

Fenotipos clínicos del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 (SIM-C)

Clinical phenotypes of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19

Giancarlo Alvarado-Gamarra^{●a,b,c}, Olguita del Aguilera^{●d}, Jesús Dominguez-Rojas^{●a}, Kenny Chonlon-Murillo^{●a}, Noé Atamari-Anahui^{●e}, Aida Borcic^{●a}, Sandra Sánchez^{●a,f}, Pablo Huamani-Echaccaya^{●a}, Raquel Garcés-Ghilardi^{●a}, Matilde Estupiñan-Vigil^{●a}

^aServicio de Pediatría Clínica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

^bInstituto de Investigación Nutricional. Lima, Perú.

^cRed de Eficacia Clínica y Sanitaria, REDECS. Lima, Perú.

^dServicio de Pediatría de Especialidades Clínicas. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

^eVicerrectorado de Investigación, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.

^fUniversidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú.

Recibido: 8 de octubre de 2021; Aceptado: 16 de mayo de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 (SIM-C) es una entidad clínica relacionada con el SARS-CoV-2, heterogénea y poco frecuente, pero potencialmente fatal. La etnicidad hispana ha sido reportada como un factor de riesgo de gravedad, pero en Latinoamérica aún existe información escasa de los diferentes fenotipos de esta enfermedad.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

En nuestra serie de casos identificamos al fenotipo shock como de mayor frecuencia y gravedad. Este grupo presentó una mayor disfunción hematológica, mayor alteración de marcadores inflamatorios, y de lesión miocárdica, con una mayor frecuencia de desenlaces clínicos desfavorables. Es necesario una vigilancia activa de marcadores clínicos y laboratorio, propios de disfunción multiorgánica, para un diagnóstico sindrómico de fenotipos, especialmente identificando el fenotipo shock, para un manejo precoz y mejorar el pronóstico.

Resumen

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 (SIM-C) es una entidad poco frecuente y heterogénea, potencialmente fatal. Existen pocos reportes de casos de esta enfermedad y de sus fenotipos en Latinoamérica. **Objetivo:** Describir las características de los fenotipos clínicos en pacientes hospitalizados en Lima, Perú, con diagnóstico de SIM-C. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo de pacientes < 14 años con diagnóstico de SIM-C en el Hospital Nacional

Palabras clave:
Coronavirus;
Síndrome
Mucocutáneo
Linfonodular;
Choque;
Pediatría

Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú, abril 2020 - agosto 2021. Se registraron variables clínico-demográficas y microbiológicas. Según éstos, se clasificó a los pacientes con SIM-C en el fenotipo *shock*, enfermedad de Kawasaki (EK) sin *shock*, y el fenotipo fiebre e inflamación, analizando sus resultados clínicos. **Resultados:** Se incluyeron 58 pacientes, 32 (55,2%) presentaron el fenotipo *shock*, 15 (25,8%) el fenotipo EK sin *shock*, y 11 (19%) el fenotipo fiebre e inflamación. Del fenotipo *shock*, 17 presentaron EK. La edad media fue de $7 \pm 3,5$ años y el 67,2% eran varones. Las manifestaciones gastrointestinales y mucocutáneas predominaron en todos los fenotipos. La mortalidad fue de 3,5%. La frecuencia de aneurismas coronarios fue del 10,2%. La mayoría de los pacientes recibió tratamiento inmunomodulador y antiplaquetario. Los pacientes con fenotipo *shock* presentaron mayor disfunción hematológica, inflamatoria y cardiaca, con mayor frecuencia de insuficiencia respiratoria y ventilación mecánica invasiva. **Conclusiones:** En nuestra serie de casos, los pacientes con fenotipo *shock* fueron los más frecuentes y presentaron peores desenlaces clínicos. Se necesita una vigilancia activa de los fenotipos clínicos para un diagnóstico y manejo precoz con el fin de mejorar el pronóstico en estos pacientes.

Abstract

The multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 (MIS-C) is infrequent but potentially lethal. There are few reports of this disease and its phenotypes in Latin America.

Objective: To describe the characteristics of the clinical phenotypes of MIS-C in hospitalized patients in Lima, Peru. **Patients and Method:** A descriptive and retrospective study in patients under 14 years old with a diagnosis of MIS-C at the Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (Lima, Perú), from April 2020 to August 2021. Clinical-demographic and microbiological variables were recorded.

According to these, patients with MIS-C were classified into the shock phenotype, Kawasaki disease (KD) without shock, and the fever and inflammation phenotype, analyzing their clinical outcomes.

Results: 58 patients were analyzed. 32 (55.2%) presented the shock phenotype, 15 (25.8%) Kawasaki disease (KD) phenotype without shock, and 11 (19%) fever and inflammation phenotype. In the shock phenotype, 17 had KD. The mean age was 7 ± 3.5 years and 67.2% were males. Gastrointestinal and mucocutaneous manifestations predominated in all phenotypes. The mortality was 3.5%. The frequency of coronary aneurysms was 10.2%. Most patients received immunomodulatory and antiplatelet treatment. Patients with shock phenotype showed greater involvement in inflammatory markers, hematological dysfunction, and myocardial injury, with a higher frequency of respiratory failure and invasive mechanical ventilation. **Conclusions:** In our case series, patients with shock phenotype were the most frequent and had worse clinical outcomes. Active surveillance of clinical phenotypes is needed to make an early diagnosis and management to improve the prognosis in these patients.

Keywords:

Coronavirus;
Pediatric Multisystemic
Inflammatory
Syndrome;
Shock;
Pediatrics

Introducción

El espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 en pediatría es amplio y con características que difieren de los adultos. La mayoría de los niños desarrolla una infección asintomática o síntomas leves. Un menor porcentaje desarrolla afectación grave (5%) y crítica (< 1%)¹. En estos casos, el compromiso puede ser agudo y con sintomatología respiratoria predominante. En menor frecuencia se describe el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a COVID-19 (SIM-C), denominado también MIS-C por el acrónimo en inglés de “Multisystem inflammatory syndrome in children”, o también como PIMS por “Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome”. Para su diagnóstico, es necesaria la presencia de fiebre, marcadores inflamatorios alterados, com-

promiso multiorgánico y excluir otras causas. Todo ello acorde a los criterios diagnósticos propuestos en forma independiente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Royal College of Paediatrics and Child Health, y el Centers for Disease Control and Prevention (CDC)². Además, dentro de este síndrome se han propuesto algunos fenotipos clínicos para guiar la terapia y definir grupos de riesgo^{3,4}. Independientemente del fenotipo clínico, el SIM-C puede causar falla multiorgánica y la muerte².

