

Síndrome Inflamatorio Sistémico Pediátrico Asociado a SARS-CoV-2

RAÚL BARRÍA R.

Unidad de Urgencia Pediátrica Hospital Guillermo Grant Benavente.
Concepción Centro Médico "Atención Integral de Pacientes con Enfermedades Reumatológicas.
Bioreuma. Concepción.

Palabras claves:

PIMS
SARS-CoV-2
Enfermedad de Kawasaki

RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2 es poco frecuente en niños, niñas y adolescentes, con manifestaciones clínicas leves o asintomáticos, pero desde abril del 2020, se han reportado niños gravemente enfermos en las zonas de mayor incidencia de infecciones por coronavirus, caracterizado por fiebre, síntomas gastrointestinales y marcadores de inflamación sistémica, compromiso cardiovascular importante (shock, disfunción miocárdica o miocarditis), con semejanzas a la Enfermedad de Kawasaki, tormenta de citoquinas y síndrome de activación macrofágica, denominado Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (PIMS/MIS-C). La patogénesis no se conoce exactamente, pero una respuesta inmune innata y adaptativa alterada asociada a autoinmunidad podría ser el mecanismo. Si bien no existe una guía terapéutica estandarizada, la mayoría de los pacientes reciben gammaglobulina intravenosa y corticoides sistémicos, y en algunos casos se requiere el uso de inhibidores de interleuquinas. Se ha reportado una buena respuesta y mejoría en casi todos los niños, con una baja letalidad de 1,7-2%.

Pediatric Systemic Inflammatory Syndrome Associated with SARS-CoV-2

SUMMARY

SARS-CoV-2 infection is rare in children and adolescents, with mild or asymptomatic clinical manifestations, but since April 2020, seriously ill children have been reported in areas with the highest incidence of coronavirus infections, characterized by fever, gastrointestinal symptoms and markers of systemic inflammation, significant cardiovascular compromise (shock, myocardial dysfunction or myocarditis), with similarities to Kawasaki disease, cytokine storm and macrophage activation syndrome, called Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome (PIMS / MIS-C). The pathogenesis is not exactly known, but an altered innate and adaptive immune response associated with autoimmunity could be the mechanism. Although there is no standardized therapeutic guide, most patients receive intravenous gamma globulin and systemic corticosteroids, and in some cases the use of interleukin inhibitors is required. A good response and improvement has been reported in almost all children, with a low fatality rate of 1.7-2%.

Keywords:

PIMS
SARS-CoV-2
Kawasaki disease

Correspondencia:

Dr. Raúl Barría R. mail: doctorbarria@gmail.com

Introducción

El virus SARS-CoV-2 que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ocasionó una crisis sanitaria mundial en pocos meses, desde su descubrimiento en la ciudad China de Wuhan en enero de 2020. Las formas graves de COVID-19 con mayor riesgo de mortalidad se han observado en los adultos mayores y personas con patologías crónicas, como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidad y enfermedad pulmonar crónica ^(1,2). Desde el inicio de la pandemia, los niños se ven afectados en un bajo porcentaje, el 2% de todas las infecciones y habitualmente de forma leve o asintomática, con una tasa de letalidad estimada en nuestro país de 0.07% ⁽³⁾. No obstante, a fines de abril de 2020 en Europa y Estados Unidos, se observó un número anormalmente elevado de niños gravemente enfermos en las zonas de mayor incidencia de SARS-CoV-2, caracterizado por fiebre, shock cardiovascular e hiperinflamación ^(4,5), síntomas similares a la Enfermedad de Kawasaki, Síndrome de Shock Tóxico, Sepsis bacteriana con compromiso digestivo y Síndrome de Activación Macrofágica.

De esta forma el Colegio Real de Reino Unido, el 01 de mayo de 2020 se refirió a esta entidad como Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado temporalmente a SARS-CoV-2 (PIMS) y posteriormente el Centro de Control de Enfermedades (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo nombraron como Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños (MIS-C).

La etiología de PIMS/MIS-C no está clara, pero parece ser consecuencia de una respuesta inmune exacerbada y/o desregulada por parte del huésped que lleva a la hiperinflamación ^(3,7) con un aumento de citoquinas inflamatorias que serían las responsables de los síntomas, alteraciones de los exámenes de laboratorio y disfunción miocárdica.

En este artículo, se revisará la evidencia sobre epidemiología, inmunopatogenia y diversas estrategias terapéuticas para mejorar la sobrevida de los NNA con PIMS/MIS-C.

