

Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19: características clínicas y manejo en una Unidad de Paciente Crítico Pediátrico

Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome Temporarily associated with COVID-19: clinical characteristics and management in a Pediatric Critical Care Unit

Felipe Yagnam R.^{a,b}, Giannina Izquierdo C.^{b,c}, Rodolfo Villena M.^{b,c},
Claudio González M.^d, Michele Drago T.^{a,b}

^aUnidad de Paciente Crítico, Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

^bDepartamento de Pediatría y Cirugía Infantil Campus Sur. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile

^cUnidad de Infectología, Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

^dUnidad de Farmacia Clínica, Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

Recibido: 21 de septiembre de 2020; Aceptado: 16 de marzo de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Corresponde a un nuevo síndrome inflamatorio, temporalmente asociado al COVID-19, cuya fisiopatología está en investigación y que puede evolucionar con riesgo vital. Su diagnóstico diferencial debe plantearse precozmente frente a pacientes pediátricos críticamente enfermos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Entrega una detallada descripción clínica y de laboratorio de la evolución grave de pacientes con este síndrome, logrando establecer una temporalidad de signos y síntomas que permitan sospecharlo precozmente, así como la respuesta favorable a un tratamiento inmunomodulador estandarizado.

Resumen

En abril de 2020 se describe por primera vez el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado al COVID-19 (SIM-C), el que puede evolucionar gravemente, con necesidad de soporte intensivo. **Objetivo:** Describir las características clínicas, de laboratorio y manejo de niños hospitalizados que cumplen con criterios de SIM-C de presentación grave en una unidad de paciente crítico pediátrico. **Pacientes y Método:** Estudio prospectivo descriptivo de niños con SIM-C grave manejados por fases de tratamiento con inmunoglobulina y metilprednisolona, según su respuesta clínica. Se obtuvieron datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio e imágenes. Se clasificaron fenotipos de presentación en Kawasaki y no Kawasaki, comparando sus hallazgos. **Resultados:** Se analizaron 20 pacientes, mediana de 6 años, 60% sexo femenino, 40% refirió comorbilidad. Se identificó SARS-CoV-2 en el 90%. Presentaron fiebre como primer síntoma, seguido por

Palabras clave:
Síndrome Inflamatorio
Multisistémico;
SIM-C;
COVID-19;
SARS-CoV-2;
Coronavirus;
Pediatría

Correspondencia:
Felipe Yagnam R.
felipeyagnam@gmail.com

clínica gastrointestinal (70%) breve y precoz. 75% presentó fenotipo Kawasaki. Evolucionaron con linfopenia, hipoalbuminemia, alteraciones de coagulación y elevación de parámetros inflamatorios sistémicos y cardíacos. El 80% presentó alteraciones ecocardiográficas y el 90% presentó shock que requirió soporte intensivo, todos con evolución breve y favorable. Todos los pacientes respondieron a la terapia instaurada, pero un 40% requirieron una segunda fase de tratamiento. No hubo diferencias al comparar entre fenotipos. Ninguno falleció. **Conclusión:** El SIM-C es una nueva enfermedad infantil cuya presentación podría comprometer la vida de los pacientes. Requiere sospecha precoz, manejo inmunomodulador, soporte intensivo y un enfrentamiento multidisciplinario para obtener los mejores resultados y optimizar su pronóstico.

Abstract

In April 2020, the pediatric multisystem inflammatory syndrome temporarily associated with COVID-19 (MIS-C) was described for the first time. MIS-C could have a severe course and may require critical care support. **Objective:** To describe the clinical, laboratory, and management characteristics of hospitalized children who meet MIS-C criteria with severe presentation in a pediatric critical patient unit. **Patients and Method:** Descriptive prospective study of children with severe MIS-C managed by treatment phases with immunoglobulin and methylprednisolone, according to their clinical response. Epidemiological, clinical, laboratory and imaging data were obtained. Phenotypes were classified into Kawasaki and not Kawasaki, comparing their findings. **Results:** 20 patients were analyzed, the median age was 6 years, 60% were female, and 40% presented comorbidity. SARS-CoV-2 was detected in 90% of the patients. They presented fever as the first symptom, followed by brief and early gastrointestinal symptoms (70%). 75% presented the Kawasaki phenotype. They evolved with lymphopenia, hypoalbuminemia, coagulation alterations, and elevated systemic and cardiac inflammatory parameters. 80% of the cases presented echocardiographic alterations and 90% shock that required critical care support. All the patients had a short and favorable evolution. All patients responded to the established therapy, but 40% required a second phase of treatment. There were no differences when comparing phenotypes. No deaths were reported. **Conclusion:** MIS-C is a new childhood disease whose presentation could be life-threatening. It requires early suspicion, immunomodulatory management, critical care support, and a multidisciplinary approach to obtain the best results and optimize its prognosis.

Keywords:

Multisystem
Inflammatory
Syndrome;
MIS-C;
COVID-19;
SARS-CoV-2;
Coronavirus;
Pediatrics

Introducción

La carga de enfermedad producida por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 se ha centrado en los adultos^{1,2}. En los niños esta infección se manifiesta habitualmente como una enfermedad respiratoria aguda leve a moderada e incluso asintomática, con baja hospitalización y mortalidad³⁻⁵. Reportes de Italia y Reino Unido en abril del 2020 describieron un cuadro inflamatorio multisistémico que se presentó entre 2 a 6 semanas posterior a la infección por SARS-CoV-2 en la población pediátrica. La enfermedad se denominó síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a COVID-19 (SIM-C), bajo criterios diagnósticos de diversas instituciones internacionales incluyendo a la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶⁻⁸. Esta entidad comparte características clínicas comunes con otros síndromes ya conocidos, como la enfermedad de Kawasaki (EK) y el síndrome del *shock* tóxico (SST)^{9,10}. Se caracteriza por la aparición de fiebre, síntomas gastrointestinales, criterios de EK, hipercoagulabilidad y

parámetros de laboratorio en rango inflamatorio severo, asociados o no a *shock*.

