



Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19, revisión de la presentación clínica y patogenia.

Isabel Carrasco Ronquillo ^{ID 1*}, Greta Muñoz López ^{ID 2}, Gabriela Carrasco Ronquillo ^{ID 3}

1. Hospital Pediátrico Baca Ortiz. Pediatra, Servicio de Infectología. Quito-Ecuador.
2. Hospital Pediátrico Baca Ortiz. Director Médico Asistencial. Quito-Ecuador.
3. Postgrado de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador.

Recibido: Noviembre 19, 2023.

Aceptado: Diciembre 12, 2023.

Publicado: Diciembre 28, 2023

Editor: Dr. Francisco Xavier Jijón Letort.


Membrete bibliográfico:

Carrasco I, Muñoz G, Carrasco G. Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19, revisión de la presentación clínica y patogenia. Revista Ecuatoriana de Pediatría 2023;24(3):245-259.

DOI: <https://doi.org/10.52011/226>

SOCIEDAD ECUATORIANA DE PEDIATRÍA

e-ISSN: 2737-6494

 Copyright 2023, Isabel Carrasco Ronquillo, Greta Muñoz López, Gabriela Carrasco Ronquillo. This article is distributed under the terms of the [Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), which permits non-commercial use and redistribution provided the source and the original author are cited.

Resumen

Introducción: El Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS) es un trastorno de hiperinflamación que ha emergido como una preocupación significativa durante la pandemia de la COVID-19. Este síndrome afecta también a la población pediátrica, y las notificaciones de casos de Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños (MIS-C) han aumentado en todo el mundo. Se observa una incidencia particularmente elevada en pacientes hispanos y afrodescendientes, alcanzando hasta un 23 % en Latinoamérica. Aunque no se ha establecido un vínculo directo entre MIS-C y el virus SARS-CoV-2, las investigaciones sugieren una conexión inmunológica tardía, mediada por un desequilibrio en la expresión de Th17/Threg, autoanticuerpos y complejos inmunes, especialmente en niños genéticamente susceptibles y/o con un medio endógeno alterado.

Métodos: En esta revisión teórica, se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica en las bases de datos MEDLINE, LILACS y Google Académico. Se recopilaron datos relevantes sobre los mecanismos patogénicos e inmunológicos que contribuyen al desarrollo del MIS-C, así como información sobre su presentación clínica y su relación con otros síndromes inflamatorios de la infancia.

Resultados: MIS-C afecta predominantemente el sistema digestivo, cardiovascular y/o neurológico, manifestándose con fiebre, marcadores inflamatorios significativamente elevados y síntomas de disfunción orgánica. Comparte similitudes con la Enfermedad de Kawasaki, el Síndrome de Choque Tóxico y el Síndrome de Activación de Macrófagos; las investigaciones han confirmado que MIS-C presenta perfiles inmunes y de laboratorio singulares, estableciéndolo como una entidad clínica distinta.

Conclusiones: Esta revisión destaca la importancia de reconocer el Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2. No se ha establecido completamente la conexión causal, los datos iniciales respaldan la existencia de MIS-C como una entidad clínica única. Comprender los mecanismos inmunológicos involucrados, así como las características clínicas distintivas, es esencial para la identificación temprana y el manejo adecuado de esta enfermedad en la población pediátrica.

Palabras claves: DeCS: COVID-19, niño, enfermedad inflamatoria multisistémica pediátrica, fisiopatología, signos y síntomas.

* Autor para correspondencia.

Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome associated with COVID-19, review of clinical presentation and pathogenesis.

Abstract

Introduction: Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS) is a hyperinflammation disorder that has emerged as a significant concern during the COVID-19 pandemic. This syndrome also affects the pediatric population, and there has been a surge in reported cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) globally, particularly among Hispanic, Afro-Caribbean, and/or Afro-descendant patients. The incidence in Latin America is notably high, up to 23%. While a direct link between MIS-C and SARS-CoV-2 has not been definitively established, publications examining serological and inflammatory responses have provided initial data supporting MIS-C as a novel entity resulting from a late immune alteration against SARS-CoV-2. This alteration is mediated by an imbalance in the expression of Th17/Threg, autoantibodies, and immune complexes, especially in genetically susceptible children and/or those with an altered endogenous milieu.

Methods: In this theoretical review, a comprehensive literature search was conducted in the MEDLINE, LILACS, and Google Scholar databases. Relevant data on the pathogenic and immunologic mechanisms contributing to the development of MIS-C and information on its clinical presentation and its relationship with other inflammatory syndromes of childhood were compiled.

Results: MIS-C predominantly affects the digestive, cardiovascular, and/or neurological systems, presenting with fever, highly elevated inflammatory markers, and symptoms of organ dysfunction. Despite sharing clinical similarities with other syndromes such as Kawasaki Disease, Toxic Shock Syndrome, and Macrophage Activation Syndrome, research has confirmed that MIS-C is a distinct disease with unique immune and laboratory profiles.

Conclusions: This theoretical review emphasizes the importance of recognizing and understanding Multisystem Inflammatory Syndrome in Children as a potential consequence of SARS-CoV-2 infection. While the causal connection is not fully established, initial data supports the existence of MIS-C as a distinct clinical entity. Understanding the immunologic mechanisms involved and the distinctive clinical features is crucial for early identification and appropriate management of this disease in the pediatric population.

Keywords:

MESH: COVID-19, child, pediatric multisystemic inflammatory disease, physiopathology, signs and symptoms.

Introducción

La pandemia de la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) ocasionada por el virus Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha tenido una rápida propagación mundial [1, 2]. Al 21 de junio de 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) señaló que la COVID-19 ha afectado alrededor de 178 millones de personas con una mortalidad de 3,8 millones; en Ecuador los casos ascienden a 446.441 [3]. Los estudios epidemiológicos iniciales señalaron que en niños la incidencia de la COVID-19 fue significativamente menor que la

reportada en adultos (2%) [4], manifestándose con casos asintomáticos o con síntomas leves [5]. Sin embargo en mayo de 2020 en Reino Unido se informó de casos de niños que requirieron ingreso a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) debido a un síndrome inflamatorio multisistémico desconocido [2, 5, 6]; los niños presentaron fiebre, inflamación mucocutánea, síntomas gastrointestinales y afectación cardíaca [7-8] con niveles altos de IL-6 [9], resultados RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa) negativos para SARS-CoV-2 pero anticuerpos positivos para el mismo [6], así como nexo epidemiológico para la COVID-19. Inicialmente en vista

de la afectación cardíaca de los pacientes y su estado hiperinflamatorio se confundió erróneamente a esta nueva entidad con el Síndrome de Choque Tóxico (SST), Síndrome de Activación de Macrófagos (SAM) y enfermedad de Kawasaki (EK) [10]. Posteriormente números crecientes de notificaciones de casos similares en América del Norte y Europa [6] llevó a un aviso de salud por parte del Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH), Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la OMS [11], dichas entidades denominaron a esta nueva manifestación clínica como Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico temporalmente asociado con SARS-CoV-2 (PIMS-TS) o Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños (MIS-C) [5,12].