En Latinoamérica se han reportado series clínicas, pero aún la información es insuficiente y existen pocas publicaciones describiendo los diferentes fenotipos de esta enfermedad⁵⁻¹². El objetivo de este trabajo es describir las características de los fenotipos clínicos del SIM-C en un hospital pediátrico de referencia de Lima, Perú.

Pacientes y Método

Diseño y población

Estudio analítico retrospectivo de pacientes menores de 14 años con diagnóstico de SIM-C hospitalizados desde abril del 2020 hasta agosto del 2021 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), en Lima, Perú. Este centro es el complejo hospitalario más importante de la seguridad social del Perú, con 124 camas pediátricas y 160 para neonatos. Posee una UCI pediátrica de 13 camas, una unidad de cuidados especiales pediátricos de 8 camas, y una unidad de cuidados intermedios neonatal de 55 camas. El hospital cubre todas las sub-especialidades pediátricas clínicas y quirúrgicas, con posibilidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO por sus siglas en inglés) de ser necesario. También cuenta con equipo pediátrico para trasplante hepático, renal y de médula ósea.

Para el diagnóstico de SIM-C se utilizaron los criterios diagnósticos de la CDC². Se excluyeron a aquellos pacientes con infección por SARS-CoV-2 con criterios de EK, pero que no cumplían los criterios para SIM-C, y aquellos que culminaron el manejo en otro hospital.

Los datos se recolectaron a partir de la historia clínica (física y electrónica). Dado el carácter descriptivo retrospectivo del estudio no se realizó el cálculo de tamaño muestral. Para evitar sesgos, datos perdidos o historias clínicas excluidas, cada historia clínica fue evaluada por dos investigadores (KCM, JDR) de manera independiente, y cuando había discrepancias, un tercer investigador realizó una revisión (GAG).

Variables de estudio

Los pacientes con SIM-C fueron categorizados en tres fenotipos clínicos: fenotipo con EK (completo o incompleto) sin shock según criterios de la "American Heart Association"¹³, fenotipo shock (necesidad de soporte con inótropo/vasopresor o reanimación con fluidos > 20 ml/kg, incluyendo al fenotipo EK con shock)¹⁴, y fenotipo con fiebre e inflamación (SIM-C que no cumple criterios de fenotipo shock o de EK, y que se encuentra clínicamente estable)⁴. Se incluyeron las características epidemiológicas, manifestaciones clínicas al ingreso, exámenes de laboratorio (se incluyó el más alterado durante la hospitalización) y tratamiento. También se registraron los resultados de las pruebas RT-PCR y serológicas (IgM e IgG) para SARS-CoV-2. Además, se describieron los desenlaces desfavorables como muerte, saturación de oxígeno ≤ 92% e intubación en emergencia, ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), uso de ventilación mecánica invasiva (VMI), síndrome de activación macrofágica (SAM), y la presencia de aneurismas coronarios. Los criterios diagnósticos de SAM¹⁵, fueron la ferritina > 684 ng/mL más dos de los siguientes: plaquetas ≤ 181.000/mm³,

transaminasa glutámica oxalacética (TGO) > 48 U/L, triglicéridos ≥ 156 mg/dL y fibrinógeno ≤ 360 mg/dL.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron ingresados a una base de datos en el programa Excel Microsoft® (versión para Windows 2016). Para el análisis de datos se utilizó el programa STATA® v.16 (StataCorp LP, College Station, Texas, Estados Unidos). Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se reportaron mediante media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (IQR) de acuerdo con la evaluación previa del supuesto de normalidad con la prueba de Shapiro Wilk. Por el número limitado de pacientes no se realizaron test estadísticos para cada fenotipo de SIM-C. Se realizó un análisis bivariado según la presencia de fenotipo shock, con prueba de Mann-Whitney para variables continuas y chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher (según los valores esperados) para las variables categóricas. Para todas las pruebas estadísticas el nivel de significancia fue un valor p < 0,05.

Aspectos éticos

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación para COVID-19 del Seguro Social de Salud. No se solicitó consentimiento informado porque la información se recolectó directamente de las historias clínicas y se respetó la confidencialidad de los datos usando un código numérico. Algunas características de los primeros 37 pacientes de esta serie fueron incluidas en una carta al editor en la Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública¹².

Resultados

Características epidemiológicas y manifestaciones clínicas

Se estudiaron 58 pacientes con el diagnóstico de SIM-C. Dos pacientes con EK atípico fueron excluidos del análisis por no cumplir los criterios diagnósticos de SIM-C. Treinta y dos (55,2%) presentaron el fenotipo shock, 15 (25,8%) el fenotipo EK sin shock y 11 (19%) el fenotipo fiebre con inflamación. Del fenotipo shock, 17 presentaron criterios de EK (figura 1).

