



Caracterización del Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y enfermedad de Kawasaki asociados con COVID-19

Characterization of multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease associated with COVID-19

Caracterização da síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e doença de Kawasaki associada à COVID-19

Edwin Santo ^I

edwinsanto@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2723-9850>

Doris Medina ^{II}

dorismedina@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-3192-5084>

Correspondencia: edwinsanto@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 23 de abril de 2022 * **Aceptado:** 12 de mayo de 2022 * **Publicado:** 20 de junio de 2022

- I. Interno Rotativo de Medicina Hospital General Latacunga, Ecuador.
- II. Medicina Interna, Hospital General Latacunga, Ecuador.

Resumen

A inicios de la pandemia se creía que el COVID-19 afectaba preferentemente adultos y tenía una alta mortalidad en estos, no obstante en abril de 2020 se detectaron casos similares a la enfermedad de Kawasaki definido como MIS-C por su relación con la nueva enfermedad, desde entonces se ha estudiado tanto la enfermedad de Kawasaki y el MIS-C; encontrando muchas similitudes y muy pocas diferencias algunas de las cuales se centran en la edad de los pacientes a los que afectan, es así que la enfermedad de Kawasaki afecta principalmente a lactantes asiáticos mientras que el MIS-C edades comprendidas entre 5-14 años de edad y no distingue de etnia o raza; además se identificaron ciertas particularidades en el cuadro clínico, y su aparición durante y después de presentar la enfermedad por SARS-COV-2 como en el caso del MIS-C.

Palabras Clave: Kawasaki; MIS-C; COVID -19.

Abstract

At the beginning of the pandemic, it was believed that COVID-19 preferably affected adults and had a high mortality in them, however, in April 2020, cases similar to Kawasaki disease, defined as MIS-C, were detected due to its relationship with the new disease. Since then, both Kawasaki disease and MIS-C have been studied; finding many similarities and very few differences, some of which focus on the age of the patients they affect, so that Kawasaki disease mainly affects Asian infants while MIS-C ages between 5-14 years of age and does not distinguish between ethnicity or race; In addition, certain particularities were identified in the clinical picture, and their appearance during and after presenting the disease by SARS-COV-2, as in the case of MIS-C.

Keywords: Kawasaki; MIS-C; covid-19.

Resumo

No início da pandemia, acreditava-se que a COVID-19 afetava preferencialmente adultos e apresentava alta mortalidade neles, porém, em abril de 2020, foram detectados casos semelhantes à doença de Kawasaki, definida como MIS-C, devido à sua relação com a nova doença. Desde então, tanto a doença de Kawasaki quanto a MIS-C foram estudadas; encontrando muitas semelhanças e muito poucas diferenças, algumas das quais se concentram na idade dos pacientes que afetam, de modo que a doença de Kawasaki afeta principalmente bebês asiáticos, enquanto o MIS-C tem idade entre 5 e 14 anos e não faz distinção entre etnia ou raça ; Além disso, algumas

particularidades foram identificadas no quadro clínico, e seu aparecimento durante e após a apresentação da doença pelo SARS-COV-2, como no caso do MIC-S.

Palavras-chave: Kawasaki; MIS-C; covid-19.

Introducción

En Diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan se reportaron los primeros casos de la enfermedad producida por el SARS-COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) denominada COVID-19, a partir de esta fecha se extendió por todo el mundo y se declaró como pandemia por la OMS (Organización Mundial de la Salud) el 11 de Marzo del 2020, los riesgos de padecer cuadros graves y de fallecer son más graves en personas de edad avanzada y en aquellas que tienen enfermedades no transmisibles como, hipertensión arterial, cardiopatía, neumopatías crónicas y cáncer, sin embargo hasta ese entonces la incidencia en la edad pediátrica era muy baja reportándose a nivel mundial 1-5% del total de casos. En la mayoría de los casos que se presentaron en la población pediátrica tuvieron síntomas leves.^{(1) (3) (5)}

La sociedad científica se puso alerta el 26 de abril del 2020 en Reino Unido y a principios de mayo en EE. UU por la aparición en aumento de casos de síndrome inflamatorio severo cuyas características eran similares a la enfermedad de Kawasaki, en niños previamente sanos con manifestaciones clínicas de COVID-19 en días previos y/o prueba rápida IgG, con síntomas respiratorios leves o sin sintomatología. Esta fue definida por la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) el 14 de mayo del 2020 como Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica pediátrica o síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) que comparten características con la enfermedad de Kawasaki, shock tóxico y síndrome de activación de macrófagos, se determinaron criterios de sospecha pero que no necesitan los criterios rigurosos y típicos utilizados para la enfermedad de Kawasaki Clásica (EKC). Sin embargo, cabe resaltar que el primer caso de enfermedad de Kawasaki típico asociado a COVID-19 se reporto por primera vez el 07 de abril de 2020 en un lactante de 6 meses con evolución favorable con el tratamiento convencional, a raíz de este caso hubo una serie de publicaciones al respecto.^{(1) (3) (5) (6) (7) (13)}

En este síndrome por su peculiaridad se ha planteado la teoría de que resulta por la activación anormal del sistema inmune en un contexto genético de predisposición y activada por la peculiar biología del SARS-COV-2.^{(2) (3) (4) (14)}

La enfermedad de Kawasaki asociada con el COVID-19 se ha presentado con expresiones clínicas, incompletas, atípicas, y síndrome de shock por Kawasaki. Antiguamente ya se describían la relación de algunos coronavirus con la enfermedad de Kawasaki sin embargo su relación con el SARS-COV-2 es prácticamente nueva y novedosa ya que para que sea una EK (Enfermedad de Kawasaki) clásica debe presentar una clínica que incluye fiebre persistente al menos 5 días de evolución, linfadenopatía cervical unilaterales, inyección conjuntival, erupción cutánea, lengua de fresa, alteración en la mucosa oral, edema en extremidades, y complicaciones como formación de aneurismas en arterias coronarias; se piensa que los mismos se desarrollan 2-4 semanas después del COVID-19 agudo. ^{(12) (15)}

