

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS

VICERRECTORÍA ACADÉMICA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO DE
LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

**REVISIÓN DE LA LITERATURA MÉDICA DEL SÍNDROME
INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES ASOCIADO A COVID-19(MISC) EN LA
PLATAFORMA PUBMED DURANTE EL PERIODO 01 ABRIL
2020 – 30 SEPTIEMBRE 2021**

AUTORA:

LAURA ALEJANDRA HERNÁNDEZ MARÍN

TUTORA:

Dra. GABRIELA IVANKOVICH-ESCOTO

SAN JOSÉ, ABRIL, 2021

Tabla de contenidos

Agradecimiento.....	2
Dedicatoria.....	3
Índice de Tablas	7
Índice de Figuras.....	8
Resumen.....	1
Lista de abreviaturas	2
CAPÍTULO I	4
Introducción	4
Planteamiento del problema.....	5
Pregunta de investigación	6
Objetivos.....	7
Objetivo general.....	7
Objetivos específicos	7
Justificación	8
Antecedentes	9
Antecedentes Históricos.....	9
Antecedentes Internacionales.....	20
Antecedentes Nacionales	33

	5
Proyecciones	50
CAPÍTULO II	51
Marco teórico	51
Marco Conceptual	52
Historia del MIS-C y su relación con Enfermedad de Kawasaki	55
Enfermedad de Kawasaki y su Comparación con MIS-C	57
Manifestaciones clínicas de MIS-C y definición de caso	62
Fenotipos del MIS-C.....	65
Definición de caso MIS-C	67
Fármacos biológicos	69
Propuestas inmunopatológicas para el MIS-C.....	73
Propuestas terapéuticas actuales para manejo de MIS-C.....	76
CAPÍTULO III.....	79
Marco Metodológico de la Investigación	79
Enfoque de la Investigación.....	79
Diseño de Estudio	81
Elaboración de las Fuentes de Información	83
Muestreo	84
Técnica es Instrumentos.....	85
Procedimientos y Recolección de datos.....	86

Criterios de Inclusión y Exclusión.....	87
Unidad de Análisis.....	88
Nota: Elaboración propia (2022) con datos tomados de los objetivos planteados.	88
Proceso de Recolección y Análisis de datos.....	89
CAPÍTULO IV.....	96
Discusión de Resultados.....	96
Manifestaciones clínicas.....	100
Hallazgos de laboratorio.....	102
Compromiso cardíaco.....	103
MIS-C y Enfermedad de Kawasaki.....	104
Propuestas inmunopatológicas.....	105
Propuestas terapéuticas.....	106
CAPÍTULO V.....	110
Conclusiones y recomendaciones.....	110
Conclusiones.....	110
Recomendaciones.....	111
CAPÍTULO VI.....	112
Referencias bibliográficas.....	112

Índice de Tablas

TABLA 1 TABLA DE ANTECEDENTES.....	39
TABLA 2 CONSULTA DE DATOS EN LA WEB	48
TABLA 3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI	58
TABLA 4 RESUMEN DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS MÁS COMUNES DE MIS-C.....	65
TABLA 5 RESUMEN DE FENOTIPOS DE CLASES LATENTES DE MIS-C.....	66
TABLA 6 DEFINICIÓN DE CASO MIS-C.	67
TABLA 7 PROPUESTAS TERAPÉUTICAS RECOMENDADA PARA-MIS-C.....	78
TABLA 8 MATRIZ DE CODIFICACIÓN SEGÚN EL ENFOQUE CUALITATIVO	88
TABLA 9 PROCESO DE RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS.....	90

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura del SARS-COV-2.....	10
Figura 2 Lista Oficial COVID 19 al 23 marzo 2022.....	21
Figura 3 Situación de la Región de las Américas por el brote de COVID-19.....	21
Figura 4 Total de casos confirmados por rango de edad.....	22
Figura 5 Total de muertes confirmados por grupo de edad.....	22
Figura 6 Casos de COVID-19 en Costa Rica del año 2020-2022.....	33
Figura 7 Fallecidos COVID-19 en Costa Rica del año 2020-2022.....	34
Figura 8 Casos de COVID-19 según grupos de edad y condición.....	35
Figura 9 Similitudes y Diferencias entre el Síndrome Inflamatorio Múltiple en Niños (MIS-C) Asociado con SARS-CoV2 y la Enfermedad de Kawasaki (KD).....	61
Figura 10 Comparación de los Signos y Síntomas de Individuos con MIS-C versus COVID-19.....	63
Figura 11 Uso de los fármacos biológicos	71
Figura 12 Mecanismo inmunológico propuesta para-MIS-C.....	75
Figura 13 Línea de tiempo de aparición de MIS-C.....	97
Figura 14 Definiciones de caso.....	99
Figura 15 Manifestaciones clínicas.....	101
Figura 16 Tratamiento MIS-C.....	109

Resumen

Los reportes iniciales de la pandemia por SARS-CoV-2 describían a la población de niños como la de menor afectación por el virus, esta situación cambia a mediados de abril del 2020 cuando un grupo de pediatras comienza a notar cambios en la clínica de estos niños, cambios clínicos que se empezaron a manifestar aproximadamente dos semanas después del contagio o el contacto previo con un adulto infectado. Esta nueva entidad se denominó Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C) el cual compartía similitudes con la enfermedad de Kawasaki, siendo todo un desafío actual para la población médica en cuanto a diagnóstico y tratamiento. En este trabajo se hace una revisión bibliográfica sobre la historia, signos / síntomas clínicos, hallazgos de laboratorio y tratamiento de niños con MIS-C.

Abstract

The initial reports of the SARS-CoV-2 pandemic described the population of children as the least affected by the virus, this situation changed in mid-April 2020 when a group of pediatricians began to notice changes in the clinic of these children, clinical changes that developed to manifest approximately 2 weeks after infection or previous contact with an adult resulted. This new entity was called Multisystem Inflammatory Syndrome, which shares similarities with Kawasaki disease, being a current challenge for the medical population in terms of diagnosis and treatment. This paper reviews the literature on the history, clinical signs/symptoms, laboratory detection, and treatment of children with MIS-C.

Lista de abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico, conocido popularmente como aspirina.

ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2.

CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades.

COVID-2019: enfermedad por coronavirus del año 2019.

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea.

EE. UU.: Estados Unidos de América.

EK: Enfermedad de Kawasaki.

IBV: Bronquitis Viral Infecciosa.

INCIENSA: Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud.

IL-1: interleucina

IL-6: interleucina

KD: enfermedad de Kawasaki.

KDSS: síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki.

KLS: síndrome similar a la enfermedad de Kawasaki.

LDH: ácido láctico deshidrogenasa.

MAS: síndrome de activación de macrófagos.

MINSA: Ministerio de Salud

MIS-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños y adolescentes.

NHS-UK: Servicio Nacional de Salud del Reino Unido.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Prueba de proteína C Reactiva.

RT-PCR: Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real.

PIMS-TS: del inglés Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome.

ProBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal.

SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2.

SCiKH: síndrome hiperinflamatorio similar a Kawasaki inducido por SARS-CoV-2.

TNF: factor de necrosis tumoral

TSS: síndrome de choque tóxico.

VES: velocidad de eritrosedimentación

CAPÍTULO I

Introducción

Actualmente, la infección por el virus SARS-CoV-2 es un problema de salud mundial, que ha llegado a evidenciar la falta de preparación ante situaciones complejas que necesitan de una atención rápida y eficaz, ya que los médicos que atienden a pacientes con COVID-19 (niños y adolescentes) se enfrentan a retos nuevos e inesperados.

Desde el inicio de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), millones de personas han sido infectadas con el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y se han registrado más de 460,000,000 y más de 6 millones de muertes en todo el mundo. El SARS-CoV-2 afecta a todos los grupos de edad, aunque la mortalidad se correlaciona más fuertemente con la edad avanzada, así como con la presencia de condiciones médicas preexistentes. (Lee et al., 2020, p. 5).

De acuerdo con el Ministerio de Salud de Costa Rica (2022) en la página Situación Nacional Covid-19, muestras estadísticas en la cuales se reflejan que El COVID-19 hoy en día ha infectado a más de 460 000 personas, generando más de 6 millones de muertes al rededor del mundo. En Costa Rica, el primer caso sospechoso fue anunciado el jueves 5 de marzo a las 2:00 p.m. y confirmado el viernes 06 de marzo, luego del análisis efectuado por el Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA). En Costa Rica existen ya más de 800.000 casos confirmados donde los casos de muerte han superado los 8000 decesos, en donde la población pediátrica hay reportados más de 80.000 casos (MINSAL, 2022,s.p)

Al inicio de la pandemia se creía que la población pediátrica tenía infecciones leves o asintomáticas por SARS-CoV-2, con un curso benigno de la afección. Esta condición llega a cambiar en abril del año 2020, donde nuevos informes alertan sobre casos atípicos de niños gravemente enfermos, o por contacto con familiares con historial positivo de COVID-19 y con características similares a enfermedad de Kawasaki, alertando a la comunidad médica acerca de un nuevo síndrome inflamatorio. (Loke et al.,2020,p.)

Partiendo de lo indicado anteriormente en mayo del 2020, el Royal College of Pediatrics and Child Health, del Reino Unido, logró establecer los primeros criterios de reconocimiento para este nuevo síndrome, y lo denominó PIMS. Dentro de los criterios señalados se encontraba un niño con fiebre persistente, inflamación y disfunción orgánica; de igual manera, estos hallazgos debían excluir cualquier otra causa y estar acompañados de una prueba de PCR de SARS-CoV-2. Otras definiciones por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) llegan a describir lo que hoy se conoce como Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños y adolescentes asociado a COVID-19 (MIS-C). Esta nueva entidad señala que una nueva era está empezando en la población pediátrica, lo cual indica la necesidad de seguir investigando y formando para el manejo de esta nueva patología.

Planteamiento del problema

La infección por COVID-19 presenta un tropismo por el sistema respiratorio, que puede llegar a complicarse y convertirse en una enfermedad multisistémica, la cual puede llegar a ser mortal en la mayoría de los casos, debido a que sus factores de riesgo son muy típicos de la

población adulta, como: edad avanzada, enfermedades cardíacas, enfermedades respiratorias, obesidad, entre otras. Se pueden encontrar pacientes asintomáticos que serían gran fuente pasiva de contagios, generando el aumento de números de este mortal virus.

Al principio de la pandemia se analizaba a la COVID-19 como una enfermedad grave exclusivamente en el adulto, hasta que recientemente se descubrieron niños gravemente enfermos por contagio de COVID-19. Se describió un síndrome nuevo con un compromiso multiorgánico, que potencialmente podría tener un choque y disfunción cardíaca en la población pediátrica. Por esta razón, en este trabajo se realizará una revisión de la literatura médica encontrada acerca del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C) en niños y adolescentes, como producto y complicación de la infección por COVID-19, una nueva afección que incluye síntomas gastrointestinales y afectación cardiovascular principalmente.

Por último, esta revisión bibliográfica tiene como fin englobar conocimientos de las mejores terapias utilizadas en esta nueva patología para evitar futuras complicaciones, lograr el reconocimiento oportuno y abordaje preciso en niños y adolescentes con MIS-C, con el fin de ofrecer comparaciones efectivas y una guía a la comunidad estudiantil y médica ante tal enorme desafío.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más relevantes encontradas en el Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños y adolescentes asociado a COVID-19 (MIS- ¿C), qué pueden hacer pensar a un médico que esta frente a MIS-C y ¿cuáles serían sus posibles terapias de intervención?

Objetivos

Objetivo general

Describir el Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños y adolescentes asociados a COVID-19 (MIS-C) desde un punto de vista clínico y terapéutico, mediante la revisión documental bibliográfica no estandarizada con el fin de brindar un apoyo al médico para que sea capaz de identificarlo y referirlo a su nivel de atención.

Objetivos específicos

1. Describir una breve reseña histórica de la presentación del MIS-C.
2. Enlistar las definiciones de caso para MIS-C establecidas a nivel mundial.
3. Identificar las manifestaciones clínicas descritas en pacientes con MIS-C
4. Resumir los hallazgos de laboratorio más relevantes en pacientes con MIS-C
5. Mostrar las propuestas inmunopatológicas actuales que explican por qué sucede el MIS-C.
6. Resumir las complicaciones cardíacas que se presentan en los pacientes que han sufrido MIS-C
7. Sintetizar las propuestas terapéuticas actuales para manejo de MIS-C.

Justificación

A raíz de la pandemia que se vive actualmente nace la necesidad de investigar, observar y analizar las diferentes terapias para el tratamiento del MIS-C. Se pretende, a través de una revisión documental - bibliográfica, englobar el material actualizado de las descripciones clínicas, distintos tratamientos utilizados en los sitios de mayor investigación, con el fin de aprovechar los avances y experiencias encontrados en diferentes países para resumir los datos sobre esta patología.

Este trabajo pretende ofrecer una visión internacional de intervenciones con los mejores resultados encontrados. El realizar una revisión bibliográfica podrá aportar a la comunidad médica costarricense una perspectiva diferente y avanzada de cómo tratar al MIS-C y sus principales complicaciones.

En la actualidad, Costa Rica trabaja con sus propios medios en investigación, y aun así participa en estudios descriptivos de esta patología.

En el MIS-C, muchos tratamientos son recientes; y se ha propuesto tratamientos de primera línea. Es importante conocer las terapias con mayores beneficios encontrados a nivel internacional, y así tener las bases de los riesgos y beneficios para iniciar intervenciones terapéuticas en pacientes con esta entidad clínica. Adicionalmente esta investigación pretende resumir las intervenciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

Antecedentes

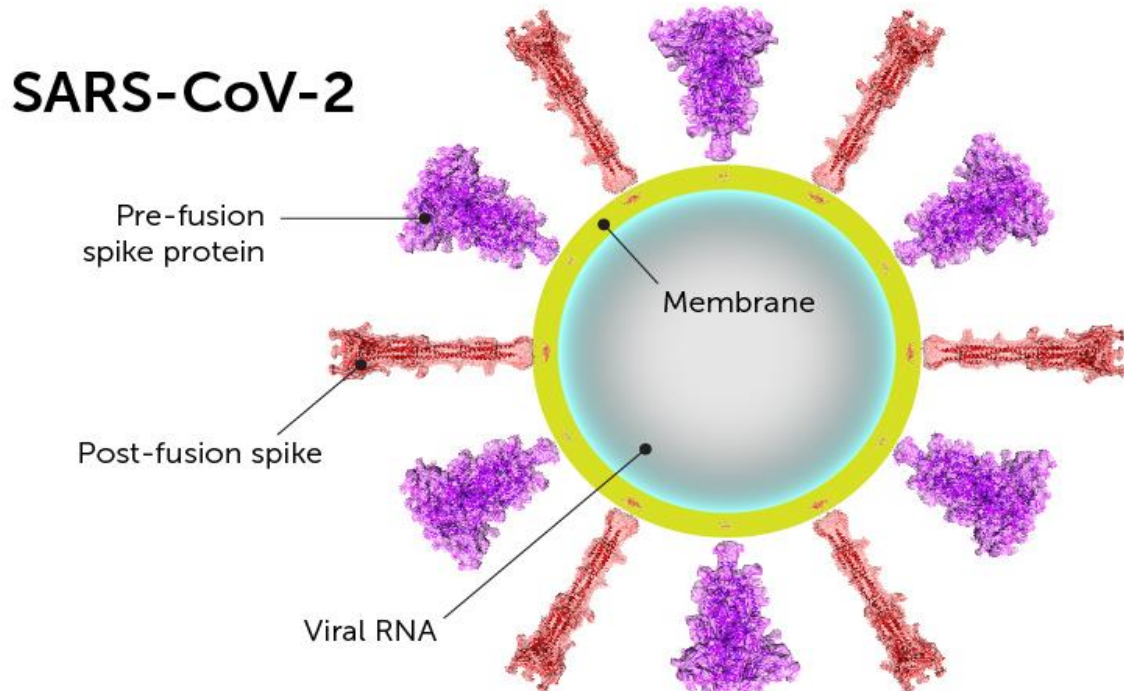
Antecedentes Históricos.

Orígenes de Covid- SARS-CoV, con antecedentes más lejanos.

Los investigadores narran los primeros descubrimientos del coronavirus:

Los tres primeros coronavirus se detectaron y se describieron, respectivamente, en pollos, cerdos y ratones, sin relacionarlos al principio entre ellos. El primer coronavirus lo descubrieron Schalk y Hawn, en 1930, bautizándolo con el nombre de Infectious Bronchitis Virus (IBV). Este virus era el responsable de una enfermedad respiratoria que afectaba a polluelos de entre dos días y tres semanas de vida. El virus era el responsable de gastroenteritis en cerdos y en 1943 también se descubrió hepatitis en ratones.

Tyrrell y Bynoe, en 1965, descubrieron el primer coronavirus en humanos, que se identificó en la mucosidad nasal, que era responsable de resfriados y catarrros. Las características del virus al microscopio fueron unas proteínas de superficie S (de “spike”, espícula), similar al halo o corona del sol, por la cual, al conjunto de hallazgos lo denominaron “coronavirus” (March y Erkoreka, 2020, pp.13-14)

Figura 1*Estructura del SARS-COV-2*

Nota: El coronavirus cuenta una proteína vírica llamada spike o espiga, la cual cubre la superficie donde se hace una adherencia al receptor, también cuenta con prolongaciones con forma de corona las cuales se acoplan a las células y las invade. Cai Y; et al. (citado en Boston Childrens Hospital , 2020;párr.7)

Taxonomía del Coronavirus. Los Coronavirus han sido patógenos emergentes que han surgido en las primeras décadas del siglo XXI; se consideraba al principio que solo provocaban zoonosis; sin embargo, se ha ido viendo que puede afectar a los seres humanos. Existen siete sepas de Coronavirus que cursan por infección humana, y de estos cuatro tipos provocan enfermedades leves, como el resfriado común, mientras que otros coronavirus han tenido repercusiones mucho más devastadoras, como el SARS, el MERS y, ahora, la COVID-19.

De acuerdo con Khan et al. (2020) explican sobre la taxonomía del Covid-19: “El SARS-CoV-2 pertenece a la familia Coronaviridae, que pertenece a la orden Nidovirales. La familia

contiene dos subfamilias, Coronavirinae y Torovirinae. Coronavirinae se clasifican en cuatro géneros Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus, y Deltacoronavirus” (p. 7).

Estructura y Morfología. “Los Coronavirus tienen aspecto esférico; su genoma está constituido por ARN de cadena sencilla. Posee una cápside viral, que está formada por cuatro proteínas estructurales principales”. (Khan et al. 2020; p.7)

Replicación Viral.

Por medio de la transcriptasa discontinua se forma una serie de ARNm subgenómicos por medio de la polimerasa, y estos finalmente se traducen en proteínas estructurales virales. Las proteínas S, E y M ingresan al retículo endoplásmico (RE) y al aparato de Golgi, y la proteína N se combina con el ARN genómico de cadena positiva para formar un complejo de nucleoproteínas. En el compartimento interno ER-Golgi, las proteínas estructurales y el complejo de nucleoproteínas se ensamblan con la envoltura viral, y estas partículas se liberan luego de la célula infectada.

El ciclo de vida del SARS-CoV-2 empieza por la entrada a partir de la unión de la proteína espiga y el receptor enzima convertidora de angiotensina (ACE2). Existe un cambio conformacional en la proteína S; después de la unión del receptor facilita la fusión de la envoltura viral con la membrana celular, a través de la vía endosomal. En el citoplasma se produce una replicación del genoma del ARN viral, y produce una traducción de poliproteínas virales pp1a y 1 ab, que pueden escindirse en pequeños productos, mediante proteinasas codificadas por virus (Liu et al., 2020, p. 330).

Fisiopatología del Coronavirus.

Se describe que en la actualidad existen dos tipos de transmisión para la COVID-19, los cuales son la transmisión a través de la vía fecal-oral, o ya sea por las comentadas, que sería

por medio de gotas de aerosol, que son a través de la vía aérea; estas gotitas tienen potencial para entrar en contacto e infectar a una persona sana dentro de tres a seis pies (un metro). Además, relatan que estas gotas de saliva pueden permanecer adheridas a las superficies y pueden sobrevivir más de 24 horas en ellas.

Por otra parte, se describe que por medio de la infección del virus SARS-CoV-2, este infecta directamente los neumocitos tipo II ubicados en los alveolos, y responsables de la producción del surfactante pulmonar. Este surfactante tiene como función disminuir la tensión superficial existente dentro de los alveolos, y reducir la presión del colapso alveolar; el virus, al unirse a la proteína ACE-2 existente en los neumocitos, de esta manera permite la entrada del virión a la célula huésped, desarrollando toda la enfermedad.