En Chile el primer caso de COVID-19 se confirmó el 3 de marzo de 2020, con punto máximo de casos en la semana epidemiológica (SE) 25¹¹, y al igual que las series internacionales, los niños se vieron afectados en un grado menor, tanto en severidad como en frecuencia, representando aproximadamente el 5% de los casos⁵. Los primeros casos de SIM-C en Chile se reportaron a partir de la SE 23⁴, desarrollándose posteriormente guías de diagnóstico y manejo de la Sociedad Chilena de Infectología y del Ministerio de Salud¹². La enfermedad es de descripción reciente y se desconoce en forma clara su fisiopatología, pero esta descrito que puede evolucionar en forma severa, simulando otras enfermedades de presentación grave y compromiso vital, lo que presenta un desafío diagnóstico y de manejo para los equipos de cuidados críticos. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y el manejo de los pacientes con SIM-C de presentación grave, que requirieron hospitalización en una Unidad de Paciente Crítico (UPC).

Pacientes y Método

Diseño del estudio y pacientes

Se diseñó un estudio descriptivo prospectivo. Se incluyeron todos los pacientes ingresados al Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés (HEGC) –hospital pediátrico de referencia del área Sur de Santiago– con diagnóstico de SIM-C de presentación grave, entre el 07 de junio y el 01 de Agosto de 2020, correspondientes a las SE 24 y 31. La definición de caso se realizó según los criterios de la OMS⁸. La gravedad se definió por la necesidad de ingreso a UPC debido a compromiso hemodinámico y/o requerir monitoreo avanzado. Aquellos pacientes con SIM-C cuya estabilidad hemodinámica no requirió ingreso a UPC fueron excluidos del análisis de este estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del HEGC y el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. El consentimiento informado de los padres/tutores de los pacientes enrolados fue obtenido mediante contacto telefónico, seguido de vía digital. La información fue recopilada desde los registros clínicos electrónicos del HEGC. Se creó una base de datos para el registro de la información (Microsoft Excel), codificada, resguardando la confidencialidad del paciente.

Los primeros 6 pacientes reclutados para este estudio fueron parte de una comunicación breve de estos autores para la Sociedad Chilena de Pediatría¹³ y de un estudio colaborativo pediátrico chileno⁴.

Datos demográficos, clínicos y epidemiológicos

Se obtuvieron variables demográficas como edad, sexo y comorbilidades. Se realizó estudio etiológico de SARS-CoV-2 mediante reacción de la polimerasa en cadena (RPC) desde hisopado nasofaríngeo (RPC-Tiempo Real SARS-CoV-2, Cobas 6800 Roche) y serología IgM e IgG mediante inmunocromatografía (Standard Q COVID-19 IgM/IgG Duo/ SD Biosensor). Se determinó nexo epidemiológico cuando presentaban antecedentes de COVID-19 y/o contacto con familiar diagnosticado como caso confirmado o probable de COVID-19.

Las variables clínicas analizadas fueron fiebre, síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos y diarrea), clínica de EK (exantema, cambios de mucosa, conjuntivitis no exudativa, edema de extremidades y adenopatías), síntomas neurológicos (cefalea, irritabilidad y crisis epilépticas) y síntomas respiratorios (tos, coriza, odinofagia, dificultad respiratoria). Los pacientes fueron clasificados según el espectro clínico de presentación en fenotipo Kawasaki si tenían elementos clínicos para EK, clásico o incompleto, acorde a los criterios de la American Heart Association (AHA) o fenotipo no Kawasaki si no los cumplían¹⁴.

El estudio, diagnóstico y manejo se aplicó de manera estandarizada a todos los pacientes del estudio, acorde a una guía local multidisciplinaria desarrollada por pediatras infectólogos, hematólogos, cardiólogos, inmunólogos e intensivistas, basado en las recomendaciones de la OMS y otros protocolos internacionales disponibles al momento de su desarrollo¹⁵ (figura 1).

Para el análisis de los exámenes de laboratorio se utilizó el peor valor obtenido durante las primeras 48 h de hospitalización. El compromiso cardíaco se cuantificó mediante creatina kinasa y su fracción MB (Ck-CkMB), troponina T, pro-péptido natriurético cerebral (proBNP), electrocardiograma y/o registro de monitoreo continuo electrocardiográfico, además de ecocardiografía realizada por cardiólogo dentro de las 24 h del ingreso. Se definieron las siguientes alteraciones: disfunción ventricular, derrame pericárdico, hipertensión pulmonar, alteración valvular y alteración coronaria con refringencia, dilatación y/o aneurisma, estos últimos según z score definidos por la AHA¹⁴.

Se midieron variables inflamatorias con proteína C reactiva (PCR), velocidad de hemosedimentación (VHS), procalcitonina, ferritina, albúmina y cuantificación de interleuquina 6 (IL6) en sangre. Se obtuvieron variables hematológicas con hemograma y se definió linfopenia como conteo absoluto de linfocitos < 1.500 por μ L. Se midieron dímero D (DD), fibrinógeno, tiempo de protrombina (TP) y tiempo de tromboplastina activado (TTPK) como variables de coagulación.

Se obtuvieron variables bioquímicas y de perfusión mediante la medición de ácido láctico, saturación venosa central de O₂ (SvcO₂), diferencia veno-arterial de CO₂ (DCO₂), función renal (creatinina y nitrógeno ureico) y función hepática con transaminasas. Para evaluar la presencia de algún otro foco infeccioso se realizaron hemocultivos, urocultivo, inmunofluorescencia directa y/o RPC para estudio de virus respiratorios y radiografía de tórax. Otras imágenes como ecografía abdominal y TC de abdomen se realizaron según la necesidad del paciente. Se midió el soporte de UPC determinando la presencia de *shock* por criterios de la guía sobreviviendo a la sepsis¹⁶, necesidad de ventilación mecánica (VM) y otras terapias de soporte como VM no invasiva, terapia de reemplazo renal (TRRC) y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Se evaluó el manejo del *shock* según la necesidad de reanimación con volumen y/o drogas vasoactivas (DVA) y el índice inotrópico-vasoactivo¹⁷. Se determinó el PIM 2¹⁸ como score de mortalidad e índice PELOD¹⁹ para establecer la disfunción orgánica. Otros variables estudiadas fueron días de estadía en UPC y letalidad al egreso y a los 28 días.