El MIS-C presenta una clínica muy similar a esta enfermedad incluyendo *insuficiencia multiorgánica, trombosis, eventos isquémicos, la dilatación de las arterias coronarias son leves y transitorias (estos eventos aumentan la mortalidad)*, pero no suele ser la presentación clásica de la EK y también suelen diferenciarse en parámetros de laboratorio. Así mismo el MIS-C suele presentarse en pacientes entre edades de 5-14 años mientras que en Kawasaki es más frecuente en lactantes asiáticos, por lo tanto la relación del COVID-19 con Kawasaki – como el síndrome inflamatorio multisistémico en niños aún no se conoce bien sin embargo con esta investigación se tratara de entender mas aspectos claves de estas entidades, ya que el conocimiento previo puede ayudar a la comunidad médica con un número creciente de casos a prepararse para identificar y tratar rápidamente a estos pacientes cuando se presentan en el área de emergencias de nuestras unidades de salud. ^{(5) (11)}

Desde hace más de cuatro décadas ha existido investigaciones con el fin de determinar la etiología de la enfermedad de Kawasaki sin embargo fue la pandemia quien ha dado un indicio del posible desencadenante de esta enfermedad. ^{(2) (3) (14)}

Metodología

El presente trabajo se trata de una revisión sistemática de la literatura actual existente de publicaciones en revistas médicas científicas recopilando información de bases de datos como: Cochrane Library, Medline, Intra Med, PubMed, The Cochranre, SciELO, OMS y otras revistas que contengan evidencia científica actualizada y de calidad a partir de la aparición del nuevo coronavirus, en los idiomas español e inglés. De la misma manera, se incluyeron datos bibliográficos y citas de artículos científicos disponibles en la biblioteca virtual de la Universidad

Técnica de Ambato. Se tuvieron en cuenta todos los artículos que incluyan el MIS-C y Kawasaki asociado a COVID-19. Se consultaron 111 artículos con las palabras claves: Kawasaki, COVID-19 y MIS-C, se descartaron aquellos que no se encontraban dentro de los últimos cinco años, se usaron para la presente investigación 28 bibliografías.

Resultados

Enfermedad de kawasaki

Definicion

Es una vasculitis aguda autolimitada que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre. Es la causa más común de enfermedad cardiaca adquirida en niños en países desarrollados y la segunda causa de vasculitis en la infancia, después de la púrpura de Schönlein-Henoch. Aunque el proceso inflamatorio se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes, hasta un 25% de los pacientes no tratados presentan afectación de las arterias coronarias que se reduce a menos de 5% en los niños tratados con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) a altas dosis, por un mecanismo aún desconocido ⁽²⁴⁾.

Recientemente en la pandemia por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) se han reportado brotes de casos con enfermedad de Kawasaki y otros cuantos con síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C). Es así que se han reportado casos como el que se dio en un bebé de 10 meses de edad ingresado y diagnosticado con la enfermedad de Kawasaki clásica, que también dio positivo a infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) y que tuvo buena respuesta al tratamiento con inmunoglobulina endovenosa y dosis altas de ácido acetilsalicílico. A partir de mayo del 2020 aparecen los primeros casos de Kawasaki asociados al SARS-COV2; el primero de junio del 2020 el primer caso posterior a COVID – 19 se reportó en Latinoamérica (Perú). ^{(1) (19)}

Epidemiologia

Es más prevalente en países asiáticos, especialmente en Japón, donde la incidencia ha ido en aumento hasta situarse en 330/100 000 niños menores de 5 años; en EE. UU. la incidencia se sitúa en torno a 25/100 000 niños menores de 5 años y en Europa entre 5,4 y 15/100 000 menores de 5

años. En España se desconoce la incidencia general pero recientemente se ha descrito una incidencia en Cataluña de 8/100 000 niños menores de 5 años.

Se da en un 80% en menores de 5 años y 50% en menores de dos años. La incidencia anual de la enfermedad de Kawasaki es muy alta en Japón, llegando hasta 300 por 100 000 niños menores de 4 años, en comparación con 25 por 100 000 niños menores de 5 años en América del Norte. A nivel mundial hay más de cuatro millones de casos confirmados de SARS-COV-2, de estos el 49% corresponde al continente americano, superando ya los casos registrados en Europa. En América Latina y el Caribe se han registrado más de 300 mil casos de COVID-19 y es Brasil el país más afectado por esta pandemia en la región, seguido de Perú, Ecuador, México y Chile, cuando la mayoría de estos países se encontraban cursando el pico de contagios de la curva epidémica. ⁽¹⁷⁾

(19) (23) (24)

Etiología

A pesar de varias décadas de investigación sigue siendo desconocida, pero se ha postulado un origen infeccioso (viral) en niños con predisposición genética, por lo que con el brote del SARS-COV-2 los casos han ido en aumento. Durante la pandemia en la ciudad de Nueva York se reportaron aproximadamente 15 niños hospitalizados con síntomas compatibles con un síndrome inflamatorio multisistémico que a su vez podría estar relacionado con COVID-19, dichos pacientes experimentaron fiebre persistente y características de la enfermedad de Kawasaki o características del síndrome de choque tóxico. Sin embargo, se conoce que los neutrófilos provocan una arteritis y posteriormente necrosis, esto se manifiesta en casos graves produciéndose daño en el tejido conectivo y a una vasodilatación de las arterias. Se han emitido algunas teorías para explicar esta situación, una de ellas es que el desarrollo inmune humoral y celular en niños no está completamente desarrollado, este puede ser uno de los mecanismos que conducen a la ausencia de inmunidad severa. Otras hipótesis están en relación a la inmadurez de los receptores ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) en niños y finalmente la exposición recurrente a virus como el virus sincitial respiratorio, que puede inducir más niveles de inmunoglobulinas contra la nueva infección por virus en comparación con adultos. ^{(2) (17) (19) (23)}

