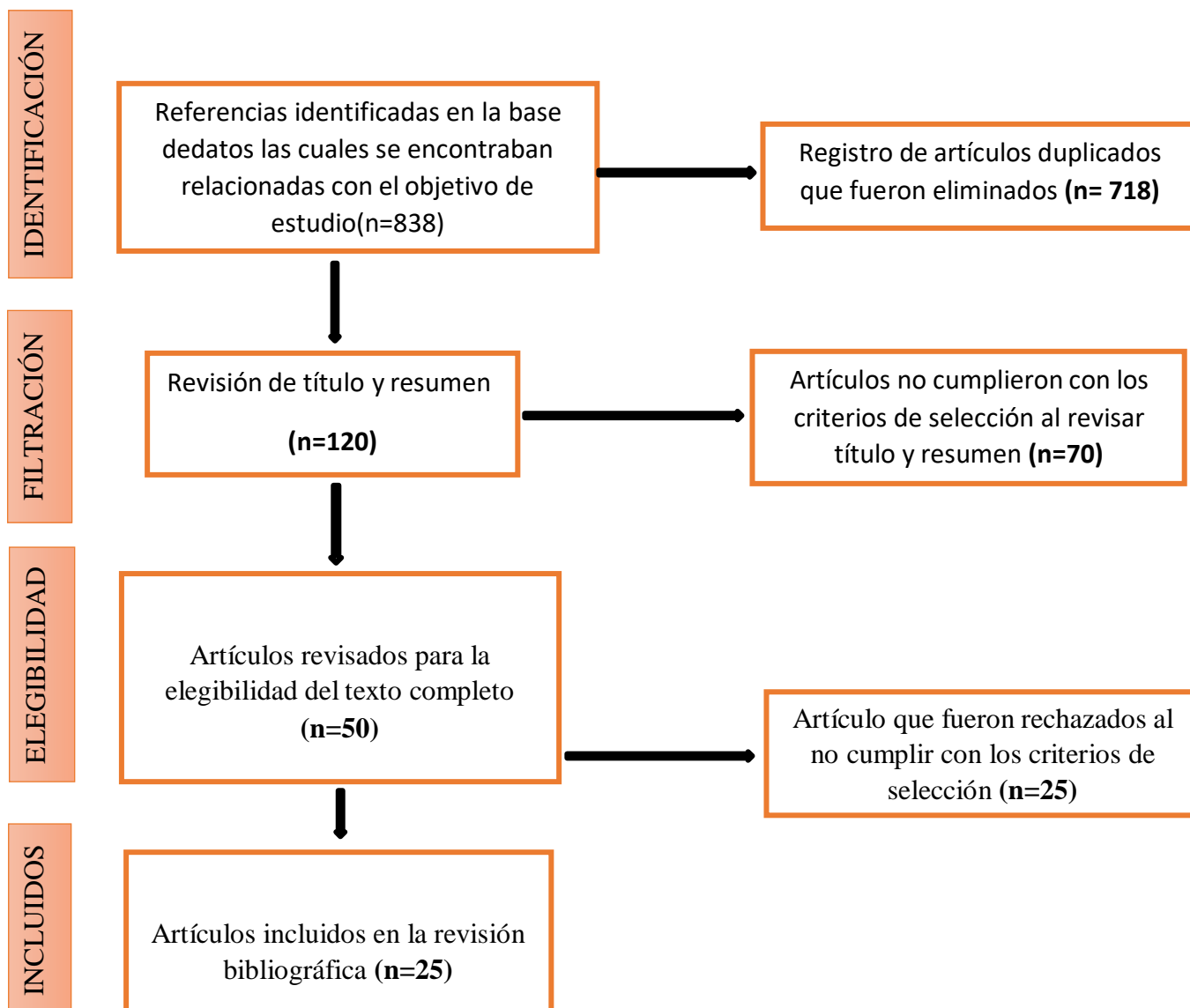


Figura 4. Diagrama de flujo PRISMA para la revisión sistemática

Los resultados de la revisión sistemática dentro de los artículos identificados en la base de datos relacionados con el objetivo de estudio fueron 838, de los cuales 718 estaban registrados como duplicados, de estos se seleccionaron 120 artículos para la realización de este trabajo, 70 se excluyeron tras no cumplir los criterios de selección al revisar título y resumen. 50 artículos

fueron revisados en su totalidad, 25 fueron eliminados tras no cumplir los criterios de selección, 25 fueron los artículos incluidos en la revisión para la realización del presente trabajo.

5.2 Tabla 2. SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO Y SU RELACIÓN CON UNA INFECCIÓN PREVIA O ACTUAL CON EL SARS-COV-2

TÍTULO	AUTOR, PAÍS, AÑO	OBJETIVO	MUESTRA DE ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS y/o CONCLUSION
Multisystemic inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children — Presentation of a case and a narrative review of the literature	Giraldo Alzate C. et al (1) Colombia 2020	Presentación clínica temporalmente asociada con COVID-19, con desarrollo de los síntomas típicamente alrededor de 3-4 semanas después.	Paciente femenina, 4 años y 7 meses de edad	Revisión narrativa a propósito de un reporte de caso	Los factores genéticos son contribuyentes bien conocidos de la susceptibilidad a la EK, pero se desconoce si los mismos o diferentes factores genéticos influyen en MIS-C.
Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management	Kabeerdoss J. et al (2). Alemania	Discutir los mecanismos inmunológicos, las características clínicas y el tratamiento de la enfermedad grave por COVID-19 y MIS-C		Revisión narrativa	MIS-C es un síndrome hiperinflamatorio que afecta a múltiples órganos y se desencadena por la infección por SARS-CoV-2. Por lo general, se observa de 2 a 4 semanas después de la infección. Los mecanismos inmunitarios adaptativos tienen un papel importante que desempeñar en la patogenia de esta afección. Aunque las manifestaciones clínicas de

					MIS-C y KD pueden superponerse, parecen ser dos entidades clínicas distintas.
SARS-CoV-2 and acute respiratory syndrome pandemic (COVID-19)	Ruiz Bravo A., Jiménez Vera M (3). España 2020	Examinar el estado actual de conocimientos sobre las características y origen del SARS-CoV-2, su replicación, y la patogénesis, clínica, diagnóstico, tratamiento y prevención de COVID-19.		Revisión narrativa	Las características del SARS-CoV-2 y la clínica de COVID-19 son bien conocidas. La PCR es la técnica de referencia para el diagnóstico de laboratorio; se dispone de ensayos para detección de antígenos y de anticuerpos, con margen de optimización
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	Cattalini M, et al (4). Reino Unido 2021	Caracterizar mejor las manifestaciones clínicas y la respuesta al tratamiento de PIMS-TS y explorar su relación con KD para determinar si KD y PIMS son dos entidades distintas.	149 casos 96 diagnosticados con Enfermedad de Kawasaki (KDG) y 53 enfermedad similar a Kawasaki (KCG)	Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico	El ensayo SARS-CoV-2 resultó positivo con más frecuencia en KCG que en KDG (75,5% frente a 20%; p <0,0001). Este estudio sugiere que la infección por SARS-CoV-2 podría determinar dos enfermedades inflamatorias distintas en los niños: KD y PIMS-TS. La edad de inicio más avanzada y peculiaridades clínicas como la aparición de miocarditis caracterizan este síndrome multiinflamatorio.

Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome	Badue Pereira MF et al (5). Brasil 2020	Evaluar los resultados de pacientes pediátricos con enfermedad por coronavirus confirmada por laboratorio (COVID-19) con o sin síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C).	371 muestras recolectadas en < 18 años	Estudio transversal	66/371 (18%) pacientes pediátricos con COVID-19 confirmados por laboratorio: 61 (92,5%) pacientes dieron positivo en RT-PCR y 5 (7,5%) en las pruebas serológicas. MIS-C fue diagnosticado en 6/66 (9%) pacientes
Multisystemic inflammatory syndrome in children with COVID-19: a rheumatology perspective	Naranjo Arango JA, et al (6). Colombia 2020		185 artículos en la base de dato, excluyendo a los que no se tuviera acceso completo o estén duplicados. Al final 114 artículos se utilizaron para la revisión del tema.	Revisión sistemática narrativa	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.
Similarities and Differences Between COVID-19-Related Multisystem Inflammatory	Lee MS, et al (7). Taiwán 2021	Aumentar la conciencia de los pediatras sobre esta nueva condición y guiarlos en el proceso de		Revisión Narrativa	Existen similitudes y diferencias en la epidemiología, manifestaciones, tratamiento y pronóstico entre MIS-C y EK.

Syndrome in Children and Kawasaki Disease		diagnóstico diferencial			
Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review	Hoste L, et al (8). Alemania 2021	Describir las características epidemiológicas, clínicas y pronósticas de 953 casos de PIMS-TS/MIS-C en 68 registros.	Mediante el método PRISMA Finalmente, se incluyeron 68 estudios dentro de los cuales se reportaron en total 953 pacientes	Revisión sistemática	En total, se informaron 953 pacientes con PIMS-TS/MIS-C), encontró una mediana de edad de 8,4 años (IQR 5–12,6), Los casos de PIMS-TS/MIS(-C) fueron más frecuentes de raza negra (240/647; 37,0%), seguidos de pacientes de origen caucásico (189/647; 29,2%) o asiático (56/647; 8,7%)
Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment	Zhang QY, et al (9). China 2021	Revisar las presentaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de KD y MIS-C.	Artículos en base de datos electrónica EMBASE y MEDLINE con las palabras clave "síndrome inflamatorio múltiple" y/o "COVID-19" y/o "enfermedad de Kawasaki" y "niños".	Revisión narrativa	La mayoría de los niños con KD tienen un buen pronóstico, donde la tasa de mortalidad hospitalaria es de alrededor del 0,17% y del 0,015% en Japón. Aunque algunos estudios no informaron muertes en la serie de casos con MIS-C, otros estudios informaron una tasa de mortalidad de hasta el 18%
Delineating phenotypes of Kawasaki disease and SARS-CoV-2-related inflammatory	Cherqaoui B, et al (10). Francia 2021	Definir mejor las distinciones clínicas entre el nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2	425 pacientes	Revisión de la literatura	Los pacientes con MIS-C eran mayores (≥ 8 años) y solo el 29 % tenía criterios de EK completa de la American Heart Association. Una gran proporción de niños con

multisystem syndrome: a French study and literature review		(SARS-CoV-2) relacionado con el síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (PIMS) y la enfermedad de Kawasaki (KD).			PIMS tenían signos digestivos (88% frente a 54%; $P < 0,0001$). Los pacientes con PIMS/MIS-C tenían un nivel de PCR más alto, un recuento de plaquetas más bajo y un nivel de sodio más bajo. Tenían menos anomalías coronarias (12% frente a 39%; $P < 0,0001$), pero tenían con mayor frecuencia miocarditis (43 % frente a 3 %; $P < 0,0001$) o derrame pericárdico (30% frente a 18%; $P = 0,0001$).
SARS-CoV-2–Related Inflammatory Multisystem Syndrome in Children Different or Shared Etiology and Pathophysiology as Kawasaki Disease?	McCrindle BW, Manlhiot C (11). Canadá 2020	Debatir acerca de que el MIS-C y la Enfermedad de Kawasaki podrían tener vías etiológicas y fisiopatológicas diferentes o compartidas	58 pacientes hospitalizados	Revisión de la literatura	17 pacientes con PIMS, 8 de los cuales también cumplían criterios para KD típica y 5 para KD incompleta. Como se ilustra en estos informes, las diferencias entre MIS-C y EK son tan interesantes como las similitudes.
Current Understanding of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Following COVID-19 and	Bukulmez H (12). Estados Unidos 2021	Revisión de informes actuales que exploran las diferencias y similitudes entre el síndrome inflamatorio		Revisión narrativa	Existen hallazgos clínicos y de laboratorio, datos de fenotipo celular y datos de anticuerpos que muestran marcadores algo similares pero en su mayoría distintos, al menos entre Kawasaki y MIS-C. Sin embargo, la

Its Distinction from Kawasaki Disease		multisistémico en niños (MIS-C) y otras enfermedades inflamatorias multisistémicas conocidas que se observan en niños, en particular la enfermedad de Kawasaki.			enfermedad pediátrica leve por COVID-19 y MIS-C parecen ser presentaciones de un espectro de la respuesta del huésped a la infección por SARS-CoV-2.
Coronavirus Disease 2019-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis	Wang JG, et al (13). China 2021	Describir los síntomas clínicos, los hallazgos de laboratorio, el tratamiento y los resultados del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado con la enfermedad por coronavirus 2019 en niños para proporcionar una referencia para la práctica clínica.	Se incluyeron en el estudio un total de 57 artículos (2.290 pacientes pediátricos).	Revisión sistemática	La incidencia de fiebre, síntomas gastrointestinales, síntomas respiratorios y síntomas musculoesqueléticos (mialgias o artralgias) fueron 99,91% (IC 95%: 99,67–100%), 82,72% (IC 95%: 78,19–86,81%), 53,02% (45,28 –60,68%) y 14,16% (IC 95%: 8,4–21,12%), respectivamente
Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem	Whittaker E, et al (14). Londres 2020	Describir las características clínicas y de laboratorio de los niños hospitalizados	58 niños hospitalizados	Revisión sistemática	Los resultados de las pruebas RT-PCR fueron positivos en 15 de 58 pacientes (26%) y los resultados de la prueba de IgG del SARS-CoV-2

Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2		que cumplieron criterios para el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2			fueron positivos en 40 de 46 (87%). En total, 45 de 58 pacientes (78%) tenían evidencia de infección actual o previa por SARS-CoV-2.
COVID-19 y síndrome inflamatorio multisistémico en niños	Lara Álvarez AP, et al (15). Chile 2021	Evaluar las características clínicas y epidemiológicas del MIS-C.		Revisión de la literatura	los casos de MIS-C, otra manifestación fenotípicamente diferente de la infección por SARS-CoV-2. A pesar de que la MIS-C es infrecuente, puede cursar con una mortalidad mayor que la misma COVID-19
COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March - July 2020	Godfred-Cato S, et al (16). Estados Unidos 2020		570 pacientes con MIS-C con fechas de inicio del 2 de marzo al 18 de julio de 2020 en 40 departamentos de salud estatales, el Distrito de Columbia y la ciudad de Nueva York	Revisión narrativa	En general, la enfermedad en 490 (86,0%) pacientes involucró cuatro o más sistemas de órganos. El (99,1%) pacientes que se sometieron a la prueba de SARS-CoV-2, todos tuvieron un resultado positivo de la prueba por RT-PCR o serología; El 46,1 % solo tenía evidencia serológica de infección y el 25,8 % solo tenía resultados positivos en la prueba de RT-PCR. A cinco pacientes (0,9%) no se les realizaron

					pruebas pero tenían un vínculo epidemiológico como se indica en la definición de caso MIS-C
Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee	Fernández Sarmiento J, et al (17). Colombia 2021.	Revisar y resumir la evidencia publicada sobre los aspectos más importantes del PIMS-TS, con especial énfasis en las estrategias de tratamiento sugeridas para países de ingresos medios y bajos.	Se identificaron un total de 69 artículos en las bases de datos descritas. Después de eliminar los duplicados y revisiones, 13 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron elegibles.	Revisión sistemática de la literatura	a mayoría de los estudios reportan que los pacientes tienen una RT-PCR negativa y pruebas de anticuerpos o serologías positivas. De hecho, se ha encontrado una RT-PCR negativa en el 40% de los pacientes con pruebas de anticuerpos positivas. Aunque la RT-PCR es una prueba imperfecta, hoy en día se considera el estándar de oro. Un promedio del 25 % de los pacientes en los estudios incluidos tenían serología positiva y RT-PCR positiva.
Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies	Tang Y, et al (18). 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 su informe.	Veinticuatro estudios, con un total de 270 participante	Revisión Sistemática	Entre el 78 % y el 100 % de los pacientes tenían evidencia de infección por SARS-CoV-2, y los pacientes positivos para SARS-CoV-2 por serología [86 % (IC 95%: 78%, 95%)] eran más que aquellos por RT-PCR [36 % (IC 95 %: 26 %, 46 %)].

<p>Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view</p>	<p>Simon Junior H, et al (19). Brasil 2021</p>	<p>Llamar la atención del pediatra sobre este diagnóstico, sugiriendo estrategias de tratamiento temprano y proponiendo un diagrama de flujo de atención de emergencia pediátrica.</p>		<p>Revisión Narrativa</p>	<p>El MIS-C es una condición nueva o comparte un mecanismo común con otras patologías. La evidencia apunta a una enfermedad inmunomediada con el SARS-CoV-2 como desencadenante. La causalidad con SARS-CoV-2 no se puede probar, pero la temporalidad asociada con COVID-19 es notable, lo que destaca la importancia de realizar investigaciones serológicas y virales.</p>
<p>Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort</p>	<p>Pouletty M, et al (20). Francia 2021</p>		<p>Recopilación multicéntrica de pacientes con EK en la región de París desde abril de 2020</p>	<p>Revisión Sistemática Cohorte multicéntrica</p>	<p>Se incluyeron dieciséis pacientes (proporción de sexos = 1, mediana de edad 10 años IQR (4,7 a 12,5)). El SARS-CoV-2 se detectó en 12 casos (69%), mientras que en otros tres casos se había documentado un contacto reciente con un individuo con PCR positivo cuantitativo (19%). La cohorte Kawa-COVID-19 se diferenció de un grupo de comparación de EK "clásica" por una mayor edad de inicio 10 frente a 2 años (p<0,0001), un recuento de plaquetas más bajo (188 frente a 383 G/L (p<0,0001)), un mayor tasa de miocarditis 7/16 vs 3/220 (p=0).</p>

<p>Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation</p>	<p>Radia T, et al (21). Reino unido 2020</p>	<p>Caracterizar mejor las características clínicas, bioquímicas, radiológicas y microbiológicas de este nuevo síndrome.</p>	<p>35 estudios incluidos que describieron 783 casos que cumplían con los criterios de MIS-C.</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>35 documentos documentados relacionados con casos de MIS-C identificaron 783 casos individuales de MIS-C entre marzo y junio de 2020; siendo el 55% hombres ($n = 435$) y una mediana de edad de 8,6 años (RIC, 7-10 años; rango 3 meses-20 años). PCR elevada en 587/626 (94%). 362/619 (59 %) de los casos dieron positivo para la infección por SARS-CoV-2 (serología o PCR). En contraste con la infección aguda por Covid-19 en niños, MIS-C parece ser una condición de mayor gravedad con el 68% de los casos que requieren apoyo de cuidados intensivos.</p>
<p>American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric</p>	<p>Henderson LA, et al (22). Reino Unido 2020</p>	<p>Proporcionar orientación sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C)</p>	<p>Guía clínica del American College of Rheumatology</p>	<p>Revisión Narrativa de la literatura</p>	<p>El grupo de trabajo de Colegio Estadounidense de Reumatología aprobó un total de 128 declaraciones de orientación que abordan el manejo de MIS-C y la hiperinflamación en pacientes pediátricos con COVID-19. Estas declaraciones se refinaron en 40 declaraciones de orientación clínica finales, acompañadas de un diagrama de flujo que</p>

