

Parámetros hematológicos y biomarcadores predictores de gravedad en Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico asociado a SARS-CoV-2

Hematologic parameters and biomarkers predictors of severity in Multisystem Inflammatory Syndrome in children associated with SARS-CoV-2

Patricia Verdugo^{a,c}, Patricia Álvarez^{b,c}, Patricia Aroca^b, Vicente Montes^d, Cecilia Poli^e, Lorena Tapia^c, Fernanda Cofré^g, Verónica Soto^{a,c}, Jorge Mackenney^c, Cristian Carvajal^f, Valeria Acevedo^{b,c}

^aServicio de Onco-Hematología, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile

^bServicio de Cardiología y Cardiocirugía, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile

^cDepartamento de Pediatría, Campus Norte, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^dAlumno de Medicina, Facultad de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

^eUnidad de Inmunología-Reumatología, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile

^fUnidad de Infectología, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile

^gUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital Roberto del Río, Santiago, Chile

Recibido: 13 de septiembre de 2020; Aceptado: 9 de diciembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El MIS-C es una respuesta inmunológica tardía gatillada por la interacción del virus SARS-CoV-2 con el huésped. Se manifiesta como un estado hiperinflamatorio secundario a una tormenta de citoquinas, reflejada en una marcada elevación de los biomarcadores sanguíneos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Serie de pacientes pediátricos con MIS-C en los cuales se estudió el rol de los biomarcadores en la identificación de aquellos pacientes que evolucionarán a formas clínicas más severas y, requerirán de una derivación oportuna y terapia específica.

Resumen

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a SARS-CoV-2 (MIS-C) se caracteriza por un estado hiperinflamatorio producto de una tormenta de citoquinas, evidenciado en alteraciones del laboratorio hematológico y proteínas de fase aguda. **Objetivo:** Describir las características clínicas y de laboratorio de pacientes hospitalizados por MIS-C e identificar marcadores predictores de gravedad. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo de 32 pacientes. El grupo se dividió en crítico y no crítico según presentación clínica y tipo de terapia utilizada. En ellos se estudiaron aspectos clínicos y de laboratorio que incluyeron hemograma completo, pruebas de coagulación y biomarcadores.

Palabras clave:

MIS-C;
SARS-CoV-2;
Parámetros
Hematológicos;
Inflamación;
Enfermedad de
Kawasaki

Correspondencia:
Dra. Patricia Verdugo
pverdugo33@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(3):382-388. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i3.3316

Resultados: 18/32 hombres, mediana de edad 6,8 años. Las manifestaciones más frecuentes fueron cardiovasculares (84,3%), digestivas (84%) y mucocutáneas (59%). El grupo de los críticos incluyó 15 pacientes, 12 hombres con mediana de edad de 8,9 años y los no críticos 17 pacientes; 6 hombres, con mediana de edad de 5,4 años. Los parámetros de laboratorio al ingreso en el grupo global mostraron aumento de la proteína C reactiva, dímero-D, leucocitos, neutrófilos, ferritina y fibrinógeno. La albúmina y la natremia en cambio se encontraban disminuidas. El grupo crítico se caracterizó por tener al ingreso: trombocitopenia, hipoalbuminemia, prolongación del tiempo de protrombina y elevación de la ferritina. Al deterioro hubo acentuación de la trombocitopenia, ascenso mayor de la proteína C reactiva junto a elevación de los neutrófilos. **Conclusión:** El hemograma, la proteína C reactiva y la albuminemia al ingreso resultaron ser de alto valor en la identificación de pacientes con riesgo de agravamiento clínico.