A medida que la incidencia de la infección por SARS-CoV-2 aumenta se obtienen más datos de niños y adolescentes, como es el caso del informe conjunto de la Academia Estadounidense de Pediatría y la Asociación de Hospitales Infantiles que notificó al 15 de octubre de 2020 un incremento de casos de COVID-19 pediátricos en Estado Unidos (10.9 %) [4]. Al 2 de junio de 2021 la CDC reportó 4018 casos de MIS-C (36 muertes), el 63 % de los niños eran hispanos o negros [13]. Un estudio multinacional y multicéntrico de COVID-19 pediátrico en América Latina, al 11 de agosto de 2020 señaló una incidencia de 23% de niños latinos que desarrollaron MIS-C, más alta a la descrita en la literatura europea y norteamericana pero con características clínicas similares [14].

Al inicio de la pandemia se pensó que los niños estaban exentos en gran medida de la COVID-19 grave hasta la aparición de MIS-C [15]. Si bien la incidencia general de MIS-C es baja [12] dada su gravedad supone la necesidad urgente de dilucidar su fisiopatología y establecer criterios tanto clínicos como de laboratorio que concreten un diagnóstico certero temprano y permitan instaurar tratamientos óptimos [8,7] que son claves para contrarrestar la morbimortalidad de esta afección [16].

Dado a la creciente información que a diario aparece sobre la COVID-19 y MIS-C, se hace difícil el acceso a todas las actualizaciones disponibles [7-8,17]; por lo tanto contar con información confiable y concisa es primordial. En esta revisión teórica se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE, LILACS y Google Académico, analizamos críticamente y resumimos la evidencia actual para proporcionar información descriptiva sobre la heterogeneidad clínica de este síndrome emergente, destacando su relación con síndromes inflamatorios de la infancia ya conocidos; también discutiremos las diferentes hipótesis fisiopatológicas para MIS-C.

Materiales y métodos

Tipo de Estudio

Se realizó una revisión teórica mediante una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE, LILACS y Google Académico de estudios de COVID-19 y Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico desde el 1 de febrero de 2020 hasta el 31 de mayo de 2021 utilizando los términos: "pediatric multisystem inflammatory disease", "child", "COVID-19", "SARS-CoV-2", "PIMS-TS", "MIS-C". Se incluyó artículos originales y de revisión tanto en idioma inglés como español; para su inclusión se evaluó las investigaciones que solventan los propósitos de esta revisión, la relevancia científica, la calidad de metodología y fecha de publicación.

Definición de caso

Para que se pueda establecer el diagnóstico de cualquier enfermedad se necesita una definición clara de la misma [18]. El RCPCH fue el primer organismo que publicó una definición de caso, seguido de la CDC y la OMS [2,11]; los criterios diagnósticos planteados fueron desarrollados en base a los casos iniciales descritos, reflejando las características clínicas y de laboratorio [19]. En la (Tabla 1) se comparan las definiciones de caso de cada agencia de salud, la principal diferencia entre ellas es, si se precisa

Tabla 1. Definición de caso [20, 21, 22].

	RCPCH [22]	CDC [21]	OMS [20]
Terminología	PIMS-TS	MIS-C	Trastorno inflamatorio multisistémico en niños y Adolescentes
Edad	Niños (edad no especificada)	Individuo menor de 21 años	Niños y adolescentes de 0 a 19 años
Hallazgos clínicos	*Fiebre persistente *Evidencia de disfunción de uno o varios órganos (shock, trastornos cardíacos, respiratorios, renales, gastrointestinales o neurológicos) con características adicionales.	*Fiebre > 38.0 °C durante ≥ 24 horas, o informe de fiebre subjetiva que dura ≥ 24 horas *Evidencia de enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización, con afectación de órganos multisistémicos (> 2) (cardíacos, renales, respiratorios, hematológicos, gastrointestinales, dermatológicos o neurológicos).	*Fiebre > 3 días *2 de los siguientes: a) Exantema o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies). b) Hipotensión o shock. c) Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos de ECO o troponina elevada/NT-proBNP), d) Evidencia de coagulopatía (por PT, PTT o dímero D elevados). e) Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).
Marcadores de inflamación	Neutrofilia, PCR elevada y linfopenia.	Nivel elevado de PCR, VSG, fibrinógeno, PCT, dímero D, ferritina, LDH, IL-6, neutrófilos elevados; linfocitos reducidos y albúmina baja.	Elevación: VSG, PCR o PCT.
Criterios de inclusión	Niños que cumplen los criterios totales o parciales de EK.	*Individuos con los criterios totales o parciales para la EK, pero se deben informar si cumplen con la definición de caso de MIS-C. *Cualquier muerte pediátrica con evidencia de infección por SARS-CoV-2.	Niños con características de EK típica o atípica o SST.
Criterios de exclusión	Cualquier otra causa microbiana, incluida la sepsis bacteriana, estafilocócica o SST estreptocócico, infecciones asociadas con miocarditis como enterovirus.	Sin diagnósticos plausibles alternativos.	Ninguna otra causa microbiana obvia de inflamación, incluida la sepsis bacteriana, los SST estafilocócico o estreptocócico.
Evidencia de infección por SARS-CoV-2	RT-PCR para SARS-CoV-2 puede ser positiva o negativa.	*Positivo para infección actual o reciente por SARS-CoV-2 por RT-PCR, serología o prueba de antígeno o *Exposición a la COVID-19 dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas.	*Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, prueba de antígeno o serología positiva) o *Probable contacto con pacientes con COVID-19.

NT-proBNP: *propéptido natriurético cerebral N-terminal*, **TP:** *tiempo de protrombina*, **TTP:** *tiempo de tromboplastina parcial*, **PCR:** *proteína C reactiva*, **VSG:** *velocidad de sedimentación globular*, **LDH=** *lactato deshidrogenasa*, **IL:** *interleucinas*, **PCT:** *procalcitonina*, **RT-PCR:** *Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa*.

Fuente: Elaborado por los autores

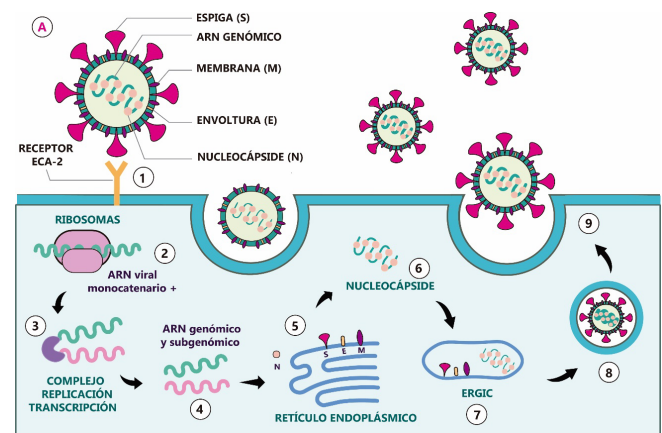
evidencia o una alta probabilidad de infección por SARS-CoV-2, las definiciones de la CDC y la OMS requieren positividad para la infección actual o reciente y/o exposición a la COVID-19 [11] mientras la RCPCH no necesita tal evidencia ya que su definición "temporalmente asociado con el SARS-CoV2" supone que el riesgo de exposición al virus durante una pandemia es alta, por ende, puede incluirse cualquier caso que cumpla con los otros criterios [18]. Conjuntamente las agencias tienen discrepancias menores en la interpretación de los niveles de respuesta inflamatoria requeridos [11,18]. En esta revisión utilizaremos el término MIS-C.