COVID-19: Version 1					representa la vía de diagnóstico para MIS-C.
The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis	Zhao Y, et al (23) China 2021	Realizar un metanálisis para dilucidar los marcadores inflamatorios entre MIS-C y afecciones asociadas conocidas, incluido COVID-19, junto con una comparación interna de MIS-C según su gravedad y edad.	Se incluyeron 21 estudios que tuvieron un total de 1735, de los cuales 787 eran pacientes con MIS-C.	Metanálisis	En comparación con los pacientes con COVID-19 grave, los pacientes con MIS-C tenían niveles más bajos de LDH (SMD (IC del 95 %): -0,91 (-1,39, -0,43), $p < 0,001$) y niveles más altos de VSG (mm/h) (DMP (IC 95 %): 34,52 (14,23, 54,80), $p < 0,005$), mientras que los mismos niveles de ALC ($\times 10^6/L$), ANC ($\times 10^6/L$), PCR y dímero D (DMP (IC del 95 %): -7,54 (-302,05, 286,96), DMP (IC del 95 %): -144,77 (-2879,45, 2589,92), DPE (IC del 95 %): 0,12 (-0,20, 0,44), DPE (IC 95 %): -0,26 (-0,61; 0,10), $p > 0,05$).
Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison	Sharma C, et al (24). Estados Unidos 2021			Revisión Narrativa	Los niños con MIS-C son, en general, más gravemente enfermos, con síntomas gastrointestinales prominentes, compromiso cardíaco con shock, anomalías hematológicas y reactantes de fase aguda elevados. Tienen serología SARS-CoV-2 positiva, lo que sugiere un vínculo con una infección o exposición clínica o subclínica previa.

Multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Turkey: first report from the Eastern Mediterranean	Ozsurekci Y, et al (25). Turquía 2021	Describir las características clínicas y de laboratorio típicas y el tratamiento de niños diagnosticados con síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) y comprender las diferencias en comparación con los casos pediátricos graves/críticos con COVID-19 en un país del este del Mediterráneo.	52 pacientes, 22 pacientes diagnosticados con COVID-19 con curso grave/crítica y 30 pacientes diagnosticados con MIS-C	Revisión retrospectiva	El antecedente de contacto con un caso de COVID-19 se detectó en un 86,7% en casos MIS-C y en un 81,8% en casos graves de COVID-19. De todos, cuatro (14,3%) de los casos de MIS-C tuvieron resultados de PCR positivos para SARS-CoV-2, y tres de ellos tuvieron resultados de PCR y serología simultáneamente positivos.
---	---	---	--	------------------------	--

5.2. ANALISIS

Producto de la búsqueda de la revisión sistemática realizada se incluyeron veinte y cinco estudios afines con el objetivo de investigación, solo siete estudios contaban con datos cuantitativos, calculando una población de ± 1700 pacientes pediátricos, dentro de estos siete estudios, los pacientes que desarrollaron la complicación del Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico la media fue de 243 pacientes.

Cattalini M, et al (4)., estudió una población de 149 pacientes que cumplían con sus criterios de inclusión, solo en ciento treinta y seis niños se realizaron pruebas de laboratorio para determinar la presencia de SARS-CoV-2, catorce niños resultaron positivos mediante RT-PCR,

treinta y uno arrojaron resultados positivos en prueba serológica y a nueve niños hubo que realizar ambas pruebas las mismas que resultaron positivo.

Badue Pereira MF et al (5). En su estudio con el objetivo de evaluar resultados en pacientes pediátricos con COVID-19 confirmado mediante pruebas de laboratorio con o sin Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico. Recopilo muestras de 371 pacientes menores de 18 años con sintomatología sospechosa de infección por SARS-CoV-2, de esa muestra solo sesenta y seis pacientes presentaron COVID-19 confirmado mediante pruebas tanto RT-PCR (92,5%) como serológicas (7,5%), y solamente 6 niños desarrollaron y cumplieron criterios para Síndrome inflamatorio multisistémico.

McCrinkle BW, Manlhiot C (11). Realizó su estudio con 58 pacientes hospitalizados, 17 pacientes con PIMS, 8 de los cuales también cumplían criterios para KD típica y 5 para KD incompleta. Como se ilustra en estos informes, las diferencias entre MIS-C y EK son tan interesantes como las similitudes.

Whittaker E et al (14). En su estudio con una población más pequeña, de apenas 58 niños, refirió que el 78% (45 pacientes) de su población tenían pruebas confirmatorias en donde se evidenciaba una infección previa o actual por SARS-CoV-2. En el resto de la población se obtuvo pruebas negativas, pero tenían un cerco epidemiológico con personas positivas para COVID-19 y en conclusión todos los 58 niños desarrollaron un Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico ya que cumplieron con los criterios mencionados dentro de esta revisión.

Godfred Cato S et al (16)., concuerda con Whittaker E et al, ya que en su estudio también demuestra que en aquellos pacientes que presentaban pruebas negativas o no se les realizaban pruebas de laboratorio tenían un vínculo epidemiológico.

Pouletty M, et al (20)., en su estudio incluyó dieciséis pacientes en el 69% (12 niños) se comprobó mediante pruebas de laboratorio la infección por SARS-CoV-2, mientras que se identificó un 19% de los pacientes tuvieron contacto reciente con individuos RT-PCR positivo.

Ozsurekci Y, et al (25), realizo su estudio con una población de 52 pacientes, de los cuales 30 pacientes fueron los que desarrollaron Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico

basados en criterios de la Organización Mundial de la Salud y el CDC. El 86,7% de los casos reportados de Síndrome inflamatorio multisistémico presentaron antecedentes de contactos con casos positivos de COVID-19. El 14,3% (4 pacientes) de los casos de Síndrome inflamatorio multisistémico tuvieron RT-PCR positivos para SARS-CoV-2 y solo 3 de ellos arrojaron resultados positivos simultáneos tanto RT-PCR como serológicas.

CAPÍTULO VI

6.1. DISCUSIÓN

En diciembre del 2019 principalmente en la ciudad Wuhan debuto una nueva enfermedad causada por el “coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)”, por lo que la enfermedad fue considerada como COVID-19, el SARS-CoV-2 se ha propagado de una manera muy rápida a través de todos los continentes del mundo, por lo que se anunció como el inicio de una pandemia. En la primera etapa de esta pandemia expertos consideraban a los niños como inmunes a este virus o que su sintomatología era leve y apenas el 1% aproximadamente requerían hospitalización; conforme a la expansión y avance de esta pandemia surgió la presencia de un síndrome, el mismo que era inusual ya que se manifestaba con fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ e hiperinflamación dentro de la población pediátrica (21, 22).