Abstract

The multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 (MIS-C) is characterized by a hyperinflammatory state resulting from a cytokine storm, evidenced by alterations in laboratory blood testing and acute-phase proteins. Objective: to describe the clinical and laboratory characteristics of patients hospitalized due to MIS-C and identify predictive markers of severity. **Patients and Method:** Retrospective study of 32 patients. The group was divided into critical and non-critical according to clinical presentation and therapy used. Clinical and laboratory aspects were studied, including complete blood count, coagulation tests, and biomarkers. **Results:** 18/32 were males, with a median age of 6.8 years. The most frequent manifestations were cardiovascular (84.3%), digestive (84%), and mucocutaneous (59%). The group of critical patients included 15 patients, 12 were males with a median age of 8.9 years, and the non-critical group included 17 patients, 6 were males with a median age of 5.4 years. The laboratory parameters at the admission in the global group showed increased C-reactive protein, D-dimer, leukocytes, neutrophils, ferritin, and fibrinogen. In contrast, albumin and blood sodium levels were decreased. At admission, the critical group was characterized by presenting thrombocytopenia, hypoalbuminemia, prolonged prothrombin time, and elevated ferritin. At the time of deterioration, there was an intensification of thrombocytopenia, increased C-reactive protein together with increased neutrophils level. **Conclusion:** The blood count, C-reactive protein, and albuminemia at admission proved to be significantly important in the identification of patients at risk of clinical deterioration.

Keywords:

MIS-C;
SARS-CoV-2;
Hematologic
Parameters;
Pediatrics;
Inflammation;
Kawasaki Disease

Introducción

La infección por COVID-19 emerge a finales del año 2019, como una grave enfermedad en la población adulta, sin embargo, desde abril del presente año, en el hemisferio norte, se comenzaron a publicar las primeras series de casos de una nueva entidad clínica en niños, el actualmente denominado Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico asociado a SARS-CoV-2 (MIS-C)¹. Los criterios diagnósticos para dicho síndrome se encuentran aún en discusión, siendo los más utilizados los del Royal College of Pediatrics and Child Health, Centers for Disease Control (CDC) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁻⁴. Los tres incluyen la presencia de fiebre, con importante inflamación sistémica reflejada en parámetros de laboratorio severamente alterados y la afección de uno o más órganos.

Esta enfermedad se presenta característicamente 4-6 semanas después del contacto con el virus, y su fisiopatología es aún poco clara, entremezclándose

elementos clínicos de la enfermedad de Kawasaki que orientan hacia un origen vasculítico hiperinflamatorio y probablemente autoinmune⁵.

Esta entidad presenta compromiso hematológico, de coagulación y alteración de las proteínas de fase aguda⁶.

El objetivo de este estudio es analizar los parámetros de laboratorio de una serie de pacientes con diagnóstico de MIS-C que requirieron hospitalización, con el fin de describir los hallazgos encontrados en esta enfermedad e identificar aquellos marcadores de laboratorio potenciales predictores de evolución grave que permitan orientar el manejo y tratamiento.

Pacientes y Método

Estudio de cohorte retrospectivo de 32 pacientes ingresados en el Hospital Roberto del Río, entre el 11 de mayo al 2 de agosto del 2020, con diagnóstico de MIS-C según la CDC³, y se consideró exposición al vi-

rus: RT-PCR COVID-19 (+), IgM (+) o IgG (+) para SARS-CoV-2 y/o el antecedente de contacto con paciente COVID-19 (+), tras la firma de consentimiento informado por los padres.

Los datos fueron obtenidos de las fichas clínicas electrónicas, incluyendo: edad, género, síntomas y signos al ingreso, duración de la fiebre, ingreso a unidad de cuidado intensivo pediátrico y días de hospitalización.

Se analizaron los exámenes de laboratorio al momento del ingreso, al deterioro clínico (si lo hubo) y previo al alta, estudiándose: hemograma completo, proteína C reactiva, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), fibrinógeno, dímero-D, ferritina, albúmina, creatinina y natremia.

Los pacientes se categorizaron en crítico y no crítico, según la clasificación de severidad de Yale School of Medicine⁷: el primer grupo denominado crítico se conformó por pacientes que presentaron *shock* con apoyo de drogas vasoactivas, o soporte ventilatorio, o que cursaron con falla de órganos, disfunción ventricular izquierda o compromiso coronario. Los pacientes restantes conformaron el segundo grupo, denominado no crítico.

En ambos grupos se analizaron las formas de presentación clínica. El compromiso cardiovascular incluyó: *shock*, enfermedad de Kawasaki o Kawasaki-like, injuria miocárdica, miocarditis, pericarditis y valvuli-

tis. Dentro de las formas clínicas no cardiovasculares se consideraron: manifestaciones mucocutáneas, digestivas, respiratorias y neurológicas.