Patogenia y fisiopatología

Se sospecha que un agente infeccioso puede ser el desencadenante de la enfermedad, pero aún no ha sido identificado el agente causal. El 85% de los casos sucede en menores de 5 años, con máxima incidencia entre los 18 y 24 meses de vida. La EK es menos frecuente en menores de 3 meses o mayores de 5 años, siendo en ambos grupos mayor el riesgo de desarrollo de aneurismas de arterias coronarias. Una de las teorías actualmente más aceptadas habla de que la enfermedad puede ser causada por un agente infeccioso que sería inhalado y luego infectaría a las células epiteliales bronquiales ciliadas de tamaño mediano. Paralelamente, la alta incidencia en las comunidades asiáticas y el mayor riesgo entre hermanos de los casos, sugieren que los factores genéticos del huésped son importantes en la patogénesis de la enfermedad. Se han publicado algunos estudios de asociación de genoma completo por sus siglas en inglés (GWAS) en EK y se han identificado varios loci biológicamente implicados en la inflamación, la respuesta inmunitaria y el estado cardiovascular. Así, una hipótesis razonablemente abierta, es que la EK está causada por un agente infeccioso aún por identificar dentro de los cuales se mencionaría al COVID-19, que produce enfermedad solo en individuos genéticamente predispuestos, particularmente asiáticos. Su rareza en los primeros meses de vida y en adultos sugiere un agente al que estos últimos son inmunes y del cual los lactantes muy pequeños están protegidos por anticuerpos maternos pasivos. ^{(24) (25)}

Se ha cuestionado que la enfermedad sea autoinmune ya que la enfermedad es autolimitada y con baja tasa de recurrencia, y las enfermedades autoinmunes, usualmente cursan con recaídas y cronicidad. En la actualidad aún se mantiene esta hipótesis vigente ya que se ha encontrado la presencia de anticuerpos anticélula endotelial en las serologías, del mismo modo que se presenta en todas las vasculitis autoinmunes sin embargo, aún se desconoce si son los anticuerpos los promotores del proceso inflamatorio o si son una respuesta secundaria al daño endotelial. Por lo tanto, se sigue cuestionando si su origen es autoinmune o inflamatorio. Como predisposición genética se ha descrito que el gen ITPKC (inositol 1,4,5 trifosfato 3-quinasa C) presenta un polimorfismo de un solo nucleótido, cuyo efecto secundario es contribuir a la hiperreactividad inmune por medio de la activación de las células T. Por consiguiente, los portadores de mutación se asocian a mayor riesgo de susceptibilidad de presentar afectación coronaria y resistencia a tratamiento con inmunoglobulina intravenosa ^{(24) (25)}

Otra hipótesis que se ha estudiado es la asociación entre la enfermedad de Kawasaki y la vacuna Bacille Calmette-Guérin (BCG) ya que, se ha visto inflamación en la zona de aplicación de la

vacuna, entre los primeros signos de la enfermedad. Sin embargo, no presenta una disminución en la incidencia de la enfermedad en aquellos países donde se suspendió la vacuna de BCG. También se ha asociado la presencia de anticuerpos IgA en biopsias bronquiales de pacientes que han cursado con enfermedad de Kawasaki, con una posible entrada del agente patógeno por la vía aérea superior. Sin embargo, esta hipótesis se cuestiona ya que no se ha evidenciado que exista transmisión de persona a persona. En biopsias de niños que han presentado dicha enfermedad, se documenta que en la fase aguda el miocardio cursa con inflamación por infiltración de macrófagos y neutrófilos en la vasa vasorum que genera necrosis en los vasos de mediano calibre como respuesta inmune innata. En la fase subaguda se presenta una respuesta inmune adquirida con predominio de infiltración de células T citotóxicas CD8+, células plasmáticas y macrófagos, que conlleva a una fibrosis difusa secundaria a isquemia microvascular crónica o una inflamación persistente que se evidencia en la fase convaleciente. Tanto en la estenosis de la arteria coronaria como en los síndromes coronarios agudos se ha documentado que es secundaria una obstrucción luminal progresiva por los miofibroblastos luminales, los cuales presentan una transición del tejido endotelial o epitelial al mesenquimal, siendo los responsables de dichas complicaciones. ^{(24) (25)}

Signos y síntomas

Los signos y síntomas que presenta esta enfermedad suelen caracterizarse por la presencia de fiebre por más de cinco días, conjuntivitis no supurativa bilateral, eritema (en palmas y plantas), los labios se agrietan aparece eritema en mucosas orales y faríngeas, edema en las extremidades, exantema y adenopatía cervical; conjuntivitis bulbar sin exudado que no avanza hasta el limbo. A demás se pueden presentar cambios en las extremidades como edema y descamación, exantema trocular polimorfo. Los niños con esta patología, y que posiblemente estén relacionados con la infección por SARS-CoV-2, pueden tener algunas o a su vez todas las características de la enfermedad de Kawasaki. Los pacientes pediátricos pueden presentar manifestaciones relacionadas a Enfermedad de Kawasaki atípica, por lo que se debe conocer estas características que se presentan asociadas a COVID-19 para la realización de un diagnóstico temprano. ^{(2) (19)}