Definición de Caso

Diferentes terminologías y definiciones de caso para PIMS/MIS-C son usadas dependiendo del país. Es así que contamos con las señaladas por el Colegio Real de Reino Unido (RCPCH), El centro de Control de Enfermedades (CDC) y la Organización Mundial de la SALUD (OMS). En

Chile, se ha adoptado la definición de la OMS, según normativa por la autoridad sanitaria ^(7,8,9). Tabla 1.

Epidemiología

Miles de casos de niños y adolescentes con PIMS/MIS-C han sido reportados en todo el mundo desde abril de 2020, la Organización Panamericana de Salud (PAHO) hasta el 23 de abril de 2021 notificó 4960 niños, niñas y adolescentes (NNA), la mayoría de Estados Unidos, Brasil y Chile. En nuestro país según el último informe entregado por el Ministerio de Salud, al 20 marzo de 2021 existían 174 casos ^(10,11).

Los NNA afectados por PIMS/MIS-C en general son sanos (73-80%) sin historia de enfermedades crónicas. A diferencia de la EK que afecta a lactantes y menores de 5 años, el PIMS/MIS-C ataca a escolares y adolescentes, siendo la edad promedio 8,6 años y es ligeramente mayor en hombres que en mujeres. La incidencia es más elevada en Europa y Estados Unidos y mucho más baja en los países asiáticos. Se ha observado más frecuentemente en los latinos e hispanos y niños de raza negra ^(1,4,5,8).

El PIMS/MIS-C se presenta 2 a 6 semanas posterior a la infección por SARS-CoV-2, muchos casos tienen PCR negativa y anticuerpos positivos, lo que sugiere que aparece en etapas precoces de la convalecencia de la enfermedad ⁽⁵⁾.

Patogenia

La fisiopatología del PIMS/MIS-C no está del todo clara, pero existiría una predisposición genética asociada a un factor gatillante que sería el coronavirus, lo que generará una respuesta inflamatoria exagerada y que se observará como una EK, disfunción miocárdica y falla de otros órganos distintos al corazón ⁽⁵⁾.

a) Genética: como se dijo anteriormente este síndrome se ha observado más en Europa y Estados Unidos y en las razas hispanas y negras, esto sugiere susceptibilidades genéticas que podrían tener un rol en la patogénesis del PIMS/MIS-C ⁽⁵⁾. Ningún gen ha sido asociado, pero ciertos genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) estarían asociados a una mayor severidad del COVID-19, como también mutaciones o deleciones del gen TLR7 (que es un sensor de ARN viral y que induce la producción de interferón) ^(5, 12).

Tabla 1. Definición de PIMS ⁽⁹⁾

	OMS	CDC	Colegio Real Británico
Denominación	Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19	Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños asociado a Enfermedad COVID-19	Síndrome inflamatorio Multisistémico Pediátrico Temporalmente asociado con COVID-19
Fecha publicación	15 de mayo 2020	14 de Mayo 2020	01 de Mayo 2020
Edad	0-19 años	Menores 21 años	niños
Fiebre	> o = a 3 días	Fiebre > a 38°C por 24 horas o más o fiebre subjetiva por o igual a 24 horas	Persistente > a 38,5°C
Hallazgos clínicos	Y dos de las siguientes: - Exantema y/o conjuntivitis no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos y pies). - Hipotensión o shock. - Compromiso cardíaco* - Evidencia de Coagulopatía** - Compromiso gastrointestinal*** Y elevación de marcadores de inflamación (PCR-PCT-VHS)	Evidencia de inflamación de laboratorio. Enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización con compromiso multisistémico (> o = 2 órganos): cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico)	Disfunción de órganos: -shock -compromiso cardíaco, respiratorio, renal, gastrointestinal, neurológico)
Criterios de exclusión	Otras causas microbianas de inflamación	Diagnóstico alternativo factible.	Cualquier otra causa infecciosa.
Evidencia de infección por SARS-CoV-2	Evidencia de COVID-19 (PCR (+) o serología o contacto probable con pacientes con COVID-19	infección por SARS-CoV-2 por PCR, serología o antígenos o exposición a COVID-19 dentro de 4 semanas previo al inicio de los síntomas.	PCR SARS-CoV-2 positiva o negativa.