Características del sars-cov-2

SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario positivo con envoltura [11, 19]. Posee cuatro proteínas estructurales (Figura 1): a) La proteína espiga (S) es el punto de anclaje a la célula huésped; b) La proteína de la nucleocápside (N) empaqueta el ARN viral en una ribonucleocápside helicoidal [23]; c) La proteína de membrana (M) influye en la formación de la envoltura; d) La proteína de envoltura (E) interviene en la producción y maduración del virus [24].

El SARS-CoV-2 infecta las células hospedadoras a través de la unión de la proteína S con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) en la superficie celular [25-26]. ECA-2 se expresa en las células epiteliales alveolares tipo 2, ciliadas y caliciformes de las vías respiratorias, en las células epiteliales estratificadas del esófago, colangiocitos, enterocitos del íleon y colon, células endoteliales vasculares y miocárdicas, células del túbulo proximal del riñón y células uroteliales de la vejiga [24,26,27]. El SARS-CoV-2 ingresa y libera su genoma en el citoplasma celular, este es traducido por los ribosomas, posteriormente se forma el complejo de replicación y transcripción viral [23]. El ARN subgenómico se traducen en proteínas estructurales y accesorias [28], el ARN genómico constituye la nucleocápside al unirse a la proteína N mientras las proteínas S, M y E entran al

retículo endoplásmico [23]. En el compartimiento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi, la nucleocápside y las proteínas estructurales ensamblan al virión y brotan en forma de pequeñas vesículas hacia la membrana celular donde se liberan a través de exocitosis a la región extracelular [24]; Los viriones liberados infectan nuevas células generando progresión de la infección [23] (Figura 1).



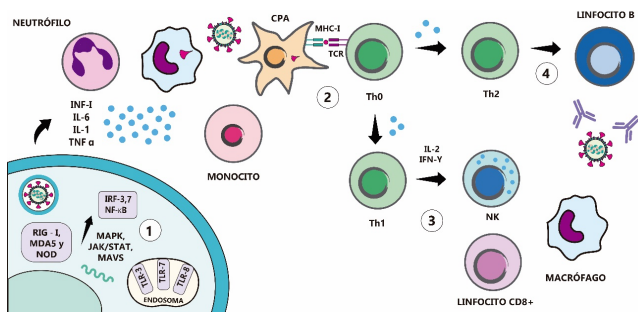
Fuente: Elaborado por los autores

FIGURA 1. Ciclo replicativo: (A) Estructura del SARS-CoV-2. (1) Fusión y entrada del virus a la célula huésped. (2) Liberación del material genético viral en el citoplasma y traducción en los ribosomas. (3) Proteólisis y replicación viral. (4) Transcripción y codificación de proteínas estructurales/accesorias. (5) Las proteínas S, M, E son transferidas al retículo endoplásmico. (6) La proteína N se une al ARN genómico. (7) Ensamblaje del nuevo virión. (8) Virión maduro. (9) Liberación del nuevo virus.

Respuesta inmune contra el SARS-CoV-2

Una vez que el SARS-CoV-2 penetra en la célula huésped, los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) del virus (ARN viral, mensajero y dominios) son reconocidos por las células huésped e inmunes (macrófagos, células dendríticas) a través de sus distintos receptores de reconocimiento de patrones (PRR) (TLR, RIG-I, MDA5 y NLR) [29] (Figura 2). Se activan vías de señalización intracelular y factores de

transcripción (NF κ B, IRF3-7, MAPK, JAK/STAT) [26], con la producción subsecuente de interferón (INF) de tipo I y otras citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α) que ejercen una función antiviral [30-31]; inducen cambios en la microcirculación local y facilitan la salida de monocitos, neutrófilos, células asesinas naturales (NK) y linfocitos [32]. La activación eficaz de estos mecanismos inmunitarios innatos favorecen la contención y eliminación de la infección [26, 30-31]. En las fases posteriores de la infección las células presentadoras de antígenos (CPA) mediante el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) presentan los epítomos virales a los linfocitos T cooperadores (Th) [32]; al igual que el SARS-CoV y el MERS-CoV, se presume que el procesamiento de antígenos del SARS-CoV-2 se realiza principalmente a través del MHC-I [26, 30]. El microambiente de citoquinas generadas anteriormente induce la diferenciación de los linfocitos Th (Th1-Th2), los mismos que se activan y producen diferentes patrones de citocinas; Th1 genera IL-2 e interferón gamma (IFN- γ) que estimulan a los linfocitos citotóxicos (CD8 $^{+}$) y NK que destruyen directamente a las células infectadas [32]. Por otra parte los linfocitos Th2 estimulando a los linfocitos B (LB) que producen anticuerpos neutralizantes específicos [29], esencialmente contra las glicoproteínas S y N, logrando el aclaramiento del virus [31].



Fuente: Elaborado por los autores

FIGURA 2. Respuesta Inmune: (1) Reconocimiento de PAMPs por los PRR y activación de vías de señalización intracelular para la producción de citocinas proinflamatorias. (2) Reclutamiento celular,

presentación antigénica y polarización de linfocitos cooperadores vírgenes (Th0). (3) Activación NK, linfocitos citotóxicos y fagocitos (4) Generación anticuerpos neutralizantes para el aclaramiento del virus.

Mecanismos de Escape del Virus

SARS-CoV-2 contrarresta la respuesta inmunitaria mediante moléculas inductoras de inflamación: PAMPs y DAMPs (patrones moleculares asociados a daños) [31]. Alteran la expresión de los receptores tipo Toll (TLR3,7) y/o los receptores de ARN citosólicos (RIG-I, MDA5) evitando así su detección; igualmente inhibe la activación de las proteínas de señalización antivirales mitocondriales (MAVS) y contrarrestan la señalización de los factores de transcripción (IRF3, NF- κ B), que impide o disminuye la producción de INF [26]. Todos estos mecanismos dan como resultado una inmunidad innata alterada que facilita la replicación. Asimismo, SARS-CoV-2 provoca agotamiento de las células T y sobre activación del inflamoma [30].

Respuesta Inmune en Niños

La diferencia en la gravedad de la COVID-19 entre adultos y niños es multifactorial [10]. La mayoría de los niños han desarrollado cuadros clínicos asintomáticos o con síntomas leves [11] que pueden deberse: a) Niveles más altos de anticuerpos neutralizantes cruzados contra la proteína S de los Coronavirus (exposición previa a CoV endémicos HCoV-NL63 y HCoV-OC43) [33]; b) expresión reducida del receptor de entrada viral ACE-2 [8]; c) Mayor respuesta regulatoria de los linfocitos T (sistema inmune inmaduro); d) Menor producción de citocinas inflamatorias (IL-6 y TNF- α) [33-34].