Dentro de los 25 artículos seleccionados por medio del método PRISMA para esta revisión bibliográfica se describe al “Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C) asociado a SARS-CoV-2” como la presencia de una hiperinflamación que presenta una afectación en varios órganos y tormenta de citoquinas, algunas de las manifestaciones clínicas tienen una íntima relación con la EK (23). Giraldo-Alzate C et al., (1) en su artículo recalca que una característica que se debe determinar, es el tiempo en el que se presentan los síntomas por COVID-19 hasta que aparecen los del MIS- C, cuyo rango va de 6 hasta 79 (media de 25 días).

Así mismo dentro de las 24 revisiones bibliográficas coincidían que existía un predominio del sexo masculino que presenta “Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C) asociado a SARS-CoV-2”. Sin embargo, Ozsurekci Y et al., (25) en su estudio realizado en un hospital de Turquía, el mismo que en su momento incluyo a 30 pacientes diagnosticados con MIS-C no existe un predominio como tal en cuanto al sexo de los pacientes.

Badue-Pereira MF et al., (5), Whittaker E et al., (14), Simon Junior H. et al., (19), Godfred-Cato S. et al., (16) Ozsurekci Y. et al., (25) dentro de sus estudios e investigaciones, concuerdan en que la prueba de laboratorio RT-PCR en tiempo real para detectar SARS-CoV-2, sería el método más indicado para determinar la presencia de SARS-CoV-2 en los pacientes, la prueba serológica también es completamente útil para verificar la infección. Algunos de ellos como

en el caso de Godfred-Cato S. et al., (16) en su estudio de 570 pacientes a 565 (99,1%) se le realizaron pruebas tanto RT-PCR o serológica, mientras que a los 5 pacientes (0,9%) restante no se les realizaron ningún tipo de prueba pero presentaban nexos epidemiológicos con pacientes COVID-19 lo que cumplirían con los criterios de definición del MIS-C. Simon Junior H. et al., (19), según su estudio también describe que el periodo ideal de toma de muestra tendría que ser entre el tercer y séptimo día en el que paciente presente los síntomas, en el caso de que la muestra sea tomada antes de este rango debería ser repetida, debido a que en el 50% de los paciente la seroconversión se da después del séptimo día y a los 14 días en el otro 50%.

Zhao Y et al., (23), Simon Junior H et al., (19) y Giraldo-Alzate C et al., (1) en sus artículos indican que aunque la fisiopatología del MIS-C no esté bien esclarecida es consecuencia de una respuesta inmunológica exagerada, juntos a la aparición de una tormenta de citoquinas, cambio epitelial y daño vascular, por lo que el momento de ingreso del virus en el paciente, se debe producir una rápida respuesta inmunitaria y organizada, pero este mecanismo al ser excesivo y no encontrarse regulado crea una hiperinflamación. Además, Lee MS et al., (7) en su artículo relata que posterior a una biopsia de la mucosa del intestino delgado de un paciente con vasculitis y COVID-19 encontraron SARS-CoV-2 en las células endoteliales, esto podría ser una confirmación de que la infección por este virus tendría que ser un requisito para desarrollar MIS-C.

Kabeerdoss J et al., (2) y Los sistemas y órganos más comúnmente afectados son el gastrointestinal (92%), cardiovascular (80%), hematológico (76%), mucocutáneo (74%) y respiratorio (70%). Curiosamente, la mayoría de los pacientes con MIS-C presentan 5 o más días de fiebre (78 %) y alrededor del 40% de los pacientes cumplen los criterios de diagnóstico de EK o EK incompleta y concuerdan en su investigación, e indican que los posibles responsables de la patogenia del MIS-C son los neutrófilos y monocitos expresados en los receptores Fcγ, esto se debe a la probable interacción con los autoanticuerpos formando complejos inmunitarios. Por otro lado, McCrindle BW et al (11) en su investigación atribuye la patogenia del MIS-C a tres factores como, la existencia de que el paciente tenga predisposición genética a la Enfermedad de Kawasaki, contacto con pacientes positivos para COVID-19 o a través de inmunomodulación debido a exposición a factores ambientales predisponentes.

Bukulmez H. et al., (12) en su artículo realiza una comparación de la patogenia del adulto con la de los niños y sugiere que está conectada a una alteración de la activación del interferón-alfa (IFN- α) y del regulador de Interferón 3 (IFN-3), por lo que establece una disminución de la respuesta celular, misma que origina una variación de la defensa viral con un curso leve.

Dentro de las revisiones bibliográficas incluidas en este trabajo, todas hacen referencia a las mismas características clínicas presentadas en pacientes con MIS-C previa a una infección por SARS-CoV-2, por lo que tienen una gran similitud con la Enfermedad de Kawasaki, en conjunto los estudios realizados por Cattalini M. et al., (4), Badue-Pereira MF. Et al., (5), Lee MS et al., (7) Cherqaoui B. et al., (10) Whittaker E (14), Godfred- Cato S et al., (16), Henderson LA. Et al., (22), Ozsurekci Y et al., (25) existe un análisis con más hincapié en cuanto al porcentaje y las manifestaciones clínicas más comunes fueron fiebre por más de tres días (100%), síntomas gastrointestinales como dolor abdominal (61,9%), diarrea (53%), vómito (61,8%), hematológicos (76%), respiratorios

(70%), exantema (55,3%), inyección conjuntival (48,9%), alteraciones mucocutáneas (70,9%) e hipotensión (49,5%). Debido al MIS-C ser una enfermedad de falla multiorgánica las principales complicaciones como disfunción cardíaca (40,6%), AAC (Aneurisma de las arterias coronarias; entre el 13 al 36%), miocarditis (22,8%), lesión aguda renal (18,4%), afectación neurológica entre el 26 al 36%. Esta afectación puede manifestarse con síntomas leves como cefalea, confusión, meningitis viral. Sharma C. et al., (24) dentro de su estudio refiere de 365 paciente, los mismo que solo 126 fueron diagnosticados con MIS-C, 43 pacientes presentaron afectación neurológica altamente mortal como accidente cerebro vascular (ACV), encefalopatía grave, desmielinización, edema cerebral agudo y síndrome de Guillain-Barré.