Se analizaron las características clínicas y de laboratorio entre ambos grupos y se compararon los resultados. Se estudió además el tipo de terapia utilizada como también la respuesta al tratamiento.

Análisis estadístico: para cada variable continua, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks para determinar si se distribuye de forma paramétrica o no-paramétrica. Luego, estas variables fueron descritas utilizando frecuencias absolutas, porcentajes y dependiendo si se distribuyen de forma paramétrica o no se utilizó media y SD o mediana y IQR, respectivamente. Para comparar variables paramétricas se utilizó la T test para grupos independientes y para las variables no paramétricas se usó la prueba U de Mann-Whitney (prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney).

Las variables categóricas fueron descritas como frecuencia absoluta y porcentajes. Para comparar estas variables se utilizó la prueba de Chi Cuadrado (χ^2).

En todas las pruebas estadísticas se utilizó una cola ("one tailed") dado que nuestra hipótesis de trabajo es que un grupo es mayor que otro. Nivel de significación estadística $P \leq 0,05$. Todo el análisis estadístico se hizo con el software SPSS.

Este estudio presenta autorización por la Dirección del Hospital, y aprobación por el Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Resultados

De un total de 32 pacientes ingresados en el Servicio de Pediatría en el hospital Roberto del Río con diagnóstico de MIS-C, la mediana de edad fue de 6,8 años (IQR 2,73-11,07), 18 hombres (56,3 %). 15/32 pacientes fueron clasificados como críticos cuya mediana de edad fue de 8,9 años (IQR 4-13,5), 12 hombres (80%). El grupo de pacientes no críticos¹⁷ tenían una mediana de edad de 5,4 años (IQR 2,3-10,5), hombres 6 (35%) (tabla 1).

La fiebre fue el primer síntoma en el 84% de los pacientes, sobre 39°C y con una mediana de 6 días de duración. Las manifestaciones clínicas fueron: digestivas en 27 pacientes (84%) siendo diarrea, vómitos y dolor abdominal los síntomas más frecuentes; dos pacientes cursaron con pancolitis y uno con hepatitis. Compromiso mucocutáneo en 19 pacientes (59%). Síntomas respiratorios en 10 pacientes (31%), cuatro cursaron con neumonía. La cefalea constituyó el síntoma neurológico más frecuente (28%). Del punto de vista cardiovascular presentaron Kawasaki y/o Kawasaki like 19 (59%), cuatro con compromiso coronario, *shock* en

Tabla 1. Hechos clínicos y demográficos del total de pacientes con diagnóstico de MIS-C, grupo total, crítico y no crítico

	Total	Crítico	No crítico
Total de casos	32		
Frecuencia	32	15	17
Porcentaje		46,9	53,1
Masculinos			
Frecuencia	18	12	6
Porcentaje	56,3	80	35,29
Femenino			
Frecuencia	14	3	11
Porcentaje	43,8	20	64,71
Días hospitalización*	9	10	6
UCI	24	14	10
Días En UCI*	5	5	3
Días con fiebre*	6	6,5	6
<i>Shock</i>	12	12	0
Porcentaje	37,50	100	0
Kawasaki	19	11	8
Porcentaje	59,38	73,33	47,06

*Datos se expresan en mediana. UCI: Unidad Cuidado Intensivo.

12 (37,5 %), injuria miocárdica en 14 (43%), derrame pericárdico en 13 (40%), miocarditis en 8 (25%) y trastornos del ritmo cardiaco en 7 (22%).

Las manifestaciones clínicas cardiovasculares en el grupo crítico fueron *shock* en 12 (80%), 11 (73%) Kawasaki y de ellos 4 con compromiso coronario, 10 (66%) con injuria miocárdica, 8 (53%) con miocarditis, 9 (60%) con derrame pericárdico y 6 (40%) con arritmia (tabla 1).

Las manifestaciones clínicas para el grupo no crítico fueron: 8 (47%) con Kawasaki, 5 (29%) con injuria miocárdica, 4 (23%) con derrame pericárdico.

La edad fue mayor en el grupo crítico como también los días de hospitalización ($p = 0,006$) y los hombres presentaron un comportamiento más grave ($p = 0,005$).