HIPOTESIS FISIOPATOLÓGICA DE MIS-C

SARS-COV-2 y MIS-C

La mayoría de las notificaciones de MIS-C se dieron entre 3 y 6 semanas después del pico de contagios de la COVID-19 en la población afectada [11,35] y se

destaca el hecho de que muchos niños tienen resultados serológicos positivos pero RT-PCR negativos para SARS-CoV-2 [10,11,25-26]. Aunque todavía no se ha establecido un vínculo directo entre MIS-C y SARS-CoV-2 [9] los hallazgos expuestos respaldan la hipótesis de que MIS-C no está mediado directamente por la invasión viral sino que se desarrolla debido a la respuesta inmune tardía alterada contra el SARS-CoV-2 [5,11,36,37].

Características Demográficas

En varias publicaciones se evidenció una tasa más alta de MIS-C en los niños afrodescendientes e hispanos [7,12,16]. Conjuntamente se resalta el hecho que en países asiáticos existe escasez de informes de MIS-C [5, 35]. Se ha descrito que los niños afrodescendientes tienen una maduración más temprana de ECA-2 y que las etnias mencionadas sufren una deficiencia relativa de vitamina D (esencial para la modulación inmunológica) [2]. Basándose en los datos demográficos y las diferencias encontradas en la distribución racial se sospecha de un efecto social o predisposición genética en donde los niños afrodescendientes y latinos parecen tener un riesgo mayor para desarrollar MIS-C [2,10,12, 25].

Mecanismos Inmunológicos

Aparentemente MIS-C se desencadena en niños genéticamente susceptibles (variante de HLA, Fcγ, TLR7) [4,38] y/o con un medio endógeno alterado (desequilibrio de homeostasis de vitaminas y microbiota) que podría comprometer la respuesta de las células T reguladoras (Treg) [31]. Normalmente los niños infectados por SARS-CoV-2 en la fase de convalecencia se recuperan gracias a una inmunidad adaptativa eficiente (Th1, Th2) [31]. Sin embargo, en los pacientes que desarrollan MIS-C, inicialmente los PAMPs del SARS-CoV-2 son presentados con una señal alterada, produciendo niveles altos de IL-6 y TGF-β que son mediadores de Th17 (principales inductoras de enfermedad autoinmune) y Th1, con una menor expresión de moléculas de señalización de Treg (FoxP3) y otros mediadores inmunitarios supresores [4,31]. La

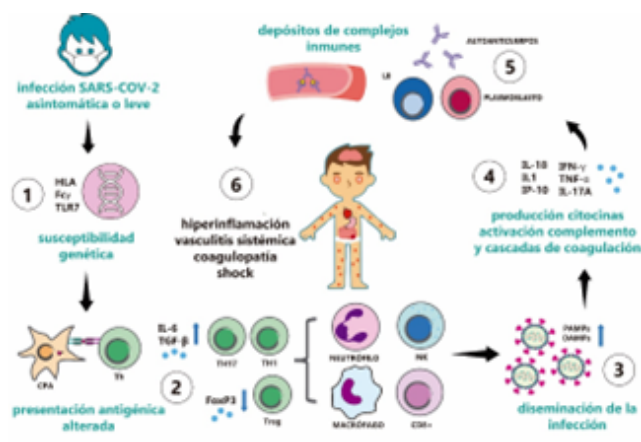
mayor polarización de Th17 no controla eficazmente la infección viral (incrementa la liberación sistémica de PAMPs y DAMPs) [37] y junto a una actividad T reguladora deficiente se promueve la inflamación, induciendo la activación y reclutamiento de macrófagos, neutrófilos, linfocitos NK y CD8+, además de generar niveles elevados de IFN-γ, TNF-α, IL-17A, IL-18, IL1 e IP-10 [18,31] (Figura 3).

Mientras tanto los LB son activados y se diferencian en plasmoblastos y células plasmáticas productoras de anticuerpos [37]; no obstante el perfil inmune de pacientes con MIS-C exhibe una disminución de las células T auxiliares foliculares importantes para una respuesta óptima de los LB [8]; se ha identificado datos de una expresión anormal de anticuerpos neutralizantes en MIS-C, con presencia de autoanticuerpos contra proteínas específicas de células endoteliales, miocárdicas e inmunes (linfocitos) [4,5,18]; esta teoría de autoanticuerpos también está afianzada por la eficacia de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de MIS-C [8]. Igualmente la rápida resolución de la inflamación en MIS-C señala que, si la autoinmunidad impulsa esta patología, es transitoria y quizás mediada por poblaciones de células inmunes de corta duración como los plasmoblastos [15,38].

Por otra parte los anticuerpos anormales generados puede desencadenar la formación y el depósito de complejos inmunes (CI) en los tejidos [26], se ha encontrado CI en el endotelio de un paciente adulto con SARS-CoV-2 y pese a la detección negativa de CI en suero de pacientes con MIS-C [19] no se desecha su posible papel junto a la activación de neutrófilos en la vasculitis coronaria de MIS-C [15]. Un informe de caso reveló la presencia viral en el miocardio de una presentación fatal de MIS-C por insuficiencia cardíaca, lo que sugiere daño mediado por virus de "segundo golpe" en los tejidos [18,26], asimismo se han observado partículas virales dentro del endotelio de pacientes pediátricos con sabañones por SARS-CoV-2 [19]. Sin embargo, el hallazgo en

resonancias magnéticas cardíacas de pacientes con MIS-C de edema miocárdico difuso (infiltración macrófagos y neutrófilo) con ausencia de fibrosis o necrosis focal apunta a un mecanismo inmunomediado y descarta la posibilidad de una miocarditis viral en donde existe una degeneración de las células miocárdicas [2,17]; esto sumado a la respuesta favorable de MIS-C a las terapias inmunomoduladoras y antiinflamatorias excluyen la hipótesis de daño mediado por replicación viral [26].

A medida que la inmunidad humoral se genera también se activa el complemento y las cascadas de coagulación que sumado al desequilibrio de las células Th17/Treg crean la respuesta hiperinflamatoria característica de MIS-C: vasculitis sistémica, coagulopatía y shock [8,29,37].



Fuente: Elaborado por los autores

FIGURA 3. Inmunopatogénesis de MIS-C. (1) Antecedente de infección por SARS-COV-2 en niños con predisposición genética. (2) Presentación del antígeno viral con una señal alterada generando desequilibrio en la expresión de linfocitos Th17/Treg y activación de macrófagos, neutrófilos, NK y CD8+. (3) Propagación sistémica de la infección. (4) Elevación citocinas proinflamatorias, activación del complemento y cascadas de coagulación. (5) Linfocitos B, plasmoblastos y células plasmáticas expresan anticuerpos anormales con formación de complejos

inmunes [6]. Generación de estado hiperinflamatorio caracterizado por vasculitis sistémica, coagulopatía y shock.