Así mismo, se menciona que, una vez el virus ingresa a la célula huésped (ribosomas), este secuestra la maquinaria para iniciar la traducción de su genoma ssRNA en diferentes tipos de moléculas proteicas. Además, el virus puede utilizar su RdRp para originar copias adicionales de subgenoma de ssRNA. Una vez traducidas estas poliproteínas, pasan luego a distintos componentes individuales intrínsecamente de la célula infectada por el virus SARS-CoV-2.

De este modo, el resultado final es la creación de múltiples viriones, que más tarde serán liberados una vez ocurra el daño en los neumocitos. Como resultado de este daño, los neumocitos tipo II liberan determinados tipos de mediadores inflamatorios, los cuales indican a los macrófagos que liberen interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6) y factor de necrosis

tumoral alfa. La función de estas citosinas es generar en las células endoteliales una dilatación, que a su vez aumenta la permeabilidad capilar, produciendo finalmente acumulación de líquidos y edema.

De la misma forma, conforme se va aumentando la tensión superficial, también va a aumentar la presión, llevando así al colapso alveolar. Simultáneamente, además se genera un déficit en el intercambio gaseoso, que lleva directamente a la hipoxia y la disnea, llevando a generar el síndrome de dificultad respiratoria (SDRA). El colapso alveolar se da mediante los mediadores inflamatorios que afectan tanto a los neumocitos I como a los neumocitos II, y la fiebre finalmente es causada por los altos niveles de IL-1 e IL-6, que llegan hasta el sistema nervioso central.

Como consecuencia de todos estos cambios, el volumen sanguíneo general disminuye, por medio de procesos como la hipotensión, que a su vez afectará la perfusión de múltiples órganos, desencadenando una posible falla multiorgánica. Por ende, esta falla va a mostrar niveles elevados de urea, nitrógeno y creatinina en sangre en el riñón; a su vez, el hígado comenzará la liberación de biomoléculas específicas, como aspartato transaminasa, alanina transaminasa, bilirrubina, proteína C reactiva, fibrinógeno e IL-6, las cuales pueden ser eventualmente utilizadas como biomarcadores de enfermedad. (Fadaka et al., 2020, pp.9-10).

De modo similar, los pacientes que tienen una infección grave por el virus SARS-CoV-2 presentan un estado de hipercoagulación, que es el resultado de la activación plaquetaria

dada tras el daño epitelial pulmonar. Este estado conlleva a consecuencias importantes en los pacientes, como la coagulación intravascular diseminada, las embolias pulmonares, las complicaciones cardíacas, y hasta presentar un mayor riesgo de muerte. En respuesta a la fuga vascular y a la permeabilidad, existe una respuesta fisiológica, pero lastimosamente esta falla amplifica la replicación viral, agravando todo (Pollard et al. 2020, p. 552).

En relación con el nivel de afectación sobre la COVID-19 en los pacientes, se esclarece que las personas mayores de los 60 años muestran un riesgo mayormente significativo de contraer la enfermedad; sumado a esto, el índice de riesgo aumenta considerablemente si existen patologías crónicas concomitantes. Por otra parte, los niños y los adultos jóvenes son la población que presenta un menor índice de infección, y además un riesgo significativamente bajo de llegar a desencadenar una complicación grave o la muerte (Kumar y Khodor, 2020, p. 3).

En noviembre del 2002 emergió el primer brote epidémico del Coronavirus; el virus se había originado en la provincia china de Yunnan, y lo denominaron Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS). Llegó a los humanos por medio del consumo, como alimento, de civetas contaminadas por murciélagos y esto, a su vez, se transmitió de humano a humano por vía respiratoria, por medio de las gotitas de Flügge y aerosoles. En la epidemia enfermaron 8 400 personas en 26 países de Asia, América y Europa, muriendo alrededor de 800 personas.

En el Medio Oriente, en el año 2012, en Arabia Saudita, el inicio de la infección se originó con la finalización de los periodos de hibernación de los murciélagos (marzo-abril); en esta época los murciélagos dejan mucho excremento, donde contaminaron las plantaciones de palmeras en la que pastan los dromedarios.

En el año 2019 se produjo un nuevo salto en el Coronavirus, esta vez en un mercado de Wuhan, donde se comían animales silvestres para consumo, esta vez por un pangolín que fue intermediario, que empezó a transmitirse a humanos. En febrero, las autoridades chinas rebautizaron el virus como el nombre SARS-CoV-2, y a la enfermedad que produce se le dio el nombre de COVID-19 (March y Erkoreka, 2020, pp.14- 16).

En las primeras etapas de la pandemia de COVID-19, se pensaba que los niños sanos tenían infecciones leves por SARS-CoV-2 con resultados favorables. En abril de 2020, comenzaron a surgir informes de los epicentros de COVID-19 que describían grupos de niños con características de la enfermedad de Kawasaki y el síndrome de choque tóxico. Esta entidad recientemente identificada tiene muchos nombres y finalmente se conoció como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), como lo utilizan la OMS y los CDC. Como informes adicionales de MIS-C han surgido, el espectro clínico de este síndrome se ha ampliado, y los estudios han comenzado a desvelar su paisaje inmunológico, lo que podría ayudar en la comprensión de esta condición. Los datos emergentes muestran que MIS-C se caracteriza por los hallazgos clásicos de inflamación, con fiebre como característica cardinal, y disfunción multiorgánica que no solo involucra la piel, las membranas mucosas y el corazón, sino que también afecta frecuentemente a las

vías gastrointestinal, respiratoria y neurológica, sistemas. Sin embargo, todavía se está definiendo el continuo clínico completo de MIS-C y aún no existen criterios de diagnóstico validados. Como resultado, los investigadores han empleado diferentes definiciones de casos de MIS-C para que las poblaciones de pacientes no sean necesariamente comparables entre los estudios. Es importante considerar este sesgo de selección porque afecta nuestra comprensión de MIS-C. (Henderson y Yeung, 2021, párrs 1-2.)

En concordancia con lo descrito en el párrafo anterior, en las primeras etapas de la pandemia, los niños tenían cuadros leves de enfermedad por SARS-CoV-2 o eran mayormente asintomáticos, siendo este curso de la enfermedad bastante favorable. Hasta que en abril del 2020 comenzaron a analizarse cuadros patológicos que incluían síntomas atípicos de COVID-19, en comparación con la COVID-19 en adultos, y estas, presentadas en la población pediátrica, eran semejantes a la enfermedad de Kawasaki, donde se compartían hallazgos clínicos como inflamación, fiebre y disfunción multiorgánica, que lleva a una nueva entidad conocida como MIS-C.

El primer informe del coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) emanó de Wuhan, China, en noviembre de 2019. Luego se extendió rápidamente por todo el mundo. En abril de 2020, Verdoni et al. informó de un aumento de 30 veces en la incidencia de EK en Bérgamo, Italia, desde el inicio de esta pandemia. Además, los autores también observaron una mayor gravedad de la enfermedad en pacientes con EK durante este período. También ha habido un aumento notable en la incidencia de 'enfermedad similar a Kawasaki' en asociación con la pandemia de

enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). La confirmación de la infección por COVID-19 en estos informes se ha realizado mediante serología y / o RT-PCR. Se ha informado que la exposición de niños al SARS-CoV-2 da como resultado el desarrollo del síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) en algunos de ellos. Este síndrome imita a KD. Se han utilizado varias terminologías para describir esta condición. Estos incluyen síndrome similar a Kawasaki (KLS), enfermedad de Kawasaki atípica, enfermedad de Kawasaki incompleta, síndrome hiperinflamatorio similar a Kawasaki inducido por SARS-CoV-2 (síndrome de SCiKH) y Kawa-COVID-19. Si bien los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos (EE. UU.) Han denominado esta presentación como MIS-C, la Organización Mundial de la Salud y el Royal College of Pediatrics and Child Health han utilizado otras terminologías. Se ha informado que la exposición de niños al SARS-CoV-2 da como resultado el desarrollo del síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) en algunos de ellos. Este síndrome imita a KD. Se han utilizado varias terminologías para describir esta condición. Estos incluyen síndrome similar a Kawasaki (KLS), enfermedad de Kawasaki atípica, enfermedad de Kawasaki incompleta, síndrome hiperinflamatorio similar a Kawasaki inducido por SARS-CoV-2 (síndrome de SCiKH) y Kawa-COVID-19. Si bien los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos (EE. UU.) Han denominado esta presentación como MIS-C, la Organización Mundial de la Salud y el Royal College of Pediatrics and Child Health han utilizado otras terminologías. (Kabeerdoss et al., 2021, párrs 1-3.)

Los autores anteriores describen el curso del inicio de la enfermedad como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que se originó en Wuhan, China, en noviembre de 2019. Se describe a este mismo virus como el causante de un trastorno de hiperinflamatorio pediátrico descrito en abril del 2020, donde la descripción de un nuevo síndrome que imita a la enfermedad de Kawasaki, o anteriormente descrito como enfermedad de Kawasaki atípica o síndrome similar a Kawasaki, o también denominado como síndrome hiperinflamatorio similar a Kawasaki inducido por SARS-CoV-2 (síndrome de SCiKH) y Kawa-COVID-19, se denomina hoy día como Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños (MIS-C).

Desde el inicio de la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), millones de personas han sido infectadas con el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y se han registrado más de 500.000 muertes en todo el mundo. El SARS-CoV-2 afecta a todos los grupos de edad, aunque la mortalidad se correlaciona más fuertemente con la edad avanzada, así como con la presencia de condiciones médicas preexistentes. Los primeros estudios de China demostraron un curso generalmente leve en niños con COVID-19, pero informes recientes de Europa y América del Norte describieron una serie de niños gravemente enfermos. Además de los casos que presentan características clásicas de la enfermedad de Kawasaki (EK), cada vez se notifican más manifestaciones heterogéneas de inflamación sistémica y shock. Estos casos han sido categorizados como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con COVID-19 (PMIS) por el Royal College of Pediatrics and Child Health y como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) por la Organización Mundial de la Salud (OMS.) y los Centros para el Control y la Prevención de

Enfermedades (CDC). Los factores de riesgo que predisponen a algunos niños a desarrollar esta respuesta inflamatoria a las infecciones por SARS-CoV-2 no se comprenden completamente. Al igual que en los adultos con COVID-19, un número desproporcionado de pacientes con MIS-C pertenecen a grupos raciales y / o étnicos minoritarios. (Lee y Y, 2020, párrs 3-5.)

X señalan que al principio de la pandemia la mayoría de los casos eran en la población adulta, siendo esta la más afectada con el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2. Casos leves en niños al principio de la pandemia fueron registrados en China, al contrario de lo que se encuentra actualmente descrito en la población menor, donde informes recientes de Europa y América del Sur señalan casos de niños gravemente enfermos en asociación con la COVID-19, los cuales fueron definiciones de caso como en asociación COVID-19 (PMIS) por el Royal College of Pediatrics and Child Health ,y como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), por la Organización Mundial de la Salud (OMS).), y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).

El nuevo brote de enfermedad por coronavirus en 2019 (COVID-19) representa un desafío dramático para los sistemas de salud en todo el mundo. En cuanto al tropismo viral, los pulmones no son el único objetivo de COVID-19, sino que también el corazón puede estar involucrado en un porcentaje no despreciable de los pacientes infectados. La disfunción cardíaca relacionada con la miocarditis y las arritmias potencialmente mortales son las principales secuelas. Algunos estudios demostraron que la lesión del miocardio en pacientes adultos a menudo está relacionada con un desenlace fatal. Por el contrario, la

evidencia científica en niños es escasa, aunque se publicaron varios informes con la descripción de una afectación cardíaca en pacientes pediátricos con COVID-19. En estos sujetos jóvenes, un antecedente de cardiopatía congénita tratada quirúrgicamente parece ser un factor predisponente. (Sanna et al., 2020, párr 1.)

De este modo los autores citados en el párrafo anterior señalan que las mayores y más graves complicaciones por COVID-19 son casi exclusivas en la población adulta. También señala que el órgano más afectado no es solamente el pulmón, sino que el corazón también presentara graves y mor (Sanna, y otros, 2020)tales complicaciones en los pacientes infectados. En el transcurso de la pandemia se denota un número pequeño pero importante de niños gravemente enfermos por COVID-19, donde la lesión al miocardio se señala como una preocupación aguda al momento de la infección.

Antecedentes Internacionales

Situación Internacional.

La página oficial para el seguimiento de los casos de COVID-19 en el mundo ha sido la proporcionada por el Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Esta página proporciona en vivo el número de casos en el mundo y su distribución, donde señala un repunte de casos en Europa. Los tres países predominantes en contagio señalados son Corea del sur, Vietnam y Alemania, hoy en día en el mundo se reportan 475.050.911 casos, con un total de 6.103.586 fallecidos y 10.835.408.732 vacunados. (JohnsHopkins University &Medicine , 2022; s.p)

Figura 2

Lista Oficial COVID 19 al 23 marzo 2022



Nota: Figura 2 tomada de (JohnsHopkins University & Medicine , 2022; s.p)

Situación de las Américas. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) es la responsable del reporte de número de casos confirmados de COVID-19, la semana epidemiológica que finalizo el 27 de noviembre de 2021 registro 260.547.965 casos acumulados confirmados de COVID-19. Hoy en día en la región de la Américas se han reportado 150.000.891 casos acumulados a través del tiempo con 2,688.860 muertes.

Figura 3

Situación de la Región de las Américas por el brote de COVID-19



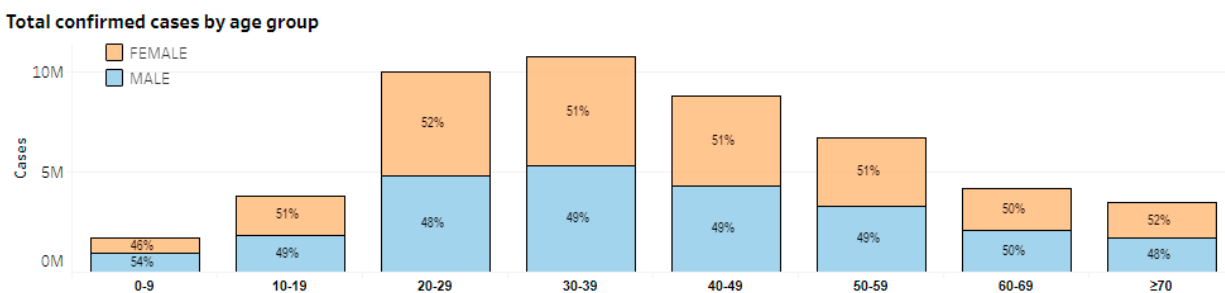
Nota: Figura 3 tomada de Organización Panamericana de la Salud, (2022; s.p)

Total, de casos por edad

La distribución de casos confirmados de acuerdo con grupo por edad en donde se aprecia que la mayor parte de casos se presenta entre los 20 y los 49 años; la mayor parte de las muertes se presenta al final de la vida.

Figura4

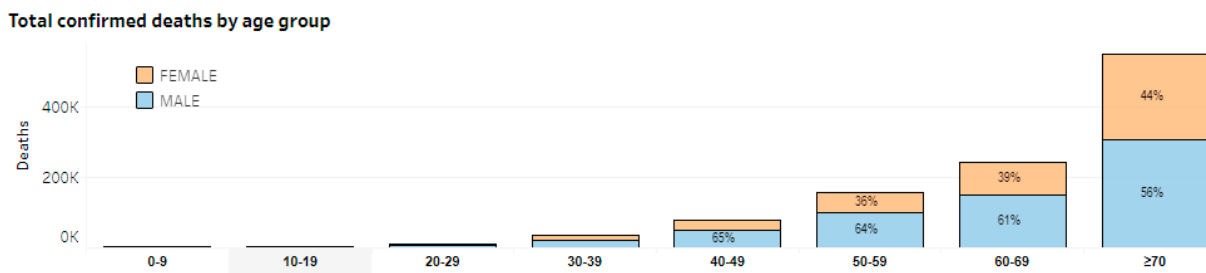
Total, de casos confirmados por rango de edad



Nota: Figura 4 tomada de Organización Panamericana de la Salud , (2022; s.p)

Figura 5

Total, de muertes confirmados por grupo de edad



Nota: Figura 5 tomada de Organización Panamericana de la Salud , (2022; s.p)

La incidencia exacta de MIS-C sigue siendo desconocida, debido a la falta de datos completos de pruebas de SARS-CoV-2 para niños. Un estudio realizado en Nueva York informó una incidencia de MIS-C de 2 / 100.000 en personas <21 años en una población con una incidencia de infección confirmada por SARS-CoV-2 de 322 / 100.000 entre el 1 de marzo y el 10 de mayo de 2020. Otro estudio informó una estimación conservadora de la incidencia de infección por SARS-CoV-2 de no más del 5% en niños menores de 15 años, con MIS-C detectado en <2 de cada 10,000 niños infectados. (Sancho-Shimizu et al., 2021, párr 3.)

La afirmación anterior de los autores citados señala en síntesis que la falta de información o reporte de COVID-19 en niños hace que la incidencia exacta no se conozca. El dato que sobresale es de una investigación en New York, que informa una incidencia de MIS-C de 2 entre 100 000 personas menores de 21 años, en una población confirmada con SARS-CoV-2.

Los hallazgos de esta revisión confirman el espectro clínico heterogéneo. La mayoría de los pacientes con PIMS-TS / MIS (-C) presentan síntomas gastrointestinales. A pesar de que el SARS-CoV-2 muestra tropismo de las vías respiratorias, una gran proporción de casos no presenta síntomas respiratorios, como se ve típicamente en adultos. Finalmente, en el 50,3% se observan manifestaciones respiratorias, aunque la enfermedad crítica podría haber contribuido a la insuficiencia respiratoria secundaria y la neumonía asociada al ventilador. Considerando la alta tasa de ingreso en UCI (73,3%), se concluye que una proporción relevante de casos críticos no presenta manifestaciones respiratorias iniciales.

En contraste con el COVID-19 típico para adultos, PIMS-TS / MIS (-C) afecta predominantemente los sistemas de órganos cardiovasculares, gastrointestinales y / o neurológicos y solo ocasionalmente el sistema respiratorio. Las manifestaciones cardiovasculares, que incluyen insuficiencia circulatoria grave y afectación miocárdica que requiere cuidados intensivos, sobrecargan sustancialmente al PIMS-TS / MIS (-C) y estuvieron presentes predominantemente en todos los pacientes fallecidos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes (98,1%) sobrevivieron a la fase aguda de PIMS-TS / MIS (-C).

Es de destacar que en esta revisión se observa una sobrerrepresentación de hombres y minorías (negros, hispanos / latinos), así como la escasez de informes de países asiáticos. Aparte de la obesidad, faltan comorbilidades importantes, también entre los casos fatales. Hasta ahora, los factores subyacentes como la predisposición genética, infecciones previas o inmunizaciones que contribuyen a la vulnerabilidad de PIMS-TS / MIS (-C) no están claros. (Hoste et al., 2021, párr 24.).

De acuerdo con Hoste y colaboradores el MIS-C presenta gran aspecto clínico heterogéneo con diferencia a la infección por COVID-19 en adultos, donde el tropismo por vías respiratorias del adulto es suplantado en los niños por dolor abdominal y afectación cardiovascular. Dentro de manifestaciones del sistema cardiovascular, señalan que la insuficiencia circulatoria y afectación de miocardio son la mayor razón de ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Un nuevo síndrome en niños y jóvenes se describió por primera vez en la pandemia mundial de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), denominado ‘síndrome inflamatorio multisistémico en niños’ (MIS-C), que está estrechamente asociado con la infección por COVID-19. Hasta ahora, se ha informado de una serie de casos con este síndrome en niños de Italia, Reino Unido, España, Francia, Estados Unidos, India, Brasil y muchos otros países, incluida Corea del Sur. No se han observado informes de MIS-C en China y Singapur. Este síndrome tiene manifestaciones clínicas similares a la enfermedad de Kawasaki (KD) y el síndrome de choque de la enfermedad de Kawasaki (KDSS, o KD con síndrome de activación de macrófagos (MAS)). Los pacientes pueden presentar fiebre alta, linfadenopatía, exantema pleomórfico, conjuntivitis, alteraciones patológicas de la mucosa y dilatación de las arterias coronarias. Los casos graves pueden presentarse en shock cardiovascular, encefalitis e insuficiencia orgánica múltiple. Sin embargo, también se han encontrado diferencias obvias entre los dos síndromes en las presentaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento. (Zhang et al., 2021, párr 1.)