La edad fue de $7 \pm 3,5$ años y 39 (67,2%) fueron del sexo masculino. Trece pacientes (22,4%) tenían una comorbilidad previa, entre las que se encontraron inmunodeficiencia primaria, enfermedad renal crónica, y leucemia linfoblástica aguda. Más del 50% tuvo contacto domiciliario con casos de COVID-19. Dentro de las pruebas para SARS-CoV-2, 37 de 50 (74%) pacientes tamizados tuvieron resultados IgG positivo, y tres de 40 (7,5%) tuvieron RT-PCR positivo. Los

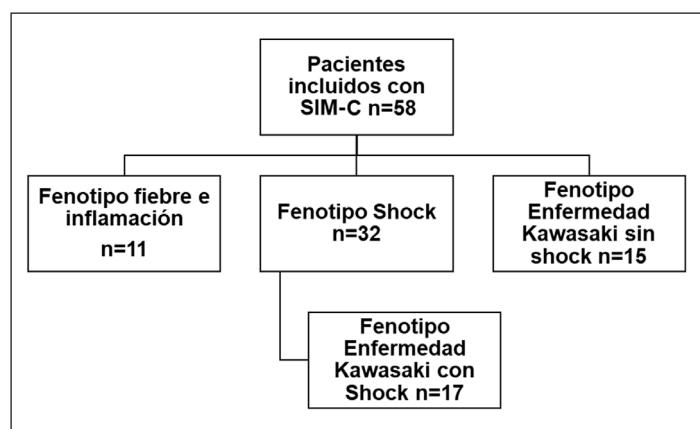


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 (SIM-C) incluidos en el estudio y sus fenotipos clínicos.

Tabla 1. Características epidemiológicas, clínicas y del tratamiento en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 (SIM-C)

Características	SIM-C n = 58	Fenotipos clínicos			
		Fiebre-inflamación n = 11 n (%)	Shock n = 32 n (%)	EK [§] sin shock n = 15 n (%)	EK [§] con shock n = 17 n (%)
Edad (años)*	7,15 ± 3,54	7,09 ± 3,56	7,37 ± 3,51	6,71 ± 3,77	6,89 ± 3,72
Sexo masculino	39 (67,24)	6 (54,5)	21 (65,6)	12 (80,0)	9 (52,9)
Contacto domiciliario	31 (53,5)	4 (36,4)	21 (65,6)	6 (40,0)	12 (70,6)
Identificación SARS-CoV-2, n (%)					
RT-PCR (hisopado)	3/40 (7,5)	0 (0,0)	3/22 (13,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
IgG	37/50 (74,0)	7/11 (63,6)	22/24 (91,7)	8/15 (53,3)	12/13 (92,3)
IgM	9/48 (18,8)	2/11 (18,2)	5/22 (22,7)	2/15 (13,3)	2/11 (18,2)
Duración enfermedad (días)**	5 (3-6)	3 (2-6)	5 (3-5)	5 (4-7)	5 (4-5)
Manifestaciones clínicas al ingreso, n (%)					
Trastorno gastrointestinal [†]	48 (82,7)	10 (90,9)	28 (87,5)	10 (66,7)	15 (88,2)
Fiebre	58 (100,0)	11 (100,0)	32 (100,0)	15 (100,0)	17 (100,0)
Tiempo de fiebre**	4 (3-5)	3 (2-8)	5 (3-5)	4 (3-5)	5 (4-5)
Trastorno mucocutáneo ^{††}	42 (72,4)	6 (54,6)	21 (65,6)	15 (100,0)	15 (88,2)
Conjuntivitis	28 (48,3)	3 (27,3)	17 (53,1)	8 (53,3)	12 (70,6)
Síntomas respiratorios altos	9 (15,5)	4 (36,4)	4 (12,5)	1 (6,7)	3 (17,7)
Dificultad respiratoria severa	9 (15,5)	1 (9,1)	8 (25,0)	0 (0,0)	4 (23,5)
Tratamiento, n (%)					
Corticoideos	42 (72,4)	5 (45,5)	30 (93,8)	7 (46,7)	17 (100,0)
Vasopresores	31 (53,5)	0 (0,0)	31 (96,9)	0 (0,0)	16 (94,1)
Inmunoglobulina (primera dosis)	57 (98,3)	11 (100,0)	31 (96,9)	15 (100,0)	17 (100,0)
Inmunoglobulina (segunda dosis)	17 (29,3)	1 (9,1)	9 (28,1)	7 (46,7)	4 (23,5)
Ácido acetilsalicílico	52 (89,6)	10 (90,9)	27 (84,4)	15 (100,0)	17 (100,0)
Antifúngico	1 (1,72)	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Anticoagulación					
Tratamiento	4 (6,9)	1 (9,1)	2 (6,3)	1 (6,7)	1 (5,9)
Profilaxis	1 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	0 (0,0)
Antibiótico	48 (82,8)	8 (72,7)	32 (100,0)	8 (53,3)	17 (100,0)
Ivermectina	7 (12,1)	2 (18,2)	4 (12,5)	1 (6,7)	0 (0,0)
Hidroxicloroquina	4 (6,9)	1 (9,1)	2 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)

*Media + Desviación estándar. **Mediana + Rango intercuartílico. [†]Se incluye en las manifestaciones gastrointestinales: vómitos, náuseas, dolor abdominal y/o diarrea. ^{††}En las mucocutáneas: exantema, cambios en labios, mucosa y cavidad oral, eritema con o sin edema en palmas y plantas, y/o descamación de los pulpejos de los dedos. [§]Incluye los casos de EK completo e incompleto según la "American Heart Association". SIM-C: Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19. EK: Enfermedad de Kawasaki. RT-PCR: reacción en cadena de polimerasa en tiempo real. Shock: Necesidad de soporte inotrópico o reanimación con líquidos > 20 mL/kg. Incluye a aquellos pacientes con fenotipo EK y desarrollaron shock. IgG: Inmunoglobulina G sérica específica para SARS-CoV-2. IgM: Inmunoglobulina M sérica específica para SARS-CoV-2.

síntomas gastrointestinales (vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal) y el compromiso mucocutáneo predominaron en todos los subgrupos, 48 (82,7%) y 42 (72,4%) pacientes respectivamente. Dos pacientes (1,7%) fueron diagnosticados de abdomen agudo requiriendo manejo quirúrgico, uno pertenecía al fenotipo shock y el otro a fiebre con inflamación. La mediana del tiempo de enfermedad fue de 5 días (IQR 3-6), y 4 días (IQR 3-5) para la duración de la fiebre (tabla 1). Los síntomas neurológicos (trastorno de conciencia, cefalea) estuvieron presentes en 4 (6,9%) pacientes y la dificultad respiratoria severa (neumonía) en 9 (15,5%) pacientes. Durante la hospitalización, tres (5,2%) pacientes desarrollaron falla renal aguda, y un paciente tuvo compromiso vascular periférico con necrosis.