Diagnostico

Criterios clínicos

Para el diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki "clásica" se considerará a pacientes que presentan fiebre durante 5 días junto con al menos 4 de 5 criterios clínicos en ausencia de un diagnóstico alternativo (ver Tabla 1). La complicación cardíaca más importante es el desarrollo de lesiones coronarias, las cuales se presentan en 15 a 25% de los casos no tratados de la enfermedad, estos pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar isquemia miocárdica. La EK se diagnostica además de los criterios clínicos con datos adicionales de laboratorio (ver Tabla 2) y los hallazgos del ecocardiograma, que debe enfocarse en anomalías de las arterias coronarias por la presencia de ectasia o aneurismas, disfunción valvular y de la función miocárdica, así como compromiso pericárdico con la presencia de derrame; cuando aparece afectación coronaria, generalmente ocurre después de la presentación inicial. ^{(5) (2) (17) (18)}

Es de gran importancia diagnosticar complicaciones de alta mortalidad por lo que se debe investigar en busca de miocarditis con un examen de troponina, NT-pro BNP, ECG, una biometría hemática para recuento glóbulos blancos, ferritina, fibrinógeno, albuminemia, amilasa y lipasa elevados (no frecuente), dímero D, fibrinógeno, triglicéridos, serologías virales. Así como pruebas de SARS-COV-2, como PCR-RT COVID-19, IGM/IGG COVID-19. Con el fin de identificar insuficiencia renal se realizan pruebas cuantitativas de creatinina, urea y proteinuria. Los pacientes mas graves suelen tener marcadores inflamatorios elevados. ^{(5) (2) (17) (19)}

También puede haber complicaciones cardíacas como lesiones coronarias (aneurisma de la arteria coronaria), las cuales se presentan en 15 a 25% de los casos no tratados de la enfermedad. En consecuencia, a los niños con Enfermedad de Kawasaki se les debe realizar las respectivas pruebas diagnósticas para determinar si este se encuentra infectado por SARS CoV 2 y que sea atendido oportunamente y puesto en cuarentena si el caso lo amerita ^{(2) (17) (19)}.

Tabla N.-1. CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Fiebre >5 días y al menos 4 de los siguientes criterios:

1.-Inyección conjuntival bilateral

2.-Alteraciones de las mucosas labiales o faríngeas. Enantema, lengua aframbuesada y/o labios fisurados

3.-Cambios periféricos de las extremidades, que incluyen, edema, eritema y/o descamación (puede ocurrir más tarde)

4.-Rash o exantema polimorfo

5.-Linfadenopatía cervical de más de 1,5 cm

Antonio Banfi, P. (2001). Enfermedad de Kawasaki. Revista Chilena de Pediatría, 72(6), 487–495. ⁽²⁴⁾

El término Kawasaki atípico debería reservarse para aquellos pacientes, que presentan manifestaciones asociadas que generalmente no se observan en la Enfermedad de Kawasaki, como fallo renal, hiperpermeabilidad vascular, síndrome de activación macrofágica. ^{(5) (2) (17) (19) (24)}

Exámenes de laboratorio

Tabla N.-2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS Y OTROS HALLAZGOS CLÍNICOS QUE AYUDAN AL DIAGNÓSTICO

ANALÍTICA:
• Leucocitosis >15 000 con desviación a la izquierda
• Anemia normocítica normocrómica
• Trombocitosis >450 000
• PCR >40 mg/dl
• VSG >40 mm/h
• Elevación ALT, AST, GGT y ferritina
• Albúmina <3 g/dl
Sedimento urinario con piuria estéril (>10 leucocitos/campo con urocultivo negativo)
Faringotest negativo
Exploración oftalmológica con signos de uveítis anterior
Ecografía abdominal con hidrops de vesícula biliar
ECOCARDIOGRAFÍA:
• Miocarditis
• Insuficiencia mitral
• Alteraciones del ritmo cardíaco

- **Aneurismas**

- **Vasculitis coronaria**

CLÍNICA ACOMPAÑANTE

- **Artralgias/artritis reactiva**

- **Meningitis aséptica**

- **Irritabilidad**

- **Exantema de inicio a nivel perineal**

- **Uveítis anterior**

- **Meatitis y disuria**

- **Hidrops de vesícula biliar/colestasis**

- **Ictericia/hepatitis**

Antonio Banfi, P. (2001). Enfermedad de Kawasaki. Revista Chilena de Pediatría, 72(6), 487–495. ⁽²⁴⁾

Exámenes de imagen

- Radiografía de tórax: para evaluar índice cardiorácico y patología cardiopulmonar
- Ecografía abdominal: por presencia de hidrops vascular, adenopatía, inflamación apendicular, o a su vez liquido libre
- Electrocardiograma

Tratamiento

El tratamiento con dosis de inmunoglobulina (gamaglobulina endovenosa 2gr/kg/dosis), más ácido acetilsalicílico (de 80 a 100 mg/kg/día) por cuatro o seis semanas es de gran importancia especialmente dentro de los primeros siete días. La inmunoglobulina resulta ser eficaz para evitar que se disparen las citoquinas, macrófagos.

Corticoesteroides: estos pueden ser administrados conjuntamente con las inmunoglobulinas intravenosas; en el caso de complicaciones se usa metilprednisolona 1-2 mg día cada 8-12 horas. ^{(5) (2)}

Tocilizumab: 12mg/kg endovenoso en pacientes menos de 30 kg y 8 mg/kg en mayores de 30 kg. La IL1 (interleucina 1) es importante en el tratamiento, aunque no se la puede encontrar disponible en todos los centros hospitalarios.

Infliximab: de 5-6 mg/kg endovenoso, este requiere monitoreo estricto y no se debe administrar en pacientes con arritmias severas.