Henderson LA. Et al., (25), fueron convocados por el Colegio Americano de Reumatología (ACR) para la realización de una guía clínica acerca del manejo y tratamiento del MIS-C relacionados con el SARS-CoV-2 y la hiperinflamación provocada en pacientes pediátricos con la enfermedad COVID19. El objetivo en cuanto al tratamiento de esta guía en los pacientes pediátricos diagnosticados de MIS-C comprende la estabilización del paciente que presente manifestaciones con riesgo alto de mortalidad como shock y la prevención de secuelas a largo plazo incluyendo fibrosis miocárdica, AAC y anomalías en la conducción cardíaca, por lo que la terapia inicial del tratamiento dependerá de la sintomatología y gravedad del paciente, es por

ello que en el MIS-C como tratamiento primer nivel la terapia inmunomoduladora, se administra inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y glucocorticoides, pueden ser administrado de manera combinada o solos. En cuanto a la IVIG se considera administrar 2 g/kg, antes de su administración debe hacerse una valoración de la función cardíaca y los líquidos, debido al MIS-C puede complicarse con shock cardiogénico, la IVIG debe administrarse luego del restablecimiento de la función cardíaca.

Henderson LA. Et al., (25), también nos indica que se debe administrar terapia antiplaquetaria y anticoagulante como profilaxis, como tratamiento antiplaquetario se recomienda el uso de dosis bajas de 3 a 5 mg/kg/día de ácido acetilsalicílico (aspirina) (dosis máxima de 81mg/día), debido al riesgo de trombosis en donde entra la profilaxis, administrando anticoagulantes como, enoxaparina o warfarina. A todo esto, otro de los fármacos que se debe administrar a los pacientes con MIS-C son los antiácidos como prevención de complicaciones gastrointestinales.

Henderson LA. Et al., (25) y Lee MS et al., (7), indican que, en aquellos pacientes con una alta resistencia a la IVIG, también se opta por la administración de Tocilizumab (anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6) en dosis de 8 mg/kg, la Anakinra en dosis de 4 mg/kg, el Infliximab o una terapia convaleciente de plasma.

CAPÍTULO VII

7.1 CONCLUSIÓN

El Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C) se encuentra íntimamente relacionado con una infección por SARS-CoV-2, comprobado por medio de las pruebas de laboratorio tanto serológicas como RT-PCR que arrojaban resultados positivos y se presentaba entre 4 a 6 semanas después de la infección por SARS-CoV-2, lo interesante del MIS-C es que también llegaba a manifestarse en paciente que tenían un cerco epidemiológico con pacientes COVID-19.

El MIS-C presenta algunas manifestaciones clínicas que son compatible con la Enfermedad de Kawasaki (EK), pero a pesar de tener esta gran similitud y llegar a ser un diferencial de la EK, los niveles hiperinflamación y respuesta inmunitaria, se encuentran exageradamente elevados en el MIS-C.

Según los estudios generalmente los niños que son diagnosticados con MIS-C, son de un grupo etario de niños en etapas escolares (> 8 años) e incluso en adolescentes, a diferencia que la EK. Por otro lado, aquellos niños con MIS-C se encuentran severamente enfermos, teniendo un predominio, de los síntomas gastrointestinales y de afectaciones cardiovasculares, como aneurisma de las arterias coronarias, miocarditis, pericarditis o shock cardiogénico.

7.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Debido a que se trata de una revisión bibliográfica la limitación de estudio es que, no existe la posibilidad de realizar un estudio más a profundidad que sea dentro de nuestra población hospitalaria con este tipo de síndrome, de igual manera sin poder establecer el tipo de relaciones que mantendría.

7.3 RECOMENDACIONES

A partir de esta revisión bibliográfica sistémica, se puede recomendar realizar estudios en el ámbito hospitalario para comprobar la similitud entre el MIS-C y la EK, y qué papel juega la infección previa con el SARS-CoV-2, para la patogénesis de estos síndromes, así como un grupo de control de pacientes COVID-19 como no COVID-19 que llegan a desarrollar un Síndrome Inflamatorio Multisistémico pediátrico.

CAPÍTULO VIII

8.1 BIBLIOGRAFÍA

1. Giraldo-Alzate C, Tamayo-Múnera C, López-Barón E, Caicedo-Baez MC, Piñeres-Olave BE. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. Revisión narrativa de la literatura a propósito de un caso. Acta Colombiana de Cuidado Intensivo [Internet] 2020 [citado 2021 Oct 10]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680037/> DOI: 10.1016/j.acti.2020.11.002
2. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, síndrome inflamatorio multisistémico en niños y enfermedad de Kawasaki: mecanismos inmunológicos, manifestaciones clínicas y manejo. Rheumatol Int [internet]. 2020 [citado 2021 Oct 10]; 41 (1): 19-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680080/> DOI: 10.1007/s00296-020-04749-4
3. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Vera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). Ars Pharm [Internet]. 2020 [citado 2021 Oct 10]; 61(2): 63-79. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ars/v61n2/2340-9894-ars-61-02-63.pdf> DOI: 10.30827/ars.v61i2.15177
4. Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F, et al. Definición de la enfermedad de Kawasaki y el síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico, asociado temporalmente a la infección por SARS-CoV-2 durante la epidemia de SARS-CoV-2 en Italia: resultados de una encuesta nacional multicéntrica. Pediatr Rheumatol J. 2021; 19 (1): 29.
5. Badue-Pereira MF, Litvinov N, Lima-Farhat SC, et al. Espectro clínico severo con alta mortalidad en pacientes pediátricos con COVID-19 y síndrome inflamatorio multisistémico. Clínicas (São Paulo). 2020; 75: e2209.
6. Naranjo-Arango JA, García-Henao JP, Arango-Slingsby C, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19: una revisión desde la