En el análisis bivariado, los pacientes con fenotipo

shock presentaron en forma significativa una mayor frecuencia de contacto epidemiológico intradomiciliario, y diagnóstico de exposición no aguda a SARS-

CoV-2. La dificultad respiratoria severa se presentó de forma más frecuente en los pacientes con fenotipo *shock* (tabla 2).

Tabla 2. Características clínico-demográficas, de laboratorio, terapéuticas y desenlaces desfavorables de pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 (SIM-C) según presentación con fenotipo *shock*

Características	Fenotipo <i>shock</i> n = 32	Fenotipo sin <i>shock</i> n = 26	p-valor [†]
Edad (años)*	8 (5,5-10)	7,5 (3-10)	0,689
Sexo masculino, n (%)	21 (65,6)	18 (69,2)	0,77
Contacto domiciliario, n (%)	21 (65,6)	10 (38,5)	0,039
Identificación SARS-CoV-2, n (%)			
RT-PCR (hisopado)	3 (13,6)	0 (0)	0,136 ^{††}
IgG	22 (91,6)	15 (57,0)	< 0,001
IgM	5 (23,4)	4 (15,4)	0,06 ^{††}
Manifestaciones clínicas al ingreso			
Trastorno mucocutáneo**, n (%)	21 (65,6)	21 (80,8)	0,19
Síntomas respiratorios altos, n (%)	4 (12,5)	5 (19,2)	0,48
Dificultad respiratoria severa, n (%)	8 (25,0)	1 (3,8)	0,027
Características de laboratorio*			
Hemoglobina g/dL	9,3 (8,7-10,8)	11 (9,9-11,6)	0,004
Leucocitos x 10 ³ /mm ³	14.335 (9.625-23.840)	12.125 (6.820-15.670)	0,081
Neutrófilos x 10 ³ /mm ³	10.590 (6.082-16.655)	6.643 (2.140-10.900)	0,066
Linfocitos x 10 ³ /mm ³	846 (460-1.550)	1.500 (1.000-3.040)	0,007
Plaquetas x 10 ³ /mm ³	98.500 (46.000-152.500)	206.000 (154.000-310.000)	< 0,001
Proteína C reactiva mg/dL	27,4 (21,8-33,0)	18,5 (8,8-26,5)	0,004
TGO U/L	63 (40-95)	44 (26-101)	0,316
TP segundos	14 (13-15)	12 (11-13)	< 0,001
TTPA segundos	41 (35-48)	32 (29-40)	0,003
Fibrinógeno mg/dL	443 (258-606)	538 (331-618)	0,296
Dímero D mg/L	4,3 (3,4-7,3)	2,7 (2,0-4,6)	0,023
Albúmina g/dL	2,71 (2,40-2,96)	3,57 (2,75-3,97)	0,001
Sodio mmol/L	135 (132-139)	135 (132-137)	0,598
Ferritin ng/mL	617 (521-1.211)	382 (261-697)	0,041
Troponina C ng/mL	0,0265 (0,015-0,073)	0,005 (0,003-0,021)	0,001
NT-proBNP pg/mL	4.098 (678-13.725)	158 (154-767)	0,012
CPK-MB U/L	4,24 (1,87-35,0)	1,49 (0,8-15,0)	0,084
Triglicéridos mg/dL	167 (101-311)	163 (102-273)	0,807
Lactato deshidrogenasa U/L	291 (232-357)	253 (218-411)	0,696
Urea mg/dL	33 (23-49)	22 (17-27)	0,027
Creatinina mg/dL	0,5 (0,4-0,7)	0,5 (0,4-0,6)	0,937
Gases arteriales*			
PaCO ₂	38 (31-46)	30 (29-31)	0,092
HCO ₃ mEq/L	17 (16-20)	20 (19-21)	0,258
Lactato mmol/L	2,1 (1,6-3,4)	1,6 (1,4-2,1)	0,301
Tratamiento			
Corticoides, n (%)	30 (93,8)	12 (46,2)	< 0,001
Inmunoglobulina (1 ^a dosis), n (%)	31 (96,9)	26 (100)	1,0 ^{††}
Inmunoglobulina (2 ^a dosis), n (%)	9 (28,1)	8 (30,8)	0,82
Ácido acetilsalicílico, n (%)	27 (84,4)	25 (96,2)	0,209 ^{††}
Antibiótico, n (%)	32 (100)	16 (61,5)	< 0,001
Desenlaces desfavorables			
Insuficiencia respiratoria, n (%)	26 (81,0)	4 (15,4)	0,01 ^{††}
Ventilación mecánica invasiva, n (%)	24 (75,0)	1 (3,8)	< 0,001
Aneurisma de coronarias, n (%)	2 (6,9)	3 (15,2)	0,387 ^{††}
Síndrome de activación macrofágica, n (%)	0 (0)	3 (11,5)	0,084 ^{††}
Tiempo de estancia UCI (días)	5 (4-7)	5 (3,5-6,5)	0,813
Mortalidad, n (%)	2 (6,2)	0 (0)	0,497 ^{††}

*Mediana + Rango intercuartílico. **En manifestaciones mucocutáneas: exantema, cambios en labios, mucosa y cavidad oral, eritema con o sin edema en palmas y plantas, y/o descamación de los pulpejos de los dedos. [†]Prueba de Mann-Whitney para variables continuas y chi-cuadrado para las variables categóricas. ^{††}Prueba exacta de Fisher. *Shock*: Necesidad de soporte inotrópico o reanimación con líquidos > 20 mL/kg. Incluye a aquellos pacientes con fenotipo enfermedad de Kawasaki y desarrollaron shock. RT-PCR: reacción en cadena de polimerasa en tiempo real. IgG: Inmunoglobulina G sérica específica para SARS-CoV-2. IgM: Inmunoglobulina M sérica específica para SARS-CoV-2. TGO: transaminasa glutámica oxalacética, TP: tiempo de protrombina, TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado, NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral, CPK-MB: creatinofosfoquinasa miocárdica; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono, HCO₃: bicarbonato de sodio. Síndrome de activación macrofágica: ferritina > 684 ng/mL más 2 de los siguientes parámetros: plaquetas ≤ 181 000/mm³, TGO > 48 U/L, triglicéridos ≥ 156 mg/dL y fibrinógeno ≤ 360 mg/dL.