Al no existir tratamiento estricto para el covid-19 se debe dar tratamiento dirigido a la inflamación de la enfermedad de Kawasaki. ⁽⁵⁾⁽²⁾

Complicaciones

Existe un porcentaje del 15 al 25% de pacientes que desarrollan aneurismas coronarios al no ser tratados con IGIV13 (inmunoglobulina intravenosa 13). Una de las complicaciones que se puede producir por un mal tratamiento es la formación de trombosis e infarto de miocardio, por el contrario, al utilizar este tratamiento en los pacientes se evidencia una disminución de daños en las arterias coronarias en un 2 y 4%. ⁽²⁾

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños

Definición

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C) es una enfermedad poco común que se presenta en los niños después de haber tenido COVID-19. Este síndrome puede ocasionar la inflamación de diferentes órganos como el corazón, los pulmones, los riñones, el cerebro, la piel, los ojos y los órganos digestivos. El síndrome se registró por primera vez en la primavera de 2020. Los niños que presentan MIS-C estuvieron expuestos a la COVID-19 unas semanas antes de mostrar signos del síndrome MIS-C y pueden no haber tenido ningún síntoma de la COVID-19, además los síntomas de MIS-C son muy diversos ya que también podrían estar relacionados con otras enfermedades. A pesar de que los niños y los adolescentes de todas las edades pueden padecer el síndrome MIS-C, la edad promedio en la que se presenta es a los 8 años. ⁽²⁶⁾

Aunque el riesgo de presentar cuadros graves de COVID-19 y fallecer es mayor en personas adultas con enfermedades no transmisibles, también los cuadros graves se presentan en niños es así que se realizó un estudio que incluyó 345 niños con COVID-

19 confirmada en el laboratorio y de los que se disponía de información completa sobre enfermedades subyacentes; el 23% de la muestra presentaba una enfermedad subyacente, las más frecuentes neumopatías crónicas (asma), enfermedades cardiovasculares e inmunodepresión. Sin embargo durante la pandemia en Europa (Francia, Italia, Reino Unido) y Norteamérica se describieron grupos de niños y adolescentes que fueron ingresados en unidad de cuidados

intensivos (UCI) por presentar sintomatología severa; esta sintomatología a la vez se solapa con la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de shock tóxico y el síndrome de liberación de citocinas con la peculiaridad que esta sintomatología clínica se asocia a evidencias de laboratorio que justifica pensar en infección presente o pasada por SARS CoV 2. Este síndrome descrito se denominó como de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID 19 (SIMS C), por un cuadro inflamatorio sistémico de características similares a enfermedad de Kawasaki y síndrome de shock toxico. Por lo tanto, este síndrome se relaciona con infección activa o reciente por SARS-COV-2; La mayoría de pacientes suelen presentar IgG positiva y aumento de biomarcadores de inflamación, sugiriendo desregulación inmunitaria más que efecto patogénico directo por el virus ⁽³⁾

(4) (20)

El caso de este síndrome se define como:

Niños y adolescentes con fiebre desde hace tres días o más y dos de los siguientes criterios: ⁽³⁾

1. Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies);
2. Hipotensión o choque;
3. Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-pro BNP);
4. Pruebas de coagulopatía (a partir del TP, el TTPa o de valores elevados de dímeros D);
5. Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).

Además:

- Valores elevados de marcadores de inflamación (VSG, proteína C reactiva o procalcitonina).
- Ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.

Pruebas de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o posible contacto con un enfermo de COVID-19. (2)

-Síntomas gastrointestinales agudos (diarreas, vómitos, dolor abdominal). ^{(21) (22)}

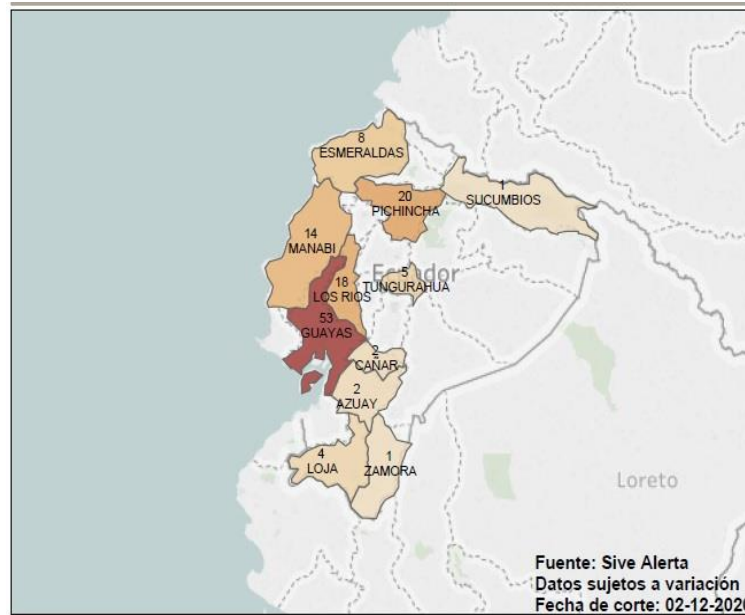
Epidemiología

Mucho de los pacientes descritos en la literatura reúnen criterios diagnósticos para la enfermedad de Kawasaki completa o incompleta, pero el patrón epidemiológico del SIMS-C difiere de la clásica enfermedad de Kawasaki en varios aspectos, entre ellos una mayor incidencia en afrodescendientes, hispanos, niños mayores y adolescentes con rango de edad de 1 a 17 años y una media de 9 a 11 años. Mientras en la enfermedad de Kawasaki clásica los niños asiáticos o descendientes de asiáticos son más afectados y fundamentalmente los menores de 5 años. Es muy interesante que el SIMS-C no fue detectado en Asia, los casos de SIMS-C tienen síntomas en común con cuadros severos complicados de la enfermedad de Kawasaki, como el síndrome de activación de macrófago y el síndrome de shock en la enfermedad de Kawasaki, y es la forma de presentación más común en occidente que en Asia. Se describe que tiene mayor incidencia en pacientes descendientes de afro-americanos o afro-caribeños. ⁽⁴⁾ ⁽²¹⁾

En el Ecuador el último boletín 022 en nuestro país reporta:

De los 128 casos notificados, 111 niños fueron tomados muestras de laboratorio para RT-PCR; en 17 casos no se pudo tomar muestra, por lo que quedaron como casos probables. De las 111 muestras tomadas para RT-PCR, 8 fueron positivos para COVID-19, 56 fueron negativos y 64 muestras están pendientes de resultado. Los 127 casos notificados, se encuentran vivos; 3 requirieron UCI. Un caso fue descartado y fallece con diagnóstico de Neumonía viral. En todos los casos notificados por SIM-C, se está realizando la investigación de sus historias clínicas para su clasificación epidemiológica final. ⁽²⁴⁾ ⁽²⁷⁾

Figura N.-1 Provincias de domicilio de los casos sospechosos de SIM Ecuador 2020.