MIS-C Y SU RELACIÓN CON SÍNDROMES CONOCIDOS

Existe una superposición significativa en la presentación clínica de MIS-C y otros síndromes hiperinflamatorios en niños ya que, a pesar de las diferentes etiologías, la activación y la desregulación de las vías inflamatorias comunes dan como resultado una enfermedad clínica semejante [6].

Síndrome de Choque Tóxico

La relación inicialmente contemplada entre MIS-C y el SST parece remota debido a la negatividad de los hemocultivos de la mayoría de los casos de MIS-C [11]; las diferencias en el agente infeccioso que desencadena la hiperinflamación es un elemento básico de discordancia [4]. Actualmente no hay evidencia de que las toxinas estafilocócicas o estreptocócicas estén implicadas en la etiología de MIS-C [11].

Tormenta de Citocinas

Una de las hipótesis planteadas para MIS-C fue la tormenta de citocinas, causada por la habilidad del SARS-COV-2 para bloquear la respuesta del INF tipo I y III [9]. Algunas características en MIS-C fueron similares a las descritas en casos graves de COVID-19 en adultos como la linfopenia profunda y niveles elevados de IL-6, IL-10 y IL2 [39], sin embargo, los niños con MIS-C no muestran evidencia de viremia [12] y sus perfiles de citocinas (IL-6 más bajos e IL-10, IL-2 más altos) son muy diferentes a los observados en adultos (IL-7 e IL-8 elevados) [8,39]. Por otra parte, los niños que desarrollan MIS-C presentan niveles de IL-10 y FNT- α más elevados que los niños afectados por la COVID-19 grave [4]. Es así que la tormenta de citocinas no explica los tiempos de presentación de MIS-C ni su inmunopatogénesis [18].

Mejora Dependiente de Anticuerpos (ADE)

Otra teoría sugerida en MIS-C es un proceso posinfeccioso causado por anticuerpos IgG no neutralizantes [2,18,9]. ADE se origina cuando los anticuerpos producidos contra un serotipo de virus interactúan con un segundo serotipo (reactividad cruzada) sin neutralizarlo por completo, facilitando la replicación viral [33]. El receptor Fc γ en monocitos, macrófagos y granulocitos se ha implicado como el receptor principal al que se unen los complejos virus - anticuerpo IgG subneutralizantes. En las infecciones por CoV se ha propuesto que la posible unión IgG anti-S a Fc γ R permite que los viriones fusionados puedan invadir e infectar las células inmunes [26,31], evitando así respuestas antivirales tempranas robustas [26]. No obstante, esta presunción de ADE aún no está clara debido a la ausencia de informes sobre el empeoramiento de los pacientes con COVID-19 que recibieron plasma convaleciente [2].

Síndrome de Activación Macrofágica

En el ámbito pediátrico es importante establecer si MIS-C es realmente una entidad nueva o si el SARS-CoV-2 es otro desencadenante de SAM [40]. SAM es una variante de linfocitosis hemofagocítica secundaria [41] que se encuentra ligado a afecciones autoinmunes, infecciosas y neoplasias [42]; se caracteriza por fiebre, hemofagocitosis, hepatoesplenomegalia, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, citopenias y coagulopatía; la disfunción cardíaca y neurológica puede manifestarse durante su cuadro clínico [43]. El SAM exhibe una hiperfunción prolongada de las células NK y CD8+, estas producen niveles elevados de IFN- γ , responsable de la activación de macrófagos [44]; el incremento de IFN- γ circulante es un sello distintivo de los síndromes hemofagocíticos [19]. En MIS-C se evidencia citopenias, niveles altos de IFN- γ , IL-18, sIL2R e IP-10,[19] elevación de dímero D, triglicéridos y ferritina, características que hacen sospechar de una posible relación con SAM [39,45-46]. Sin embargo, la mayoría

de los casos de MIS-C no cumplen con todos los criterios diagnósticos de SAM y en comparación con cohortes históricas de SAM, el aumento de IL-18, INF- γ , sIL2R y ferritina fue menos prominente en MIS-C [4,39]. Las diferencias en el grado de hiperferritinemia y los perfiles de citocinas distintos apuntan que la patogénesis que conducen a MIS-C difieren de las que conducen a MAS [39].

Enfermedad de Kawasaki

Debido a que MIS-C presenta características compatibles con EK atípico [40] y que el coronavirus humano New Haven se ha correlaciona con la EK en países occidentales [31], se ha abierto el debate si MIS-C y EK son la misma entidad [5]. EK es una vasculitis febril hiperinflamatoria [37] prevalente en niños de ascendencia asiática [31] cuya etiología aún es desconocida [17], sus criterios diagnósticos incluyen: fiebre, erupciones cutáneas, inyección conjuntival bilateral, cambios en la mucosa oral, edema periférico y linfadenopatía cervical [45]. Durante la pandemia se ha podido identificar varias diferencias entre EK y MIS-C: a) MIS-C afecta a niños mayores con una edad promedio de 7 años en comparación con los niños con EK, donde la media de edad es de 3 años [40]. b) MIS-C genera más afectaciones de tipo gastrointestinal, neurológicos y presencia de erupción [19]; con mayor compromiso miocárdico [5,9, 40]. c) En MIS-C los niños presentan linfopenia [47] a diferencia de los niños con EK que presentan leucocitosis con neutrofilia [40]. d) En EK las plaquetas oscilan entre 500.000 y >1 millón/mm³, mientras que en MIS-C permanece dentro de los límites normales o bajan [4] y se asocian a signos de coagulopatía (dímeros D aumentado) [47]. e) Los marcadores inflamatorios están aumentados en ambas condiciones, pero los pacientes con MIS-C presentan una inflamación más sistémica con PCR, IL-6 y ferritina drásticamente aumentados [4,5, 19, 47]. f) En EK el 7% de los pacientes se complican con síndrome de choque por EK (SSEK), cifra que se contrarresta con el 50% de pacientes con MIS-C que presentan shock [5]. g) En

perfiles inmunológicos se evidencia que EK presenta niveles más elevados de IL-17 y disminución de los niveles adenosina desaminasa (ADA), el factor de células madre (SCF) y TWEAK (un regulador negativo del IFN- γ y la respuesta inmune de tipo Th1) [8,31]; en el SSEK los niveles de IL-6 e IL-10 son más altos mientras que en MIS-C son más elevados los niveles de IL-10 y TNF- α . De tal forma MIS-C y EK parecen tener vías similares de activación inmunitaria, pero vías reguladoras diferentes [31].