- * compromiso cardíaco: Disfunción miocárdica (fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida), pericarditis, valvulitis, anomalías coronarias (incluyendo hallazgos ecocardiográficos o elevación de troponina o Pro BNP)
- ** Evidencia de coagulopatía: Tiempo protrombina / Tiempo trombotina alterado y elevación Dímero D
- *** Compromiso Gastrointestinal: Diarrea, vómitos o dolor abdominal

- b) Gatillante: La sospecha clínica de que el PIMS/MIS-C es una complicación de la infección por SARS-CoV-2, fue el aumento de la incidencia asociada al peak de los casos de notificados de COVID-19 y además, de la conocida respuesta inflamatoria exagerada que causa este virus en adultos ^(4,5,9,12).
- c) Disregulación inmune: Aparentemente la infección por coronavirus induce una respuesta hiperinflamatoria. En la respuesta inmune innata normal, cuando la carga viral es baja o la variante de coronavirus es menos virulenta, los receptores de patrones moleculares (PPR) inducen una adecuada producción de interferón que facilita la eliminación viral, en cambio en el caso del PIMS/MIS-C debido a una alta carga viral o deficiencia congénita o adquirida de algunos de estos PPR, como el TLR7 o algunas glicoproteínas virales podrían suprimir algunas señales celulares, alterando la producción de interferón y generando altas concentraciones de citoquinas proinflamatorias, como IL-1, IL-6, TNF α e IL-10. Esto además llevaría a una presentación antigénica por parte de células presentadoras de antígenos (CPA), favoreciendo la diferenciación de LTH naive (Th0) hacia Th1 y Th17, pero no de Linfocitos T reguladores (LTreg) y una mayor producción de citoquinas proinflamatorias, junto a una activación de Linfocitos B y producción de autoanticuerpos que generarían vasculitis, trombosis y shock. Por lo que este desbalance Th17/Treg pareciera explicar en parte la inmunopatogenia de este síndrome ⁽¹²⁾.

Otros posibles mecanismos de cómo la respuesta inmune adquirida puede aumentar los efectos del SARS-CoV 2 son:

- a) reconocimiento por parte de LT o anticuerpos (AC) de autoantígenos, llamado "molecular mimicry" generando autoanticuerpos.
- b) reconocimiento de los LT o AC de antígenos (Ag) virales expresados en células del huésped infectadas
- c) teoría de los superantígenos, en condiciones habituales un Ag es capaz de activar 1% de los LT, en cambio un superantígeno activa alrededor del 20% de los LT, generando además una gran producción de citoquinas proinflamatorias.
- d) Potenciación dependiente de anticuerpos (antibody dependent enhancement, ADE), la producción de AC

subneutralizantes a través de su unión a su receptor Fc en las células, favorecería la entrada del virus a la célula y su replicación, activando células de la inmunidad innata. ^(3, 5, 9, 12, 13, 14, 15).

Características Clínicas de PIMS/MIS-C

En las diferentes series reportadas se han descrito distintos fenotipos clínicos posterior a la infección por SARS-CoV-2, desde cuadros leves y poco sintomáticos hasta manifestaciones graves con compromiso miocárdico y hemodinámico. Estos son:

- a) Inflamación sistémica febril asociado a compromiso gastrointestinal
- b) Enfermedad de Kawasaki completa e incompleta
- c) Enfermedad de Kawasaki con compromiso miocárdico y/o shock
- d) Shock asociado a tormenta de citoquinas con falla multiorgánica y/o síndrome de activación macrofágica ^(6,7).

Síntomas y signos

La fiebre está presente en el 100% de los NNA con PIMS/MIS-C y además la mayoría tiene síntomas gastrointestinales (GI) con o sin shock o disfunción miocárdica. Las molestias GI se asemejan a una gastroenteritis aguda como dolor abdominal, diarrea y/o vómitos que se observan en un 70-88,5% y ocurren precozmente en la evolución de la enfermedad ^(1,5,6,16). La sintomatología tipo EK es frecuente de observar, exantema 42-58%, cambios en la boca 23-59% (labios rojos y agrietados, lengua aframbuesada), inyección conjuntival 40-51%, edema y eritema palmoplantar 15% y adenopatía cervical entre un 4-17% ^(5,17). Los síntomas respiratorios como tos y rinitis son infrecuentes (12-34%), y hasta un 50% tuvo manifestaciones neurológicas como cefalea, confusión y signos meníngeos ⁽¹⁶⁾.