El tratamiento se definió en 3 fases progresivas, según de la evolución clínica (figura 1). La fase 1 consistió en la administración de inmunoglobulina G intrave-

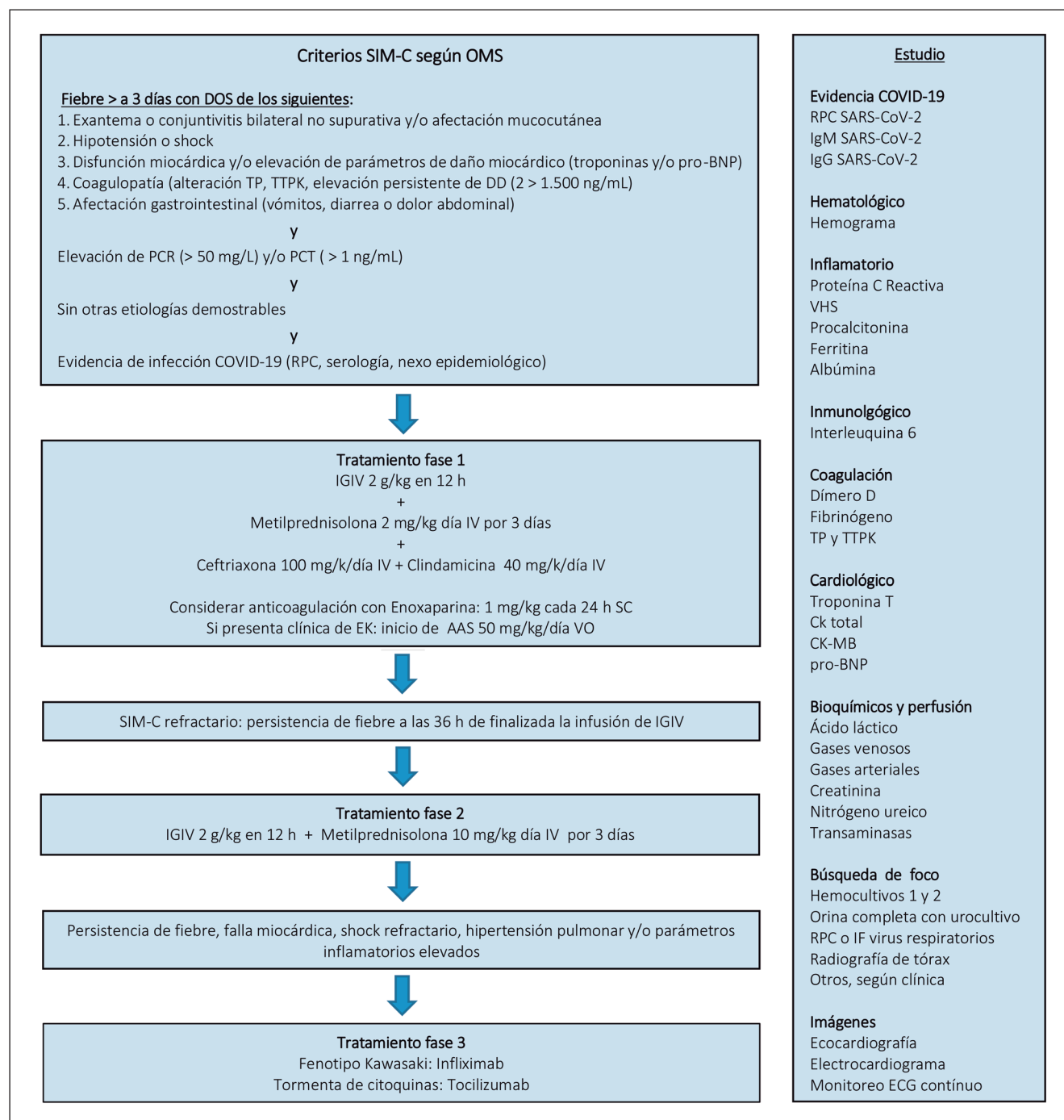


Figura 1. Flujograma de manejo de pacientes con SIM-C. *grave.

nosa (IGIV), corticoides y tratamiento antibiótico empírico asociado (ceftriaxona y clindamicina). Se agregó al manejo heparina de bajo peso molecular (HBPM) en dosis profiláctica si presentaban dímero D (DD) sobre 1.500 ng/mL. Aspirina (AAS) se reservó para los pacientes que se presentaron con fenotipo Kawasaki. Se consideró refractario a fase 1 si el paciente persistía febril a las 36 h de finalizada la infusión de IGIV. En

estos casos, se dio se inicio a la fase 2 de tratamiento, que consistió en una segunda dosis de IGIV y un aumento de más de 4 veces en la dosis de corticoides. El criterio de refractariedad a la fase 2 fue el mismo que usó para la fase 1. De mantenerse febril, se planteó una fase 3 que consistía en el uso de terapia biológica con infliximab o tocilizumab. Los corticoides se descendieron en forma progresiva con prednisona a dosis de 2,

1 y 0,5 mg/kg/día por 3 días cada una. Los antibióticos se suspendieron al descartar infección bacteriana por clínica y estudio de apoyo. La AAS se indicó hasta 48 hrs. del cese de la fiebre para continuar con dosis de mantención de 3 mg/kg/día. La HBPM se suspendió al séptimo día, si es que no se presentaron eventos trombóticos.

Análisis estadístico

Debido al diseño descriptivo del estudio y de ser una patología de reciente aparición, no se realizó cálculo de tamaño muestral. Las variables continuas fueron expresadas como promedio (desviación estándar, DE) o mediana (rango intercuartil, RIC), según distribución normal, y para evaluar su diferencia entre grupos se utilizó la prueba de t de Student para las variables con distribución normal y la prueba de la U de Mann-Whitney para las no normales. Las variables categóricas fueron expresadas como frecuencia (porcentaje) y se utilizó la prueba exacta de Fischer para determinar diferencias de grupos. Se consideró una diferencia significativa cuando el valor p del contraste de hipótesis fue menor a 0,05. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 13.