Exámenes de laboratorio

La mediana de hemoglobina fue 10,2 g/dL (IQR 8,9-11,2), con neutrofilia (9405,5/mm³; IQR 4.550-14.055), plaquetopenia leve (138 mil/mm³; IQR 7.000-216.000), proteína C reactiva aumentada (24,8 mg/dL; IQR 13-29,9), dímero D elevado (3,81 mg/L; IQR 2,68-6,31), hipoalbuminemia moderada (2,89 g/dL; IQR 2,5-3,5), hiperferritinemia (532 ng/mL; IQR 306-1.066), y marcadores de lesión miocárdica elevados (CPK-MB y NT-proBNP, ver tabla 3).

De todos los fenotipos, el fenotipo EK con *shock* presentó mayor plaquetopenia (95.000/mm³; IQR 46.000-166.000), mayor proteína C reactiva (27,5 mg/dL; IQR 21,2-30), e hipoalbuminemia (2,5 g/dL; IQR 2,3-2,81), y marcadores de lesión miocárdica más elevados (CPK-MB 2,525 U/L con IQR 1,77-31,44 y NT-proBNP 8.131,5 pg/mL con IQR 2 515-13 725). También, el fenotipo *shock* obtuvo mayor linfopenia (846/mm³; IQR 450-1 660), mayor dímero D (4,31 mg/L; IQR 3,38-7,46), y mayor hiperferritinemia (616,5 ng/mL; IQR 521,3-1.210,5) (tabla 3).

En el análisis bivariado, los pacientes con fenotipo *shock* (con y sin EK) presentaron en forma significativa una mayor disfunción hematológica (anemia, linfopenia, plaquetopenia, prolongación de tiempos de coagulación), inflamatoria (incremento de proteína C reactiva, dímero D, ferritina, e hipoalbuminemia) y cardiaca (aumento de troponina C, NT-proBNP) (tabla 2).

Características de la terapia

Cincuenta y siete (98,3%) pacientes recibieron inmunoglobulina intravenosa (IVIG) a 2 g/kg. Diecisiete (29,3%) requirieron una segunda dosis, uno con fenotipo fiebre e inflamación, nueve con fenotipo *shock* (cuatro del fenotipo EK con *shock*), y siete con fenotipo EK sin *shock*. Se administró ácido acetilsalicílico (AAS) en 52 (89,6%) pacientes, corticoides (metilprednisolona) en 42 (72,4%) y antibióticos en 48 (82,8%) pacientes. La terapia combinada de corticoides (metilprednisolona 2 mg/kg/día) más una primera dosis inmunoglobulina se registró en 42 (72,4%) pacientes. En 12 (20,7%) pacientes se administró pulso de corticoide (metilprednisolona 10-30 mg/kg/día) más una segunda dosis de inmunoglobulina. Los antibióticos más usados fueron ceftriaxona en 20 (41,7%) pacientes y vancomicina/meropenem en 12 (25%) pacientes. También se administró anticoagulación con enoxaparina en 5 (8,6%) pacientes, ivermectina en 7 (12,1%) e hidroxicloroquina en 4 (6,9%), estos dos últimos al inicio de la pandemia (tabla 1).

El análisis bivariado mostró que los pacientes con fenotipo *shock* fueron tratados con corticoides y antibióticos con una mayor frecuencia, pero no requirieron otras terapias ni una segunda dosis de inmunog-

lobulina en forma más frecuente que los pacientes sin *shock* (tabla 2).

Desenlaces desfavorables

La saturación de oxígeno ≤ 92% en emergencia se reportó en 15 (25,9%) pacientes, y 7 (12,1%) pacientes fueron intubados en dicha unidad. Treinta y dos (55,2%) requirieron ingreso en UCI con una mediana de estancia de 5 días (IQR 4-7). En 7 (12,1%) pacientes se usó cánula nasal de alto flujo. Veinte y cinco (43,1%) pacientes recibieron VMI con una mediana de 4 días (IQR 3-5) hasta la extubación. El ingreso a UCI fue más frecuente en el fenotipo *shock* (29 pacientes; 90,6%). La intubación en sala de emergencia (6 pacientes; 10,3%) y la VMI (24 pacientes; 41,3%) fue más frecuente en el fenotipo EK con *shock*. Se realizó ecocardiografía a 49 (84,5%) pacientes, encontrándose aneurisma de arterias coronarias en 5 (10,2%). Fallecieron 2 (3,5%) pacientes, pertenecientes al fenotipo *shock*, debido a falla orgánica múltiple (tabla 4).

En el análisis bivariado, los pacientes con fenotipo *shock* tuvieron en forma significativa una mayor frecuencia de insuficiencia respiratoria, y requerimiento de VMI, comparado con los pacientes sin *shock*. Además, el fenotipo *shock* presentó menor frecuencia de síndrome de activación macrofágica (tabla 2).

Discusión

En este estudio retrospectivo identificamos 58 pacientes con SIM-C, siendo el fenotipo *shock* el más frecuente. Logramos identificar alteraciones de laboratorio significativas asociadas a la gravedad del fenotipo *shock*, con compromiso multiorgánico y una evolución más grave. También reportamos la presencia de otros fenotipos (EK y fiebre e inflamación) con evolución menos tórpida, pero requiriendo un reconocimiento precoz y monitoreo continuo durante la hospitalización.

Los mecanismos fisiopatológicos de la infección por SARS-CoV-2 para desencadenar el SIM-C son complejos. Se ha descrito la formación de autoanticuerpos por reconocimiento de autoantígenos, reconocimiento de antígenos virales expresados en células infectadas, formación de complejos inmunes y presencia de secuencias de superantígenos virales que activan las células inmunitarias². Esta respuesta inflamatoria difiere de la observada en COVID-19 agudo pediátrico y en adultos, y de la EK¹⁶.