- reumatología. *Revolombreumatol* [Internet]. 2020 [citado 2021 Oct 10]; 28(4):289–299. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-avance-resumen-sindrome-inflamatorio-multisistemico-ninos-con-S012181232030150X> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.09.005>
7. Lee MS, Liu YC, Tsai CC, Hsu JH, Wu JR. Similitudes y diferencias entre el síndrome inflamatorio multisistémico relacionado con COVID-19 en niños y la enfermedad de Kawasaki. *Pediatr delantero* [Internet]. 2021 [citado 2021 Oct. 10]; 9: 640118. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8249705/> DOI: 10.3389 / fped.2021.640118. PMID: 34222140; PMCID: PMC8249705.
8. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 2021 Oct. 15]; 180(7):2019-2034. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00431-021-03993-5> DOI: 10.1007/s00431-021-03993-5
9. Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similitudes y diferencias entre el síndrome inflamatorio múltiple en niños asociado con COVID-19 y la enfermedad de Kawasaki: presentaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *World J Pediatr* [Internet] 2021 [citado 2021 Oct 15]; 17 (4): 335-340. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8134825/> DOI: 10.1007 / s12519-021-00435-y
10. Cherqaoui B, Koné-Paut I, Yager H, Bourgeois FL, Piram M. Delineando los fenotipos de la enfermedad de Kawasaki y el síndrome multisistémico inflamatorio relacionado con el SARS-CoV-2: un estudio francés y revisión de la literatura. *Reumatología (Oxford)* [Internet]. [citado 2021 Oct. 17]; 60 (10): 4530- 4537.
11. McCrindle BW, Manlhiot C. Síndrome inflamatorio multisistémico relacionado con el SARS-CoV-2 en niños: ¿etiología y fisiopatología diferente o compartida como enfermedad de Kawasaki? *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 2021 Oct 17]; 324 (3):246–248. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2767205> DOI: 10.1001 / jama.2020.10370

12. Bukulmez H. Comprensión actual del síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) después de COVID-19 y su distinción de la enfermedad de Kawasaki. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2021 [citado 2021 Oct 17]; 23 (8): 58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8254432/> DOI: 10.1007 / s11926-021-01028-4.
13. Wang JG, Zhong ZJ, Li M, et al. Coronavirus Disease 2019-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Biochem Res Int* [Internet] 2021 [citado 2021 Oct 17]; 2021:5596727. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8324361/> DOI: 10.1155/2021/5596727
14. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 2021 Oct 17]; 324(3):259–269. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7281356/> DOI: 10.1001 / jama.2020.10369
15. Lara Álvarez AP, Salamea Urdiales AC, Chacón Vélez IP, et al. COVID-19 y síndrome inflamatorio multisistémico en niño. *Revista Latinoamericana de Hipertensión* [Internet]. 2021 [citado 2021 Oct 25]; 16(2): 1856-4550. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/1702/170269310011/> DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5514078>
16. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños - Estados Unidos, marzo-julio de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado Oct. 25]; 69(32):1074-1080. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7440126/> DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
17. Fernández-Sarmiento J, De Souza D, Jabornisky R, Gonzalez GA, Arias López MDP, Palacio G. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente a COVID-19 (PIMS-TS): una revisión narrativa y el punto de vista de la Sociedad Latinoamericana de Comité de Sepsis de Cuidados Intensivos Pediátricos (SLACIP). *BMJ Paediatr Open* [Inetner]. 2021 [citado 2021 Oct. 25];

5 (1): e000894. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7868133/> DOI: 10.1136 / bmjpo-2020-000894

18. Tang Y, Li W, Baskota M, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): una revisión sistemática de estudios de casos publicados. *Transl Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 2021 Oct. 25]; 10(1):121-135.

19. Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 desde el punto de vista del médico de urgencias pediátricas. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2021 [citado 2021 Oct. 25]; 97(2):140-159. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7486073/> DOI:10.1016/j.jped.2020.08.004

20. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con SARS-CoV-2 que simula la enfermedad de Kawasaki (Kawa-COVID-19): una cohorte multicéntrica. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 [citado 2021 Oct. 25]; 79(8):999-1006. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/79/8/999.long> DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217960

21. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes (MIS-C): una revisión sistemática de las características clínicas y la presentación. *Pediatr Respir Rev* [Internet]. 2021 [citado 2021 Oct. 25]; 38:51-57.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7417920/> doi:10.1016/j.prrv.2020.08.001

22. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. Guía clínica del Colegio Americano de Reumatología para el síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado con el SARS-CoV-2 e hiperinflamación en pacientes pediátricos con COVID-19: versión 1. *Arthritis reumatol* [Internet]. 2020 [citado 2021 Oct. 25]; 72(11):1791-1805. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41454> doi:10.1002/art.41454

23. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. Los marcadores inflamatorios del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) y adolescentes asociados con COVID-19: un metanálisis. *JMed Virol* [Internet]. 2021[citado 2021 Oct. 25]; 93(7):4358-4369. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8250955/> doi:10.1002/jmv.26951

24. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y enfermedad de Kawasaki: una comparación crítica. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2021 [citado 2021 Oct. 25]; 17(12):731-748.

25. Ozsurekci Y, Gürlevik S, Kesici S, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños durante la pandemia de COVID-19 en Turquía: primer informe del Mediterráneo oriental. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2021[citado 2021 Oct. 25]; 40(8):3227-3237. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7879406/>

CAPÍTULO IX

9. 1 ANEXOS

9.1.1 TABLA DE DEFICIONES DE SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO SEGÚN DISTINTAS ENTIDADES COMO: LA OMS, EL CENTRO PARA EL CONTROL Y LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES Y EL REAL COLEGIO DE PEDIATRÍA Y SALUD INFANTIL

PARÁMETROS	CENTROS PARA EL CONTROL Y LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES (Estados Unidos) (CDC)	ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)	ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD HEALTH (PIMS- TS)
TERMINOLOGÍA	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) (2).	Trastorno inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes (2).	Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con SARS-CoV-2 (PIMS-TS) (2).
EDAD	< 21 AÑOS (1,2)	< 19 AÑOS (1,2)	Grupo de edad pediátrica (1,2)
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	<p>FIEBRE > 38 °C por \geq 24 h o reporte de fiebre subjetiva \geq 24 h (1).</p> <p>MÁS</p> <p>Evidencia de enfermedad clínica severa con necesidad de hospitalización y compromiso multisistémico de más de dos órganos (1): Cardíaco Renal Respiratorio Hematológico Gastrointestinal Dermatológico Neurológico</p>	<p>FIEBRE \geq 3 días (1)</p> <p>MÁS</p> <p>2 de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies) (1). • Hipotensión o choque (1). • Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal) (1). • Disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de 	<p>FIEBRE PERSISTENTE > 38,5 °C (1)</p> <p>Disfunción de uno o múltiples órganos (choque o compromiso renal, gastrointestinal, respiratorio o gastroenterológico) (1).</p> <p>MÁS</p> <p>Alteraciones adicionales: dolor abdominal, confusión, conjuntivitis, tos, diarrea, cefalea, linfadenopatía, cambios en las mucosas, edema de cuello, exantema, síntomas respiratorios, odinofagia, edema de manos y pies, síncope, vómito (1).</p>

		troponina/NT- proBNP) (1). • Compromiso de coagulación (elevación TP, TTPa o dímero D) (1).	
COMPROMISO INFLATORIO	Elevación de uno o más de los siguientes: - Proteína C reactiva, VSG, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, deshidrogenasa láctica, interleucina 6 (1).	Elevación de VSG, proteína C reactiva o procalcitonina (1).	Neutrofilia o elevación de PCR MÁS Linfopenia (1).
INFECCION POR COVID-19	Pruebas de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología) o exposición a COVID-19 dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas (1)	Pruebas de COVID-19 positivas (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología) o posible contacto con un enfermo de COVID-19 (1)	RT-PCR positiva o negativa (1)
DIAGNOSTICO ALTERNATIVO	Diagnóstico alterno no plausible (1)	Ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico (1)	Exclusión de otras infecciones (1)