Resultados

Datos demográficos, clínicos y epidemiológicos

Durante el período de estudio ingresaron al HEGC 553 pacientes, de los cuales 103 fueron por COVID-19, correspondiendo 27 de ellos a SIM-C. En el mismo período ingresaron a UPC 122 pacientes, de los cuales 30 fueron por COVID-19, y 20 de ellos lo hicieron con diagnóstico de SIM-C grave. El 74% de todos los SIM-C ingresados al HEGC requirieron manejo en UPC, correspondiendo al 16% (20/122) de los ingresos totales de UPC y al 67% (20/30) de los pacientes con COVID-19 de la unidad.

El porcentaje de positividad de RPC del área sur de Santiago fue disminuyendo de 49 a 7% en las semanas estudiadas, con una frecuencia máxima de positividad 2 semanas previas al inicio de este reporte (SE 22, 54% positividad) según datos obtenidos del laboratorio de biología molecular del Hospital Dr. Lucio Córdova, centro de referencia para estudio de RPC-Tiempo Real SARS-CoV-2 del área sur (datos no publicados). Los primeros casos de SIM-C en el área aparecieron en la SE 24, la frecuencia máxima ocurrió en la SE 28 con 8 casos, 6 de ellos de presentación grave.

La mediana de edad fue de 6 años, el 60% de sexo femenino. Un 40% presentó alguna comorbilidad (tabla 1). Las medianas de estadía hospitalaria y de UPC fueron de 9,5 días (RIC: 1 a 12,8) y 5 días (4-6), respectivamente. No hubo fallecidos en nuestro estudio.

Infección por SARS-CoV-2

Se identificó alguna asociación con COVID-19 en el 100% de los pacientes. Se evidenció la presencia del virus en el 90% de la serie, en 15% se identificó el SARS-CoV-2 sólo por RPC tiempo real, 45% exclusivamente por serología (IgG, IgM o ambas) y 30% presentó simultáneamente estudio molecular y serológico positivo. El 70% de los pacientes tuvieron IgG positiva, 6 de ellos además presentaron positiva la IgM. Los dos pacientes sin identificación viral tenían nexo epidemiológico.

El nexo epidemiológico se logró establecer en la mitad de los pacientes, la mayoría por ser contacto estrecho con familiar con SARS-CoV-2 y sólo 1 paciente por haber presentado síntomas de COVID-19 previo al SIM-C (tabla 1).

Hallazgos clínicos

La fiebre estuvo presente en todos los pacientes, destacándose como el primer síntoma, con aparición 3,5 días previos a la hospitalización y una duración promedio de 5,9 días (DE 2,2). Los signos de EK se iniciaron al día 3 del cuadro y tuvieron una duración promedio de 5,5 días (DE 2,8). Lo más frecuente fue la presencia de exantema, seguido por los cambios en la mucosa oral/lingual y conjuntivitis no exudativa. Identificamos síntomas gastrointestinales en la mayoría de los pacientes, siendo lo más frecuente el dolor abdominal. Estos síntomas fueron de aparición precoz, presentándose al menos uno de ellos 1,4 días desde el inicio de la fiebre, con una duración promedio de 4,4 días (DE 3,4). El fenotipo Kawasaki fue la presentación más frecuente, de ellos el 80% (12 pacientes) tuvieron criterios de EK incompleto (tabla 1). La figura 2 detalla la evolución y duración de los signos y síntomas en el tiempo, a partir del inicio del cuadro y su relación con el momento de hospitalización en UPC.

Hallazgos de laboratorio

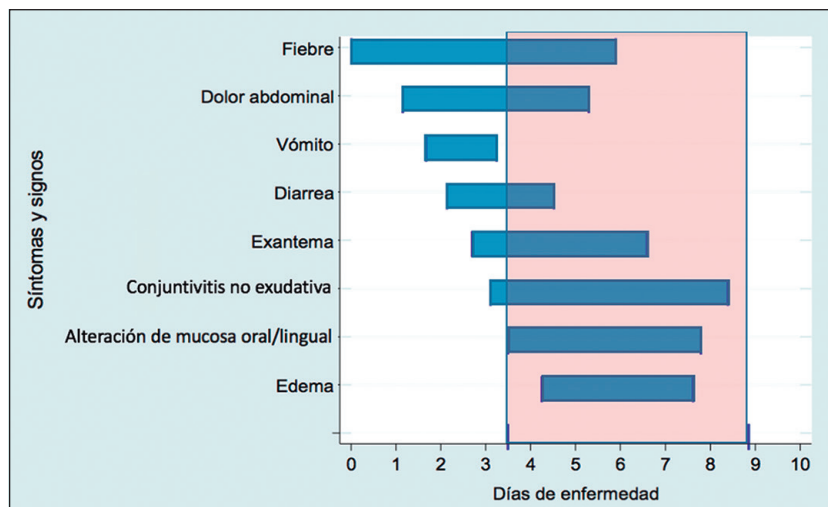
Los parámetros medidos fueron compatibles con inflamación aguda en la mayoría de los pacientes, destacando la elevación de PCR, procalcitonina y ferritina, independiente del fenotipo de presentación. La hipoalbuminemia fue uno de los hallazgos más frecuentes. En lo hematológico predominó la anemia y la linfopenia. Respecto a los parámetros de coagulación todos los pacientes estudiados tuvieron una elevación de DD y fibrinógeno. Sin embargo, la mayoría mantuvo TP y TTPK dentro de rangos normales. La IL6 se encontró elevada en el 85% (n = 17) de los pacientes, incluyendo 2 casos con valores > 2000 pg/mL. El 95% de los pacientes presentó inflamación cardíaca, medida por troponina T y el mismo porcentaje de pacientes presentó un pro-BNP elevado, compatible con insuficiencia cardíaca. En el laboratorio bioquímico y de perfusión

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y epidemiológicas de pacientes con SIM-C* grave