Sobre la base de las ideas expuestas por los autores se señala al MIS-C como una entidad recién, donde se halla una presentación clínica con signos y síntomas como fiebre, rash, eyección conjuntival, entre otros. Parte de la clínica del MIS-C se basará en síntomas gastrointestinales con una edad mayor a los seis años, heridas al miocardio e incremento de marcadores de reactantes de fase aguda. Entre los tratamientos ofrecidos a este nuevo fenómeno se encuentran vasopresores, asistencia ventilatoria, esteroides y dosis de inmunoglobulinas.

Los informes iniciales sobre COVID-19 describían a los niños como en gran medida a salvo de manifestaciones graves, y sólo el 2% al 6% de los niños necesitaban tratamiento de cuidados intensivos. Sin embargo, desde mediados de abril de 2020, se han informado grupos de casos pediátricos de hiperinflamación sistémica grave y shock epidemiológicamente relacionados con COVID-19. Esta afección se denominó síndrome inflamatorio multisistémico asociado al SARS-Cov-2 en niños y mostró similitudes con la enfermedad de Kawasaki. A continuación, presentamos una revisión narrativa de los casos reportados en la literatura y discutimos el manejo clínico agudo y de seguimiento de estos pacientes. Los pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico asociado al SARS-Cov-2 con frecuencia presentaban fiebre persistente, síntomas gastrointestinales, erupción polimórfica, conjuntivitis y cambios en las mucosas. Con frecuencia se observaron marcadores inflamatorios elevados y evidencia de tormenta de citocinas. Un subconjunto de estos pacientes también presentó hipotensión y shock (20 a 100%) por disfunción miocárdica aguda o hiperinflamación / vasodilatación sistémica. Se ha descrito dilatación de arterias coronarias o aneurismas en 6 a 24% y arritmias en 7 a 60%. El soporte cardíaco, la inmunomodulación y la anticoagulación son los aspectos clave para el manejo de la fase

aguda. Se requiere un seguimiento estructurado a largo plazo de estos pacientes debido al pronóstico poco claro y al riesgo de progresión de las manifestaciones cardíacas. Se ha descrito dilatación de arterias coronarias o aneurismas en 6 a 24% y arritmias en 7 a 60%. El soporte cardíaco, la inmunomodulación y la anticoagulación son los aspectos clave para el manejo de la fase aguda. Se requiere un seguimiento estructurado a largo plazo de estos pacientes debido al pronóstico poco claro y al riesgo de progresión de las manifestaciones cardíacas. Se ha descrito dilatación de arterias coronarias o aneurismas en 6 a 24% y arritmias en 7 a 60%. El soporte cardíaco, la inmunomodulación y la anticoagulación son los aspectos clave para el manejo de la fase aguda. Se requiere un seguimiento estructurado a largo plazo de estos pacientes debido al pronóstico poco claro y al riesgo de progresión de las manifestaciones cardíacas. (Sperotto et al., 2021, párr 1.)

Visto desde la perspectiva anterior los autores señalan la disfunción del ventrículo izquierdo como una afección en una gran proporción de niños con Síndrome Inflamatorio Multisistémico, señalando marcadores como la elevación de troponina, o valores de péptido natriurético tipo B útiles para el reconocimiento de la afectación cardíaca. Gran parte del manejo por complicaciones de origen cardíaco se vieron favorecidas por el uso de soporte inotrópico y soporte de oxigenación por membrana extracorpórea. Los aneurismas son un hallazgo por resaltar del MIS-C; también deja en claro que aún se desconoce el mecanismo que lleva a la lesión miocárdica o posibles complicaciones a largo plazo de la afectación.

Aunque los datos sobre la incidencia y gravedad de la nueva enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) debido al síndrome respiratorio agudo severo, la infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) mostraron una enfermedad más significativa entre adultos y ancianos, una manifestación clínica caracterizada por un sistema multisistémico

Se describió síndrome inflamatorio en niños (MIS-C). Inicialmente se pensó que era específico para los niños, pero informes recientes han demostrado que también puede ocurrir en adultos. MIS-C se caracteriza por una serie de manifestaciones multisistémicas que se asemejan a otras enfermedades conocidas descritas anteriormente, principalmente la enfermedad de Kawasaki, especialmente en casos de shock, síndrome de shock tóxico y síndrome de activación de macrófagos. La literatura disponible muestra que nuestro conocimiento de MIS-C es en gran parte incompleto. Su desarrollo en estricta relación con la infección por SARS-CoV-2 parece documentado y, en la mayoría de los casos, puede considerarse una manifestación posinfecciosa secundaria a una respuesta inmune anormal en algunos aspectos, similar a la observada en adultos varios días después de la infección por SARS-CoV-2. (Esposito y Principi, 2021, p.1.).

Expreso por otra parte Esposito y Principi, señalan al MIS-C como una manifestación grave, caracterizada por manifestaciones multisistémicas que se asemejan a otras patologías, como enfermedad de Kawasaki, principalmente. En la actualidad se desconoce la fisiopatogenia, pero existen diferencias entre otras identidades; se está empezando a conocer y tratar dicha nueva enfermedad, por lo cual aún no hay certeza de lo que pasará en el futuro.

A medida que la pandemia de COVID-19 ha evolucionado en todo el mundo, se ha informado de coagulopatía que conduce a un infarto cerebral como resultado de una infección viral. Se ha propuesto una ‘coagulopatía inducida por sepsis’ ya que el virus se une al enzima convertidor [sic] de angiotensina 2 (ACE2) en las células endoteliales y del músculo liso del cerebro. Poco se ha dilucidado con respecto al mecanismo de daño de los órganos finales en el síndrome inflamatorio que ahora estamos viendo en los

niños. Ambos niños requirieron ECMO, que se asocia con un alto riesgo de accidente cerebrovascular embólico. El segundo niño, sin embargo, experimentó dos accidentes cerebrovasculares muy temprano en su curso de ECMO, tal vez apuntando a una etiología diferente. Estos casos ponen de relieve la necesidad de una mayor investigación sobre las manifestaciones hipercoagulables de este síndrome. Si bien continuamos aprendiendo más, los esfuerzos para facilitar la identificación de niños con complicaciones neurológicas pueden permitir intervenciones médicas y quirúrgicas específicas para mejorar los resultados. (Schupper et al., 2020, p. 1.)

En generalizaciones anteriores señalan dos complicaciones neurológicas en niños gravemente enfermos asociados con COVID-19, las cuales se describieron en dos niños de edades de cinco años y dos meses de edad. Ambos niños presentaron fiebre, tos, dolor abdominal, y fueron positivos para COVID-19. Las complicaciones descritas fueron coagulopatías, mejor denominadas “coagulopatías por sepsis”, donde ambos requirieron ECMO. Los autores señalan la importancia de continuar investigando las manifestaciones pediátricas por COVID-19.

Es importante destacar que, aunque muchos casos de MIS-C comparten características clínicas similares a la enfermedad de Kawasaki, la evidencia sugiere que son dos síndromes separados. Aunque MIS-C y la enfermedad de Kawasaki presentan algunas similitudes fenotípicas, existen varias características epidemiológicas y clínicas que distinguen a las 2 enfermedades. Aproximadamente el 80% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki son menores de 5 años con una mediana de edad de 2 y la mediana de edad de los pacientes informada en los 8 estudios MIS-C fue de al menos 7 años. La incidencia de

la enfermedad de Kawasaki es dramáticamente mayor entre los niños japoneses y otros niños de ascendencia asiática oriental. Por el contrario, los estudios de MIS-C no describen una preponderancia entre los niños de ascendencia de Asia oriental y, a pesar de la amplia propagación de COVID-19 en algunos países de Asia oriental, los informes de MIS-C en esa región están en gran parte ausentes. (Abrams et al., 2020, p.13.)

Dentro de este orden de ideas Abrams y colaboradores analizaron ocho estudios publicados con un total de 440 pacientes con edades de promedio entre siete y diez años, donde describen importantes diferencias entre el MIS-C y la enfermedad de Kawasaki, dentro de las cuales se señalan la edad, la no descripción del MIS-C en pacientes de origen asiático, siendo la enfermedad de Kawasaki de mayor prevalencia asiática, donde los informes por MIS-C no existen. Diferencias en factores de respuesta aguda y bases de tratamiento describen a estas dos entidades como síndromes diferentes.

La KD es una vasculitis de vasos medianos que se presenta casi exclusivamente en lactantes y niños. Tiene una variación estacional, lo que implica un disparador infeccioso, y se ha asociado con virus, incluyendo otros coronavirus. El diagnóstico clínico se define por fiebre durante 5 días y al menos 4 de 5 hallazgos cardinales del examen (inyección conjuntival bilateral, cambios en la mucosa, cambios en las extremidades periféricas, erupción polimorfa y linfadenopatía cervical). Los pacientes con al menos 5 días de fiebre con menos hallazgos en el examen físico que cumplen con los criterios de laboratorio pueden ser diagnosticados con EK incompleta. Si no se trata, la EK se asocia con el desarrollo de dilatación de las arterias coronarias y aneurismas en aproximadamente

el 20% de los pacientes. Puede ocurrir choque o compromiso vascular, pero es raro y afecta a menos del 10% de los pacientes. En contraste, la mayoría de los pacientes con MIS-C reportados hasta la fecha han presentado un shock que requirió apoyo inotrópico. (Diorio y Henrickson, 2020, p.7.).

Visto de la forma en la que Kawasaki y el MIS-C los exponen en la cita anterior, son entidades que tienen diferencias claras en su presentación. Un dato muy importante de las manifestaciones clínicas, que haría una gran diferencia, es la presentación de choque o compromiso vascular que raramente se asocia a la enfermedad por Kawasaki; mientras tanto, en MIS-C la gran mayoría de los niños enferman gravemente y llegan a presentar esta peligrosa manifestación clínica. Por su parte Abrams y autores exponen en conjunto que:

Nuestra revisión resume y compara datos estudios separados que describen pacientes con MIS-C identificados en varios entornos utilizando diferentes criterios de inclusión. Los pacientes con MIS-C tenían predominantemente fiebre con manifestaciones gastrointestinales, cardiovasculares y mucocutáneas, lo que fue consistente en todos los estudios a pesar de los diferentes criterios de inclusión. Las manifestaciones respiratorias, que son manifestaciones predominantes en COVID-19, se describieron en una minoría de pacientes con MIS-C. Todos los estudios informaron niveles muy elevados de proteína C reactiva y otros marcadores de laboratorio de inflamación, lo que sugiere que el estado hiperinflamatorio es una característica principal de MIS-C. Los estudios representan una comprensión en evolución de las manifestaciones clínicas y el manejo de esta nueva condición. Porque el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido. Muchos de los estudios

publicados más recientemente permitieron la inclusión de pacientes con un compromiso multisistémico más amplio junto con evidencia de laboratorio de inflamación. Los estudios que describen pacientes diagnosticados como enfermedad de Kawasaki o con los criterios de inclusión cardiovascular requeridos probablemente representan subconjuntos de MIS-C según lo definido por las definiciones de caso más amplias utilizadas por el Reino Unido, el estado de Nueva York, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y la OMS. (Abrams et al., 2020, p. 12.).

En atención a la problemática se evidencia que Abrams et al., realizan una revisión sistemática de 440 casos de MIS-C, donde se compara al MIS-C con la enfermedad de Kawasaki; dentro de los resultados más significativos se encuentra que los pacientes con MIS-C tienen una predominancia de los síntomas gastrointestinales, además de niveles muy elevados de proteína C reactiva. También hay hallazgos como la alta incidencia de enfermedad de Kawasaki, mas no de MIS-C que no se describe en Asia, a pesar del gran número de casos son datos que llaman poderosamente la atención.

Cuando se notificaron inicialmente en Europa casos de síndrome respiratorio agudo severo, síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) asociado al coronavirus 2 (asociado al SARS-CoV-2), los hallazgos clínicos predominantes fueron fiebre persistente, síntomas abdominales marcados, tormenta de citocinas, disfunción miocárdica y choque cardiogénico con disfunción del ventrículo izquierdo en el contexto de inflamación multisistémica, que recuerda al síndrome de choque tóxico (TSS) o al síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki (KDSS) y que requiere atención en la UCI. Otros hallazgos

clínicos incluyeron los que se observan comúnmente en niños con una variedad de infecciones diferentes y enfermedades no infecciosas, como inyección conjuntival, cambios en la mucosa oral y erupción, características que se superponen con el TSS y la enfermedad de Kawasaki incompleta. Debido a que los hallazgos mucocutáneos están presentes en niños con enfermedad de Kawasaki, y debido a que los pacientes con MIS-C a veces desarrollaron una dilatación leve de las arterias coronarias, la confusión diagnóstica inicialmente llevó a algunos médicos a concluir que las dos condiciones eran las mismas. (Rowley et al., 2020, p.1)

Por consiguiente, Rowley y colega describen distinciones importantes como se lee en el artículo anterior que entre el Síndrome Inflamatorio Multisistémico y la enfermedad por Kawasaki, donde la tasa más alta de ataque en enfermedad por Kawasaki ocurre en bebés, mientras que la edad promedio de la presentación de MIS-C es de nueve años, la afectación coronaria es menor en pacientes con MIS-C. También la enfermedad por Kawasaki es alta en Asia, al contrario del MIS-C, y un hallazgo importante de laboratorio indica que la linfopenia es aún mayor o más marcada en MIS-C.

Antecedentes Nacionales

Situación COVID-19 en Costa Rica

El Ministerio de Salud ha hecho una gran labor en el reporte de los casos de COVID19 en nuestro país. De hecho, todos están disponibles y actualizados diariamente. Se presentan continuación los datos más relevantes de esta infección para cerrar el día 23 de marzo del 2022.

Figura 6

Casos de COVID-19 en Costa Rica del año 2020-2022



Nota: Figura 6 tomada de (Ministerio de Salud de Costa Rica , 2022; p.1)

Como se observa en la figura 6 a la fecha del 23 de marzo del 2022 se han documentado 832.966 casos de los cuales 125.925 se establecieron por nexo epidemiológico y el resto por confirmación de laboratorio. Con un total de 8256 pacientes fallecidos, lo que corresponde una mortalidad global

Costa Rica no presentó los picos clásicos reportados alrededor del mundo, de hecho, presentó un comportamiento más estable con algunos picos a finales del 2021 y posteriormente con la aparición de la variante omicrón.

Figura 7

Fallecidos COVID-19 en Costa Rica del año 2020-2022



Nota: Figura 7 tomada de (Ministerio de Salud de Costa Rica , 2022; p.3)

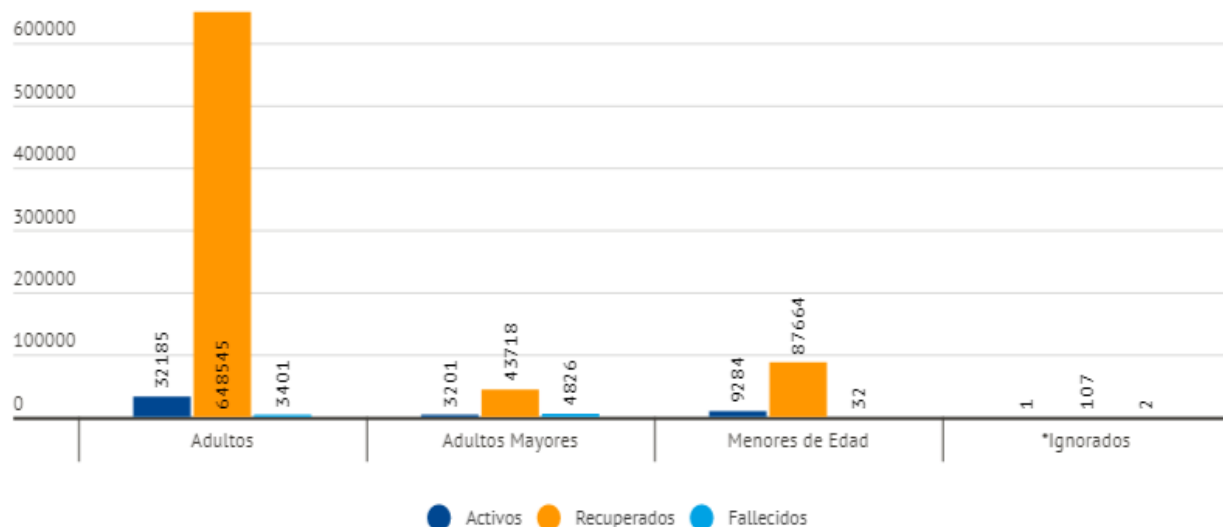
Donde 5012 casos son hombre y 3249 mujeres, lo que muestra una mayor mortalidad entre los hombres. Un 60% de la mortalidad en población masculina. El promedio de edad de los pacientes fallecidos es de 67.1 años con un rango desde los 0 años hasta los 103 años.

En la población de adultos mayores hay 4826 casos de pacientes fallecidos, mientras que en la aprobación de adultos hay 3401. Hay reportados 32 pacientes con un rango etario entre los 18 años fallecidos, 58.4% de los casos que corresponden adultos mayores mientras que los

fallecidos para la población menor de 18 años le corresponde al 0.39% como se observa en la figura 7.

Figura 8

Casos de COVID-19 según grupos de edad y condición



*Personas que no se cuenta con el dato y el mismo no se encuentra en el Registro Civil. Dato puede cambiar producto de la investigación.

Nota: Figura 7 tomada de (Ministerio de Salud de Costa Rica , 2022; p.4)

Los informes de pacientes con AA y MIS-C se han descrito como parte de las características clínicas del síndrome inflamatorio. 4, 22, 24. En nuestro estudio encontramos 4 pacientes con MIS-C y diagnóstico clínico de abdomen agudo que fueron tratados con manejo conservador sin complicaciones generales, lo que sugiere que la apendicitis no fue la causa del dolor abdominal. Curiosamente, también encontramos 4 niños que se sometieron a apendicitis, pero no tenían hallazgos intraoperatorios, lo que sugiere que la respuesta inflamatoria fue la causa del dolor en lugar de la apendicitis. Dos de estos pacientes tenían adenitis mesentérica y finalmente fueron diagnosticados con MIS-C, lo que respalda la evidencia de que AA puede ser uno de los síntomas de presentación de MIS-C y la dificultad para distinguir las 2 afecciones. (Yock Corrales et al., 2021,)

Toda reflexión se inscribe en el antecedente anterior, en el cual se realizó un estudio con 1010 pacientes pediátricos en América Latina con abdomen agudo, en relación con COVID-19 o MIS-C. El estudio incluyó niños menores de 17 años con prueba positiva para SARS-CoV-2 positivo, demostrando que los niños pueden presentar abdomen agudo durante el contagio del virus, ya sea en el caso de COVID-19 o MIS-C, siendo el dolor abdominal un síntoma cardinal para la enfermedad. Se encontró que el 4,2% de la población presentó abdomen agudo, mientras que 34 niños presentaron apendicitis aguda, y cuatro de estos niños se sometieron a cirugía sin encontrar hallazgos quirúrgicos, lo cual lleva a diagnósticos erróneos.

El Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS - C), una entidad aún no completamente aclarada relacionada con el SARS - CoV - 2, es una complicación grave de la exposición al virus, que puede requerir ingreso en cuidados intensivos, ventilación mecánica y asistencia cardiorrespiratoria. rara vez conduce a la muerte. Este síndrome clínico se caracteriza por fiebre, inflamación sistémica y afectación multisistémica, más comúnmente abdominal y cardíaca, aparentemente impulsada por una respuesta inmunitaria descontrolada activada por el virus, en la que pueden desempeñar un papel determinadas células inmunitarias y autoanticuerpos. Este escenario se superpone también al síndrome de choque tóxico relacionado con *Staphylococcus aureus* y otras bacterias, lo que dificulta el diagnóstico diferencial clínico. Debido a que el SARS - CoV-2 es una infección viral y la enfermedad resultante suele ser leve en los niños, no se espera que un niño con COVID-19 reciba de forma rutinaria antimicrobianos. Esto es particularmente cierto para el segundo período de la pandemia, cuando la no utilidad de azitromicina, inicialmente

sugerido como un fármaco con potenciales propiedades antivirales, se ha mostrado. El MIS - C puede ser una excepción a este concepto, ya que la presentación grave y aguda puede ser similar al síndrome de choque tóxico y los documentos de consenso disponibles sugieren un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro hasta descartar infecciones bacterianas. (Yock-Corrales et al.,2021, pp. 6-9)

En generalizaciones anteriores el antecedente se realizó un estudio con 990 niños en países de América Latina, entre ellos Perú, Costa Rica, Colombia, Argentina y México, para evaluar las tasas de prescripción de antibióticos en niños con MIS-C. El estudio demostró una alta tasa de prescripción de antibióticos, especialmente en aquellos gravemente enfermos, donde la sepsis fue el principal motivo del uso de antibióticos, señalando la preocupación por resistencia bacteriana, haciendo énfasis en que se necesitan más estudios para el reconocimiento y tratamiento de infecciones bacterianas en relación con MIS-C.