No hubo fallecidos ni pacientes con requerimientos de circulación extracorpórea en esta serie.

Del estudio de los parámetros de laboratorio al ingreso el grupo global presentó proteína C reactiva, dímero-D, leucocitos, neutrófilos, ferritina y fibrinógeno elevados. La albúmina y la natremia en cambio se encontraban disminuidas y el TP y el TTPA prolongados.

Si se compara el grupo crítico al ingreso se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a: disminución de la albúmina ($p = 0,001$), menor recuento total de plaquetas ($p = 0,038$), prolongación del TP ($p = 0,028$) y del TTPA ($p = 0,049$) y elevación de la ferritina ($p = 0,002$) (figura 1). El valor del sodio en sangre también fue menor en este grupo ($p = 0,003$). Siete pacientes cursaron con creatinina

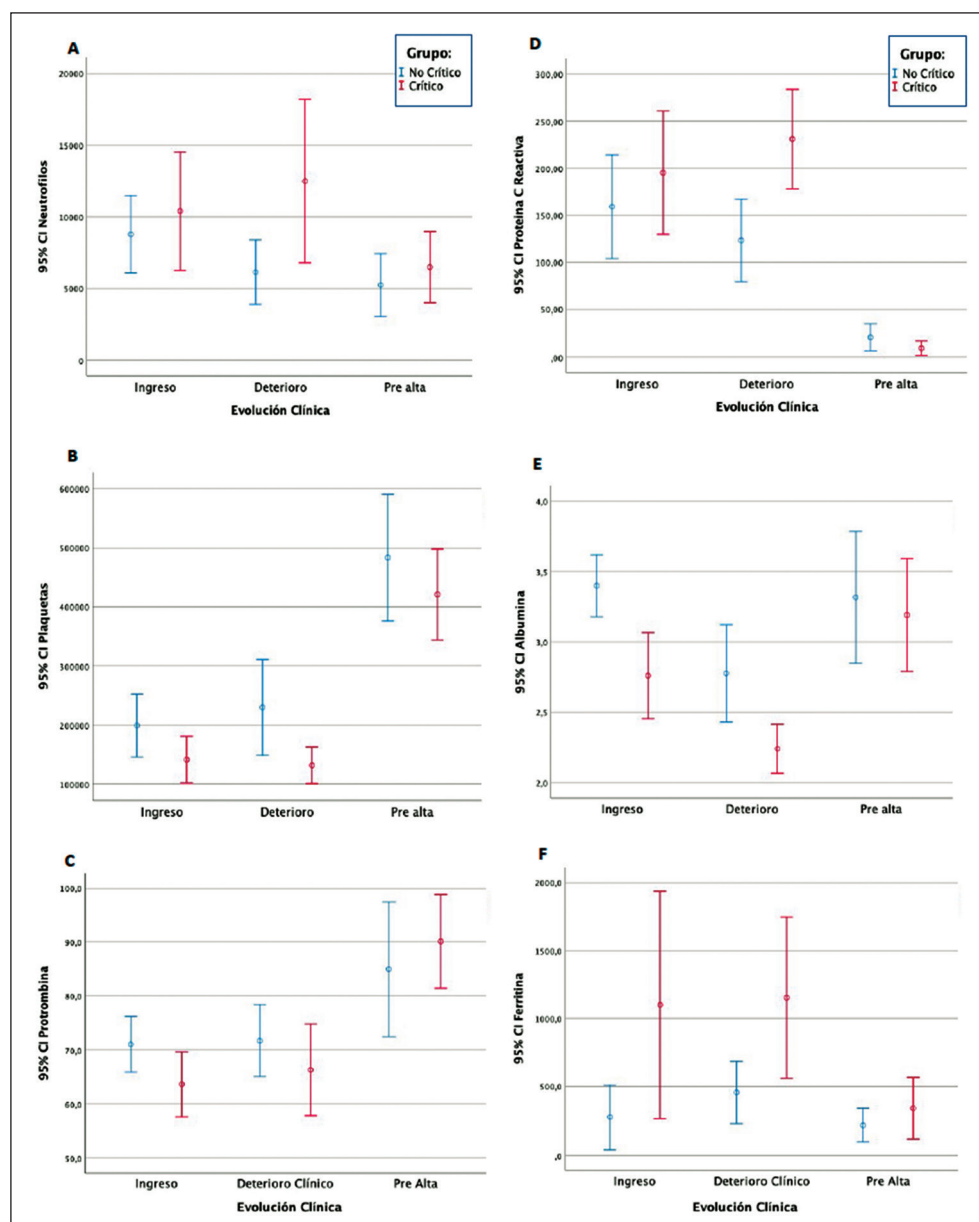


Figura 1. Variación en parámetros hematológicos (A y B), protrombina (C) y proteínas de fase aguda (D, E y F), según momento de la evolución clínica en cada grupo estudiado, crítico (línea roja) y no crítico (línea azul).

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio del grupo de pacientes críticos y no críticos al ingreso y al deterioro clínico

Variable	Crítico	Crítico (DS o IQR)	No Crítico	No Crítico (DS o IQR)	P Valor: Crítico vs No Crítico
Eosinófilos ingreso x mm ³	231	223	54,10	188,50	0,023
Eosinófilos deterioro x mm ³	123	174	94,60	389,50	0,370
Neutrófilos ingreso x mm ³	9.020	7.504	7.953,50	8.735,50	0,492
Neutrófilos deterioro x mm ³	9.603	9.493	4.978	7.452,50	0,012
Leucocitos ingreso x mm ³	11.600	7.800	10.800	11 455	0,500
Leucocitos deterioro x mm ³	11.200	14.300	8.310	9.702,50	0,169
Linfocitos Ingreso x mm ³	1.076	1.782	1.431	2.016,25	0,293