Presentación clínica

MIS-C tienen un amplio espectro de manifestaciones [15], afecta predominantemente los sistemas de órganos cardiovasculares, gastrointestinales y/o neurológicos y solo ocasionalmente el sistema respiratorio [5-6]. Por lo general se desarrolla en niños previamente sanos [25], sin comorbilidades [6,2,7]. La mediana de edad de los pacientes en varios estudios ha oscilado entre 7 y 10 años (rango entre 3 meses a 20 años) [17,31,6]. El sexo masculino tienen un ligero predominio (53-60%) [5,35] aunque la evidencia señala que no existe una preponderancia significativa [17]. Un factor de riesgo vinculado a MIS-C es la obesidad pues se presente en el 30 a 50% de los pacientes, el tejido graso se asocia a citocinas proinflamatorias elevadas y una mayor expresión de ECA-2 [7]. MIS-C se presenta generalmente con fiebre alta, disfunción orgánica y marcadores de inflamación muy elevados [8,7,17], con propensión a coagulopatía y shock [6,17,31,48].

Fiebre: es una característica universal en pacientes con MIS-C (100%), la mayoría de los niños presentan fiebre persistente mayor a 4 días [15] con temperaturas que varían entre 38 y 40 °C [2,17].

Síntomas gastrointestinales: La afectación gastrointestinal fue alta (80%) en todos los grupos etarios estudiados [15] e incluyen dolor abdominal, diarrea no sanguinolenta y vómitos [4], todos estos síntomas ocurrieron en la fase inicial de la enfermedad [2,6]. La descripción del dolor abdominal aún no está especificado, se ha expuesto casos en los que el grado

de dolor es tan severo [2] que los pacientes han sido sometidos a laparotomía exploradora por posible abdomen agudo (apendicitis) [7,17]. Los hallazgos más comunes en estudios de imagen incluyeron ascitis, inflamación intestinal/colónica y adenopatía mesentérica [7]. Se ha expuesto pocos casos de pacientes con derrame peritoneal [2] y un caso de pancreatitis secundaria a SARS-CoV-2 [7].

Características mucocutáneas: Se han notificado erupciones de diversa descripción [6] más frecuentemente en niños menores de cinco años (70%) [15]. Las manifestaciones más comunes fueron exantema maculopapular, conjuntivitis y queilitis [2]; también se ha reportado edema de manos y pies [10].

Manifestaciones neurológicas: Generalmente son leves y reversibles, están presentes en frecuencias variables, tanto en la fase temprana como tardía de MIS-C [15]. Incluyen signos de alteración del sistema nervioso central como: cefalea, trastorno del sensorio, disartria, disfagia, meningismo y ataxia cerebelosa [17]. Además también fueron evidentes manifestaciones del sistema nervioso periférico con debilidad muscular proximal global y reflejos reducidos [4].

Afectación cardiovascular: Complicación más destacadas en pacientes con MIS-C (50-80% de los casos) [17] e incluyen insuficiencia circulatoria grave y afectación miocárdica [5-6]. La disfunción cardíaca es el sello distintivo de MIS-C, incluye dilatación de arterias coronarias y/o aneurismas, miocarditis, disfunción ventricular izquierda (disminución de la FEVI < 55%), derrame pericárdico y shock [2,10,12]. También se han descrito pericarditis e insuficiencia valvular transitoria [2,12,17]. La miocarditis vinculada a MIS-C figura ser menos grave en comparación con otras miocarditis infantiles y tiene una mejor respuesta al tratamiento [15]. Los biomarcadores cardíacos, incluidos los niveles de NT-pro-BNP y troponina, son extremadamente altos [47], pueden ser un indicador clínico útil de recuperación [17]. Las anomalías electrocardiográficas incluyen intervalo PR y QTc prolongados, latidos auriculares o ventriculares prematuros [4], cambios en

el segmento ST y onda T [17]. En cuanto al pronóstico la lesión miocárdica es más leve que en el adulto y más de la mitad de los niños recuperan su fracción de eyección del ventrículo izquierdo antes del alta [15].

Inestabilidad hemodinámica: Está presente en el 60-80% de los pacientes [17], la mayoría de los niños desarrollaron choque refractario a la reanimación con volumen, que requiere el apoyo de vasopresores (70%) [2]. El choque vasopléjico caliente es un elemento común en MIS-C [7].

Características de laboratorio: Los hallazgos más comunes son: a) Recuentos anormales de células sanguíneas: linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia y recuentos bajos de glóbulos rojos [5,10,12,15]. Otras anomalías hematológicas notificadas incluyen dímero D elevado y fibrinógeno bajo [2,4]; b) Elevación de marcadores de inflamación: PCR [5,10], VSG, ferritina, PCT (sin infección bacteriana asociada) [10,12, 15]; c) Niveles elevados de citocinas inflamatorias: IL-6, TNF- α , IL10, IL-1 β [4,10]; d) Marcadores elevados de daño cardíaco [5, 15], pruebas de función hepática anormales, hipertrigliceridemia e hiponatremia [15,17] con elevación de LDH [10].

Conclusiones

Debido a la falta de una definición de caso precisa y una prueba diagnóstica certera sigue siendo un desafío reconocer esta enfermedad; actualmente MIS-C dispone de tres denominaciones principales, circunstancia que puede crear sesgos de selección en investigaciones, así como cobertura bibliográfica incompleta que posibilita confusiones en su comprensión. Es imperativo para la práctica clínica unificar las terminologías y los criterios de definición de MIS-C.

MIS-C es un trastorno hiperinflamatorio desencadenado 3 a 6 semanas después de la infección por SARS-Cov-2, los hallazgos indican que por sí misma la invasión viral no es la causante de este síndrome, más bien esta desencadenado por una respuesta inmune tardía alterada contra el virus mediada por un

desequilibrio en la expresión de Th17/Threg, autoanticuerpos y CI.

MIS-C expresa un fenotipo similar a SST, MAS, EK y SSEK, sin embargo, posee manifestaciones clínicas, perfiles inmunes y de laboratorio singulares; se presenta con mayor frecuencia en niños mayores, afrodescendientes e hispanos, sin comorbilidades; con predominio de síntomas gastrointestinales, afectación miocárdica y progresión a choque, asociado a leucopenia, trombocitopenia y elevación en grados variables de PCR, IL-6, IL10, FNT- α , ferritina y dímero D, útiles para su diagnóstico diferencial.

El análisis de las publicaciones que evalúan las respuestas serológicas e inflamatorias han expuesto datos iniciales que respaldan la condición MIS-C como una entidad nueva y diferente de otros síndromes hiperinflamatorios de la infancia y del estado hiperinflamatorio del adulto. No obstante dilucidar los mecanismos inmunes moleculares de MIS-C permitirá el desarrollo de estrategias preventivas y la protocolización de su tratamiento. Se precisan investigaciones futuras que aborden los aspectos biológicos y determinantes sociales que afectan de forma excesiva a algunos grupos poblacionales con el fin de reducir la carga de la enfermedad.

Abreviaturas

MIS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico.
MIS-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico pediátrico.
EK: Enfermedad de Kawasaki.
PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos.
PRR: receptores de reconocimiento de patrones.
SAM: Síndrome de Activación de Macrófagos.
SST: Síndrome de Choque Tóxico.

Información suplementaria

No se declara materiales suplementarios.

Agradecimientos

No declarados.