Si bien tienen semejanzas con las EK, tienen claras diferencias en relación a la edad, sexo, distribución racial y proporción de pacientes con shock o disfunción cardíaca ⁽⁵⁾, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Diferencias PIMS/MIS-C con Enfermedad de Kawasaki ^(1,5,7)

	Enfermedad de Kawasaki	PIMS/MIS-C
Etnia	asiática	latinos y afrocaribeño
Edad	menores de 5 años	8,6 años
Sexo	1,5 veces más frecuentes en hombres	ligeramente mayor en hombres
Síntomas Gastrointestinales	raros	80-100%
Shock	5%	60%
Alteraciones coronarias	4-13%	25%
Linfopenia	raro	80%
Resistencia ggiv	10-20%	25%
Letalidad	0.17%	2%
UCIP	4%	80%

Compromiso cardiovascular

Las alteraciones cardiovasculares, según las diferentes series reportadas, se observaron en 34-82% de los NNA. Taquicardia (76%), hipotensión o shock hemodinámico (60%), miocarditis (41%) y disminución leve a moderada de la fracción de eyección del ventrículo (FEVI) izquierdo (40%) y severa disminución FEVI (menos del 30%) en 7,1%. Dilataciones y aneurismas coronarios (11-19% y 10-17,8% respectivamente), algo similar a lo reportado en estudio realizado en Santiago de Chile ^(1,5,6,18).

Trombosis e injuria renal aguda

Como han sido descritas las complicaciones trombóticas asociadas al SARS-CoV-2, también han sido observadas en pacientes con PIMS/MIS-C. Trombosis venosa

profunda y/o tromboembolismo pulmonar en 3,5%, también descritas infartos cerebrales y hemorragia cerebral asociado a ECMO. Con respecto a la injuria renal aguda, definida como aumento de la creatinina sérica para la edad se observó en 11,9% sin necesidad de terapia de reemplazo renal a largo plazo ⁽¹⁷⁾.

Test de pesquisa de SARS-CoV-2

Al momento del diagnóstico de PIMS/MIS-C, la positividad de los diferentes test para SARS-CoV-2 es variable según diferentes reportes. En Santiago de Chile, PCR (+) para COVID-19 fue de 52%, serología positiva 77% y en 33% hubo historia de contacto estrecho.⁽⁶⁾ En revisiones sistemáticas internacionales reportan prevalencias similares ^(1, 5,17).

Exámenes de laboratorio

Los reactantes de fase aguda están elevados en casi todos los pacientes que cursan con este síndrome, como la proteína C reactiva en 91-94%, procalcitonina 92%, velocidad de sedimentación 77% ferritina 61%, como también elevaciones de la IL-1, IL-6, IL-8 y TNFa^(5,17). En relación a las alteraciones hematológicas, se reportó neutrofilia 83%, linfopenia 50-80% y trombocitopenia 42%^(1,5,6,17). Asimismo los marcadores de la coagulación también se encuentran aumentados, fibrinógeno 80% y Dímero D 63%. Con respecto a los marcadores de daño miocárdico, como la troponina y el péptido natriurético cerebral (Pro-BNP) están alterados entre 36-68% y 40-77% respectivamente. La linfopenia y troponina elevada se han reportado como factores independientes de mal pronóstico.

Tratamiento

Actualmente no hay guías clínicas estandarizadas para el tratamiento del PIMS/MIS-C, pero debido a las similitudes fisiopatológicas y clínicas con EK, se han adoptado esas estrategias terapéuticas, como Gamaglobulina intravenosa (GGIV) y corticoides⁽⁵⁾. Altas dosis de GGIV 2 mg/kg/dosis fue usada en 75% de los pacientes y glucocorticoides en un 56,8%. Pero comparado con EK, se ha observado una mayor necesidad de usar una segunda dosis de GGIV hasta en un 25% de los casos^(1,5,16). Debido a la presencia de marcadores tromboticos elevados y posibles complicaciones tromboticas se ha reportado un elevado uso de anticoagulantes, como ácido acetilsalicílico y/o heparina de bajo peso molecular en el 70% de los pacientes. En caso de una respuesta inadecuada a las terapias previas, persistencia de inflamación sistémica, shock refractario y/o tormenta de citoquinas se ha

reportado el uso de terapias biológicas en 14-25%, como tocilizumab, anakinra o anti-TNF. Como $\frac{1}{3}$ de los pacientes evolucionan con shock e hipotensión necesitan apoyo con drogas vasoactivas (epinefrina, dobutamina, milrinona y norepinefrina). Los antibióticos de amplio espectro también han sido reportados, ya que dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentra la sepsis y/o shock séptico.