Tabla 1 *Tabla de Antecedentes*

	Documento de consulta	Título	Autor(es)	Fecha de publicación	Datos para realizar la referencia	Relación con el tema de investigación	País de origen de la publicación
1	Nature Reviews Rheumatol.	MIS-C: primeras lecciones de la elaboración de perfiles inmunitarios.	Henderson, L.A. y Rae S.M. Yeung.	2021	Descripción del perfil inmunológico	Posibles fisiopatologías	EE. UU.
2	Rheumatol Int.	COVID-19 grave síndrome inflamatorio multisistémico en niños y enfermedad de Kawasaki: mecanismos inmunológicos, manifestaciones clínicas y manejo.	Kabeerdoss, J., Pilania, R. K., Karkhele, R., Kumar, T. S., Danda, D. y Singh, S.	2021	Descripción de manifestaciones clínicas y manejo	Definición de caso	EE. UU.

3	The Journal Experimental Medicine	MIS-C relacionado con el SARS-CoV-2: ¿Una clave para las causas virales y genéticas de la enfermedad de Kawasaki	Sancho- Shimizu, V., Brodin, P., Cobat, A., Biggs, C.M., Toubiana, J., Lucas, C.L., Henrickson, S.E., Belot, Tangye, S.G, Milner, J.D., Levin, M., Abel, L., Bogunovic, D., Casanova, J.L. y Zhang, S.Y.	2021	Descripción de MIS-C	Comparación entre MIS-C y EK	EE. UU.
4	Europea Journal of pediatrics	Síndrome inflamatorio multisisté-mico en niños relacionado con COVID-19: una revisión sistemática	Hoste, L., Van Paemel, R. y Haerynck, F.	2021	Revisión sistemática de MIS-C	Presentación clínica	Bélgica

5	Europea Journal of pediatrics	Similitudes y diferencias entre el síndrome inflamatorio múltiple en niños asociado con COVID-19 y la enfermedad de Kawasaki: presentaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento	Zhang, Q.Y., Xu, B.W. y Du, J.B.	2021	Descripción de diferencias entre MIS-C y EK	Principales síntomas	China
6	Europea Journal of pediatrics	Manifestaciones cardíacas en el síndrome inflamatorio multisistémico asociado al SARS-CoV-2 en niños: una revisión integral y un enfoque	Sperotto, F., Friedman, K. G., Son, M., VanderPluy m OJO: ¿Vander Pluy, M.C.J.? C. Newburger, J. W., y Dionne, A. (2021).	2021	Descripción de manifestaciones clínicas	Manifestaciones cardíacas	Europa

		clínico propuesto					
7	Springer Link	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado con el SARS-CoV-2. Medicamentos pediátricos	Esposito, S. y Principi, N.	2021	Descripción del síndrome	Definición de caso	Italia
8	The Journal of Clinical Investigation	Características clínicas e inmunológicas-distintivas del síndrome inflamatorio multisistémico inducido por el SARS-CoV-2 en niños	Pui, Y., Lee, M., Day-Lewis, L, Auren, A., Henderson, K. G., Friedman, J., Lo, J. E., Roberts, C., Platt, J., Chou, K. J., Hoyt, A.L., Baker, T. M. Banzon, M. H.,	2020	Descripción clínica e inmunológica del MIS-C	Marcadores de inflamación	EE. UU.

Chang , E.,
 Cohen, S. D.,
 de Ferranti, A.,
 Dionne,
 S., Habiba-
 llah, O.,
 Halyabar, J. S.,
 Hausmann, M.
 M., Hazen, E.,
 Janssen, E., Mei
 dan, R.W.
 Nelson, A. A.,
 Nguyen, R. P.,
 Sundel, F.,
 Dedeoglu, P. A.,
 Nigrovic, J., W.
 y Newburger, M.
 B. F. hijo

9	Eur J Pediatr	El corazón de los niños y COVID-19: evidencia actualizada en forma de revisión	Sanna, G., Serrau, G., Bassareo, P. P., Neroni, P., Fanos, V., Marcialis, M. A.	2020	Descripción de la disfunción cardiaca	Algoritmo para determinar la afectación cardiaca	Europa
---	---------------	--------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------	------	---------------------------------------	--------------------------------------------------	--------

sistemática							
10	Childs Nerv Syst.	Manifestaciones neurológicas del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico potencialmente asociado con COVID-19	Schupper, A.J., Yaeger, K.A. y Morgens-tern, P.F.	2020	Descripción de manifestaciones del MIS-C	Manifestaciones neurológicas	EE. UU.
11	The Journal of Pediatrics	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado con síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2: una revisión sistemática	Abrams, J.Y., Godfred-Cato, S.E., Oster, M.E., Chow, E.J., Koumans, E.H., Bryant, B., Leung, J.W. y Belay, E.D.	2020	Similitudes de MIS-C y EK	Síndromes diferentes	EE. UU.
12	The Journal	El síndrome	Diorio, C.,	2020	Descripción de	Características	EE. UU.

	of Clinical Research	inflamatorio multisisté-mico en niños y COVID-19 son presentaciones distintas del SARS-CoV-2	Henrickson, S.E., Vella, L.A., McNerney, K.O., Chase, J., Burudpak-dee, C., Lee, J.H., Jasen, C., Balamuth, F., Barrett, D.M., Banwell, B.L., Bernt, K.M., Blatz, A.M., Chiotos, K., Fisher, B.T., Fitzgerald, J.C., Gerber, J.S., Gollomp, K., Gray, C., Grupp, S.A. y Bassiri, H.		pacientes	clínicas	
13	Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)	Síndrome inflamatorio multisisté-mico en niños asociado a	Godfred-Cato, S., Bryant, B., Leung, J., Oster, M.E., Conklin, L.,	2020	Descripción de pacientes con MIS-C	Hallazgo de laboratorios	EE. UU.

		COVID-19 - Estados Unidos, marzo-julio de 2020	Abrams, J., Roguski, K., Wallace, B., Prezzato, E., Koumans, E.H., Lee, E.H., GeevarughesE, A., Lash, M.K., Reilly, K.H., Pulver, W.P., Thomas, D., Feder, K.A., Hsu, K.K., Plipat, N. y Richardson, G.				
14	Revista Chilena de Infectología	Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes: un llamado al diagnóstico	Ulloa-Gutiérrez R., Ivankovich- Escoto, G., Yamazaki- Nakashima-da, M.A.	2020	Descripción de los inicios de MIS-C	Criterios para MIS-C	Chile

15	Nature Reviews Rheumatol.	Enfermedad de Kawasaki: una actualización	Rife, E. y Gedalia, A.	2020	Descripción de enfermedad de Kawasaki	Características clínicas	EE. UU.
----	---------------------------	-------------------------------------------	------------------------	------	---------------------------------------	--------------------------	---------

Elaboración propia (2022) con guía suministrada por la UIA (2021).

En vista que el COVID19 es un tema dinámico muchas organizaciones internacionales se basan en los registros epidemiológicos para poder establecer el seguimiento de esta patología. Para las publicaciones internacionales, la página de referencia que ha sido utilizada para el número de casos de COVID19 ha sido la de Johns Hopkins.

Costa Rica aporta estos datos a las diferentes instituciones como el CDC, la OMS y PAHO; que son entes internacionales encargados de documentar enfermedades de declaración obligatoria. Por lo tanto, para poder acceder los datos de realidad nacional se han utilizado las siguientes páginas web para referencia:

Tabla 2 Consulta de datos en la web

	Documento de consulta	Sitio Web	Entidad	Fecha de revisión o consulta	Datos para realizar la referencia	Relación con el tema de investigación	País de origen de la publicación
1	Página web oficial		Ministerio de Salud	23 de marzo 2022	Datos epidemiológicos		Costa Rica
2	Johns Hopkins						Mundial, incluido Costa Rica
3	PAHO						

Nota: Elaboración propia (2022) con datos tomados de los sitios web.

A pesar, que se realizó una búsqueda detallada de las publicaciones de COVID19 general en Costa Rica. El único artículo encontrado que habla de COVID19 general en nuestro país es sobre mutaciones del virus en el año 2020 en un modelo *in silico* del virus, que no tiene relevancia para los antecedentes de este trabajo.

Por lo tanto, se procedió a revisar la base de datos del CONIS que cuenta las investigaciones realizadas en nuestro país y la base de datos de la CCSS. en Costa Rica, toda investigación biomédica debe estar registrada de acuerdo con Ley 9234. Por eso, la fuente que permite encontrar las investigaciones que se están realizando corresponde a estas dos páginas.

Toda investigación biomédica que se pretenda realizar en los centros asistenciales de la CCSS, que utilice algún insumo institucional, que requiera la participación de pacientes, o la utilización de sus datos, debe ser aprobada por un Comité Ético Científico de la CCSS, acreditado por el Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS). (Artículo 3° y 12° Reglamento de Investigación Biomédica de la CCSS publicado el pasado 10 de marzo 2021, en el Diario Oficial La Gaceta). Por lo tanto, después de realizar la consulta se encontró lo siguiente:

- Hay 11 publicaciones registradas en el CONIS, ninguna relacionada con COVID19.
- En la base de datos del CONIS de investigaciones registradas hay 569 estudios de COVID 19
- Página CENDEISSS

Proyecciones

- Describir los casos de MIS-C en niños y adolescentes mediante datos públicos disponibles y de las publicaciones realizadas a partir de abril del 2020, donde se inicia la descripción de este nuevo síndrome.
- Presentar las definiciones de caso del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS UK), Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), EE. UU. y Organización Mundial de la Salud (OMS) para la definición el diagnóstico de MIS-C.
- Describir las manifestaciones clínicas para el reconocimiento oportuno de MIS-C y relación con la enfermedad de Kawasaki
- Citar los hallazgos de laboratorio más relevantes encontrados en MIS-C.
- Listar las complicaciones más relevantes encontradas en niños y adolescentes por MIS-C.
- Indicar las opciones terapéuticas recientemente encontradas para el tratamiento de MIS-C.
- Exponer las posibles fisiopatologías propuestas para MIS-C.
- Demostrar la importancia del MIS-C como un síndrome emergente de la población pediátrica, al cual la población médica se está enfrentando como un nuevo desafío a raíz de la pandemia.

CAPÍTULO II

Marco teórico

El marco teórico, también llamado Marco de Referencia, es la recopilación de antecedentes y previas investigaciones con el fin de conocer, identificar y definir conceptos que suelen ser importantes y necesarios para comprender el tema y su problemática. Este apartado de la investigación es un soporte técnico y contextual de los conceptos que van a ser utilizados en el planteamiento del problema y el proceso de la investigación.

Adicionalmente, Según, American Psychological Association (APA), (2017)

El marco teórico, generalmente, trata los antecedentes o marco referencial y las consideraciones teóricas del tema de investigación. Los antecedentes son la revisión de las investigaciones previas que de manera directa o indirecta abordan nuestro tema de investigación. Es importante escoger con cuidado estos antecedentes porque ellos nos permitirán saber si nuestro enfoque es nuevo y original.

El marco teórico es una demostración de nuestra postura como investigador, de las ideas con las que nos relacionamos y los juicios que compartimos con otros autores.

La finalidad de este capítulo es la siguiente:

- Orientar la investigación desde un punto de vista innovador y original marcando las posibles diferencias con otros estudios.
- Situar el problema de investigación dentro de un conjunto de definiciones y conocimientos.

- Ofrecer conceptos de términos que serán empleados durante el análisis de nuestro tema de investigación: su forma más común es el glosario.
- Dar confiabilidad a la escogencia de una determinada metodología, los instrumentos de medición, el proceso de recolección de datos y la evaluación de los resultados. (párrafos 3-7).

El siguiente capítulo define las teorías relacionadas con la investigación, con el objetivo de darle sustento al estudio planteado. Este capítulo se presenta en dos partes las cuales respaldan la investigación realizada; marco conceptual, referencial y marco contextual.

Marco Conceptual

- **Reactantes de Fase Aguda.** De acuerdo con los autores “son proteínas plasmáticas que sufren alteraciones durante la inflamación” (Urquiza et al., 2019. párr 1).
- **Proteínas plasmáticas.** “proteínas en sangre que se sintetizan en el hígado” (Urquiza et al., 2019, párr 2).
- **Respuesta de fase aguda.** “las reacciones del huésped a la infección, inflamación, o trauma” (Urquiza et al., 2019, párr 16).
- **Velocidad de Sedimentación Globular (VSG).** “velocidad de sedimentación de los eritrocitos, marcador de fase aguda más utilizado en la práctica clínica” (Urquiza et al., 2019, párr 24).
- **Proteína C reactiva (PCR).** “marcador más utilizado en una reacción de fase aguda” (Urquiza et al., 2019, párr 9).

- **Citocinas.** “mediadores de la respuesta inflamatoria aguda; están encargadas de estimular la producción de reactantes de fase aguda por el hígado” (Urquiza et al., 2019, párr 13.).
- **Ferritina.** proteína de unión que disminuye en respuesta a la inflamación, y se llama reactante de fase aguda negativo (Urquiza et al., 2019, párr21).
- **Procalcitonina.** marcador de fase aguda en infecciones bacterianas específicas (Urquiza et al., 2019, párr 18).
- **Enfermedad de Kawasaki.** “vasculitis de vasos medio de etiología indeterminada que suele afectar a los niños menores de cinco años” (Kabeerdoss et al., 2021,p 6.).
- **Ferritina.** “proteína intracelular que puede almacenar hierro” (Urquiza et al., 2019, párr 21.).
- **Anticuerpo.** “proteína, producida en respuesta a la inmunización con un antígeno, que específicamente reacciona con el antígeno que indujo su formación” (Marzal, 2015,p.).
- **Antígeno.** “toda sustancia capaz de inducir una respuesta inmune y de reaccionar específicamente con los productos desarrollados en dicha respuesta” (Marzal, 2015,p.).
- **Autoanticuerpo.** “anticuerpo que reacciona contra antígenos del huésped donde fue generado” (Marzal, 2015, p 2).
- **Citocinas.** “proteínas producidas por las células en respuesta a una gran variedad de estímulos, y que son capaces de alterar de alguna manera el comportamiento de otras células” (Marzal, 2015, p 4.).

- **Complemento.** “grupo de proteínas séricas involucradas en el control de la inflamación, activación de fagocitos y ataque lítico a membranas celulares “(Marzal, 2015, p 5.).
- **Ig.** “grupo de glicoproteínas estructuralmente relacionadas que son producidas por linfocitos B y células plasmáticas, y que son responsables de la inmunidad humoral” (Marzal, 2015, p.7).
- **IgG.** “inmunoglobulina predominante en suero, en el espacio extravascular, en las secreciones internas y en la fase secundaria de la respuesta inmunitaria” (Marzal, 2015, p 7).
- **IgM.** “inmunoglobulina más primitiva y la más frecuente durante la respuesta primaria, caracterizada por ser un pentámero y por su gran peso molecular, lo que origina su situación exclusivamente intravascular” (Marzal, 2015, p 7).
- **Linfocito.** célula móvil perteneciente a la serie blanca, con gran núcleo y escaso citoplasma. Realiza múltiples funciones en los mecanismos de defensa inmunológica. Se distinguen dos tipos: los T o timo dependientes y los B dependientes de la "Bursa" o de la médula ósea (Marzal, 2015, p 9).
- **Macrófago.** leucocito mononuclear que interviene en la captación, transformación y presentación del antígeno a los linfocitos inmunocompetentes y que posee capacidad fagocítica (Marzal, 2015, p 10).
- **Mastocito.** célula presente sobre todo en el tejido conectivo que posee en su citoplasma histamina, serotonina y heparina (Marzal, 2015, p 10).

- **Anakinra.** antagonista del receptor de IL-1 humano recombinante, tiene un inicio rápido, una vida media corta (4 h), una ventana terapéutica amplia y un buen perfil de seguridad. La dosis varía de 2 a 20 mg / kg / día, dependiendo de la gravedad de la enfermedad. Esto puede considerarse como tratamiento de primera línea para pacientes con enfermedad grave, o agregarse a pacientes que son refractarios al uso de IgIV y/o corticosteroides, o aquellos con contraindicaciones para el uso de corticosteroides (Hennon, 2021, p 3).

Historia del MIS-C y su relación con Enfermedad de Kawasaki

Aunque los datos sobre la incidencia y gravedad de la nueva enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) debido al síndrome respiratorio agudo severo, la infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) mostraron una enfermedad más significativa entre adultos y ancianos, una manifestación clínica caracterizada por un sistema multisistémico. Se describió síndrome inflamatorio en niños (MIS-C).

Estudios epidemiológicos que se realizaron al inicio de la pandemia por COVID-19, demostraron que la afectación en niños era significativamente baja en comparación con la población adulta. También la presentación de enfermedad grave u hospitalización eran eventos poco comunes en la población pediátrica, hasta antes de la variante omicrón del virus. La literatura médica actual señala la existencia de SARS-CoV-2 con el desarrollo de MIS-C, la cual se presenta como una patología post infecciosa dada a una respuesta inmune anormal. En el transcurso de la pandemia se logró recopilar y analizar más datos

que señalaban un cambio en el comportamiento del SARS-CoV-2 en la población pediátrica, donde se encontraron casos severos que se presentaban con una hiperinflamación grave y sintomatología distinta a la población adulta. (Esposito & Principi, 2021; pp.1-2)

A fines de abril de 2020, mientras se reportaban más de 3 millones de infecciones por SARS-CoV-2 en todo el mundo, una aparición relativamente repentina de niños que presentaban un trastorno hiperinflamatorio grave con afectación multisistémica provocó una alerta internacional. Cabe destacar que durante los primeros 4 meses después de los informes iniciales, se informaron más de 950 casos individuales con PIMS-TS/MIS(-C).

En abril del 2020, durante la pandemia actual por COVID-19, nace una preocupación por un grupo de cardiólogos pediátricos que informaban sobre casos atípicos de infección por COVID-19 en niños que presentaban síntomas gastrointestinales marcados y hallazgos de inflamación asociados. La primera alarma formal fue realizada el 24 de abril del 2020, por el Grupo de Estudio de Reumatología de la Sociedad Italiana de Pediatría, donde señalaba el aumento de casos de niños gravemente enfermos, semejantes a otras entidades pediátricas.

El 26 de abril del 2020, la Sociedad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Reino Unido y el Colegio Real de Pediatría y Salud del Niño del Reino Unido, emitieron un comunicado ante una creciente preocupación acerca de casos de niños gravemente enfermos que compartían características con los casos señalados por Italia. En otras partes del mundo inició el reporte de casos de un síndrome inflamatorio. Esta nueva patología se

extendía rápidamente, llegando así a los Estados Unidos de América, donde actualmente se reconoce el mayor número de casos por MIS-C. (Hoste et al., 2021, p. 7.).

El primer nombre de este nuevo síndrome pediátrico se estableció el 1 de mayo del 2020 por el Colegio Real de Pediatría y Salud del Niño del Reino Unido, y fue Síndrome Pediátrico Multisistémico Inflamatorio, con las siglas PIMS O PMIS, debido a sus siglas en inglés. Posteriormente, el día 14 de mayo, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos de América. cambió el término anterior a Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños y adolescentes (MIS-C). Otra definición fue dada por la Organización Mundial de la Salud, esta vez como Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM/MIS) en niños y adolescentes con COVID-19.

Enfermedad de Kawasaki y su Comparación con MIS-C

La enfermedad de Kawasaki (EK) fue descrita en 1967 por el Dr. Tomisaku Kawasaki, luego de estudiar 50 niños con un conjunto de síntomas que denominó “Síndrome de ganglio linfático mucocutáneo febril agudo”, hasta que en 1970 se reconoce como enfermedad de Kawasaki. “Los primeros casos notificados fuera de Japón se produjeron en Hawái a principios de la década de 1970. Desde entonces, se han notificado casos de EK en más de 60 países en todo el mundo”

La presentación típica de EK se manifiesta en niños menores de cinco años, donde la fisiopatología de esta enfermedad inflamatoria es aún desconocida. Una de las principales teorías propuestas de la enfermedad es un estímulo desconocido que lleva al organismo a una respuesta inflamatoria.

Classic KD es un diagnóstico clínico basado en criterios establecidos y excluyendo otras entidades clínicas similares. Los pacientes que no cumplen los criterios diagnósticos completos de la EK a menudo se denominan EK atípica (o incompleta). La complicación más temida de la EK es el desarrollo de anomalías en las arterias coronarias, y los pacientes con EK atípica también están en riesgo.(Rife y Gedalia, 2020).