Fuente: Ministerio de Salud Pública. (2020).

Etiología

Probablemente resulta de una respuesta inmune anormalmente organizada contra el virus, en un contexto genético particular. Las manifestaciones sistémicas que caracterizan el SIMS-C dependen de la perturbación inmune desencadenada. Los eventos que conducen a una activación aberrada del sistema inmune por el SARS-CoV-2 no están esclarecidos. Los factores implicados pudieran incluir polimorfismos génicos en genes de inmunorespuesta, cuya función está relacionada con el desencadenamiento y control de la respuesta inmune, la formación de complejos antígeno-anticuerpos, el daño mediado por anticuerpos no neutralizantes potenciadores de daño, la activación de metaloproteasas, y la activación del sistema del complemento. ⁽⁴⁾ ⁽²²⁾

Además, pudieran estar implicados mecanismos empleados por el SARS-CoV-2 para evadir y alterar el sistema inmune, además de posibles estructuras virales con características de superantígenos, capaces de estimular extensamente el sistema inmune. Estos factores pueden conducir a eventos fisiopatológicos similares a los propuestos en la enfermedad de Kawasaki, en particular, para las formas graves de esta entidad. ⁽⁴⁾ ⁽²²⁾

Patogenia y fisiopatología

El agente etiológico desencadenante, así como la fisiopatológica de la EK son complejas y esquivas, asociándose con diversos microorganismos como bacterias, hongos y virus, sin embargo, esta nueva entidad nosológica ha abierto las puertas a diferentes y nuevas interrogantes necesarias para aclarar los procesos fisiopatológicos del MIC-S. La escasa sintomatología de COVID-19 con antecedentes de exposición familiar, frecuentes resultados negativos de la PCR en pacientes que desarrollan MIC-S de forma tardía después de varias semanas, sugieren que el SARS-CoV-2 es un desencadenante o factor inmunomodulador, que puede ser modificado por diferentes factores ambientales y relacionados al agente etiológico que puede provocar diferentes formas de respuesta y modulación inmunológica. La presencia de la enfermedad relacionada con la presencia de un síndrome inflamatorio post infeccioso sugiere que el mecanismo fisiopatológico podría estar mediado por anticuerpos particularmente; la diferencia en la gravedad de la COVID-19 entre adultos y niños es multifactorial. La mayoría de los niños han desarrollado cuadros clínicos asintomáticos o con síntomas leves que pueden deberse: ⁽²⁸⁾

- Niveles más altos de anticuerpos neutralizantes cruzados contra la proteína S de los Coronavirus.
- Expresión reducida del receptor de entrada viral ACE-2.
- Mayor respuesta regulatoria de los linfocitos T (sistema inmune inmaduro);
- Menor producción de citocinas inflamatorias (IL-6 y TNF- α).

Signos y síntomas

Suele presentarse con signos y síntomas que mimetizan un shock séptico o un síndrome de shock tóxico. Se suele presentar fiebre que supera los 38,5 C en el 100 % de los casos, manifestaciones gastrointestinales como: dolor abdominal, vómitos y diarrea en el 90 % de los pacientes estos síntomas son particularmente similares a confusión cuadros de abdomen quirúrgico. ⁽²⁾

Las manifestaciones cutáneo /mucosas, presentes entre el 30 60 % de los casos, y suelen ser similares a la enfermedad de Kawasaki, e incluyen rash, inyección conjuntival no supurativa, inyección de la mucosa oral y, con menor frecuencia, queilitis. Los síntomas respiratorios suelen ser: dificultad respiratoria, taquipnea y fallo respiratorio aparecen generalmente asociado al shock, la tos es infrecuente y los requerimientos de oxigenoterapia se corresponden con la estabilización cardiovascular. Síntomas neurológicos como: cefalea, letargia, o confusión, y signos de irritación

meníngea El edema de manos y pies forma parte de la sintomatología clínica en algunos de los casos descritos. ^{(2) (20)}

Muchos pacientes después de 3 a 5 días de fiebre desarrollan un shock caliente. Fallo renal: se describe en un 38%-70 % de los casos. Fallo hepático agudo en alrededor de 20 %, y las manifestaciones de serositis (derrame pericárdico, derrame pleural, o ascitis en 28 30 % de los pacientes afectados. ^{(7)(8)(9) (22)}

Es de destacar que un número significativo de los pacientes cumplen los criterios diagnósticos de enfermedad de Kawasaki completo, o incompleto. ^{(2) (20)}

Diagnostico

Para el diagnostico se tienen en cuenta criterios clínicos, paraclínicos, y de laboratorio.

Laboratorio

Tabla N.- 3. FRECUENCIA DE LOS HALLAZGOS DE LABORATORIO EN EL MIS-C.