Todas las revisiones sistemáticas¹⁷⁻²⁰ encontradas y la mayoría de series de casos con tamaño muestral grande^{3,21-25} se realizaron en Europa, Estados Unidos, y algunos países de Asia. En estos reportes y en Latinoamérica^{10,26-29}, se describe predominio en la edad esco-

Tabla 3. Características de laboratorio en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 (SIM-C).

Características de laboratorio*	SIM-C	Fenotipos clínicos			
	n = 58	n = 11	Fiebre-Inflamación n = 32	EK [†] sin shock n = 15	EK [†] con shock n = 17
Hemoglobina g/dL	10,2 (8,9-11,2)	11,2 (9,5-12,4)	9,3 (8,7-10,75)	11 (9,9-11,4)	9,3 (8,7-10,2)
Hematocrito %	31 (26,3-33,65)	33 (28,6-36,7)	28,2 (25,9-31,2)	33 (28,5-34)	28,2 (26,1-31)
Leucocitos x 10 ³ /mm ³	12.945 (7.200-18.890)	12.300 (7.040-12.850)	14.335 (9.625-23.840)	11.950 (3.110-20.840)	14.390 (10.700-23.680)
Neutrófilos x 10 ³ /mm ³	9.405,5 (4.550-14.055)	7.375 (3.180-10.830)	10.590 (5.854-19.060)	6.643 (1.990-15.720)	10.590 (7.900-21.470)
Linfocitos x 10 ³ /mm ³	1.100 (604,5-2.049)	1.550 (795-2.239)	846 (450-1.660)	1.500 (1.000-3.250)	1.040 (469-1.760)
Plaquetas x 10 ³ /mm ³	138.000 (7.000-216.000)	226.000 (187.000-351.000)	98.500 (46.000-152.500)	181.000 (130.000-250.000)	95.000 (46.000-166.000)
VHS mm/h	24,5 (20-42,5)	21 (14,5-31)	33 (20-52,5)	25 (20-40)	31 (16,55-47,5)
Proteína C reactiva mg/dL	24,8 (13-29,9)	23 (12,2-27)	27,4 (21,7-53)	14,2 (6,7-25,5)	27,5 (21,2-30)
TGO U/L	53,5 (32,5-96,5)	27 (21-107)	62,5 (40-95)	62 (34-101)	53 (36-119)
TGP U/L	58 (31-97)	43 (14-88)	58 (35-106)	63 (29-96)	69 (43-107)
TP segundos	12,8 (12-14)	11,2 (11-12,49)	13,63 (12,83-15,07)	12,05 (11,87-12,98)	13,29 (12,8-14,4)
TPPA segundos	37 (31,9-44,9)	32 (29-40,6)	40,77 (34,71-47,55)	32,96 (28-37,25)	43,4 (37,57-48,8)
INR	1,16 (1,1-1,3)	1,05 (0,99-1,12)	1,22 (1,14-1,36)	1,09 (1-1,16)	1,2 (1,15-1,3)
Fibrinógeno mg/dL	511 (303-614,7)	542 (445,75-617,57)	442,85 (257,5-605,5)	530,9 (324,7-640,9)	511 (241-562)
Dímero D mg/L	3,81 (2,68-6,31)	2,71 (2,29-4)	4,31 (3,38-7,46)	2,68 (2,03-4,6)	3,9 (3,5-6,31)
Albúmina g/dL	2,89 (2,5-3,5)	3,5 (2,6-4,07)	2,71 (2,4-2,96)	3,64 (2,75-3,83)	2,5 (2,3-2,81)
Sodio mmol/L	135 (132-138)	135 (133-137)	135 (132-138,5)	134 (132-137)	135 (133-136)
Ferritina ng/mL	532 (306-1.066)	434 (261-1422)	616,5 (521,3-1.210,5)	340 (268,5-544,5)	606 (510,6-692,28)
Troponina C ng/mL	0,019 (0,006-0,034)	0,003 (0,003-0,02)	0,0265 (0,015-0,0725)	0,005 (0,005-0,01)	0,024 (0,015-0,033)
NT-proBNP pg/mL	2.515 (524-11.303)	767 (117-2.350)	4097,5 (677,7-13.725)	156 (154-158)	8.131,5 (2.515-13.725)
CPK-MB U/L	2,525 (1,14-29,93)	1,55 (0,71-15)	4,24 (1,87-35)	1,34 (0,8-18)	2,525 (1,77-31,44)
Triglicéridos mg/dL	163 (101-307)	196 (136-477)	167 (101-311)	163 (101-270)	247 (112-331)
LDH U/L	279 (224-361)	292 (211-403)	290,5 (232-357)	242 (227-419)	293 (232-357)
Urea mg/dL	30 (21-42,8)	25 (21-34)	33,15 (23-49)	19 (15-40)	33,15 (22,25-50,2)
Creatinina mg/dL	0,48 (0,37-0,67)	0,57 (0,46-0,67)	0,465 (0,36-0,725)	0,41 (0,355-0,535)	0,55 (0,36-0,71)
Glucosa mg/dL	107 (96-132)	107,5 (107-114)	115 (91-174)	99 (92,5-105,5)	129 (94-176)
Gases arteriales					
Acidosis**	22/34 (64,7)	2/2 (100,0)	20/31 (64,5%)	0/1 (0,0)	10/16
Acidosis moderada/severa (pH < 7,2)	6 (27,3)	0 (0,0)	6 (30)	0 (0)	3 (30,0)
PaCO ₂	35,95 (30-44,8)	31 (30-32)	37,6 (30,5-46,3)	26,4	42,65 (32,6-47,4)
HCO ₃ mEq/L	17,55 (15,6-20,2)	20,5 (20-21)	17,2 (15,5-20,1)	17,2	18,15 (15,35-18,15)
Lactato mmol/L	2 (1,5-3,4)	1,5 (1,2-2,6)	2,1 (1,5-3,4)	1,7	2,2 (1,65-2,9)

*Mediana + rangos intercuartílicos. **Frecuencia absoluta y relativa. SIM-C: Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19. EK: Enfermedad de Kawasaki. RT-PCR: reacción en cadena de polimerasa en tiempo real. Shock: Necesidad de soporte inotrópico o reanimación con líquidos > 20 mL/kg. Incluye a aquellos pacientes con fenotipo EK y desarrollaron shock. VSG: velocidad de sedimentación globular; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado; TGO: transaminasa glutámico oxalacética, TG_P: transaminasa glutámico-piruvíca, CPK-MB: creatinofosfoquinasa miocárdica, LDH: Lactato deshidrogenasa. NT-proBNP: propeptido natriurético cerebral, PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono, HCO₃: bicarbonato de sodio. ^aIncluye los casos de EK completo e incompleto según la "American Heart Association".