Para el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki no existe una prueba específica; lo que se emplea es una lista de criterios diagnósticos y a exclusión de otras patologías. El diagnóstico se realiza con la presencia de 4/5 criterios y la presencia de fiebre de cinco días de fiebre. A continuación, se presenta una tabla de los criterios diagnósticos para la Enfermedad de Kawasaki:

Tabla 3 *Criterios Diagnósticos para la Enfermedad de Kawasaki*

Criterios	Manifestación clínica
Cambios en las mucosas	Eritema y agrietamiento de labios. Eritema en “lengua de fresa”.
Conjuntivitis	Inyección conjuntival no exudativa bilateral.
Erupción polimorfa	Eritema difuso maculopapular o similar a eritema multiforme.

Cambios en las extremidades

Edema de manos y pies.

Linfadenopatía

Linfadenopatía cervical aguda, no supurativa.

($\geq 1,5$ cm de diámetro), típicamente unilateral.

Nota. Elaboración propia(2022) con datos tomados de (Rife y Gedalia 2020, p 3).

Existen otras denominaciones de EK para los pacientes que no presenten los criterios establecidos:

(...) los pacientes que no cumplen los criterios diagnósticos completos de EK se denominan EK incompleta o atípica. Estos pacientes aún pueden tener riesgo de anomalías de las arterias coronarias. Por lo tanto, cualquier niño con fiebre prolongada inexplicable con cualquiera de las principales características clínicas debe ser evaluado más a fondo para la EK teniendo en cuenta la ecocardiografía. (Rife y Gedalia, 2020, p 5).

La primera publicación médica de MIS-C fue hecha en Inglaterra el 6 de mayo del 2020, donde se analizaron ocho pacientes y se obtuvieron conclusiones tan importantes, como que la presentación de la edad es mayor en este nuevo síndrome que su semejante (enfermedad por Kawasaki) fueron pilares para la definición de este nuevo síndrome. Las características clínicas

más relevantes descritas de este nuevo síndrome fueron encontradas después de semanas del contacto con el virus SARS-CoV2.

La mayor afectación conocida hasta el día de MIS-C es en Estados Unidos de América, y aún no hay casos reportados en Asia, donde la enfermedad de Kawasaki es bastante común donde la edad, población y antecedente por COVID-19 hace la posible mayor diferencia entre MIS-C y Enfermedad de Kawasaki.

Al 29 de julio de 2020, se habían informado un total de 570 pacientes con MIS-C con fechas de inicio del 2 de marzo al 18 de julio de 2020 de 40 departamentos de salud estatal, el Distrito de Columbia y la ciudad de Nueva York. La mediana de edad del paciente fue de 8 años.

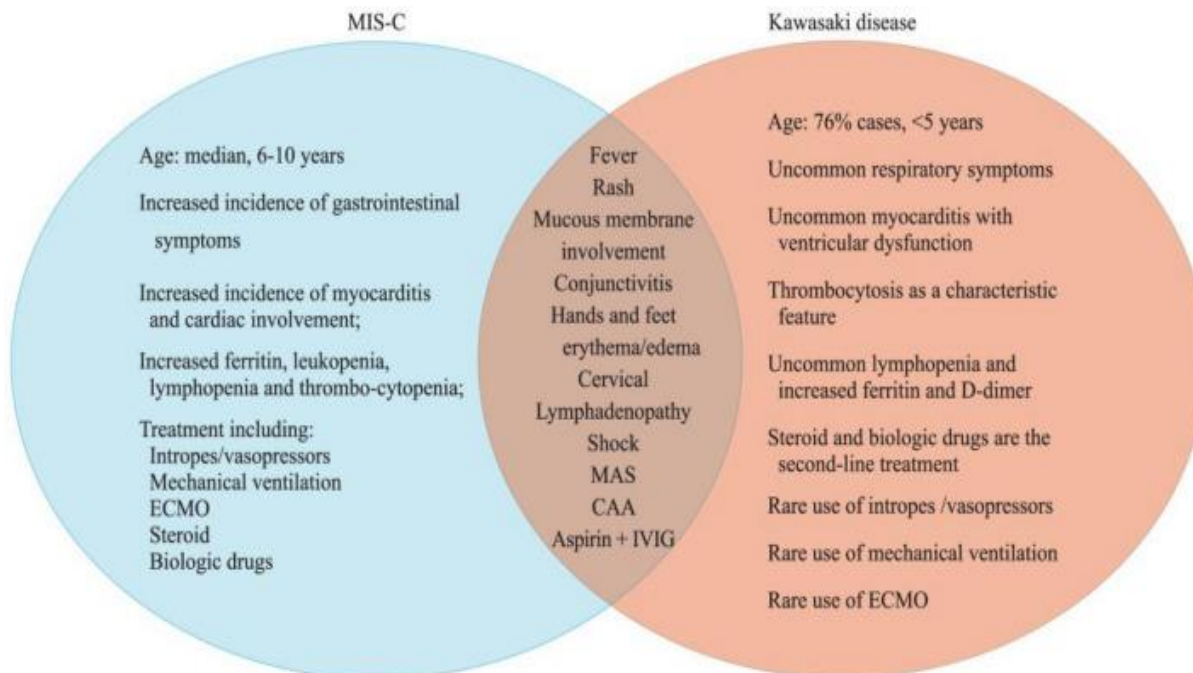
Los primeros hallazgos atípicos encontrados, al comparar o pensar en una enfermedad de Kawasaki atípica o incompleta, fueron una mayor resistencia al tratamiento y el incremento de entrada a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Una parte importante al momento del historial médico del paciente fue el antecedente de una infección confirmada por laboratorio reciente de SARS-CoV2, o contacto con personas positivas por el virus recientemente. (Godfred-Cato et al., 2020, p 2).

Durante la descripción del MIS-C se realizó la comparación con EK, debido a las semejanzas de sus manifestaciones clínicas, como fiebre alta persistente, erupciones, afectación de las membranas mucosas, conjuntivitis, eritema / edema de manos y pies y linfadenopatías; por este motivo nace la relación de ambas patologías. De igual manera, las diferencias son claves para

la diferencia entre ambas patologías, donde se encuentran: la edad promedio y la predominancia de síntomas gastrointestinales como dolor en MIS-C, que son las más relevantes. A continuación, se observa en la figura 1. la relación y diferencias del MIS-C Y EK.

Figura 9

Similitudes y Diferencias entre el Síndrome Inflamatorio Múltiple en Niños (MIS-C) Asociado con SARS-CoV2 y la Enfermedad de Kawasaki (KD)



Nota: Figura 9 tomado de (Godfred-Cato et al., 2020, p 6)

Manifestaciones clínicas de MIS-C y definición de caso

En abril del 2020, durante la pandemia por COVID-19, surgen síntomas atípicos en la población pediátrica, asociados al SARS-CoV2, que alertan a la comunidad médica, por lo cual, se da inicio a investigar y documentar nuevas manifestaciones clínicas de este síndrome inflamatorio hasta llegar a lo que hoy se conoce como Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños y adolescentes asociado a COVID-19 (MIS-C).

La definición en las organizaciones se basa en 6 elementos principales: edad pediátrica, persistencia de fiebre, presencia de marcadores de laboratorio de inflamación, manifestación de signos o síntomas de disfunción orgánica, falta de un diagnóstico alternativo y una relación temporal con la infección por COVID-19 o exposición.

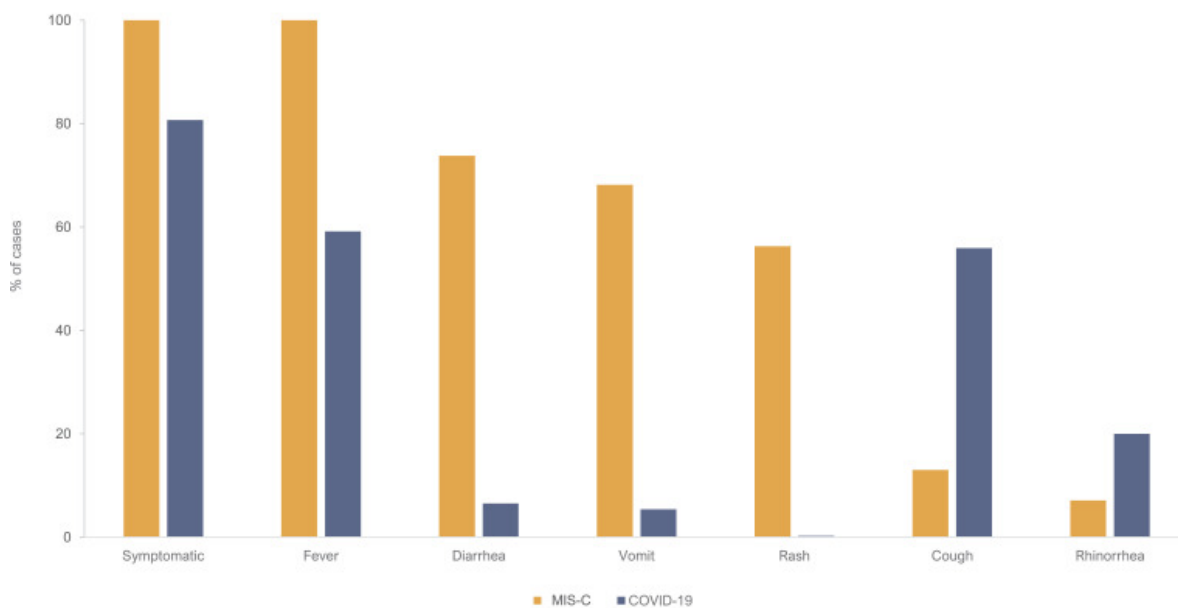
Las manifestaciones clínicas del MIS-C ocurren en cualquier momento después del contagio por COVID-19. Generalmente, se describe que el inicio del cuadro ocurre con mayor frecuencia de tres a seis semanas después de la infección por SARS-CoV-2. Esta infección puede ser documentada por una prueba PCR-RT positiva por SARS-CoV2, o mediante la comprobación serológica de exposición o la historia de exposición a una persona positiva por COVID-19. Esto da inicio con una serie de síntomas como fiebre, dolor abdominal y manifestaciones cutáneas: entre otras.

La fiebre persistente sugiere ser el síntoma cardinal de este nuevo síndrome. Manifestaciones cutáneas, afectación gastrointestinal marcada, disfunción miocárdica y compromiso multiorgánico son las manifestaciones clínicas con mayor significado encontradas. De igual manera, se han descrito manifestaciones respiratorias, pero con menor relevancia que las descritas en los adultos contagiados por COVID-19.

Entre los hallazgos clínicos importantes a señalar está la diferencia entre los niños con COVID-19 y los niños que evolucionan más tardíamente a MIS-C, donde en el primer caso los síntomas de mayor relevancia son respiratorios, como tos y dificultad respiratoria; mientras tanto, los niños que a raíz del contagio por COVID-19 que posteriormente desarrollan MIS-C (aproximadamente de tres a cuatro semanas) no tienen un predominio de síntomas respiratorios. A continuación, se presenta la figura 2, con el predominio de síntomas de pacientes con MIS-C en comparación con niños con COVID-19. (Ahmed et al., 2020).

Figura 10

Comparación de los Signos y Síntomas de Individuos con MIS-C versus COVID-19



Nota: Figura 10 tomada de Biblioteca Nacional de Medicina (2022)

El autor describe una serie de signos y síntomas clínicos en una población de 662 niños, quienes tenían datos disponibles de todos los informes encontrados (314 estudios), donde se concluye que: “MIS-C se distingue por fiebre (100%), vómitos (68,2%) y dolor/diarrea abdominal (73,8%). El dolor abdominal en MIS-C puede ser tan grave que en varios casos se presumió que los pacientes tenían apendicitis” (Ahmed et al., 2020).

La siguiente tabla 4 presenta un resumen de manifestaciones clínicas según el artículo anterior.

Tabla 4 Resumen de manifestaciones clínicas más comunes de MIS-C

Afectación	Signo o síntoma	Porcentaje de presentación
Constitucional	Fiebre	100%
	Mialgia	13%
Gastrointestinal	Dolor abdominal	74%
	Vómitos	68%
Ocular	Conjuntivitis	51%
Dermatológico	Sarpullido	56%
Respiratorio	Disnea	18%
	Tos	13%
	Rinorrea	7%

Nota: Elaboración propia (2022) con datos tomados de (Ahmed, y otros.2020; p.)

Fenotipos del MIS-C

Los aspectos clínicos del MIS-C tienen una variedad de fenotipos inicialmente descritos en UK y posteriormente, donde en una agestión desarrollada en el Reino Unido se inició para catalogar a esta nueva entidad. Seguidamente, en el un estudio de 570 pacientes con MIS-C en Nueva York denominado: “Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19

- Estados Unidos, marzo-julio de 2022” se desarrolla otra maniobra para clasificar a los pacientes. “Se desarrolló una tercera estrategia para dividir a los pacientes con MIS-C en tres grupos sobre la base de un análisis de clases latentes” (Godfred-Cato et al., 2020). El análisis anterior realizado en Estados Unidos de América, en el periodo de tiempo marzo-julio 2020, se describen tres clases de fenotipos divididos entre porcentajes de los pacientes que lo presentaban, síntomas asociados y hallazgos importantes de laboratorio, los cuales se demuestran en el siguiente cuadro 5.

Tabla 5 Resumen de fenotipos de clases latentes de MIS-C

Clase latente	Porcentaje	Síntomas	Laboratorios
Clase 1	35 %	Síntomas gastrointestinales. Síntomas cardiovasculares.	Elevación PCR.
Clase 2	30%	Tos. Dificultad respiratoria.	Elevación PCR.
Clase 3	35%	Exantema. Manifestaciones mucocutáneas.	Niveles más bajos de marcadores inflamatorios.

Nota: Elaboración propia (2022) con datos tomados Godfres-Cato, y otros (2020, p 8).

Definición de caso MIS-C

Las definiciones del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS UK), Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), EE. UU. y Organización Mundial de la Salud (OMS) para el MIS-C comparten cuatro pilares fundamentales para la descripción de síndrome, los cuales son: la presencia de fiebre, los hallazgos en laboratorios de inflamación, el compromiso de falla multisistémico, y la evidencia de infección por COVID-19 o historial de exposición. Los criterios escogidos en las tres instituciones incluyen:

- Edad pediátrica
- Fiebre persistente
- Hallazgos clínicos sugestivos
- Evidencia de inflamación por medio de exámenes de laboratorio
- Evidencia de infección por COVID-19 o exposición documentada al virus

Dentro de los criterios que se encuentran en las tres definiciones de caso de las distintas instituciones (NHS UK, CDC y OMS) se encuentra la fiebre persistente mayor a 38.5° como un signo principal para la descripción de MIS-C, al igual que la evidencia de infección de COVID-19 o la exposición al mismo. Dentro de las manifestaciones clínicas se señala la disfunción de órganos que puede llevar hasta niños gravemente enfermos u hospitalizados. Los hallazgos de laboratorio se ven reflejados en neutrofilia, linfopenia, elevación de PCR elevada, linfopenia, fibrinógeno, procalcitonina, dímero d, ferritina, deshidrogenasa láctica (LDHDHL) o interleucina 6 (IL-6) y disminución de albúmina. Las definiciones de las tres instituciones se exponen a continuación en la siguiente tabla 6.

Tabla 6 Definición de caso MIS-C.

Características	OMS	CDC	NHS
------------------------	------------	------------	------------

Edad	<19 años	<21 años	Niño
Fiebre	≥ 3 días	> 38 °C	Persistente > 38,5°
Inflamación	Niveles elevados de PCR, VES.	Al menos uno de estos resultados de laboratorio: niveles elevados de PCR, VES, procalcitonina IL-6, fibrinógeno, dímero D, ferritina, DHL, neutrófilos; albúmina reducida y linfocitos bajos.	Neutrofilia
Infección por SARS-CoV-2	Positividad de SARS-CoV-2 en la prueba de hisopo o serología; de lo contrario, exposición a un caso probable de COVID-19.	Positividad de SARS-CoV-2 en la prueba de hisopo o serología; de lo contrario, exposición a un caso probable de COVID-19.	Hisopo de SARS-CoV-2 positivo o negativo probado con biología molecular.
Exclusión de otros diagnósticos	Ningún otro diagnóstico.		
Disfunción de órganos	Dos de los siguientes órganos fallan: circulatorio, corazón, coagulación, gastrointestinal, cutáneo, respiratorio.		

Nota: Elaboración propia (2022) con datos tomado de Sperotto et.al (2021, p.9)

Respuesta del Sistema Inmune

De forma general, el sistema inmune se divide en: “inmunidad innata o inespecífica, y la inmunidad adaptativa con capacidad de producción de anticuerpos y mediada por células”. (Hall & Guyton, 2016, p 433.). A grandes rasgos, la inmunidad adaptativa es la responsable de formar anticuerpos, linfocitos y otras sustancias.

Los anticuerpos circulantes, son moléculas de globulinas presentes en el plasma sanguíneo capaces reconocer antígenos de forma específica. Este tipo de inmunidad se llama inmunidad humoral o inmunidad del linfocito B. El segundo tipo de inmunidad adquirida se consigue mediante la formación de un gran número de linfocitos T activados que se habilitan especialmente en los ganglios linfáticos que también reconocen antígenos de forma específica. Este tipo de inmunidad se llama inmunidad celular o inmunidad del linfocito T. (Hall & Guyton, 2016; p. 438)

El inicio de ambos tipos de respuesta inmune adaptativa comparte una sustancia denominada antígeno, que es una proteína que se forma por la exposición del organismo a alguna sustancia extraña. La respuesta de la inmunidad adquirida es dada por unas células denominadas linfocitos, los cuales se localizan en órganos relacionados con el sistema inmune como el bazo, la médula ósea y el timo. Dentro de los linfocitos se encuentran los linfocitos T y B; este tipo de células entrarán en contacto con los antígenos por medio de receptores de superficie celular.

Fármacos biológicos

Los productos biológicos están definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, cuyos métodos de fabricación pueden incluir: crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos, empleo de células eucariotas, extracción de sustancias de

tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales entre otros. La Agencia Europea de regulación de los Medicamentos EMEA definió como medicamento biológico aquel cuyo principio activo es producido por un organismo vivo o a partir de él. (Fernández et al., 2019, p. 1).

Algunos ejemplos de fármacos biológicos son:

- Vacunas
- Alérgenos
- Antígenos
- Inmunoglobulinas
- Anticuerpos

Dentro de la importancia de estos fármacos se señala a las inmunoglobulinas, que son proteínas IgM, IgG, IgA, IgD y IgE sintetizadas por el organismo para brindar inmunidad.

Los avances de la biología y de la genética molecular en los últimos 10 años han permitido el estudio de los mecanismos patogénicos implicados en las patologías crónicas sistémicas de base inmunológica y el desarrollo biotecnológico de fármacos biológicos. Las terapias biológicas están dirigidas específicamente contra células y moléculas que participan en los procesos inflamatorios e inmunopatológicos de numerosas enfermedades sistémicas crónicas. Aunque en la etiología de estas enfermedades están implicados diversos factores, los avances en investigaciones moleculares han puesto de manifiesto el papel importante que desempeña la disregulación de las citocinas inflamatorias en su patogénesis. Las citocinas son mediadores solubles, reguladores y efectores, producidas por la activación de células del sistema inmunológico. (Fernández et al., 2019, p.5).

Las principales citocinas son el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 1 (IL-1), producidas en el organismo principalmente por los monocitos. El cuerpo expresa distintos receptores de membrana en las células para TNF- α , y así serán sus efectos.

- Hígado: potencia los efectos de las IL-1 y 6 como inductores de los reactantes de fase aguda.
- Endotelio: activa la expresión de moléculas de adhesión que facilitan la extravasación de leucocitos a los tejidos adyacentes.

Los linfocitos B tienen un papel importante en la producción de anticuerpos y tienen múltiples funciones dentro del sistema inmunológico, incluyendo la activación celular T, la síntesis de citocinas y en el mantenimiento de la tolerancia. En las enfermedades crónicas sistémicas autoinmunes, la pérdida de esta tolerancia genera una inapropiada producción de autoanticuerpos que representan un mecanismo patogénico importante, lo que hace que la depleción de las células B se esté utilizando en la actualidad como una estrategia terapéutica novedosa en ciertas patologías. (Fernández et al., 2019, p. 3).

La figura 11 presenta algunos usos de los fármacos biológicos.