Proteína C-reactiva	90-95 %,
Fibrinógeno	90 %
Neutrofilia	80-90%,
Linfopenia	80-90%
Dímero-D	80-90%
Eritrosedimentación acelerada	80%
Ferritina	75%
Anemia	70%
Trombocitopenia	30-80%

Elaborado por: IRM. Edwin Santo ⁽²⁰⁾

Procalcitonina se encuentra elevada en muchos casos con SIMS-C. Marcadores de daño miocárdico como la troponina y el péptido cerebral natriurético (BPN), se detectan elevados en sangre. ⁽²⁰⁾

Tratamiento

Los niños fueron tratados con antiinflamatorios, incluidos corticoides e inmunoglobulinas por vía parenteral. ⁽³⁾

Soporte respiratorio: Se ha descrito afectación respiratoria hasta en un 70% de casos; requiriendo soporte respiratorio. Se debe administrar oxigenoterapia con el fin de mantener la SPO2 entre 94-98%. Si esto no funciona se considerará el uso de oxigenoterapia de alto flujo (OAF) o de ventilación no invasiva. ⁽²²⁾

Soporte hemodinámico: En la disfunción cardíaca, además de adrenalina, valorar asociar milrinona o si es moderada/grave, levosimendán.

Tratamiento farmacológico: El tratamiento inmunomodulador se usará de forma escalonada, constituyendo la primera línea la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) o los corticoides. En casos graves o sin respuesta, se recomienda combinarlos. ⁽²²⁾

Tratamiento inmunomodulador

Inmunoglobulina intravenosa: La IGIV se utiliza en dosis de 2 g/kg, sobre todo en casos que cumplen criterios de EK. En caso de inestabilidad hemodinámica se podrá administrar 1 g/kg/día durante 2 días. Se consideraría la administración de una segunda dosis a las 36 h de la primera ante la persistencia de fiebre. ⁽²²⁾

Corticoides sistémicos: Estos están indicados como primer escalón como para en pacientes que no respondan a una primera dosis de inmunoglobulina intravenosa. Se debe considerar su uso precoz ante factores de riesgo para la presencia de aneurismas coronarios.

Formas leves-moderadas: metilprednisolona por vía intravenosa 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días y suspender. En aquellos casos que requieren un tratamiento de 6 o más días o bien persiste clínica o biomarcadores de inflamación elevados, se realizará paso posterior a prednisona oral y reducción progresiva en 2-3 semanas.

Formas graves (shock, especialmente si requieren altas dosis de inotrópicos/vasopresores): metilprednisolona en bolo intravenosa 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días o metilprednisolona intravenosa 30 mg/kg/día durante 1-3 días (máximo 1 g). Se continuará en caso de buena respuesta con prednisona por vía oral a 1-2 mg/kg/día, con disminución progresiva hasta normalización de los parámetros inflamatorios. ⁽²²⁾ ⁽²⁰⁾

Tratamiento antimicrobiano

Se pueden usar antibióticos como ceftriaxona más vancomicina o meropenem más vancomicina; no así en pacientes con daño renal o compromiso renal la vancomicina debe ser sustituida por linezolid. En sospecha de enfermedad mediada por toxinas (ejemplo eritrodermia) se debe agregar clindamicina, si en el régimen antimicrobiano no está incluido el linezolid. La terapia antimicrobiana debe ser cesada una vez que la etiología bacteriana se descarte y se establezca al paciente. ⁽²⁰⁾

Tratamiento antiviral

La terapia antiviral no tiene sustento, por lo tanto, no se aconseja su uso. ⁽²⁰⁾

Conclusiones

1.-Se revisó la evidencia científica disponible tanto del MIS-C como de la enfermedad de Kawasaki y se logró obtener diferencias puntuales de las dos patologías, en cuanto a la edad en la que se presenta cada uno, es así que la enfermedad de Kawasaki se presenta en niños menores de cinco años y es más frecuente en personas de descendencia asiática a diferencia del MIS-C que según la OMS se presenta entre las edades de 0-19 años de edad y es más frecuente en afro descendientes e hispanos; además la enfermedad de Kawasaki puede aparecer asociada a COVID-19 o posterior a este, entre 2-4 semanas de la exposición del COVID-19, mientras que el MIS-C se presenta durante la enfermedad activa o una semana luego de la exposición al virus.

2.-Se analizaron particularidades clínicas y de laboratorio entre el MIS-C y el síndrome de Kawasaki ambas relacionadas con el COVID-19, entre ellas: en ambas entidades los marcadores inflamatorios como PCR, procalcitonina suelen estar elevados, por los aneurismas de las coronarias en la enfermedad de Kawasaki se realiza exámenes como troponinas, y ecocardiograma, mientras que en el MIS-C que suele provocar inflamación a nivel de corazón, pulmones, riñones, cerebro, piel, ojos y órganos digestivos los exámenes se encaminan a examinar estos órganos y los síntomas se presentan relacionados con alteración de los mismos.

3.-Se recopiló información de diferentes revistas científicas con información más reciente acerca de la asociación del COVID-19 con el MIS-C y Kawasaki y se encontró relación especialmente con el MIS-C que suele ser post COVID-19.

Abreviaturas

ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2
ALT: alanina aminotransferasa
AST: aspartato aminotransferasa
BCG: vacuna del bacilo de Calmette-Guérin
BPN: péptido cerebral natriurético
CDC: centro de enfermedades contagiosas
COVID-19: enfermedad por coronavirus
ECG: ecocardiograma
EK: Enfermedad de Kawasaki
EKC: enfermedad de Kawasaki clásica
GGT: gamma glutamil transferasa
GWAS: estudios de asociación de genoma completo
IGG: inmunoglobulina G
IGIV: inmunoglobulina intravenosa
IGIV13: inmunoglobulina intravenosa 13
IGM: inmunoglobulina M
IL-6: interleuquina 6
ITPKC: inositol 1,4,5 trifosfato 3
MIS-C: síndrome inflamatorio multisistémico en niños
OAF: oxigenoterapia de alto flujo
OMS: organización mundial de la salud
PCR-RT: reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción
SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo grave causado por coronavirus tipo 2
SIMS-C: síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19
TNF- α : factor de necrosis tumoral
TP: tiempo de protrombina
TTP: tiempo de tromboplastina
UCI: unidad de cuidados intensivos
VSG: velocidad de sedimentación globular

Contribución de los autores

Concepción, diseño de la investigación, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito. Recolección de datos, obtención de resultados y redacción del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo.