Tabla 4. Desenlaces desfavorables en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 (SIM-C)

Desenlaces desfavorables	SIM-C n = 58	Fenotipos clínicos			
		Fiebre-inflamación		Shock	EK [†] sin shock
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Fallecido	2 (3,5)	0 (0,0)	2 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ecocardiografía	n = 49	n = 8	n = 29	n = 12	n = 15
Aneurisma de coronarias	5 (10,2)	2 (25,0)	2 (6,9)	1 (8,3)	1 (6,6)
Saturación en la emergencia					
≤ 92%	15 (25,9)	2 (18,2)	13 (40,6)	1 (6,7)	8 (47,1)
85-92%	8 (53,3)	1 (100,0)	7 (53,8)	0 (0,0)	5 (62,5)
< 85%	7 (46,7)	0 (0,0)	6 (46,2)	1 (100,0)	3 (37,5)
Requirió intubación en emergencia	7 (12,1)	1 (9,1)	6 (18,8)	0 (0,0)	4 (23,5)
Ingreso a UCI	32 (55,2)	2 (18,2)	29 (90,6)	1 (6,7)	15 (88,2)
Tiempo de estancia UCI (días)*	5 (4-7)	5 (2-8)	5 (4-7)	5	6 (4-7)
Ventilación mecánica invasiva	25 (43,1)	1 (9,1)	24 (75,0)	0 (0,0)	14 (82,4)
Tiempo de VMI (días)*	4 (3-5)	3	4 (3-5)	0 (0,0)	3,5 (3-5)
Cánula nasal de alto flujo	7 (12,1)	0 (0,0)	6 (18,8)	1 (6,7)	3 (17,7)
Síndrome de activación macrofágica	3 (5,2)	1 (9,1)	0 (0,0)	2 (13,3)	0 (0,0)

*Mediana + rangos intercuartílicos. SIM-C: Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19. EK: Enfermedad de Kawasaki. Shock: Necesidad de soporte inotrópico o reanimación con líquidos > 20 mL/kg. Incluye a aquellos pacientes con fenotipo EK y desarrollaron shock. [†]Incluye los casos de EK completo e incompleto según la "American Heart Association". UCI: unidad de cuidados intensivos. VMI: ventilación mecánica invasiva. Síndrome de activación macrofágica: ferritina > 684 ng/mL más 2 de los siguientes parámetros: plaquetas ≤ 181.000/mm³, TGO > 48 UI, triglicéridos ≥ 156 mg/dL y fibrinógeno ≤ 360 mg/dL.

lar, de hombres, la mayoría sanos, de origen hispano o en afrodescendientes. Dentro de las manifestaciones clínicas la fiebre, los síntomas gastrointestinales, los mucocutáneos y los cardiovasculares son los más frecuentemente reportados, asociados a marcadores inflamatorios, de coagulación y cardiacos notablemente alterados¹⁷⁻²⁰. En cuanto al reporte de aneurismas de coronarias tiene una gran variabilidad entre los estudios, de un 5,4% en algunas revisiones sistemáticas hasta un 24% en series grandes^{3,17,20,21,30-32}. Además, describen otras alteraciones como disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, miocarditis y derrame pericárdico principalmente^{3,17,19,20,26}. En Latinoamérica, se ha publicado un estudio multinacional que reporta 95 casos¹⁰, también existen reportes de centros en Chile^{5,6}, y en Brasil²⁷⁻²⁹ que describen características similares a lo descrito a nivel mundial. Las recomendaciones terapéuticas están dirigidas a intervenir precozmente, brindando soporte respiratorio, hemodinámico y tratamiento inmunomodulador, que incluye IVIG, corticoides, y en casos seleccionados terapia biológica con anakinra, infliximab o tocilizumab, cuya eficacia es desconocida y el nivel de evidencia es aún muy bajo³³.

Este estudio también presenta características similares a las reportadas, pero se hizo una subclasificación atendiendo a los fenotipos clínicos del SIM-C. En nuestra serie de casos, destaca una mayor tasa de letalidad (2/58; 3,5%) en comparación con otros estudios (1,4 a 2,1%)^{3,17-21}. Las muertes sucedieron al inicio de la pandemia donde los criterios diagnósticos del SIM-C y su manejo no estaban del todo claro. Además, la falta de UCI pediátricas y de personal especializado en Perú, podría explicar la mayor tasa de letalidad reportada. Encontramos aneurismas coronarios en un 10,2% de los casos, que está dentro del rango descrito por otros estudios^{3,17,20,21,30-32,34}. Todos los fenotipos del SIM-C presentaron similar edad (escolares), sexo (masculino), en su mayoría sin comorbilidades y una similar duración de la enfermedad, fiebre, estancia en UCI, y duración de VMI.

En los pacientes con fenotipo shock y fenotipo EK con shock, se evidenció mayor contacto domiciliario con casos COVID-19, y mayor frecuencia de dificultad respiratoria severa. Además, tuvieron una mayor alteración de los exámenes hematológicos, inflamatorios, de permeabilidad, y mayor compromiso de los marcadores de lesión miocárdica en comparación con los

otros fenotipos. También presentaron una mayor frecuencia de desenlaces desfavorables durante la hospitalización (saturación de oxígeno ≤ 92% e intubación en emergencia, ingreso en UCI y VMI) y mayor tasa de letalidad (2/32; 6,3%). Es necesario mencionar que también los otros fenotipos presentaron eventos desfavorables, pero en menor frecuencia.