Figura 11*Uso de los fármacos biológicos*

<i>Infliximab</i>	<i>Etanercept</i>	<i>Adalimumab</i>	<i>Anakinra</i>	<i>Rituximab</i>	<i>Abatacept</i>	<i>Efalizumab</i>
AR	AR	AR	AR	AR	AR	Psoriasis
EA	AIJ	APs				
APs	EA	EA				
EC	APs					
CU	Psoriasis					
Psoriasis						
EC pediátrica						

AIJ: artritis idiopática juvenil; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoide; CU: colitis ulcerosa; EA: espondilitis anquilosante; EC: enfermedad de Crohn.

Nota: Fármacos biológicos, según datos de (Fernández et al.2019; p. 3).

En las enfermedades de base inmunológica, este tipo de tratamientos alternativos han demostrado su eficacia. Estas terapias biológicas incluyen fármacos contra dianas específicas, donde que su mecanismo de acción está dirigido en contra de la inflamación y a la lesión tisular.

En la actualidad se encuentran las siguientes moléculas:

- Anticuerpos monoclonales antiTNF- α : infliximab, etanercept, adalimumab
- Anti-CD20: rituximab
- Anti-CD2: alefacept
- Anti-CD11: efalizumab
- Antagonista del receptor humano de la IL-1: Anakinra

Anakinra.

- Antagonista del receptor humano de la IL-1 (citocina proinflamatoria)
- Interviene la inflamación sinovial

- Inhibe las respuestas producidas por la IL-1
- Área de utilización: enfermedad de Kawasaki, artritis juvenil, entre otras

Infliximab.

- Anticuerpo monoclonal quimérico
- Neutraliza la actividad biológica del TNF, al impedir la unión a sus receptores
- Área de utilización: enfermedad de Kawasaki, artritis juvenil, entre otras

Propuestas inmunopatológicas para el MIS-C

El MIS-C asociado al SARS-CoV-2 suele aparecer unas semanas después del inicio de la infección se ha demostrado que los niños con MIS-C se presentan entre 36 y 45 días después de la aparición de los primeros signos de COVID-19 o después del contacto con un individuo que era un caso confirmado o presunto de COVID-19.

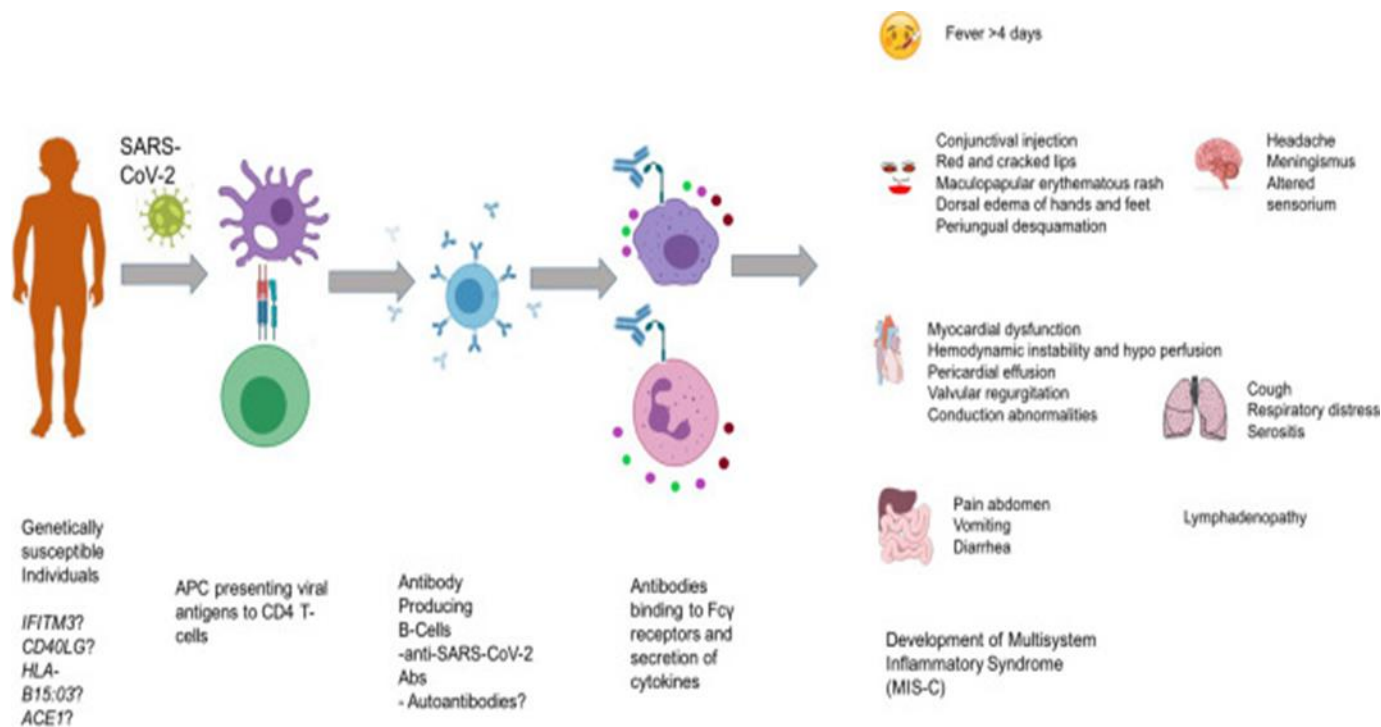
La presentación tardía de las manifestaciones clínicas del MIS-C (aproximadamente de cuatro a seis semanas) presumen que se produce por una respuesta inmune adaptativa, donde se observan anticuerpos elevados anti-SARS-CoV-2. Dentro de las alteraciones inmunopatológicas también se encuentra aumento de los linfocitos T, aumento de los niveles de interleucina 10, encargada de inhibir mediadores de inflamación, aumento del factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), que ocasiona una inflamación severa, y las elevaciones de los niveles de ferritina están asociadas a una inflamación multisistémica grave en los pacientes con MIS-C.

Ha habido algunos informes recientes sobre la detección de autoanticuerpos en pacientes con MIS-C. Los antígenos diana para los autoanticuerpos se expresan en tejidos mucosos y cardíacos, células endoteliales y moléculas de citocinas. Estos autoantígenos también se han notificado en pacientes con EK. Los neutrófilos y los monocitos que expresan los receptores Fc γ son responsables de la patogénesis de la enfermedad.

El mecanismo propuesto para la inmunopatogénesis describe que existen individuos genéticamente susceptibles y producen anticuerpos específicos por SARS-CoV-2, que se unen a los antígenos por medio de receptores llamados Fc γ , que se encuentran en los neutrófilos y macrófagos. Como resultado de esta unión se obtiene la activación y secreción de citocinas proinflamatorias, resultando en un estado de hiperinflamación. A continuación, se presenta la representación del mecanismo inmunológico propuesto, posiblemente desencadenado por la producción de anticuerpos en MIS-C. (Kabeerdoss et al, 2021, pp. 6-7).

Figura 12

Mecanismo inmunológico propuesta para-MIS-C.



Nota: Mecanismo inmunológico propuesto posiblemente desencadenado por la producción de anticuerpos en MIS-C, de acuerdo con Kabeerdoss et al. (2021).

MIS-C “implica respuestas hiperinflamatorias, que se presentan clínicamente con fiebre alta persistente, a menudo acompañada de una erupción brote visible y conjuntivitis. Estas dos condiciones siguen siendo esquivas. Parecen ser condiciones relacionadas pero diferentes, con una superposición clínica e inmunológica”. (Sancho-Shimizu et al., 2021, p. 6.). Se ha documentado aumento de citoquinas:

La patogenia de ambas patologías aún no se conoce; a ciencia cierta se puede suponer que se trata de un evento hiperinflamatorio de origen inmune, donde ambas entidades comparten características inmunológicas, como el aumento de:

- IL-1: proinflamatoria que explica el estado desregulado del Sistema inmune
- IL-8: factor de quimiotaxis, que favorece el movimiento de células del Sistema inmune
- IL-6: inductor de proteínas de fase aguda que explicaría la elevación de los marcadores de laboratorio.

Propuestas terapéuticas actuales para manejo de MIS-C

En la actualidad, el tratamiento para MIS-C es empírico, y gracias a su relación con EK se realiza de forma muy semejante a esta entidad, con la diferencia que el síndrome inflamatorio es aún más grave y presenta mayor ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Dentro de las diferencias en tratamientos se encuentra el uso de una segunda dosis de IGIV por parte de los pacientes con MIS-C, debido a una mala respuesta a la primera dosis.

De acuerdo con las recomendaciones del Royal College of Pediatrics Pediatrics and Child Health, los cuidados de apoyo deben acordarse con los expertos que deben atender a estos pacientes, incluidos los equipos de UCIP, enfermedades infecciosas pediátricas, inmunología reumatología. Se deben controlar cuidadosamente los signos vitales, la hidratación, los electrolitos y el estado metabólico; reanimación con líquidos, soporte

inotrópico, soporte respiratorio y, en casos raros, ECMO se puede utilizar en caso de deterioro. (Zhang et al., 2021, párr.5).

Parte de los tratamientos propuestos actualmente dependen de la presentación o gravedad clínica del paciente, donde el tratamiento inicial consta del uso de IGIV, esteroides, aspirina y anticoagulantes.

Las pautas recomendadas por CDC, el Departamento de Salud del Estado de Nueva York y el Royal College of Pediatrics and Child Health, para el manejo de MIS-C que presenten inflamación excesiva cuantificada por el aumento de la ferritina > 700 ng / ml o una PCR > 30 g / dl o insuficiencia orgánica multisistémica o afectación cardíaca, son las siguientes:

- IVIG 2 g / kg
- Aspirina 20-25 mg / kg / dosis cada 6 h (80-100 mg / kg / día)

Existen sugerencias especiales de acuerdo con niños menores de un año o niños que presenten cambios en arterias coronarias, quienes son calificados como de mayor riesgo, las cuales consisten en el uso de metilprednisolona intravenosa adelantada 10-30 mg / kg más la IgIV como tratamiento de segunda línea. El tratamiento de tercera línea se trata de agentes inmunomoduladores para pacientes que no responden al tratamiento de segunda línea; aún no hay una idea clara o específica de cuándo o cómo utilizar este tipo de medicamentos. Dentro de las opciones contempladas se encuentran:

- Anakinra: antagonista del receptor de IL-1
- Tocilizumab: un inhibidor de IL-6 (tocilizumab)

- Infiximab: anticuerpo monoclonal específico para TNF α humano

En el caso de que el paciente presente aumento de dímero D (fragmento de proteína que se produce por la presencia de un coágulo de sangre disuelto en el cuerpo) se sugiere el uso de anticoagulantes, pero aún no está claro cuál sería la mejor opción. A continuación, se presenta una tabla que resume las posibles propuestas terapéuticas descritas en el artículo: “Síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado con el SARS-CoV-2”, de (Esposito y Principi 2021; p.).

Tabla 7 *Propuestas terapéuticas recomendada para-MIS-C*

Presentación	Opción Terapéutica
MIS-C	Primera línea: IgIV 2 g / kg
MIS-C Severo	Segunda línea: segunda dosis de IgIV 2 g / kg más metilprednisolona intravenosa
Pacientes que no responde al tratamiento de segunda línea	Inmunomoduladores: anakinra

Nota: Elaboración propia (2022) con datos tomados de (Esposito y Principi. 2021;p 4,)

“Las manifestaciones gastrointestinales no son sorprendentes, ya que los enterocitos, incluidos los que recubren el apéndice, son ricos en la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el receptor utilizado por el SARS-CoV-2” (Hennon, 2021, p. 4). Dentro del abordaje terapéutico de las manifestaciones gastrointestinales debe tenerse cautela, porque los síntomas como dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos, estreñimiento pueden aparentar un cuadro de apendicitis, haciendo la consulta con cirugía como parte de la evaluación médica del paciente, y así evitar procesos innecesarios como intervenciones quirúrgicas.

CAPÍTULO III

Marco Metodológico de la Investigación

Enfoque de la Investigación

El enfoque de esta investigación es cualitativo. Cuando el objetivo en la investigación es cualitativo, es necesario buscar una metodología que le permita a la investigación alcanzar el complejo mundo de la experiencia ya vivida, desde el punto de vista de las personas que la viven o que ya la han vivido.

El enfoque cualitativo también se guía por áreas o temas significativos de investigación. Sin embargo, en lugar de que la claridad sobre las preguntas de investigación e hipótesis preceda a la recolección y el análisis de los datos (como en la mayoría de los estudios cuantitativos), los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos. (Hernández et,al.2017 p.115)

Por cuanto esta investigación se trata de una revisión bibliográfica no estandarizada de artículos seleccionados que pretender describir, reconocer, desarrollar y exponer el fenómeno encontrado sobre el reconocimiento clínico del MIS-C; por ende, el enfoque de la investigación se realizará exclusivamente de manera narrativa y, por lo tanto, el enfoque de la investigación es de tipo descriptivo cualitativo, de tipo revisión bibliográfica.

Para el tipo de estudio existen clasificaciones sobre la metodología de enfoques existentes, en los cuales se encuentran el cualitativo, el cuantitativo y el enfoque mixto, cada una presenta diversas características en las cuales se emplean distintas metodologías de recolección de datos e información. De esta manera se logran abordar diferentes puntos de vista investigativos que ayudan a enfocar la información para darle paso a la generación de hipótesis, análisis estadísticos y mediciones numéricas, o ya sea una combinación de ambos (Hernández et al., 2014, pp. 4, 7, 24).

La presente investigación tiene un enfoque cualitativo, ya que representa un conjunto de procesos de recolección y análisis de datos descriptivos, que son luego analizados y discutidos de manera compleja para realizar un correcto desenlace de toda la información recabada. En otras palabras, este tipo de enfoque investigativo permite obtener una imagen más completa y directa sobre de la patología de la COVID-19 en niños y adolescentes, sus complicaciones y cuál es su manejo adecuado nacionalmente, para así entender el problema de una forma más globalizada (Hernández et al., 2014, p. 2).

El enfoque cualitativo, según Hernández et al. (2014), utiliza la recolección de datos y revela las siguientes características: los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos, y el investigador cualitativo utiliza técnicas para recolectar datos, como: la observación no estructurada, las entrevistas abiertas, la revisión de documentos, la discusión en grupo, la evaluación de experiencias personales, el registro de historias de vida, y la interacción e introspección con grupos o comunidades (pp. 8-9).

El enfoque cualitativo utiliza la recolección y análisis de los datos para afinar las preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes en el proceso de interpretación. También los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos; estas actividades sirven para descubrir cuáles son las preguntas de investigación más importantes y después perfeccionarlas y responderlas. La acción indagatoria se mueve en ambos sentidos: entre los hechos y su interpretación, y resulta un proceso más bien ‘circular’ en el que la secuencia no siempre es la misma. (Hernández et al., 2014, p. 7)

Diseño de Estudio

El término “diseño” se refiere al plan o estrategia concebida para obtener la información que se desea, con el fin de responder al planteamiento del problema. Por su parte, el diseño a elegir se encuentra condicionado por el enfoque seleccionado, el problema a investigar, el contexto que rodea a la investigación, los alcances y, sobre todo, a la hipótesis formulada (Hernández et al., 2014, p. 128).

Existen dos tipos de investigación: la experimental, la cual se refiere a elegir o realizar una acción y observar las consecuencias y la no experimental, que observa y analiza los fenómenos tal como se dan en su contexto natural. Por lo tanto, en la presente investigación el diseño que más se apega es el no experimental, ya que se observan situaciones ya existentes, datos recolectados por investigadores internacionales y nacionales, de quienes no se pudo influir o manipular (Hernández et al., 2014, pp. 152-165).

De esta manera, cabe destacar que las investigaciones no experimentales se subdividen, a su vez, en transeccionales y longitudinales, la primera se centra en analizar cuál es el nivel o estado de una o diversas variables en un momento dado, o bien en cuál es la relación entre un conjunto de variables en un punto en el tiempo, y la segunda recaba datos en diferentes puntos del tiempo, para realizar inferencias acerca de la evolución del problema de investigación o fenómeno, sus causas y sus efectos (Hernández et al., 2014, p. 159).

Se trata de una revisión bibliográfica. Una revisión bibliográfica es, principalmente, una modalidad de trabajo académico para elaborar artículos científicos, trabajos de fin de grado, máster o tesis. En este caso, se trata de una tesis de graduación de licenciatura.

El objetivo principal de esta modalidad es realizar una investigación documental, es decir, recopilar información ya existente sobre un tema o problema. Puedes obtener esta información de diversas fuentes como, por ejemplo, revistas, artículos científicos, libros, material archivado, otros trabajos académicos y páginas web. Esta investigación documental proporciona una visión sobre el estado del tema o problema elegido en la actualidad.

Para realizar una revisión bibliográfica de calidad no basta con hacer un resumen de la información encontrada. De lo contrario, debes establecer una relación entre las fuentes y hacer comparaciones entre ellas para poder analizar críticamente la información recopilada sobre el tema en cuestión y, así, responder a la pregunta de investigación inicialmente propuesta.

Diseño del Enfoque Cualitativo de la Investigación

El diseño del enfoque cualitativo aplicado a la investigación es de teoría fundamentada, que explica el fenómeno planteado en la pregunta de la investigación, va a ejercer una acción sobre la comunidad costarricense, por efectos narrativos de todos los antecedentes y el marco teórico.

Elaboración de las Fuentes de Información

Las fuentes de información según Méndez (2001), “Son hechos o documentos a los que acude el investigador y que le permiten obtener información. Las técnicas son los medios empleados para recolectar la información” (p.152)

Según Barrantes (2012) las fuentes de información son:

Anuarios, expedientes, archivos, publicaciones periódicas, etc. Éstas deben detallarse, no se olvide de que éste y todos los apartados del marco metodológico deben exponerse con mucho detalle. ya que en el futuro pueden interesarse otros investigadores en los resultados y deben tener referencia completa de dónde y cómo se recolectó la información (p.92).

Para Hernández et al (2014), las fuentes primarias “Proporcionan datos de primera mano pues se trata de documentos que contienen los resultados de estudios como libros, antologías, artículos, monografía, tesis y disertaciones, documentos oficiales” (p 66).

Para el tipo de enfoque y diseño cualitativo, las fuentes de información que se utilizaron para la elaboración de este documento fueron:

- PubMed: publicaciones médicas, un motor de búsqueda de libre acceso a la base de datos médicos.

En el diseño de investigación de tipo cualitativo se darán a entender las poblaciones utilizadas para explicar el fenómeno que se presenta en el MIS-C en la población de edad pediátrica. En el tipo de muestra, la narrativa con los antecedentes encontrados, en la cual se especifican el cuadro y sus manifestaciones clínicas más importantes.

Muestreo

El muestreo del análisis cualitativo es de información extraída por antecedentes científicos de expertos, quienes narran los casos presentados en la siguiente investigación. La investigación es orientada a dar muestra de oportunidad, ya que la información obtenida de los antecedentes encontrados brindará la posibilidad de entender, identificar y tratar el cuadro clínico en la población pediátrica afectada por MIS-C. Por lo tanto, se encontró que el estudio es muy conveniente para poder explicar y dar a entender a la comunidad costarricense este síndrome emergente.

Se escogen artículos con relevancia científica y calidad. Se define relevancia cuando una publicación relevante es aquella que encaja perfectamente con tu tema o pregunta de investigación. Por otro lado, la calidad de una publicación viene determinada por un gran número de factores. Como norma general intenta usar solo artículos que se hayan publicado en revistas importantes. Asimismo, revisar la experiencia de los autores también puede ser de ayuda. Es decir, normalmente los autores expertos intentan usar solo artículos que estén afiliados con una institución académica, publicados y, frecuentemente, citados por otros autores.

Técnica es Instrumentos

Según Hernández et al. (2014): “Por otro lado, en la indagación cualitativa los instrumentos no son estandarizados, sino que se trabaja con múltiples fuentes de datos, que pueden ser entrevistas, observaciones directas, documentos, material audiovisual, etc.” (p. 397).

De acuerdo con el tipo de investigación que se desarrolla, se eligen las técnicas y los instrumentos para la recolección de datos a continuación se definen las técnicas e instrumentos usados para el desarrollo de esta investigación bibliográfica.

“Las técnicas de investigación son el conjunto de herramientas, procedimientos e instrumentos utilizados para obtener información y conocimiento. Estas técnicas se utilizan según el enfoque cualitativo o cuantitativo, elegido en la investigación”. (Muñoz, 2017; p75).

La presente investigación se trabaja por medio de revisión bibliográfica de publicaciones encontradas en PubMed, donde se analizan datos que ya se han comentado con anterioridad.