Característica	Total	Fenotipo Kawasaki	Fenotipo No Kawasaki
n	20	15	5
Edad en años. Mediana (RIC)	6 (1-7)	4 (1-6)	10 (6-11)
Sexo. n (%)			
Femenino	12 (60)	8	3
Comorbilidad. n (%)	8 [§] (40)	7	2
Evidencia de SARS-CoV-2. n (%)	18 (90)	14	4
RPC (+)	9 (45)	7	2
Serología (+) [§]	15 (75)	12	3
Nexo epidemiológico. n (%)	10 (50)	7	3
COVID-19 ^b	1 (5)	1	---
Contacto estrecho con COVID-19	9 (45)	6	3
Hallazgos clínicos. n (%)			
Fiebre	20 (100)	15	5
Signos y Síntomas Kawasaki	15 (75)	15	---
Exantema	12 (60)	12	---
Cambios en mucosa oral/lingual	10 (50)	10	---
Conjuntivitis no exudativa	10 (50)	10	---
Edema extremidades	8 (40)	8	---
Adenopatía	---	---	---
Síntomas Gastrointestinales	18 (90)	13	5
Dolor abdominal	14 (70)	9	5
Diarrea	9 (45)	5	4
Vómitos	12 (60)	9	3
Síntomas respiratorios ¹	3 (15)	2	1
Síntomas neurológicos ²	5 (25)	5	0
Estadía UPC en días. Mediana (RIC)	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (5-6)
Estadía hospitalaria en días. Mediana (RIC)	9 (7-12)	9 (7-13)	10 (8-11)
Letalidad al egreso o 28 días. Mediana (RIC)	---	---	---

*SIM-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico temporalmente asociado a COVID-19. [§]Correspondieron a 4 pacientes asmáticos, 3 obesos y 1 con rinitis alérgica. RPC: Reacción de polimerasa en cadena. [§]Incluye IgM+ y/o IgG +. ^bSíntomas respiratorios las semanas previas al inicio del cuadro de SIM-C. ¹Incluye tos, odinofagia y/o dificultad respiratoria. ²Incluye cefalea, compromiso de conciencia y/o convulsiones.

Figura 2. Evolución y duración de síntomas y signos según días de enfermedad de pacientes con SIM-C* grave. *SIM-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico temporalmente asociado a COVID-19. El área de color rojo corresponde a la duración promedio de la estadía en UPC. El origen de cada barra representa de inicio del síntoma, considerando como día 0 el comienzo del cuadro clínico. Duración en días promedio (desviación estándar) de fiebre: 5,9 (2,2); dolor abdominal: 4,2 (3); vómitos: 1,6 (0,9); diarrea: 2,4 (3,9); exantema: 3,9 (1,9); conjuntivitis no exudativa 5,3 (3,5); cambios en la mucosa oral o lingual 4,3 (2,7); edema: 3,4 (1,8).



la mayoría de los pacientes no elevaron lactato, tampoco alteraron su saturación venosa y sólo 5 de ellos presentaron valores alterados de DCO₂. Al comparar los resultados entre los fenotipos Kawasaki y los no Kawasaki, hubo una tendencia a valores más alterados en este último grupo, no encontrándose significancia estadística, excepto para creatinina y transaminasas ($p < 0,05$). No se identificó otro agente o foco infeccioso en ningún paciente. Los hallazgos de laboratorio se detallan en la tabla 2.

Imagenología

Se estudió con imágenes abdominales a 6 pacientes (3 tomografías computadas y 3 ecografías) por clínica de abdomen agudo. Los hallazgos más frecuentes fueron adenitis mesentérica en 4 pacientes, ileocolitis en 3 pacientes, hepatomegalia en 3 pacientes y se observó esplenomegalia en un paciente. Estos resultados se presentaron independientemente del fenotipo clínico. Se describió radiografía de tórax alterada con infiltrado perihilar en 5 pacientes.

Tabla 2. Características de laboratorio de pacientes con SIM-C* grave

Parámetro	Valor normal	Total Mediana (RIC)	Fenotipo Kawasaki Mediana (RIC)	Fenotipo No Kawasaki Mediana (RIC)
Hematológico				
Hemoglobina (g/dL)	(10,7-15,6)	8,8 (8,2-9,5)	8,7 (7,6-9,3)	9,5 (8,4-9,9)
Leucocitos (x 1.000/ μ L)	(4,5-13,5)	14,9 (6,9-20,1)	14,2 (6,1-20,1)	18,1 (14,3-20,2)
Neutrófilos (RAN) (x 1.000/ μ L)	(> 1,5)	8,1 (4,4-10,5)	6,6 (3,0-9,6)	10,9 (8,5-1,2)
Linfocitos (RAL) (x 1.000/ μ L)	(2-10)	0,8 (0,6-1,0)	0,8 (0,6-1,7)	0,8 (0,7-0,9)
Plaquetas (x 1.000/ μ L)	(140-450)	165 (113-246)	167 (112-247)	137 (114-246)
Inflamatorios				
Proteína C Reactiva (mg/dL)	(< = 5)	132 (100-344)	127 (47-356)	275 (132-315)
VHS (mm/h)	(1-20)	49 (28-62)	52 (38-63)	39 (20-54)
Procalcitonina (ng/mL)	(< 0,5)	3,5 (0,6-7,4)	3,1 (0,4-8,2)	5,6 (1,9-6,6)
Ferritina (ng/mL)	(22-322)	228 (162-495)	221 (160-402)	447 (227-542)
Albúmina (g/dL)	(3,8-5,4)	2,4 (2,1-2,9)	2,4 (2,1-3,0)	2,3 (2,1-2,5)
Inmunológico				
Interleuquina 6 (pg/mL)	(< 3,4)	108 (57-451)	93 (44-365)	153 (69-2.000)
Coagulación				
Dímero D (ng/mL)	(< = 500)	4.524 (3.112-6.069)	4.042 (2.409-5.912)	6.062 (4.520-6.075)
Fibrinógeno (mg/dL)	(135-358)	433 (345-597)	416 (314-660)	537 (493-560)
TP (%)	(70-120)	54 (47-65)	60 (46-70)	49 (48-51)
TTPK (seg.)	(25,3-37,9)	33 (30-41)	36 (30-42)	32 (29-32)
Cardiológico				
Troponina T (ng/dL)	(20-60)	17 (6-38)	16 (7-42)	23 (3-34)
CK (U/L)	(< = 149)	161,0 (88,5-340,5)	187,0 (89-377)	132,0 (52-250)
CK-MB (U/L)	(< = 25)	29,1 (25,8-34,4)	28,0 (24,8-34)	33,0 (30,6-38)
Pro-BNP (pg/mL)	(< 300)	3.790 (1.077-9.350)	3.540 (1.210-10.700)	4.740 (943-8.420)
Bioquímicos y Perfusión				
Ácido láctico (mg/L)	(4,5-19,8)	17,0 (12,3-22,3)	16,7 (11,7-22)	38,4 (12,5-55)
SvO ₂ (%)	(> 70%)	70 (62-79)	68 (60-82)	71 (68-75)
DCO ₂ (mmHg)	(< 6)	7 (5-9)	8 (5-9)	7 (6-7)
Creatinina (mg/dL) ¹	(0,32-0,87)	0,41 (0,31-0,54)	0,38 (0,3-0,49)	0,56 (0,42-0,75)
Nitrógeno Ureico (mg/dL)	(5-25)	13 (10-17)	12 (9-16)	16 (14-18)
GOT (U/L) ¹	(5-32)	42 (28-67)	37 (27-53)	100 (76-181)
GPT (U/L) ¹	(5-31)	43 (19-57)	39 (17-53)	102 (46-126)
GGT (U/L) ¹	(5-40)	34 (15-70)	21 (13-45)	125 (59-175)