Linfocitos deterioro x mm ³	1.307	1.284	2.069,50	2.105,50	0,128
Plaquetas ingreso mm ³	141.267	71.316	199.063	99.922	0,038
Plaquetas deterioro mm ³	131.600	56.021	229.750	152.202	0,013
PCR ingreso mg/L	195,26	118,69	159,04	107,11	0,186
PCR deterioro mg/L	231,03	91,47	123,29	82,11	0,001
DímeroD ingreso ng/ml	1.705	1.330	1.627	2.883	0,415
DímeroD deterioro ng/ml	2.193	1.405	2.189	1.768	0,498
Ferritina ingreso ng/ml	673,75	1.215,50	266	228	0,002
Ferritina deterioro ng/ml	812	1.612,50	383	558,25	0,013
Protrombina ingreso (%)	63,67	10,93	71,08	9,30	0,028
Protrombina deterioro (%)	66,35	14,72	71,75	11,59	0,146
Natremia ingreso mmol/L	131,47	4,37	135,47	2,98	0,003
Natremia deterioro mmol/L	135	7,50	135,50	4,50	0,170
Albumina ingreso g/dL	2,76	0,56	3,40	0,41	0,001
Albumina deterioro g/dL	2,24	0,32	2,78	0,57	0,004
TTPA ingreso Seg	30	4,10	27,60	6,20	0,049
TTPA deterioro Seg	30,20	9,20	28	6,55	0,117

*Valores de referencia: eosinófilos 50-500 x mm³; neutrófilos 1.500-10.000 x mm³; leucocitos 6.000-17.000 x mm³; linfocitos 1.000-8.500 x mm³; plaquetas 150.000-450.000 x mm³; proteína C reactiva (PCR) 0,3-5 mg/L; dímero-D entre 0-250 ng/mL; ferritina 6-67 ng/ml; protrombina 75-113%; natremia 135-145 mmol/L; albúmina 3,8-5,4 g/dL; TTPA (tiempo de tromboplastina parcial activado) 25-36,5 segundos.

elevada con valor promedio de 1,23 mg/dl (rango de 0,79 a 2,33) lo que es estadísticamente significativo en relación al grupo no crítico ($p = 0,019$).

Del análisis de los exámenes al deterioro clínico en el grupo crítico hubo disminución del recuento de plaquetas ($p = 0,013$), elevación de la proteína C reactiva ($p = 0,001$) y de los neutrófilos ($p = 0,012$) (tabla 2).