Se utiliza bibliografía APA 2020, séptima edición, según la Guía para el formato de citación y estructura para trabajos de investigación, de la Universidad Internacional de Las Américas [UIA] del 2020, en toda su revisión y extensión, para evitar problemas a nivel ético y legal, la cual, según el APA Style (2010): “se compone de normas o directrices que señala una editorial para garantizar la presentación clara y consistente de material escrito” (p. 1).

Procedimientos y Recolección de datos

Al iniciar la recolección de los datos, se toman en cuenta los datos elegidos, como lo son los aspectos del COVID-19 en niños y adolescentes, para su análisis.

Con el debido estudio de las investigaciones seleccionadas, un total de 15, se realiza un análisis de estas, para poder darle respuesta a la pregunta planteada. Para cada uno de los objetivos se seleccionaron artículos relevantes y de calidad en ese tema específico tomando en cuenta si había artículos internacionales y si había artículos nacionales.

Con el primer objetivo se busca: Describir el Síndrome Inflamatorio Multisistémico basado en la forma histórica, sus principales manifestaciones clínicas y la definición de caso.

En el segundo objetivo se determina: Explorar las propuestas inmunopatológicas actuales que explican por qué sucede el MIS-C.

Para el tercer objetivo se plantea: Resumir las propuestas terapéuticas actuales para manejo de MIS-C.

Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión

Se efectuó una revisión no sistemática de literatura médica indexada en las plataformas PubMed y sitios web mencionados.

Criterios Inclusión

- Artículos científicos de Pubmed
- Que la revista haya sido sometida a una revisión de pares
- Que el artículo contara con más de un autor
- Que el artículo proviniera de centros reconocidos internacionalmente
- Que el artículo contara con suficientes referencias bibliográficas
- 6. Que en los métodos del artículo se describieran los aspectos bioéticos y se haya solicitado el debido permiso al Comité ético científico de la institución para asegurar que la investigación e seres humanos se llevó de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas
- Periodo de inclusión del 01 de abril del 2020 al 23 de marzo 2022 (el periodo más prolongado fue específicamente para datos epidemiológicos)

Criterios de Exclusión

- Revisión por parte del tutor quien considerara que los artículos no son relevantes o no cuentan con la calidad científica

*Unidad de Análisis***Tabla 8** *Matriz de Codificación según el Enfoque Cualitativo*

Objetivo específico	Categoría de Análisis	Subcategoría	Definición Conceptual	Instrumento	Ítem
Describir el Síndrome Inflamatorio Multisistémico basado en la forma histórica, sus principales manifestaciones clínicas y la definición de caso.	Describir de forma clínica el Síndrome Inflamatorio Multisistémico.	Síntomas dermatológicos, gastrointestinales y respiratorios.	El síntoma de mayor relevancia es el dolor abdominal.	PubMed	A
Explorar las propuestas fisiopatológicas actuales que explican por qué sucede el MIS-C.	Explorar la defensa del organismo en la población pediátrica ante el MIS-C.	Interacción de distintos mecanismos de defensa del sistema inmune.	Activación de interleucinas asociadas a una respuesta altamente inflamatoria.	PubMed	B
Resumir las propuestas terapéuticas actuales para manejo de MIS-C.	Resumir el uso de medicamentos antiinflamatorios y esteroides en el manejo del MIS-C.	Uso de esteroides e inmunoglobulinas.	El tratamiento oportuno es la base de que el paciente no empeore su cuadro inflamatorio.	PubMed	C

Nota: Elaboración propia (2022) con datos tomados de los objetivos planteados.

La categoría de análisis que se presenta es derivada de los objetivos específicos. Esto lleva a resolver la pregunta planteada al principio del estudio; por ende, se reconoce una organización más clara del método recopilado, para dar una mejor información en el análisis.

Proceso de Recolección y Análisis de datos

La recolección de datos se obtuvo de sitios de mayor renombre y prestigio a nivel mundial, como PubMed, de los años descritos del 2020 al 2021, en la que explica con detalle cada uno de los objetivos planteados en esta investigación, que describe de manera científica y puntual el fenómeno desarrollado en esta investigación.

Los análisis de datos se harán de tipos descriptivos, narrativos, ya que la investigación es de tipo cualitativo.

Tabla 9 *Proceso de Recolección y Análisis de datos*

	Documento de consulta	Título	Autor(es)	Fecha de publicación	Datos para realizar la referencia	Relación con el tema de investigación	País de origen de la publicación
1	Reseñas de la naturaleza. Reumatología	MIS-C: primeras lecciones de la elaboración de perfiles inmunitarios.	Henderson, L. A. y Rae SM Yeung	2021	Descripción del perfil inmunológico	Posibles fisiopatologías	EE. UU.
2	Rheumatol Int.	COVID-19 grave síndrome inflamatorio multisistémico en niños y enfermedad de Kawasaki: mecanismos inmunológicos, manifestaciones clínicas y manejo	Kabeerdoss, J., Pilaian, R. K., Karkhele, R., Kumar, T. S., Danda, D., y Singh, S.	2021	Descripción de manifestaciones clínicas y manejo	Definición de caso	EE. UU.
3	Revista de Medicina Experimental	MIS-C relacionado con el SARS-CoV-2: ¿una clave para las causas virales y genéticas de la enfermedad de	Sancho-Shimizu, V., Brodin, P., Cobat, A., Biggs, C.M., Toubiana, J., Lucas, C.L., Henrickson, S.E., Belot,	2021	Descripción de MIS-C	Comparación entre MIS-C y EK	EE. UU.

		Kawasaki?	Tangye, S.G., Milner, J.D., Levin, M., Abel, L., Bogunovic, D., Casanova, J.L. y Zhang, S.Y.				
4	Revista Europea de Pediatría	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado con COVID-19: una revisión sistemática	Hoste, L., Van Paemel, R. y Haerynck, F.	2021	Revisión sistemática de MIS-C	Presentación clínica	Bélgica
5	Revista Mundial de Pediatría	Similitudes y diferencias entre el síndrome inflamatorio múltiple en niños asociado con COVID-19 y la enfermedad de Kawasaki: presentaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento	Zhang, Q.Y., Xu, B.W. y Du, J.B.	2021	Descripción de diferencias entre MIS-C y EK	Principales síntomas	China
6	Revista Europea de Pediatría	Manifestaciones cardíacas en el síndrome inflamatorio multisistémico	Sperotto, F., Friedman, K. G., Son, M., VanderPluy, M. C.J?	2021	Descripción de manifestaciones clínicas	Manifestaciones cardíacas	Europa

		asociado al SARS-CoV-2 en niños: una revisión integral y un enfoque clínico propuesto.	Newburger, J. W. y Dionne, A.				
7	Springer Link	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado con el SARS-CoV-2. Medicamentos pediátricos	Esposito, S. y Principi, N.	2021	Descripción del síndrome	Definición de caso	Italia
8	The Journal of Clinical Investigation	Características clínicas e inmunológicas distintivas del síndrome inflamatorio Multisistémico inducido por el SARS-CoV-2 en niños	Pui, Y., Lee, M., Day-Lewis, L. A., Henderson, K. G., Friedman, J.,Lo, J. E., Roberts, C.Platt, J., Chou, K. J., Hoyt, A. L., Baker, T. M., Banzon M. H., Chang, E., Cohen, S. D., de Ferranti, A., Dionne, S., Habiballah, O., Halyabar, J. S., Hausmann, M. M., Hazen, E., Janssen, E., Mei	2020	Descripción clínica e inmunológica del MIS-C	Marcadores de inflamación	EE. UU.

			dan, R. W. Nelson A. A., Nguyen, R. P., Sundel, F., Dedeoglu, P.A., Nigrovic, J. W. y Newburger, M. B. F. hijo				
9	Eur J Pediatr	El corazón de los niños y COVID-19: evidencia actualizada en forma de revisión sistemática	Sanna, G., Serrau, G., Bassareo, P.P., Neroni, P., Fanos, V. y Marcialis, M.A.	2020	Descripción de la disfunción cardiaca	Algoritmo para determinar la afectación cardiaca	Europa
10	Childs Nerv Syst.	Manifestaciones neurológicas del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico potencialmente asociado con COVID-19	Schupper, A.J., Yaeger, K.A. y Morgens-tern, P.F.	2020	Descripción de manifestaciones del MIS-C	Manifestaciones neurológicas	EE. UU.
11	The Journal of Pediatrics	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado con síndrome respiratorio	Abrams, J.Y., Godfred-Cato, S.E., Oster, M.E., Chow, E.J., Koumans, E.H., Bryant, B., Leung, J.W. y	2020	Similitudes de MIS-C y EK	Síndromes diferentes	EE. UU.

		agudo severo Coronavirus 2: una revisión sistemática	Belay, E.D.				
12	The Journal of Clinical Research	El síndrome inflamatorio multisistémico en niños y COVID-19 son presentaciones distintas del SARS-CoV-2	Diorio, C., Henrickson, S.E., Vella, L.A., McNerney, K.O., Chase, J., Burudpak-dee, C., Lee, J. H., Jasen, C., Balamuth, F., Barrett, D. M., Banwell, B.L., Bernt, K.M., Blatz, A.M., Chiotos, K., Fisher, B.T., Fitzgerald, J.C., Gerber, J.S., Gollomp, K., Gray, C., Grupp, S.A. y Bassiri, H.	2020	Descripción de pacientes	Características clínicas	EE. UU.
13	Representante Semanal de Morbilidad y Mortalidad del MMWR, CDC	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19 - Estados Unidos, marzo-julio de 2020	Godfred-Cato, S., Bryant, B., Leung, J., Oster, M.E., Conklin, L., Abrams, J., Roguski, K., Wallace, B., Prezzato, E., Koumans, E.H., Lee, E.H.,	2020	Descripción de pacientes con MIS-C	Hallazgo de laboratorios	EE. UU.

			Geevarughes E. A., Lash, M.K., Reilly, K.H., Pulver, W.P., Thomas, D., Feder, K.A., Hsu, K.K., Plipat, N. y Richardson, G.				
14	Revista Chilena de Infectología	Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes: un llamado al diagnóstico	Ulloa-Gutiérrez, R., Ivankovich-Escoto, G. y Yamazaki-Nakashima-da, M.A.	2020	Descripción de los inicios de MIS-C	Criterios para MIS-C	Chile
15	Informes Actuales de Reumatología	Enfermedad de Kawasaki: una actualización	Rife, E. y Gedalia, A.	2020	Descripción de enfermedad de Kawasaki	Características clínicas	EE. UU.

Elaboración propia (2022) con información recolectada

CAPÍTULO IV

Discusión de Resultados

Al inicio de la pandemia, la población más afectada por el virus SARS-CcV-2 fue la población adulta. Mientras tanto, la población pediátrica no presentaba mayor afectación hasta que la situación cambió en abril del 2020, cuando un grupo de cardiólogos comenzó a observar un extraño comportamiento en los niños y afectaciones similares a otras patologías, como la enfermedad de Kawasaki. Debido a este cambio de comportamiento, nace la necesidad de investigar más a fondo qué está pasando en esta población, que al principio no parecía ser vulnerable al SARS-CoV-2.

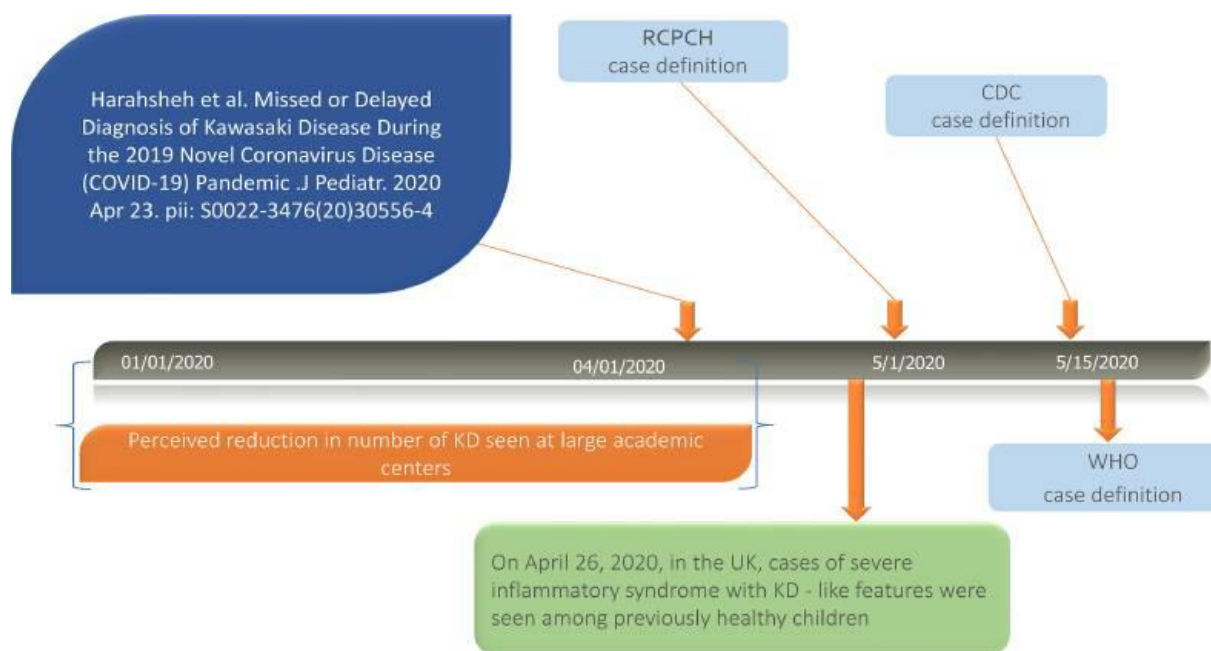
El primer informe de caso se publicó a principios de abril de 2020, pero la primera llamada de atención importante fue el 26 de abril de 2020 cuando el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS UK) emitió una alerta para resaltar un aumento en los casos de enfermedades críticas niños enfermos con características superpuestas de síndrome de choque tóxico, EK atípica e infección grave por COVID-19. Esto fue destacado posteriormente por el Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU. Y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Durante el tiempo transcurrido existieron múltiples descripciones de este nuevo síndrome, el cual en la actualidad se denomina MIS-C. A continuación, se presenta una

línea del tiempo que describe los acontecimientos ocurridos en el descubrimiento del nuevo síndrome. (Loke et al., 2020, p.4.)

Figura 13

Línea de tiempo de aparición de MIS-C



Nota: Aparición cronológica de las definiciones de MIS-C según la CDC Y OMS. (Loke et al., 2020;p.5)

La definición de caso estuvo a cargo de tres entidades diferentes: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil Reino Unido (RCPCH) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), donde las tres instituciones coincidían con criterios como: prueba de PCR del SARS-CoV-2 positiva o historia de exposición dentro de

las cuatro semanas previas al inicio de los síntomas, exclusión de otras causas y evidencia de inflamación valorada con PCR, procalcitonina y VSG. A continuación, se presentan las tres definiciones de caso según la CDC, RCPCH y OMS.

El CDC define MIS-C como fiebre e inflamación persistentes (por ejemplo: aumentos en los niveles de PCR, velocidad de sedimentación globular, dímeros D, procalcitonina o concentraciones séricas de citoquinas, incluidas IL-10 y TNF (Diorio et al, 2020) en pacientes <21 años que requieren hospitalización por enfermedad grave con disfunción multiorgánica (verbigracia: GI, cardiovascular, dermatológica, neurológica, nefrológica y/o respiratoria (Godfred-Cato et al., 2020). Los pacientes también deben haber dado positivo por SARS-CoV-2 (prueba serológica y/o PCR) o haber estado claramente expuestos al SARS-CoV-2 (Godfred-Cato et al., 2020;p 2).

La disfunción multiorgánica es una característica clínica típica de MIS-C. Se ha informado la disfunción de al menos cuatro sistemas de órganos en >70 % de los pacientes (Feldstein et al., 2020). Como también se discutió anteriormente, los síntomas de presentación más comunes incluyen varios días de fiebre (>5 días en la mayoría de los casos; Feldstein et al., 2020), síntomas gastrointestinales (por ejemplo: diarrea, vómitos y dolor abdominal) y, en algunos pacientes, conjuntivitis, síntomas neurológicos (verbigracia: dolor de cabeza, confusión y letargo) o síntomas respiratorios (es poco común que estos sean primarios e invasivos), o se requiere ventilación no invasiva solo en una minoría de pacientes (Davies et al., 2020;p 3).

Los pacientes a menudo se presentan con shock (Feldstein et al., 2020; Whittaker et al., 2020) y otros aspectos del deterioro de la función cardiovascular, junto con disfunciones de muchos otros sistemas. Esta disfunción multiorgánica requiere el ingreso en unidades de cuidados intensivos para el 64-80 % de los pacientes con MIS-C (Dufort et al., 2020; Feldstein et al., 2020; Godfred-Cato et al., 2020). Al menos la mitad de estos pacientes requieren inotrópicos y/o reanimación con líquidos (Belot et al., 2020; Whittaker et al., 2020 p 3).

Figura 14

Definiciones de caso

	NHS: Royal College of Paediatrics and Child Health (Colegio Real de Pediatría y Salud Infantil)	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades	OMS
Nombre de la condición	Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PMIS) asociado temporalmente con COVID-19	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) asociado con la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19
Fecha de lanzamiento	01/05/2020	14/05/2020	15/05/2020
Años de edad)	Niño	<21	0-19
Fiebre	Fiebre persistente > 38,5 ° C	Fiebre > 38,0 ° C durante ≥ 24 horas, o informe de fiebre subjetiva que dura ≥ 24 horas	Fiebre ≥ 3 días
Hallazgos clínicos	Disfunción de un solo órgano o de múltiples órganos (shock, trastorno cardíaco, respiratorio, renal, gastrointestinal o neurológico) con características adicionales. Esto puede incluir niños que cumplan los criterios totales o parciales para la enfermedad de Kawasaki.	Evidencia de enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización, con afectación de órganos multisistémicos (≥ 2) (cardíacos, renales, respiratorios, hematológicos, gastrointestinales, dermatológicos o neurológicos)	<u>Dos</u> de los siguientes: 1. Exantema o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies) 2. Hipotensión o shock 3. Cardíaco (disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos ecocardiográficos o troponina / NT-proBNP elevada)) 4. coagulopatía (por PT, APTT, dímeros D elevados) 5. Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o

Nota: Definiciones de caso a cargo de NHS, CDC y OMS. (Loke et al., 2020, p 2).

Manifestaciones clínicas

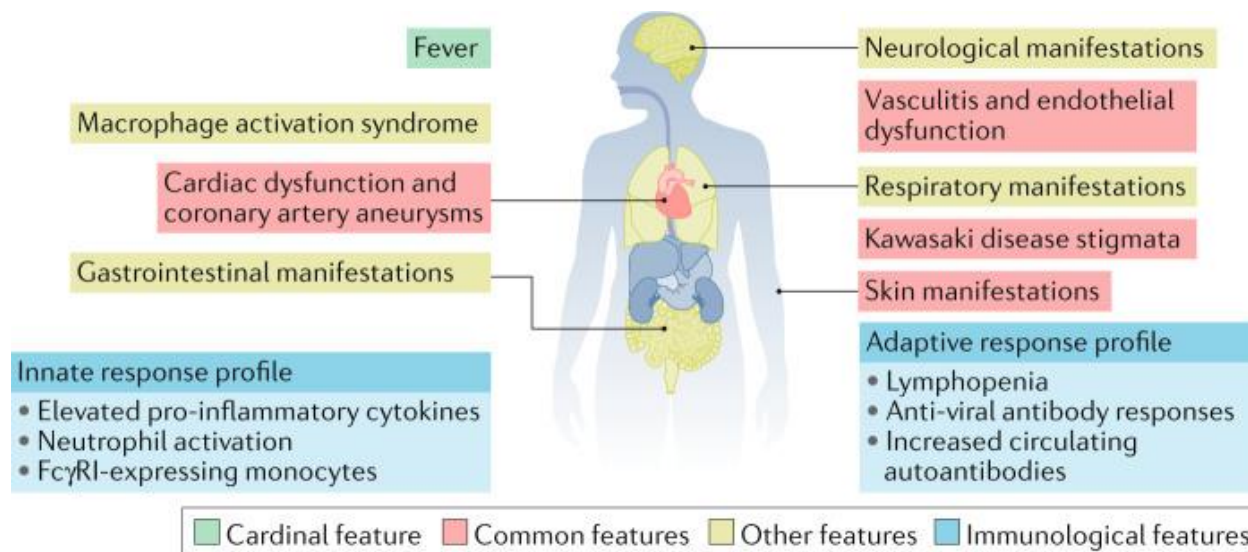
La recolección de datos clínicos para lo que el día de hoy se conoce como MIS-C se realizó en el epicentro de la pandemia, es decir en Europa y EE. UU., donde se presentó el mayor número de casos iniciales de este nuevo síndrome. En la clínica del MIS-C se reconoce la fiebre como un signo cardinal; también abarca otros aspectos primordiales como síntomas gastrointestinales, hallazgos dermatológicos, disfunción de órganos y signos de choque. (Loke et al., 2020; p 3)

De forma que el autor citado anteriormente, en el artículo “Síndrome inflamatorio multisistémico en niños: ¿existe algún vínculo con la enfermedad de Kawasaki?” señalan que datos recolectados en Francia, Italia, Reino Unido y Estados Unidos de 130 pacientes, el 100 % presentaba fiebre, el 70 % presentó síntomas abdominales como dolor abdominal y diarrea, siendo estos los más representativos, los cuales se presentaron de manera tardía a la infección por SARS-CoV-2 aproximadamente de tres a seis semanas después. Las manifestaciones cardiovasculares se presentan en menor proporción, pero aun así son muy relevantes; dentro de ellas se encuentran la dilatación de la arteria coronaria en un 15 % y disminución de la función ventricular en un 56 %; también señalan otros porcentajes representativos como erupción cutánea en un 55 % y síntomas respiratorios en el 40 %.