Contribuciones de los autores

Isabel Carrasco, Gabriela Carrasco : Conceptualización, análisis crítico, argumentación, revisión bibliográfica, elaboración y redacción del artículo.
Greta Muñoz: Asesoría científica, análisis crítico, supervisión y correcciones editoriales.
Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiamiento

Los autores del presente artículo financiaron los gastos de esta investigación.

Disponibilidad de datos y materiales

Los datos fueron recolectados de los archivos médicos, no están disponibles públicamente debido a la confidencialidad del paciente, pero están disponibles a través del autor de correspondencia bajo una solicitud académica claramente justificada.

Declaraciones**Aprobación de comité de ética y consentimiento para participar**

No requerida para revisiones narrativas.

Consentimiento de publicación

No requerido cuando no se publican imágenes, radiografías y estudios específicos de pacientes.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Información de los autores

No declarada.

Referencias

- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):141-154. doi: [10.1038/s41579-020-00459-7](https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7). Epub 2020 Oct 6. Erratum in: *Nat Rev Microbiol*. 2022 May;20(5):315. PMID: 33024307; PMCID: PMC7537588.
- Lawrensia S, Henrina J, Wijaya E, Suciadi LP, Saboe A, Cool CJ. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: a New Challenge amid the Pandemic. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(11):2077-2085. doi: [10.1007/s42399-020-00602-8](https://doi.org/10.1007/s42399-020-00602-8). Epub 2020 Oct 22. PMID: 33106783; PMCID: PMC7578591.
- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard Overview. 2021. <https://covid19.who.int/>
- Esposito S, Principi N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Paediatr Drugs*. 2021 Mar;23(2):119-129. doi: [10.1007/s40272-020-00435-x](https://doi.org/10.1007/s40272-020-00435-x). Epub 2021 Jan 22. PMID: 33479801; PMCID: PMC7819738.
- Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021 Jul;180(7):2019-2034. doi: [10.1007/s00431-021-03993-5](https://doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5). Epub 2021 Feb 18. PMID: 33599835; PMCID: PMC7890544. <https://doi.org/10.1111/dmcr.12555> PMid:25088717
- Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2021 Jun;38:51-57. doi: [10.1016/j.prrv.2020.08.001](https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001). Epub 2020 Aug 11. PMID: 32891582; PMCID: PMC7417920.
- Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, Acosta S, Naqvi R, Burmeister-Morton F, Burmeister F, Tarrila A, Petershack M, Evans M, Hoang A, Rajasekaran K, Ahuja S, Moreira A. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EclinicalMedicine*. 2020 Sep;26:100527. doi: [10.1016/j.eclinm.2020.100527](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527). Epub 2020 Sep 4. PMID: 32923992; PMCID: PMC7473262.
- Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, Tan Z, Zicari S, Ruggiero A, Pascucci GR, Santilli V, Campbell T, Bryce-son Y, Eriksson D, Wang J, Marchesi A, Lakshmikanth T, Campana A, Villani A, Rossi P; CACTUS Study Team; Landegren N, Palma P, Brodin P. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020 Nov 12;183(4):968-981.e7. doi: [10.1016/j.cell.2020.09.016](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.016). Epub 2020 Sep 6. PMID: 32966765; PMCID: PMC7474869.
- Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020 Aug;20(8):453-454. doi: [10.1038/s41577-020-0367-5](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0367-5). PMID: 32546853; PMCID: PMC7296515.
- Schvartz A, Belot A, Kone-Paut I. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome and Rheumatic Diseases During SARS-CoV-2 Pandemic. *Front Pediatr*. 2020 Dec 4;8:605807. doi: [10.3389/fped.2020.605807](https://doi.org/10.3389/fped.2020.605807). PMID: 33344389; PMCID: PMC7746854.
- Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, Klein JD, Bhutta ZA. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov;20(11):e276-e288. doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4). Epub 2020 Aug 17. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2022 Oct;22(10):e279. PMID: 32818434; PMCID: PMC7431129.
- Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, Shi Y, Chen Y, Liu E. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr*. 2021 Jan;10(1):121-135. doi: [10.21037/tp-20-188](https://doi.org/10.21037/tp-20-188). PMID: 33633944; PMCID: PMC7882293.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States . 2021.<https://www.cdc.gov/mis-c/cases/index.html>.
14. Antúñez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Urbe AF, Arteaga-Menchaca E, Lavariega-Saráchaga M, Salcedo-Lozada P, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Jan;40(1):e1-e6. doi: [10.1097/INF.0000000000002949](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002949). PMID: 33055501.
15. Malviya A, Mishra A. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome: An Emerging Disease with Prominent Cardiovascular Involvement-A Scoping Review. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(1):48-59. doi: [10.1007/s42399-020-00650-0](https://doi.org/10.1007/s42399-020-00650-0). Epub 2021 Jan 7. PMID: 33437929; PMCID: PMC7790313.
16. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Overcoming COVID-19 Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020 Jul 23;383(4):334-346. doi: [10.1056/NEJMoa2021680](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680). Epub 2020 Jun 29. PMID: 32598831; PMCID: PMC7346765.
17. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021 Jan;41(1):19-32. doi: [10.1007/s00296-020-04749-4](https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4). Epub 2020 Nov 21. PMID: 33219837; PMCID: PMC7680080.
18. Evans C, Davies P. SARS-CoV-2 paediatric inflammatory syndrome. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2021 Mar;31(3):110-115. doi: [10.1016/j.paed.2020.12.003](https://doi.org/10.1016/j.paed.2020.12.003). Epub 2020 Dec 26. PMID: 33391390; PMCID: PMC7762804.
19. Esteve-Sole A, Anton J, Pino-Ramirez RM, Sanchez-Manubens J, Fumadó V, Fortuny C, et al. Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease. *J Clin Invest*. 2021 Mar 15;131(6):e144554. doi: [10.1172/JCI144554](https://doi.org/10.1172/JCI144554). PMID: 33497356; PMCID: PMC7954607.
20. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Scientific brief 15 May 2020. [who.int/publications/](https://www.who.int/publications/)
21. Centers for Disease Control and Prevention. Reporting Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). 2020 <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/index.html>
22. Royal college of Paediatrics and Child Health. Guidance - Paediatric Multisystem Inflammatory syndrome Temporally Associated with COVID-19. 2020<https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-with-covid-19>
23. Arya R, Kumari S, Pandey B, Mistry H, Bihani SC, Das A, Prashar V, Gupta GD, Panicker L, Kumar M. Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *J Mol Biol*. 2021 Jan 22;433(2):166725. doi: [10.1016/j.jmb.2020.11.024](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.11.024). Epub 2020 Nov 24. PMID: 33245961; PMCID: PMC7685130.
24. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul-Aug;14(4):407-412. doi: [10.1016/j.dsx.2020.04.020](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020). Epub 2020 Apr 18. PMID: 32335367; PMCID: PMC7165108.
25. Rathore V, Galhotra A, Pal R, Sahu KK. COVID-19 Pandemic and Children: A Review. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(7):574-585. doi: [10.5863/1551-6776-25.7.574](https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.7.574). PMID: 33041712; PMCID: PMC7541032.
26. Felsenstein S, Hedrich CM. SARS-CoV-2 infections in children and young people. *Clin Immunol*. 2020 Nov;220:108588. doi: [10.1016/j.clim.2020.108588](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108588). Epub 2020 Sep 6. PMID: 32905851; PMCID: PMC7474910.
27. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020 Dec;96(1142):753-758. doi: [10.1136/postgradmedj-2020-138234](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234). Epub 2020 Jun 20. PMID: 32563999; PMCID: PMC10016932.
28. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):155-170. doi: [10.1038/s41579-020-00468-6](https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6). Epub 2020 Oct 28. PMID: 33116300; PMCID: PMC7592455.
29. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol*. 2020 Nov;85:104502. doi: [10.1016/j.meegid.2020.104502](https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502). Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798769; PMCID: PMC7425554.
30. Wang X, Gui J. Cell-mediated immunity to SARS-CoV-2. *Pediatr Investig*. 2020 Dec 28;4(4):281-291. doi: [10.1002/ped4.12228](https://doi.org/10.1002/ped4.12228). PMID: 33376956; PMCID: PMC7768298.
31. Chen MR, Kuo HC, Lee YJ, Chi H, Li SC, Lee HC, Yang KD. Phenotype, Susceptibility, Autoimmunity, and Immunotherapy Between Kawasaki Disease and Coronavirus Disease-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Front Immunol*. 2021 Feb 26;12:632890. doi: [10.3389/fimmu.2021.632890](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.632890). Erratum in: *Front Immunol*. 2021 Aug 05;12:722582. PMID: 33732254; PMCID: PMC7959769.
32. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al.; Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020 Jun 16;52(6):910-941. doi:

- [10.1016/j.immuni.2020.05.002](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002). Epub 2020 May 6. PMID: 32505227; PMCID: PMC7200337.
33. Wong LSY, Loo EXL, Kang AYH, Lau HX, Tambyah PA, Tham EH. Age-Related Differences in Immunological Responses to SARS-CoV-2. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Nov-Dec;8(10):3251-3258. doi: [10.1016/j.jaip.2020.08.026](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.026). Epub 2020 Aug 27. PMID: 32861856; PMCID: PMC7450283.
34. Williams PCM, Howard-Jones AR, Hsu P, Palasanthiran P, Gray PE, McMullan BJ, Britton PN, Bartlett AW. SARS-CoV-2 in children: spectrum of disease, transmission and immunopathological underpinnings. *Pathology*. 2020 Dec;52(7):801-808. doi: [10.1016/j.pathol.2020.08.001](https://doi.org/10.1016/j.pathol.2020.08.001). Epub 2020 Aug 19. PMID: 32888706; PMCID: PMC7437539.
35. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, Leung JW, Belay ED. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2020 Nov;226:45-54.e1. doi: [10.1016/j.jpeds.2020.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.003). Epub 2020 Aug 5. PMID: 32768466; PMCID: PMC7403869.
36. Feng Z, Bao Y, Yang Y, Zheng Y, Shen K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *Pediatr Investig*. 2020 Dec 28;4(4):257-262. doi: [10.1002/ped4.12225](https://doi.org/10.1002/ped4.12225). PMID: 33376953; PMCID: PMC7768297.
37. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020 Jul 1;7(7):69. doi: [10.3390/children7070069](https://doi.org/10.3390/children7070069). PMID: 32630212; PMCID: PMC7401880.
38. Ramaswamy A, Brodsky NN, Sumida TS, Comi M, Asashima H, Hoehn KB, et al. Immune dysregulation and autoreactivity correlate with disease severity in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunity*. 2021 May 11;54(5):1083-1095.e7. doi: [10.1016/j.immuni.2021.04.003](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.04.003). Epub 2021 Apr 13. PMID: 33891889; PMCID: PMC8043654.
39. Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, Friedman KG, Lo J, Roberts JE, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest*. 2020 Nov 2;130(11):5942-5950. doi: [10.1172/JCI141113](https://doi.org/10.1172/JCI141113). PMID: 32701511; PMCID: PMC7598077.
40. Loomba RS, Villarreal EG, Flores S. COVID-19 and Hyperinflammatory Syndrome in Children: Kawasaki Disease with Macrophage Activation Syndrome in Disguise? *Cureus*. 2020 Aug 1;12(8):e9515. doi: [10.7759/cureus.9515](https://doi.org/10.7759/cureus.9515). PMID: 32884871; PMCID: PMC7462650.
41. Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs*. 2020 Feb;22(1):29-44. doi: [10.1007/s40272-019-00367-1](https://doi.org/10.1007/s40272-019-00367-1). PMID: 31732958; PMCID: PMC7334831.
42. Icenogle T. COVID-19: Infection or Autoimmunity. *Front Immunol*. 2020 Sep 11;11:2055. doi: [10.3389/fimmu.2020.02055](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02055). PMID: 33042116; PMCID: PMC7518086.
43. McGonagle D, Ramanan AV, Bridgewood C. Immune cartography of macrophage activation syndrome in the COVID-19 era. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Mar;17(3):145-157. doi: [10.1038/s41584-020-00571-1](https://doi.org/10.1038/s41584-020-00571-1). Epub 2021 Feb 5. PMID: 33547426; PMCID: PMC7863615.
44. Cuadros EN, Galindo Zavala R, Rego GD-C, Cuadros N, Zavala G, Rego D-C et al. Síndrome de activación macrofágica. *Protoc diagn ter pediatr* 2020; 2: 89-100. ISSN: 2171-8172.
45. Hobbs CV, Khaitan A, Kirmse BM, Borkowsky W. COVID-19 in Children: A Review and Parallels to Other Hyperinflammatory Syndromes. *Front Pediatr*. 2020 Nov 24;8:593455. doi: [10.3389/fped.2020.593455](https://doi.org/10.3389/fped.2020.593455). PMID: 33330288; PMCID: PMC7732413.
46. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, Schaefer BA, Ambrusko SJ, Pastore JV, Turkovich SJ, Gomez-Duarte OG, Hicar MD. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020 May 23:101232. doi: [10.1016/j.ppedcard.2020.101232](https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2020.101232). Epub ahead of print. PMID: 32837142; PMCID: PMC7244417.
47. Henderson LA, Yeung RSM. MIS-C: early lessons from immune profiling. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Feb;17(2):75-76. doi: [10.1038/s41584-020-00566-y](https://doi.org/10.1038/s41584-020-00566-y). PMID: 33349661; PMCID: PMC7750910.
48. Mardi P, Esmaeili M, Iravani P, Abdar ME, Pourrostami K, Qorbani M. Características de los niños con signos similares a la enfermedad de Kawasaki en la pandemia de COVID-19: una revisión sistemática. *Pediatra frontal*. 18 de marzo de 2021; 9: 625377. doi: [10.3389/fped.2021.625377](https://doi.org/10.3389/fped.2021.625377). PMID: 33816398; PMCID: PMC8012548.

DOI: Digital Object Identifier. PMID: PubMed Identifier. SU: Short URL.

Nota del Editor

La Revista Ecuatoriana de Pediatría permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.