La Sociedad Chilena de Infectología, publicó en abril de 2021⁽⁶⁾ lineamientos terapéuticos según el tipo de fenotipo clínico del PIMS/MIS-C, y así plantea:

- 1) EK sin shock: GGIV 2g/kg/dosis asociado a metilprednisolona (MP) entre 2-10 mg/kg/día por 3-5 días. La dosis de MP dependerá de la presencia o ausencia de marcadores de severidad. (ver recuadro). En caso de existir refractariedad a primera dosis de GGIV (persistencia de fiebre y/o shock a las 36h), se debe repetir segunda dosis de GGIV y aumentar dosis de MP a 10mg/kg/día. De persistir sintomatología, considerar uso de Anti-TNF, como infliximab.
- 2) EK con shock y/o miocarditis: GGIV 2g/kg/dosis junto a MP 10mg/kg/día por 3 a 5 días, si paciente presenta falla orgánica múltiple usar MP a dosis de 30mg/kg/día. En caso de refractariedad, repetir dosis de GGIV y aumentar dosis de MP a 30mg/kg/día y eventual uso de tocilizumab (TCZ).
- 3) Tormenta de citoquinas o Síndrome de Activación Macrofágica: Uso de MP a dosis altas y bloqueo de citoquinas con TCZ o Anakinra.

Además de considerar el uso de aspirina en dosis antiinflamatorias en los dos primeros fenotipos y agregar heparina de bajo peso molecular si dímero D es mayor a 1500 ng/mL.

Recuadro 1

Marcadores de inflamación severa (2 o más de los siguientes):
Plaquetas menor a 150 mil/mm ³
Albúmina menor a 3 g/dL
Ferritina mayor a 500 ng/mL
PCR sobre 150 mg/L
Hiponatremia menor a 130 mEq/L

Evolución y Pronóstico

PMIS/MIS-C es un cuadro grave postinfeccioso, en este sentido, se ha reportado el ingreso a unidades de paciente crítico en 60-73%, situación no distinta en nuestro país que según reporte en estudio en la ciudad de Santiago fue de 59% ingresaron a estas unidades, con una estadía promedio de 8 días ^(1,6). Los pacientes de evolución más graves son niños escolares de 9 años o mayores, con predominancia de síntomas GI y cardiovasculares, como también aquellos que tenían bajos niveles de linfopenia, hemoglobina, albúmina y plaquetas, pero elevados valores dímero D elevado, ferritina, proteína C reactiva, troponina e IL-6 ^(1,6,19), ya que están asociados con mayor incidencia de shock, disfunción miocárdica y miocarditis ⁽¹⁹⁾. 40-61% de los pacientes necesitaron drogas vasoactivas, 15-37% ventilación mecánica y algunos reportes señalan hasta un 2-29% de ECMO ^(5,16). Con respecto a las manifestaciones cardíacas la mayoría mejoran o se normalizan previo al alta, pero en un estudio 9 pacientes mostraron lesiones cardíacas residuales ^(5,22) y en otro un 7,3% aún con disfunción miocárdica al alta o en el seguimiento ⁽¹⁾. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo se desconoce, por lo que se ha recomendado seguimiento hasta 1 año desde el diagnóstico ⁽²⁰⁾.

La tasa de letalidad por PIMS/MIS-C es 1,7% en Estados Unidos, 1,4% en Europa y en Chile las tasas reportadas son del 1,7% ⁽⁸⁾, el 50% de los fallecidos tenían entre 5 y 12 años de edad, de sexo masculino (72,3%) y de raza negra (63%). La mayoría presentó shock y/o disfunción miocárdica, necesidad de drogas vasoactivas y ECMO ^(1,5).

Conclusiones

Miles de casos de una nueva condición hiperinflamatoria, conocida como PIMS/MIS-C han sido diagnosticados en NNA desde el inicio de la pandemia de SARS-CoV-2. Con manifestaciones clínicas similares a EK o Síndrome de tormenta de citoquinas. Los médicos que atienden niños deben tener una alta sospecha ante un NNA con fiebre, síntomas digestivos y/o mucocutáneos (exantema, conjuntivitis, cambios en la mucosa oral y palmoplantares) con infección por coronavirus demostrada.