Información de los autores. Incluir precio

Santo Cando Edwin Orlando autor principal, estudiante del décimo segundo semestre de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Ambato, Interno Rotativo de Medicina del Hospital General Latacunga; Dra. Doris Medina especialista en medicina interna, docente de la Universidad Técnica de Ambato, médico tratante del servicio de medicina interna del Hospital General Latacunga.

Disponibilidad de datos y materiales

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

Financiamiento

Se trabajó con recursos propios de los autores.

Conflicto de interés

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

Agradecimiento

El presente artículo de investigación fue redactado pensando en las nuevas generaciones de médicos que se interesen en el tema, es por eso que agradezco a mi universidad, a todos los que colaboraron en esta investigación incluido mi docente tutor, familiares y amigos que pusieron su contingente para que este proyecto salga a flote, mi sentido de gratitud a esas personas que de una u otra manera estuvieron pendientes del presente artículo.

Referencias

1. Calderon B. GC. Síndrome Kawasaki temporalmente relacionado a COVID-19 (Síndrome Kawasaki-like) en pacientes pediátricos. *Revista del Cuerpo Medico del HNAA*. 192-197 13 (2); 2020.
2. Matiz S. AC,SC,HM,S. Emfermedad de Kawasaki. *Colombiana de Cardiologia*. 2020 Agosto;(24(3),307.e1-307.e6.2020).
3. L O. Síndrome inflamatorio multisistemático en niños y adolescentes con COVID-19. 2020;(1–3.).
4. Lázaro A. AN,LR. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19 Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in children. *Revista Cubana de Pediatría*. 2020 julio;(1-16).
5. PEDIATRIA, S. A. 5.pdf. ; 2020.
6. Caballero R. DGM. Enfermedad de Kawasaki y su posible asociación con el nuevo SARS-CoV-2 (Covid-19) TT - Kawasaki Disease and its possible Association with the new SARS CoV-2 (Covid-19). *Acta Pediátr. Hondu*. 2020; 129–1135.(11(1),).
7. States U,JM,GS,BB,LJ,OME. COVID-19 – Associated Multisystem Inflammatory. 2020.; 1074–1080. (69(32),).
8. Loke Y,BC,HAS. Multisystem inflammatory syndrome in children: Is there a linkage to Kawasaki disease? *Trends in Cardiovascular Medicine*. [Online].; 2020 [cited 389–396. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.07.004>.
9. Gupta A,GA,SM,GM. Multi-System Inflammatory Syndrome in a Child Mimicking Kawasaki Disease. *Journal of Tropical Pediatrics*,. [Online].; 2021 [cited 1–5. 2021.. Available from: <https://academic.oup.com/tropej/article/67/3/fmaa060/5890705>.
10. Khan KS,&UI. SARS-CoV-2 causes Kawasaki-like disease in children: Cases reported in Pakistan. *Journal of Medical Virology*. [Online].; 2021 [cited 20–21. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.26340>.
11. Rowley AH,SST,AM. Immune pathogenesis of COVID-19–related multisystem inflammatory syndrome in children. *Journal of Clinical Investigation*. [Online].; 2020. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI143840>.
12. Rehman S,MT,AMA,ASEA. Syndrome resembling Kawasaki disease in COVID-19 asymptomatic children. *Science Direct*. 2020 Diciembre; 13.
13. Tsoucalas G,SM. *Mediterranean Journal*. 2020.; 223–226.(28(4),).

14. Acharyya BC,AS,DD. Novel Coronavirus Mimicking Kawasaki Disease in an Infant. *Indian Pediatrics*. SpringerLink. 2020. 22 Mayo; 753–754.(57(8),).
15. Greene AG,SM,RE,SR. Toxic shock-like syndrome and COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *American Journal of Emergency Medicine*. ScienceDirect. 2020 Noviembre; 38.
16. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. 2020 enero.
17. Toubiana J,PC,CA,BF,FJ,AF. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: A prospective observational study in Paris, France. *MedRxiv*. [Online]. [cited 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.05.10.20097394>.
18. Tang K,LM,IO(. Epidemiología , causas , características clínicas y tratamiento Texto principal.. 2021; 1-29.
19. Ramírez Palacios LR,GMAc,ZMCA. Enfermedad de Kawasaki y SARS-CoV-2, reporte de un caso. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2020; 52–58.(Num2, 29 (2)).
20. Lázaro A,AN,LR. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19 Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in children. *Revista Cubana de Pediatría*. 2020 July;(1-16).
21. Multisist NI,PMPEN(d). Sociedad Argentina de Pediatría. ;(5-7).
22. Consenso nacional sobre estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio (SIM-PedS). (n.d.). 2. .
23. nteramericana S,SDC. Comunicación : Alerta sobre asociación COVID 19 y probable Enfermedad de Kawasaki en pacientes pediátricos. *Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC)*.,. (2020).;(1-5).
24. Banfi P. Enfermedad de Kawasaki. *Revista Chilena de Pediatría*., 2020 72(6), ; 487–495.
25. GB. K. Actualización en enfermedad Kawasaki en población pediátrica. *Revista Médica Sinergia*. 2020, Junio; Vol. 5(Num. 6.).
26. SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO (MIS-C). *Children* minesota. 2022 ;(N41).

27. SUBSECRETARIA NACIONAL DE VIGILANCI A DE LA SALUD PÚBLICA.
SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO (SIM) EN NIÑOS Y ADOLESCENTES
MENORES DE 19 AÑOS. Ministerio de Salud Pública; 2020.
28. Hernández J, SN, QB, MA. Síndrome Multisistémico Inflamatorio Pediátrico temporalmente
asociado a SARS-CoV-2: un nuevo reto a la luz de la evidencia. Investigación & Desarrollo.
2020; 12(1), (51–66.).

© 2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).