*SIM-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico temporalmente asociado a COVID-19. RAN: recuento absoluto de neutrófilos. RAL: recuento absoluto de linfocitos. VHS: velocidad de hemosedimentación. TP: tiempo de protrombina. TTPK: tiempo de tromboplastina activado. CK: Creatinquinasa. CKMB: fracción MB de creatinquinasa. Pro-BNP: Pro-péptido natriurético tipo B. SVO₂: saturación venosa central. DCO₂: diferencia arterio-venosa de dióxido de carbono. GOT: transaminasa glutámico oxalacética. GPT: transaminasa glutámico-pirúvica. GGT: gama glutamil transpeptidasa. ¹diferencia significativa entre fenotipos ($p < 0,05$).

Tabla 3. Hallazgos ecocardiográficos de pacientes con SIM-C* grave

Características	Total. n = 20	Fenotipo Kawasaki. n = 15	Fenotipo No Kawasaki. n = 5
Alteración ecocardiográfica	16 (80%)	13 (87%)	3 (60%)
Disfunción ventricular	6 (30%)	4 (27%)	2 (40%)
Derrame pericárdico	3 (15%)	3 (20%)	---
Hipertensión pulmonar	4 (20%)	3 (20%)	1 (20%)
Alteración valvular	1 (5%)	---	1 (20%)
Alteración coronaria	11 (55%)	9 (60%)	2 (40%)
Refringencia	7 (35%)	5 (33%)	2 (40%)
Dilatación	7 (35%)	6 (40%)	1 (20%)
Aneurisma	2 (10%)	2 (13%)	---

*SIM-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico temporalmente asociado a COVID-19. Los resultados se expresan como enteros y porcentajes.

Tabla 4. Características del soporte intensivo de pacientes con SIM-C* grave

Características	Total. n = 20	Fenotipo Kawasaki. n = 15	Fenotipo No Kawasaki. n = 5
PIM2	1,1 (RIC 0,8-1,3)	1,1 (RIC 0,8-1,2)	1,0 (RIC 0,8-1,4)
Shock	18 (90%)	14 (93%)	4 (80%)
Reanimado con Volumen	17 (85%)	13 (87%)	4 (80%)
Volumen en ml/kg	40 (RIC 20-40)	40 (RIC 20-40)	30,0 (RIC 20-55)
DVA	16 (80%)	12 (80%)	4 (80%)
Días de DVA	2,0 (RIC 2,0-3,5)	2,0 (RIC 2,0-3,5)	2,5 (RIC 2,0-3,5)
Índice inotrópico vasoactivo	20 (RIC 10-24,8)	15,5 (10-25)	20 (20-23)
Ventilación Mecánica			
Invasiva	15 (75%)	11 (73%)	4 (80%)
Días de Ventilación	2 (RIC 2-3)	3 (RIC 2-4)	2 (RIC 2-2)
PELODS	12 (RIC 11-12)	11 (RIC 11-12)	12 (RIC 11,5-12)

*SIM-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico temporalmente asociado a COVID-19. PIM2: Pediatric Index of Mortality-2. DVA: Drogas Vasoactivas. PELODS: pediatric logistic organ dysfunction score. ECG: electrocardiograma, incluye monitoreo continuo electrocardiográfico. Los resultados están expresados en mediana y RIC, en el caso de shock, reanimación con volumen, DVA y ventilación mecánica invasiva, los resultados se expresan en enteros y porcentajes.

Hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos

El ECG y/o monitoreo continuo se presentó alterado en un paciente, con una taquicardia ventricular con pulso. El 80% de los enfermos exhibieron ecocardiograma anormal. La alteración coronaria fue lo más frecuente, presentándose en el 55% de los pacientes (11/20), identificándose aneurisma en sólo 2 de ellos (10%). Otras alteraciones ecocardiográficas incluyeron disfunción ventricular, hipertensión pulmonar, valvulopatía aguda y derrame pericárdico (tabla 3).

Soporte en UPC

La predicción de mortalidad al ingreso, calculada por PIM2 para este grupo de pacientes fue baja. La mayoría de los enfermos ingresaron con *shock*, requiriendo reanimación con cristaloides e inicio de DVA, cuya duración fue breve. Lo más frecuente fue el uso

de epinefrina, que ocurrió en 16 pacientes, 12 de los cuales requirieron asociación con norepinefrina. Respecto a la repercusión del *shock*, no se evidenciaron otras disfunciones, excepto la cardiovascular, lo que se fue compatible con un índice de PELOD bajo (tabla 4). Una de las terapias de soporte más utilizada fue la VMI, que se instauró debido a inestabilidad hemodinámica y su duración fue acotada a la resolución del *shock* (tabla 4). Ningún paciente requirió terapia de reemplazo renal continua, ni ECMO.

Tratamiento

El 100% de los pacientes analizados recibieron la fase 1 de tratamiento, el cual comenzó con una mediana de 17 h desde el ingreso al hospital (RIC 11,5-18,8). En el 60% de los casos la fiebre remitió en esta fase. El 40% continuó febril, clasificándose como refractario, requiri-

riendo pasar a fase 2, donde se logró remisión completa de la fiebre en todos los casos. Ningún paciente requirió tratamiento de fase 3 para uso de terapia biológica. No encontramos diferencias al comparar variables demográficas, clínicas ni de laboratorio según respuesta a fase de tratamiento, excepto persistencia de fiebre.