A pesar de ser un cuadro grave con shock y disfunción miocárdica, la mayoría responde adecuadamente al tratamiento, se recuperan sin secuelas y con una baja letalidad 1,5-2%, pero se requieren más estudios epide-

miológicos, clínicos, inmunológicos, genéticos y de seguimiento sobre esta complicación postinfecciosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoste L., Van Paemel R. y Haerynck. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *European Journal of Pediatrics* Feb 18:1-16. doi: 10.1007/s00431-021-03993-5.
2. Cattalini M., Della Paolera S., Zunica F., Bracaglia C., Giangreco M., Verdoni L. et al (2021). Defining Kawasaki disease and pediatric multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from national, multicenter survey. *Pediatric Rheumatology* 19:29 <https://doi.org/10.1186/s12969-021-00511-7>
3. Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisenkraft AP, Carvalho VEL, Claudio Schvartsman, et al. (2020) Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J Pediatr (Rio J)*. 140-159 <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.08.004>
4. Feldstein L, Rose E., Horwitz S., Collins J., Newhams M., Son M. et al. (2020) Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *NEJM* 23;383(4):334-346. doi: 10.1056/NEJMoa2021680
5. Kwak JH, Lee SY, Choi JW. (2021). Clinical features, diagnosis, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019. *Clin Exp Pediatr* ;64:68-75. <https://doi.org/10.3345/cep>.
6. Torres J., Izquierdo G., Acuña M., Pavez D., Reyes F., Fritis A. et al (2020) Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases* 100:75-81 doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.062.
7. Izquierdo G., Cofré F., Poli C., Delpiano M., Concha N., Verdugo P. et al (2021) Recomendaciones para la sospecha diagnóstica y manejo del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2. Sociedad Chilena de Infectología. <https://sochinf.cl/recomendaciones-para-la-sospecha-diagnostica-y-manejo-del-sindrome-inflamatorio-multisistemico-sim-covid-19-en-contexto-pandemia-sars-cov-2/>
8. Protocolo Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños, niñas y adolescentes con SARS-CoV-2. (2020) Ministerio de salud de Chile.
9. Jiang L., Tang K., Levin M., Irfan O., Morris., Wilson K. et al. (2020) COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet* 20: e276-88
10. PAHO COVID-10 daily Update. 6 May 2021 <https://www.paho.org/en/documents/paho-covid-19-daily-update-6-may-2021>
11. Descripción epidemiológica de niños, niñas y adolescentes con COVID-19, Chile. (Semana epidemiológica 9 a 11, año 2020-2021). Departamento de Epidemiología, MINSAL, Chile. <https://>

- www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/04/Informe-epidemiologico-COVID-19-en-niños-niñas-y-adolescentes_SE_9-11_2020-2021.pdf
12. Chen M-R, Kuo H-C, Lee Y-J, Chi H, Li SC, Lee H-C and Yang KD (2021) Phenotype, Susceptibility, Autoimmunity, and Immunotherapy Between Kawasaki Disease and Coronavirus Disease-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Front. Immunol.* 12:632890. doi: 10.3389/fimmu.2021.632890
 13. Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, Bahar I, Arditi M. (2021) COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A novel disease that mimics toxic shock syndrome-the superantigen hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 147(1):57-59. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.008.
 14. Copaescu A, Smibert O, Gibson A, Phillips EJ, Trubiano JA. (2020) The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *J Allergy Clin Immunol Sep*;146(3):518-534.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.001
 15. Timothy Icenogle (2020). COVID-19: Infection or Autoimmunity. *Front Immunol* 11;11:2055. doi: 10.3389/fimmu.2020.02055
 16. Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, Shi Y, Chen Y, Liu E. (2021) Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr* 10(1):121-135. doi: 10.21037/tp-20-189
 17. Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT (2020). The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 31;9(6):746-751. doi: 10.1093/jpids/piaa112.
 18. Sood M, Sharma S, Sood I, Sharma K, Kaushik A. (2021). Emerging Evidence on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection: a Systematic Review with Meta-analysis. *SN Compr Clin Med.* 2021 7:1-10. doi: 10.1007/s42399-020-00690-6. Online ahead of print
 19. Abrams J., Oster M., Godfred-Cato S., Bryant B., Datta S, Campbell A. et (2021). Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health.* 5(5):323-331. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00050-X. Epub 2021 Mar 10.
 20. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. (2020) Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr.* 180(2):307-322. doi: 10.1007/s00431-020-03766-6.
 21. Pereira MFB, Litvinov N, Farhat SCL, Eisenkraft AP, Gibelli MABC, Carvalho WB et al. (2020) Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics (Sao Paulo).* 2020;75:e2209. doi: 10.6061/clinics/2020/e2209.