Tabla 2. Realizada por Carchipulla Méndez JC. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7680037/>

9.1.2 DIFERENCIAS Y SIMILITUDES ENTRE EL MIS-C Y LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

DIFERENCIAS		
	SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS (MIS-C)	ENFERMEDAD DE KAWASAKI (EK)
EDAD	Niños entre 8 y 11 años (7).	Lactantes y niños; 76% < 5 años (7).
RELACION ENTRE SEXOS	Masculino/Femenino 1:1 a 1.2:1 (7).	Masculino/Femenino 1,5:1 a 1.7:1 (7).
RAZA Y ETNIAS	Ascendencia negra e hispana (7).	Ascendencia asiática (7).
SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES	Muy frecuentes (53 a 92%) (7).	Menos común (Aprox. 20%)
DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA Y SHOCK	Frecuentes, BPN alto (73%), niveles altos de troponina (50%), necesidad de apoyo vasoactivo (48%) (7).	Menos común, necesidad de apoyo vasoactivo en un 5% (7).
DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS	Es común la disfunción multiorgánica (7).	La disfunción multiorgánica no es común (7).
MARCADORES INFLAMATORIOS	PCR, ferritina. Procalcitonina (PCT) y Dímero D muy elevados, linfopenia y trombocitopenia (7).	PCR alta, Dímero D y trombocitosis, ferritina generalmente normal; la presencia de trombocitosis es rara (7).
TRATAMIENTO	Inmunoglobulina intravenosa (IgIV), corticoides, bloqueadores de IL-1, inhibidores de IL-6 (7).	IgIV, corticoides, bloqueadores IL-1 (7).
MORTALIDAD	Tasa de mortalidad entre 1.4 y 1.7% (7).	Baja tasa de mortalidad (0.01%) (7).
SIMILITUDES		
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FIEBRE RASH AFECTACIÓN DE LA MEMBRANA MUCOSA ERITEMA Y EDEMA DE MANOS Y PIES LINFADENOPATÍA CERVICAL SHOCK SÍNDROME DE ACTIVACIÓN MACROFÁGICA (MAS) ANEURISMA DE ARTERIA CORONARIA (CAA)	

Tabla 3. Realizada por Carchipulla Méndez JC. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8249705/>

9.1.3 DIAGRAMA PARA DIAGNÓSTICO PARA EL MIS-C (SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO ASOCIADO CON EL SARS-CoV-2 Y ÑA HIPERINFLAMACIÓN EN EL COVID-19 SEGÚN LA GUÍA CLÍNICA DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA

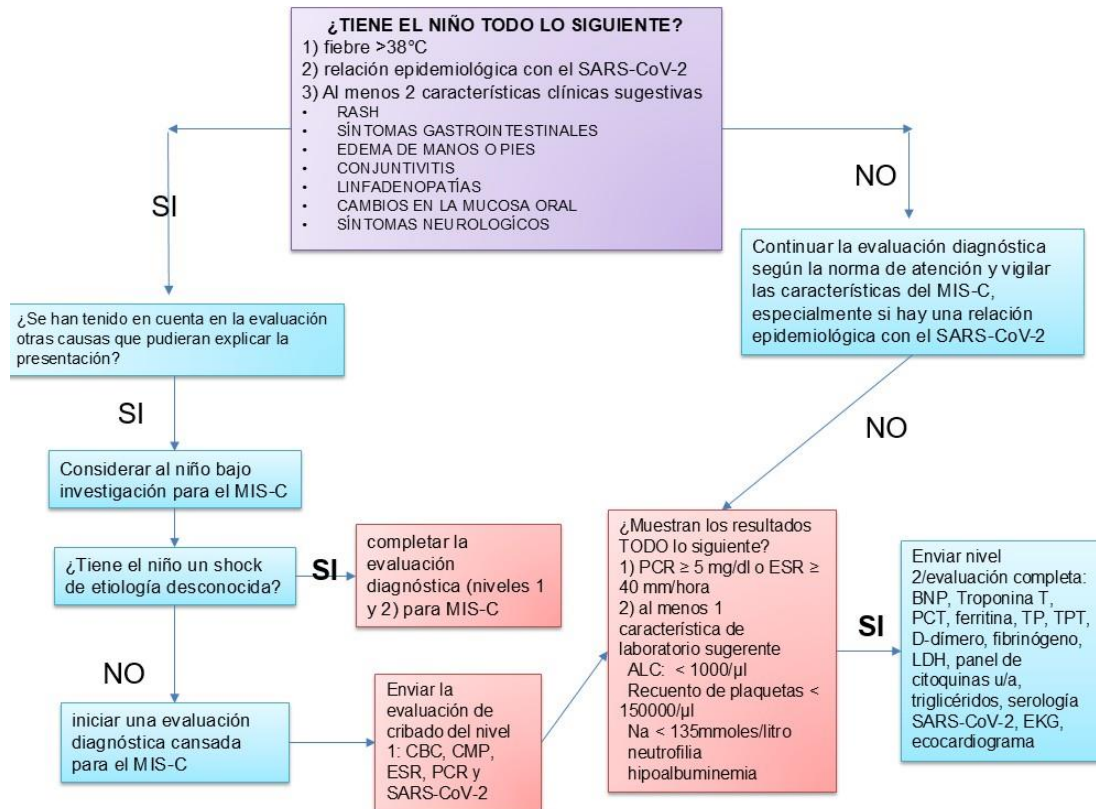


Figura 5. Realizada por Carchipulla Méndez JC.

Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/79/8/999.long>

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo **Janeth Carolina Carchipulla Méndez** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0706391927**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE UN SÍNDROME DE KAWASAKI YSU RELACIÓN CON EL SARS-CoV-2” 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, 24 de noviembre de 2021



Janeth Carolina Carchipulla Méndez
C.I. **0706391927**