El fenotipo fiebre e inflamación también requiere evaluación completa y monitoreo continuo. Algunas guías no sugieren un inicio de tratamiento inmunomodulador, sino apuntan a una evaluación multidisciplinaria, asegurando un seguimiento estricto³³. Todos los pacientes de este estudio con fenotipo fiebre e inflamación recibieron IVIG, cerca de la mitad recibieron corticoides sistémicos, y la mayoría recibió terapia antiplaquetaria. Este fenotipo tuvo un menor ingreso a UCI y requerimiento de VMI en comparación con los otros fenotipos. Esta diferencia podría deberse a que son cuadros menos graves y sin tratamiento también podrían haber tenido el mismo desenlace. Es necesario el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados o de al menos estudios observacionales de intervención con bajo riesgo de sesgo para evaluar la necesidad de tratamiento inmunomodulador de primera línea en pacientes con el fenotipo fiebre e inflamación.

El fenotipo EK sin shock presentó mayor compromiso mucocutáneo y una menor frecuencia de síntomas gastrointestinales. Todos recibieron IVIG y terapia antiplaquetaria, con mayor frecuencia de una segunda dosis de IVIG. Para la decisión de administración de una segunda dosis de IVIG se usó el criterio de persistencia de fiebre de más de 36 horas después de finalizada la infusión de la primera dosis. En cuanto a la gravedad de este fenotipo, un paciente ingresó a UCI sin requerir VMI, y sólo un paciente presentó aneurisma de coronarias. En este fenotipo hubo una mayor frecuencia de SAM en comparación con los otros fenotipos.

La principal fortaleza de este estudio es que presenta en forma detallada, con aproximación de un hospital de referencia, un número significativo de pacientes con SIM-C, una enfermedad poco frecuente asociada a COVID-19. Esto permite clasificar un fenotipo de mayor frecuencia y gravedad de esta enfermedad heterogénea. Por otro lado, este estudio tiene limitaciones relacionadas con el origen de los datos de fuente secundaria (historias clínicas) y la recolección de forma retrospectiva, con la posibilidad de mayor sesgo de se-

lección e información. Además, otra limitación es que los resultados representan el perfil clínico de un sólo centro hospitalario.

Conclusiones

En nuestra serie de casos de SIM-C, el fenotipo *shock* fue el más frecuente. Los pacientes con fenotipo *shock* presentaron una mayor disfunción hematológica, con mayor compromiso de marcadores inflamatorios, y de lesión miocárdica, y una mayor frecuencia de desenlaces clínicos desfavorables. Debido a las consecuencias fatales que puede tener esta nueva y rara entidad clínica, es necesario una vigilancia activa para un diagnóstico y manejo precoz, así como de sus fenotipos clínicos, con el fin de identificar grupos de riesgo y mejorar el pronóstico.

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.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A todo el personal de salud que se mantiene firme en la primera línea contra la COVID-19.

Referencias

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702.
2. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(11):e276-88.
3. 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.
4. Izquierdo G, Cofré F, Poli C, et al. Recomendaciones para la sospecha diagnóstica y manejo del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2. *Rev Chil Infectol*. 2021;38(3):370-80.
5. Verdugo P, Álvarez P, Aroca P, et al. Parámetros hematológicos y biomarcadores predictores de gravedad en Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico asociado a SARS-CoV-2. *Andes Pediatr*. 2021;92(3):382-8.
6. Yagnam RF, Izquierdo CG, Villena MR, et al. Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19: Características clínicas y manejo en una Unidad de Paciente Crítico Pediátrico. *Andes Pediatr*. 2021;92(3):395-405.
7. Acevedo L, Piñeres-Olave BE, Niño-Serna LF, et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatr*. 2021;21(1):516.
8. Niño-Taravilla C, Otaola-Arca H, Lara-Aguilera N, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, Chile, May-August 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(5):1457-61.
9. Ulloa-Gutiérrez R, Ivankovich-Escoto G, Yamazaki-Nakashimada MA. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes: un llamado al diagnóstico. *Rev Chil Infectol*. 2020;37(3):199-201.
10. Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Uribe AF, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(1):e1-6.
11. Coll-Vela LED, Zamudio-Aquise MK, Nuñez-Paucar H, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños: serie de casos en un hospital pediátrico de Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2020;37(3):559-65.
12. del Aguila O, Domínguez-Rojas J, Garcés-Ghilardi R, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19: reporte preliminar de un hospital del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2021;38(1):180-2.
13. McCrindle Brian W, Rowley Anne H, Newburger Jane W, 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):e927-99.
14. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, 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(Suppl 1):10-67.
15. Wang W, Gong F, Zhu W, et al. Macrophage activation syndrome in Kawasaki disease: more common than we thought? *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(4):405-10.
16. Evans C, Davies P. SARS-CoV-2 paediatric inflammatory syndrome. *Paediatr Child Health*. 2021;31(3):110-5.
17. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527.
18. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2021;38:51-7.
19. Kaushik A, Gupta S, Sood M, et al. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e340-6.
20. Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2020;9(6):746-51.
21. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-46.
22. Pouletty M, Borocci C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):999-1006.
23. 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.
24. 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.
25. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020;395(10237):1607-8.
26. 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.
27. Pereira MFB, Litvinov N, Farhat SCL, et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clin São Paulo Braz*. 2020;75:e2209.
28. Lima-Setta F, Magalhães-Barbosa MC de, Rodrigues-Santos G, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(3):354-61.
29. de Farias ECF, Pedro Piva J, de Mello MLMF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With Coronavirus Disease in Children: A Multi-centered Study in Belém, Pará, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e374-6.
30. Alsaid T, Tremoulet AH, Burns JC, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2021;143(1):78-88.
31. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med*. 2020;383(4):347-58.
32. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021;143(1):21-32.
33. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(4):e13-29.
34. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):307-22.