Discusión

El SIM-C es una entidad clínica recientemente descrita, que puede comprometer la vida de los pacientes pediátricos, representando un desafío diagnóstico y de manejo, dada la similitud con otros cuadros graves y de alta letalidad de la infancia¹⁶. Su aparición y aumento de casos ocurre desfasado de los puntos máximos de contagio comunitario o de las hospitalizaciones por COVID-19^{4,9,20}. En nuestro estudio los pacientes con SIM-C se presentaron 6 semanas después del máximo porcentaje de positividad de RPC observado en nuestra área de salud, requiriendo soporte y/o monitoreo avanzado en UPC en el 74% de los casos, similar a lo reportado en Francia y Estados Unidos donde requirieron manejo intensivo entre el 73 y el 80%^{20,21} y con una corta estadía en UPC. Por otro lado, el 67% de los pacientes ingresados a nuestra UPC por COVID-19 fueron SIM-C, lo que sugiere que esta sería la manifestación clínica más grave del SARS-CoV-2 en la edad pediátrica, la cual se presentaría más frecuentemente en escolares sanos, sin antecedentes clínicos de COVID-19, pero con algún contacto estrecho, lo que coincide con otras publicaciones^{9,21,22}. La presentación semanas posterior a la infección por SARS-CoV-2, explicaría en esta serie el bajo porcentaje de diagnóstico molecular mediante hisopado nasofaríngeo (45%), contrastando con el 93% de positividad de la IgG.

En nuestros hallazgos clínicos destacaron por frecuencia y temporalidad la fiebre, los síntomas gastrointestinales y los signos y síntomas de EK incompleto, incluso de manera más frecuente que lo descrito en otros reportes²³⁻²⁵. Según los datos obtenidos, nuestros pacientes ingresaron a UPC cursando con fiebre, dolor abdominal y diarrea. Los pacientes con fenotipo Kawasaki, ingresaron además con exantema y conjuntivitis no exudativa, presentando el compromiso de mucosa oral/lingual y el edema durante la hospitalización. Esta temporalidad clínica es importante para el enfrentamiento de la enfermedad, entendiendo que la fiebre y los síntomas gastrointestinales son precoces y pueden evolucionar en pocos días a clínica de EK con *shock*, requiriendo soporte intensivo, lo que ocurriría alrededor del día 3 de evolución.

El laboratorio se caracterizó por una inflamación sistémica, con anemia, linfopenia, PCR y procalcitonina en niveles descritos para infecciones bacteria-

nas^{26,27}, altos valores de ferritina e hipoalbuminemia, semejantes a lo reportado en otras series de pacientes con SIM-C, lo que implica que el diagnóstico diferencial de cuadros inflamatorios/infecciosos sistémicos severos debe considerar al SIM-C dentro de sus causas probables^{4,25,28,29}. El estado de hipercoagulabilidad, descrito en pacientes adultos y pediátricos con infección por SARS-CoV-2^{30,31} no es concordante con los valores bajos de fibrinógeno habitualmente observados en pacientes con coagulopatías secundarias a *shock séptico*³². En nuestra serie se expresó por un alto valor del DD, además de una elevación de fibrinógeno, pero no se correlacionó con evidencia de fenómenos trombóticos. Los hallazgos cardiológicos mostraron inflamación cardíaca a través de marcadores bioquímicos, como troponina T y pro-BNP. Sin embargo, no concuerdan con el 30% de disfunción ventricular encontrada por ecografía, lo cual difiere entre los distintos reportes^{21,33,34} y debería ser motivo de análisis en estudios posteriores. Nuestros pacientes presentaron alteración coronaria precoz, dentro de las 24 h del ingreso, independiente del fenotipo Kawasaki o no Kawasaki, además la proporción de pacientes con dilatación o aneurismas (35% y 10% respectivamente) fue mayor que lo reportado habitualmente en EK¹⁴. Esto plantea la posibilidad de una fisiopatología que podría ser distinta de lo que ocurre habitualmente en la EK o en la población adulta con compromiso cardíaco por COVID-19^{33,35,36}.

La gravedad de la presentación clínica de nuestros pacientes se evidenció mayoritariamente a través de un *shock* hipotensivo no respondedor a volumen, soporte con VMI y uso de DVA, incluso de manera más frecuente que en otras series clínicas³⁷. Sin embargo, su evolución rápidamente favorable difirió de otros cuadros de presentación semejante, como el *shock séptico* de origen bacteriano, con menos días de estadía en UPC, menor disfunción de órganos medido por PELOD, breve tiempo uso de terapias de soporte y ausencia de otras terapias de soporte avanzado, como TRRC o ECMO. La predicción de mortalidad medida por scores (PIM2, PELOD e índice inotrópico-vasoactivo) fue baja, concordante con la ausencia de pacientes fallecidos en nuestro estudio, similar a otros reportes ya publicados^{4,38,39} y contrario a reportes que describen alta mortalidad incluso superior al 18%⁴⁰.

Al inicio de este estudio no se contaba con recomendaciones nacionales para el manejo de estos pacientes, por lo que se determinó, basado en reportes internacionales, manejar todos los casos de SIM-C grave a terapia inmunomoduladora asociada de IGIV y corticoides. Un alto porcentaje de los pacientes del estudio continuó febril a pesar de haber usado terapia asociada, requiriendo nueva dosis de IGIV y un aumento de más de cuatro veces la dosis inicial de

corticoides para el cese de la fiebre. Esto nos invita a cuestionar la terapia escalonada que utilizamos y tal vez plantear la administración de metilprednisolona en dosis de 10mg/kg/día al ingreso de todos los pacientes con SIM-C grave, lo que podría eventualmente acortar la duración del cuadro clínico. La terapia biológica estaba descrita como alternativa terapéutica en protocolos internacionales¹⁵, pero nuestros resultados indican que los pacientes con SIM-C grave no la requieren para lograr baja de parámetros inflamatorios, suspensión de la terapia de soporte intensiva y cese de la fiebre.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentran el bajo número de pacientes, que no permite establecer asociaciones entre las variables estudiadas, y la ausencia de sujetos entre 15 a 19 años, por lo que desconocemos la frecuencia y formas de presentación y/o evolución clínica en ese grupo. Sin embargo, la posibilidad de disponer de un protocolo multidisciplinario y colaborativo realizado de forma anticipada a la frecuencia máxima de ingresos por SIM-C nos permitió sistematizar el manejo de los casos, la obtención de exámenes y entregar un tratamiento estandarizado a todos los pacientes, de manera de poder comparar sus resultados, disminuyendo el sesgo asociado a las distintas terapias posibles de implementar. Creemos de alta relevancia seguir contando con estudios de SIM-C en pacientes críticos, idealmente multicéntricos, de manera de ofrecer terapias validadas por datos científicos que optimicen los resultados y seguridad en su implementación para nuestros pacientes.