La terapia utilizada en el grupo total fue: inmunoglobulina endovenosa en 24 (75 %), de los cuales tres recibieron dos dosis. Metilprednisolona en 21 (65,6%), ácido acetilsalicílico en 23 pacientes (72%) y enoxaparina en 24 (75%) indicada con valor de dímero-D promedio de 2.445 ng/ml (rango 980-5.000) para valor normal < de 250 ng/ml. En dos pacientes se utilizó además tocilizumab y en uno infliximab.

Discusión

Esta nueva enfermedad MIS-C, si bien infrecuente, se caracteriza por una elevada morbilidad ya que se acompaña de *shock* secundario a compromiso miocárdico o vasoplégico por hiperinflamación sistémica, llegando a requerir de soporte intensivo circulatorio y ventilatorio. Los niños además presentan manifestaciones clínicas que simulan a la enfermedad de Kawasaki con compromiso coronario y miocárdico, como también la presencia de arritmias e incluso muerte⁸⁻¹¹.

Son niños en edad escolar con mayor incidencia en el género masculino, con polimorfismo clínico, frecuentemente acompañado de manifestaciones gastrointestinales. Son estas últimas las que pueden dar

una señal de alarma en un niño febril y que deben alertar al clínico a mantener una alta sospecha diagnóstica de MIS-C en el contexto epidemiológico actual, asociado a la presencia de exámenes de laboratorio de hiperinflamación, lo que también observamos en nuestra serie con un compromiso gastrointestinal en el 84% de los niños.

Los marcadores de inflamación elevados evidencian un estado de hiperinflamación atribuible hasta el momento a la tormenta de citoquinas que ocurre como respuesta individual y patológica a la interacción con el virus¹²⁻¹³. Los biomarcadores que más se comprometieron en nuestra serie fueron albúmina, proteína C reactiva, fibrinógeno, ferritina y dímero-D. La proteína C reactiva en nuestro grupo se elevó en forma significativa al ingreso y más aún al deterioro en los pacientes críticos; este constituye un biomarcador sensible de inflamación y daño tisular, siendo inducida por la IL-6 en el hígado, su elevación es rápida y proporcional a la severidad de la inflamación¹⁴.

Dentro del análisis de los biomarcadores destacó en el grupo de los pacientes críticos, al momento del deterioro, una mayor elevación de la proteína C reactiva y de la ferritina con caída de la albúmina, todos ellos son respuestas al estado de hipercitoquinemia de estos pacientes y nos parece que este hallazgo puede ayudar en las decisiones terapéuticas.

La Ferritina es una proteína que regula el depósito de hierro, pero también aumenta por efecto del interferón gama e IL-18, presente en esta tormenta de citoquinas, revelando una hiperactividad de los macrófagos que lleva a eritrofagocitosis y anemia secundaria, mecanismos involucrados en el síndrome hemofagocítico¹⁵. En nuestra serie ningún paciente evolucionó a dicho síndrome.

La hipoalbuminemia es un marcador precoz, presente en el grupo de pacientes críticamente enfermos, hecho estadísticamente significativo en nuestra serie. Esta proteína es un reactante de fase aguda y su descenso se debe a un aumento de la permeabilidad vascular secundario a endotelitis y a la liberación de citoquinas¹⁶.

Dentro del compromiso hematológico en MIS-C se describe trombocitopenia, linfopenia y neutrofilia. En nuestra serie la trombocitopenia al ingreso fue un hallazgo distintivo para el grupo de pacientes críticamente enfermos de manera estadísticamente significativa, descendiendo aún más ante el deterioro clínico. La trombocitopenia es frecuente de observar en infecciones virales y en el caso del virus SARS-CoV-2 existen distintas teorías sobre su causa: destrucción plaquetaria por aparición de autoanticuerpos del tipo IgG contra receptores plaquetarios formando complejos inmunes, los cuales son secuestrados por el sistema reticuloendotelial, como también depresión de la me-

gacariopoyesis por acción directa del virus o de las interleuquinas que inhiben los factores de crecimiento a nivel de la médula ósea. En adultos existe un consumo aumentado producto de la formación de trombos¹⁷⁻¹⁸.