Conclusión

El SIM-C es una manifestación clínica postinfecciosa del SARS-CoV-2 que puede poner en riesgo la vida de los pacientes pediátricos. La enfermedad en su expresión grave se presenta con síntomas gastrointestinales, evolucionando rápidamente con signos de EK, elevación severa de parámetros inflamatorios y com-

promiso hemodinámico con necesidad ventilación mecánica y drogas vasoactivas. Debe ser sospechado precozmente en los niños con *shock* que son ingresados a una UPC, con el objetivo de instaurar las medidas de soporte respectivas y la terapia inmunomoduladora, a la que responden rápidamente. El enfrentamiento multidisciplinario, colaborativo y coordinado es fundamental para su manejo, monitoreo y seguimiento a largo plazo, de modo que podamos mejorar el conocimiento de esta nueva entidad sindrómica de la pediatría.

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.

Agradecimientos

Al personal clínico y de laboratorio que trabaja en el hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés por su valiosa labor en el manejo de los niños con SIM-C.

Referencias

- World Health Organization. Timeline WHO's COVID-19 response. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline/>, última visita 18-02-2021.
- Shahid Z, Kalayanamitra R, Mc Clafferty B, et al. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(5):926-9.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* 2020;145(6):e20200702.
- Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, et al. 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. *Int J Infect Dis*. 2020;100:75-81.
- Ministerio de Salud. Descripción epidemiológica de niños, niñas y adolescentes con COVID-19 en Chile. https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/11/Niños_COVID_01112020-AP_JA.pdf, última visita 18-02-2021.
- Centers of Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp/>, última visita 22-02-2021.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance->

- paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims/ última visita 22-02-2021.
8. World Health Organization. Scientific Brief. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> última visita 15-02-2021.
 9. 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(10239):1771-8.
 10. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094.
 11. Ministerio de Salud. Informe epidemiológico nº 82. Enfermedad por SARS-Cov-2 (COVID-19). <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/01/Informe-Epidemiológico-82.pdf> , última visita 25-02-2021.
 12. Ministerio de Salud. Subsecretaría de salud pública/ división de prevención y control de enfermedades/ programa nacional de salud de la infancia. Protocolo síndrome inflamatorio multisistémico en niños, niñas y adolescentes con SARS-Cov-2. 2020. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/07/Protocolo-S%C3%ADndrome-inflamatorio050720.pdf> , última visita 12-01-2021.
 13. Yagnam F, Drago M, Izquierdo G, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19. Reporte preliminar de 6 casos en una Unidad de Paciente Crítico. <https://www.sochipe.cl/subidos/links/SIMCHEGCRpbreve27Jun.pdf> , última visita 12-01-2021.
 14. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-e999.
 15. 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;101232.
 16. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani A, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020;46(1):10-67.
 17. McIntosh AM, Tong S, Deakyn SJ, et al. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(8):750-7.
 18. Slater A, Shann F, Pearson G, et al. PIM 2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med*. 2003;29(2):278-85.
 19. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, et al. Validation of Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet*. 2003;362 (9379):192-7.
 20. Belot A, Antona D, Renolleau S, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(22):2001010.
 21. 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;324(3):259-69.
 22. Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Urbe AF, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;40(1):e1-e6(6).
 23. Kaushik S, Aydin S, Derespina K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr*. 2020;224:24-9.
 24. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, et al. SARS-CoV-2-induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: a novel COVID phenotype in children. *Pediatrics*. 2020;146(2):e20201711.
 25. Carlin RF, Fischer AM, Pitkowski Z, et al. Discriminating MIS-C Requiring Treatment from Common Febrile Conditions in Outpatient Settings. *J Pediatr*. 2021; 229:26-32.e2.
 26. Higdon M, Le T, O'Brien L, et al. Association of C-Reactive Protein With Bacterial and Respiratory Syncytial Virus-Associated Pneumonia Among Children Aged < 5 Years in the PERCH Study. *Clin Infect Dis*. 2017;64(3):S378-S386.
 27. Hoeboer S, Van der Geest PJ, Nieboer D, et al. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(5):474-81.
 28. Kernan K, Carcillo J. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol*. 2017;29(9):401-9.
 29. Horowitz IN, Tai K. Hypoalbuminemia in Critically Ill Children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(11):1048-52.
 30. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(11):e276-e288.
 31. Connors J, Levy J. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1559-61.
 32. Simmons J, Pittet JF. The Coagulopathy of Acute Sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(2):227-36.
 33. Belhadj Z, Meot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;142:429-36.
 34. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-5.
 35. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Pediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(7):1391-401.
 36. McCrindle BW, Manlhiot C. SARS-CoV-2-Related Inflammatory Multisystem Syndrome in Children: Different or Shared Etiology and Pathophysiology as Kawasaki Disease? *JAMA*. 2020;324(3):246-8.
 37. Prata-Barbosa A, Lima-Setta F, Santos GR, et al. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study. *J Pediatr*. (Rio J) 2020;96(5):582-92.
 38. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, et al. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA* 2020;324(3):294-6.
 39. Bixler D, Miller AD, Mattison CP, et al. SARS-CoV-2-Associated Deaths Among Persons Aged < 21 Years - United States, February 12-July 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(37):1324-9.
 40. de Farias EC, Piva JP, de Mello ML, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With Coronavirus Disease in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e374-e376.