La linfopenia también se ha planteado que es causada por varios mecanismos entre ellos lisis directa del virus por expresar receptores ACE-2 y a la acción de las interleuquinas y del FNT- α que suprimen la proliferación del linfocito. En nuestra serie la linfopenia resultó ser un hallazgo infrecuente y no se identificó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes críticos y no críticos, hallazgo que en otras publicaciones se muestra como relevante¹⁹.

El número de neutrófilos se elevó en los pacientes críticos a su deterioro, lo que es reflejo de la acción de las interleuquinas; principalmente la IL-1 y la IL-6 que junto al factor estimulante de colonias de granulocitos actúan a nivel de la médula ósea produciendo una granulopoyesis aumentada. El FNT- α actúa además reclutando los neutrófilos en el estado de *shock* inicial²⁰.

La coagulopatía en el MIS-C simula una coagulación intravascular diseminada, pero difiere de ella por tener un fibrinógeno elevado, mayor aumento del dímero-D y trombocitopenia leve, dejando preguntas por contestar, sobre si se trata de una entidad propia de esta enfermedad, al combinar elementos de diferentes tipos de coagulopatías. En nuestra serie no tuvimos fenómenos trombóticos ni hemorrágicos, dejando a discusión si esto fue producto de un manejo de anticoagulación adecuado y precoz, o quizás la elevación del dímero-D vista en nuestros pacientes pudiese ser consecuencia de una actividad macrofágica aumentada de la fibrina generada por un estado hiperinflamatorio, más que como un marcador de generación de trombina y fibrinólisis con consecuente riesgo de trombosis²¹.

La terapia se basó en la utilizada para la enfermedad de Kawasaki, incluyendo gamaglobulina endovenosa y ácido acetilsalicílico. Frente a la no respuesta o respuesta parcial se agregó terapia córticoesteroideal. Se necesitan series con mayor número de pacientes para poder definir cuál es el mejor esquema terapéutico para estos pacientes.

En cuanto a la prevención de enfermedad tromboembólica, la enoxaparina fue la terapia más utilizada, indicándose con un aumento del dímero-D mayor de 4 veces el valor normal, pero igualmente se necesita mayor conocimiento y tiempo de observación de esta enfermedad para definir su rol.

En conclusión, el diagnóstico oportuno basado en el conocimiento clínico de esta patología junto con la evaluación seriada de los parámetros de laboratorio, permite detectar de manera precoz los pacientes con MIS-C y diferenciar quienes podrían evolucionar a un cuadro de mayor gravedad. El hemograma, la proteína C reactiva, la albuminemia, son exámenes de fácil acceso y resul-

taron ser de alto valor en la identificación de pacientes con riesgo de agravamiento clínico, lo que ayudaría al médico tratante a tomar la mejor decisión terapéutica para estos niños, incluyendo su derivación oportuna a centros hospitalarios de mayor complejidad.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;e2010369.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>
- Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. Publicado el 14 de mayo, 2020. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
- World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Publicado el 15 de mayo, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol*. 2020; e101232.
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131-4.
- Yale New Haven Children's Hospital. Guideline: Management Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19. 2020. Disponible en: <https://app.lucidchart.com/documents/embeddedchart/e2fb545a-ac76-40b1-a11e-09bb6de8ec5b>
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395:1771-8.
- Jones VG, Mills M, Suarez D, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr*. 2020;10:537-40.
- Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E. SARS-CoV-2 –induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in children. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20201711.
- Davies P, Evans C, Kanthimathinathan H, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2020;4(9):669-77.
- Riphagen S, Gómez X, González-Martínez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:1607-8.
- Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020;16:e102506.
- Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370.
- Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;53(1):19-25.
- Henry BM, Santos de Oliveira M, Benoit S, Lippi G, Plebani M. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1021-8.
- Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7(9):e671-8.
- Panyang Xu, Qi Zhou, Jiancheng Xu. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of Hematology*. 2020;99:1205-8.
- Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834-47.
- Fan BE, Lian Chong VC, Wei Chan SS, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020;95(6):e131-4.
- Frazer JS, Tyrnys Everden AJ. Emerging patterns of hypercoagulability associated with critical COVID-19: A review. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. Publicado el 9 de julio 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2020.07.004>