En el artículo “MIS-C: primeras lecciones de la elaboración de perfiles inmunitarios” de Henderson y Yeung (2021), también se señala a la fiebre como una característica cardinal, así como datos de inflamación y afectación gastrointestinal. A continuación, se presenta una imagen con las principales características clínicas del MIS-C.

Figura 15

Manifestaciones clínicas



Nota: Figura 15 Manifestaciones clínicas asociadas a MIS-C. (Henderson y Yeung, 2021, p 1).

En el artículo “COVID-19 severo, síndrome inflamatorio multisistémico en niños y enfermedad de Kawasaki: mecanismos inmunológicos, manifestaciones clínicas y manejo”, de Kabeerdoss et al. (2021), también se reconoce la fiebre como una característica universal para el MIS-C, acompañada de manifestaciones gastrointestinales, como dolor abdominal y diarrea, comúnmente. En el artículo señalan un estudio cohorte realizado también en los Estados Unidos de América con una población de 186 niños con edad promedio de 8.3 años, donde la queja principal es la fiebre persistente por más de cuatro días, presentada en un 90 % de los pacientes, acompañada de un 92 % de manifestaciones gastrointestinales. Otra manifestación importante descrita en el artículo se presenta a nivel cardiovascular, donde se señala que las anomalías de las arterias coronarias consisten en aneurismas de pequeño tamaño y miocarditis, donde al menos la mitad de los pacientes requieren el ingreso a unidad de cuidados intensivos.

Hallazgos de laboratorio

Hoste y colaboradores mencionan los hallazgos de laboratorio más comunes encontrados en su estudio “Síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado con COVID-19: una revisión sistemática”, que documentó 953 pacientes, donde señalan que los marcadores de inflamación más útiles y comúnmente encontrados fueron: la PCR, ferritina e interleucina-6. También encontraron trombocitopenia, aumentos de dímero – D y fibrinógeno, así como marcadores de lesión miocárdica, como las troponinas y el péptido natriurético cerebral. (Hoste et al. 2021;p 3)

El porcentaje medio de neutrófilos fue del 80,7 %, un hallazgo que se hizo eco del informado en 99 niños de Nueva York (promedio = 82,3 %). Dada la desviación estándar de 7,8 % en este informe, esto implica que el 95 % de los 662 casos (2 desviaciones estándar) tenían un porcentaje elevado de neutrófilos. Por el contrario, Feldstein et al. reportó neutrofilia en 67.7%. La inconsistencia probablemente es un reflejo de cómo se definió la neutrofilia: usamos el porcentaje de neutrófilos versus Feldstein et al. usó un número absoluto ($>7700/\mu\text{L}$). Cabe destacar que los datos de laboratorio de Feldstein et al. no se utilizó para los cálculos en esta revisión, ya que describieron sus datos en formato binario (p. ej., por encima/por debajo de un número establecido) [21]. Asimismo, nuestro porcentaje de linfocitos se alineó con el observado en el estudio de Dufort et al. (promedio = 9,8 % frente a 10,3 %) [26] Un metaanálisis de 4911 pacientes con COVID-19 demostró que los pacientes graves presentan neutrofilia y linfocitopenia.

La presentación de estas dos líneas celulares coincide con la gravedad de la presentación de inflamación sistémica de la patología.

La procalcitonina es una glicoproteína que suele producir la glándula tiroides, pero durante infecciones sistémicas graves también puede ser producida por otros tejidos. En el pasado, la procalcitonina se usaba para distinguir entre infecciones bacterianas y virales, donde se pensaba que los niveles más altos se correlacionaban más con las infecciones bacterianas, mientras que las infecciones virales mantenían un nivel de procalcitonina normal o ligeramente elevado. En detalle, los pacientes con shock séptico bacteriano tenían clásicamente un nivel de procalcitonina $>0,10$ ng/mL. Un nivel promedio de procalcitonina de $30,5 \pm 2,1$ ng/ml pone en perspectiva el nivel de inflamación sistémica que se observa en los casos de MIS-C. (Ahmed et al., 2020, pp. 10-12).

Otros marcadores inflamatorios en particular que se encontraron potencialmente elevados fueron la procalcitonina, interleucina-6 y troponina, en los cuales se puede señalar su uso potencial como pronosticadores futuros.

Compromiso cardíaco

La literatura existente ha encontrado tres manifestaciones cardiovasculares principales en los niños con MIS-C: disfunción miocárdica, afectación coronaria y arritmia. Sperotto et al. (2021), en su artículo: “Manifestaciones cardíacas en el síndrome inflamatorio multisistémico asociado al SARS-CoV-2 en niños: una revisión integral y un enfoque clínico propuesto”, señalan que en una

gran proporción de niños diagnosticados con MIS-C en la primera serie de casos encontrados en el Reino Unido, la disfunción miocárdica estuvo presente en un 75 % de los pacientes.

También fue descrita la dilatación de la arteria coronaria o aneurismas como parte de la afectación coronaria que se presentó en un 6-24% de los pacientes. En la mayoría de los casos descritos se dio una puntuación leve de dilatación; pese a esto, también surgieron informes de aneurismas de arterias coronarias grandes después del alta, lo que genera la necesidad de seguimiento de estos pacientes. Por último, se documentó que entre un 6 y el 70 % de paciente hubo presentación de anomalías del ritmo.

Los niños que se someten a una evaluación para MIS-C deben tener un ecocardiograma inicial, un electrocardiograma y estudios de imagen repetidos para seguir la función cardíaca y los cambios en las arterias. Será importante un seguimiento estrecho, ya que actualmente se desconocen las implicaciones a largo plazo de la afectación cardíaca por MIS-C. (Ahmed et al., 2020, p.12.).

Como ha sido señalado, la mayor y más temible complicación se destaca a nivel cardiaco, donde los estudios realizados señalan que los niños con MIS-C pueden tener un ecocardiograma inicial normal, que evolucione en días posteriores a dilatación/aneurisma de las arterias coronarias.

MIS-C y Enfermedad de Kawasaki

Durante el creciente número de niños afectados por SARS-CoV-2, se pensó que estos nuevos casos eran enfermedades equivalentes al Kawasaki, ya que sus manifestaciones clínicas

eran similares. El resultado más llamativo que emerge de los datos es la edad de presentación como la principal diferencia encontrada entre el MIS-C y enfermedad de Kawasaki. Según Sancho-Shimizu et al. (2021), en su artículo “MIS-C relacionado con el SARS-CoV-2: ¿una clave para las causas virales y genéticas de la enfermedad de Kawasaki?”, la edad promedio de niños con MIS-C fue de ocho a nueve años; mientras tanto la presentación de enfermedad de Kawasaki generalmente se da en niños menores de cinco años con una edad promedio de tres años. También señala una prueba de PCR del SARS-CoV-2 positiva o historia de exposición: dentro de las cuatro semanas previas al inicio de los síntomas de enfermedad de Kawasaki generalmente se da en niños menores de cinco años, con una edad promedio de tres años. (Sancho-Shimizu, y otros, 2021)

También señalan que la tasa de letalidad es más alta en pacientes con MIS-C versus EK. Un dato relevante en la epidemiología del MIS-C es el mínimo de casos en Asia, siendo predominante en América y Europa, mientras que la EK cuenta con una alta incidencia en este territorio asiático. Los autores sugieren que los factores ambientales, los factores virales o la genética del huésped serían los responsables de esta diferencia de distribución del MIS-C en Asia, lo que obliga a seguir investigando a fondo este nuevo síndrome. (Sancho-Shimizu, et al., 2021, p 3)

Propuestas inmunopatológicas

En la actualidad, existen varias explicaciones tentativas para describir la respuesta del sistema inmune en el MIS-C. Sancho-Shimizu et al. (2021). en su artículo “MIS-C relacionado con el SARS-CoV-2: ¿una clave para las causas virales y genéticas de la enfermedad de Kawasaki?”. explican factores como el predominio en el aumento de IL-10 y TNF específicamente; también señalan la identificación de una citocina que se presenta solamente en

MIS-C causante de fuerte inflamación: IL-8 e IL-6. Además, describen autoanticuerpos que se dirigen a los principales órganos afectados, como es el caso del sistema digestivo, tejido cardíaco y tejido endotelial, lo que probablemente explique la afectación gastrointestinal. Los autores finalmente sugieren que todo esto se debe a una respuesta mediada por superantígenos.

Otro mecanismo inmunopatológico posible es propuesto por Kabeerdoss et al. (2021), en su artículo “COVID-19 severo, síndrome inflamatorio multisistémico en niños y enfermedad de Kawasaki: mecanismos inmunológicos, manifestaciones clínicas y manejo”. Este resultado consiste en una respuesta desencadenada por anticuerpos específicos virales en individuos genéticamente susceptibles, que se unen a los antígenos del huésped; específicamente se unen a receptores Fcγ en neutrófilos y macrófagos, lo que provoca la aceleración y secreción de citocinas proinflamatorias, que dan como resultado el desarrollo de MIS-C.

Propuestas terapéuticas

Tras revisar la evidencia científica disponible hasta la fecha, se encontró que el manejo terapéutico del MIS-C se basa en el uso de IGIV, esteroides, aspirina y anticoagulantes. Sperotto et al. (2021), en su artículo “Manifestaciones cardíacas en el síndrome inflamatorio multisistémico asociado al SARS-CoV-2 en niños: una revisión integral y un enfoque clínico propuesto”, proponen un enfoque clínico multidisciplinario con pautas específicas para aspectos como el apoyo cardíaco, terapia inmunomoduladora, tratamiento antiplaquetario y anticoagulación, terapia antiviral y seguimiento ambulatorio, lo cual resume todos los aspectos importantes para el manejo del MIS-C.

En el apoyo cardiaco plantean que en los pacientes que evolucionarán a shock y requieren reanimación por la disfunción ventricular, ya antes mencionada, la administración de bolos de líquidos debe ser más pequeña (10 mg/kg), para evitar la sobrecarga de líquidos. En la terapia inmunomoduladora sugieren el uso de inmunoglobulinas intravenosas y el uso de corticosteroides en dosis bajas en pacientes más enfermos. También proponen el uso de fármacos biológicos como última instancia, o en pacientes gravemente enfermos. (Sperotto, et al., 2021, p 3)

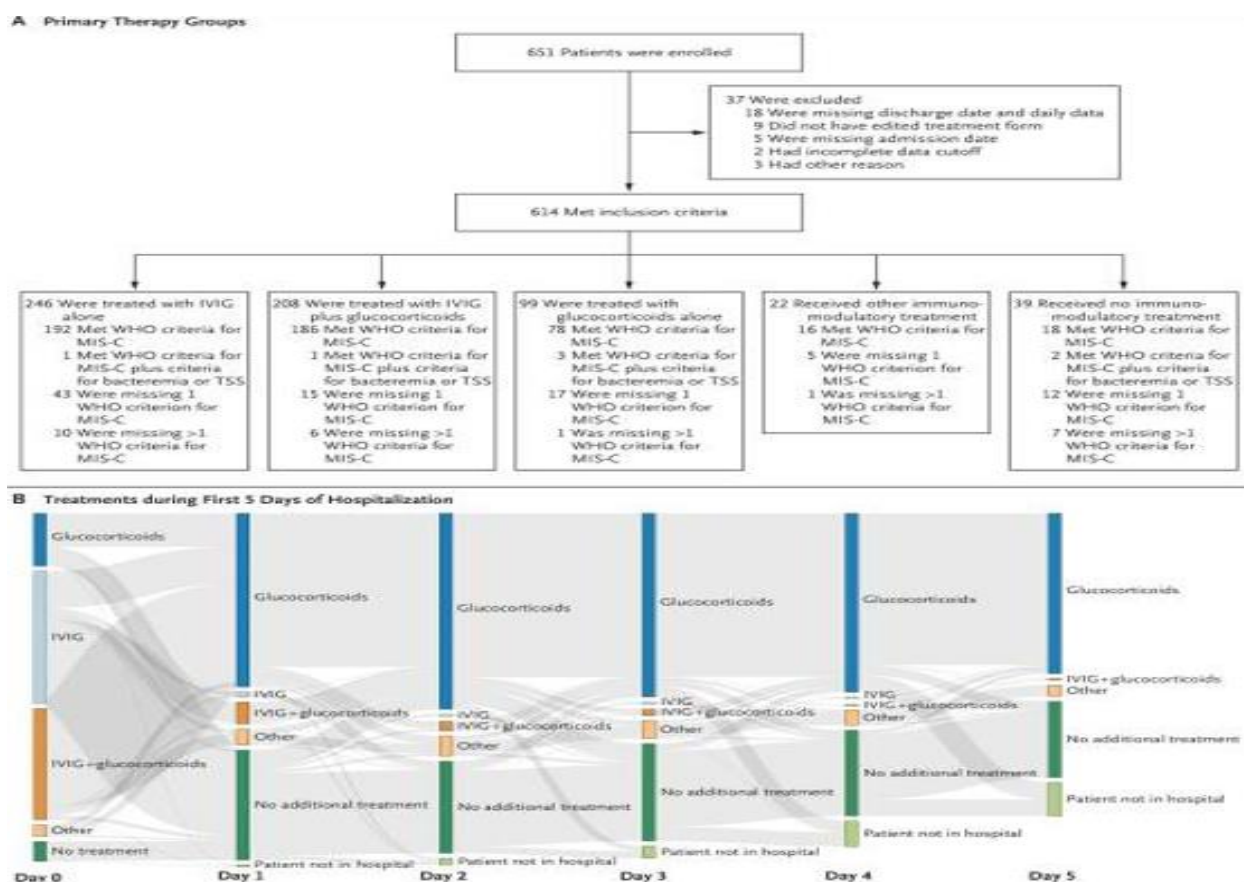
Factores como posible lesión endotelial, estasis por inmovilización, disfunción ventricular y aneurisma de la arteria coronaria, son factores en los que se recomiendan el tratamiento antiplaquetario y el de anticoagulación. Los autores indican que se deben considerar en un perfil de coagulación muy alterado (dímero D mayor a 3). Finalmente, en el seguimiento ambulatorio, Sperotto et al. (2021) recomiendan seguimiento por al menos de un año del diagnóstico inicial.

En otro estudio llamado “Características clínicas e inmunológicas distintivas del síndrome inflamatorio multisistémico inducido por SARS-CoV-2 en niños” de Lee y Y (2020) de 20 pacientes, se demostró la efectividad del uso de IgIV a una dosis de 2 g/kg, donde tan solo en dos casos se dio una segunda dosis de IgIV. Reportan que seis casos presentaron anomalías coronarias, las cuales se normalizaron con el tratamiento; también un 61 % de pacientes se beneficiaron del uso de metilprednisolona en dosis que varían de 1 a 4 mg / kg / día. En el tratamiento de anticoagulación describen que seis pacientes (21 %) recibieron aspirina sola, cinco (18 %) recibieron enoxaparina sola y 13 pacientes recibieron ambas (46 %). La aspirina en dosis bajas (3-6 mg / kg / día se utilizó con mayor frecuencia, y no se registró ningún evento trombótico.

En un estudio de cohorte observacional internacional que incluía pediatras de todo el mundo que cargaban datos de sus pacientes con respecto al Estudio del Mejor Tratamiento Disponible (BATS) McArdle AJ, Vito O, Patel H, et al. (2021), con una población 614 niños de 32 países desde junio de 2020 hasta febrero de 2021. Ellos realizaron una comparación de las opciones de tratamiento que incluían IVIG sola, IVIG más glucocorticoides y glucocorticoides solos. El tratamiento de referencia fue la inmunoglobulina sola debido a ser el más utilizado para MIS-C por su semejanza al Kawasaki.

Figura 16

Tratamiento MIS-C



Nota: El panel A número total de niños 246 con tratamiento primario solo con IVIG, 208 con IVIG más glucocorticoides y 99 con glucocorticoides solos, 22 con otros inmunomoduladores y 39 no recibieron terapia inmunomoduladora. El panel B muestra un diagrama de los tratamientos recibidos por los pacientes después del ingreso hospitalario. (McArdle et al. 2021; p 4).

En el estudio anterior 56 pacientes recibieron tratamiento inicial con IVIG más glucocorticoides y 17 pacientes que recibieron glucocorticoides solos los cuales cumplían con los criterios de la OMS para MIS-C. El resultado primario fue descrito en los 54 pacientes donde se reflejó una reducción en la puntuación de la gravedad de la enfermedad en la escala ordinal para el día 2, también la necesidad de intensificar el tratamiento inmunomodulador fue menos frecuente entre los pacientes que recibieron IVIG más glucocorticoides que entre los que recibieron IVIG sola.

La disfunción ventricular izquierda fue descrita en el 12% de 538 a los cuales se pacientes a los que se les había realizado una ecocardiografía a partir del día 2, este dato independiente de los tratamientos. Entre otras complicaciones de origen cardiovascular como los aneurismas de las arterias coronarias los autores destacan que no fue mayor entre los que no recibieron IVIG como parte del tratamiento primario que los que recibieron IVIG como tratamiento primario. También se informó un porcentaje de muerte del 1% en los pacientes que recibieron IVIG sola, un 3 % que recibieron IVIG más glucocorticoides, y 4% que recibieron glucocorticoides solos.

Los autores también señalan efectos de la inmunomodulación en marcadores de inflamación sanguíneos como el caso de niveles de proteína C reactiva, troponina y ferritina donde la disminución es equitativa en los 3 grupos, donde la tasa de reducción del nivel de proteína C reactiva fue más rápida en pacientes con tratamiento de inmunomoduladores. En el estudio anterior se concluye que los pacientes que reciben agentes únicos de tratamiento presentan altas tasas de tratamientos adicionales que puede traducirse como fracaso o severidad mayor de la enfermedad, los cuales presentan niveles más altos de troponinas donde resalta que estos pacientes se beneficiarían de recibir IVIG más glucocorticoides.

CAPÍTULO V

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

- El MIS-C es un nuevo síndrome que obedece a una respuesta post infecciosa, caracterizado por fiebre, inflamación y afectación de múltiples sistemas desencadenado por el virus SARS-CoV-2.
- Los síntomas de la enfermedad se superponen a otras etiologías, principalmente a la enfermedad de Kawasaki. Actualmente, la evidencia encontrada hace afirmación de ser una etiología distinta a otras.
- En cuanto al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki, no hay una prueba específica, sino lo que se utiliza es una lista de criterios diagnósticos y a exclusión de otras patologías.
- El compromiso cardiovascular es el mayor compromiso presentado en el MIS-C.
- Un diagnóstico oportuno será clave para evitar la confusión con otras patologías.
- Se necesita seguir investigando y recolectando datos para el mejor abordaje de estos pacientes (niños y adolescentes), quienes tienen un ingreso a unidades de cuidados intensivos bastante importante y para su seguimiento.

Recomendaciones

- Debido a que la población afectada por el MIS-C es la de los niños, se recomienda aumentar las campañas de prevención de contagios. Por ejemplo, realizar campañas en escuelas y kínder, para informar tanto a los docentes como a la población infantil acerca del uso correcto de equipo de protección personal.
- A causa de que el dolor abdominal es uno de los principales síntomas, se recomienda tener siempre en cuenta el MIS-C como diagnóstico diferencial, con respecto a patologías quirúrgicas en la población infantil.
- Se debe enfatizar el estudio del manejo del MIS-C, desde su abordaje inicial hasta el tratamiento de complicaciones. Se recomienda el entrenamiento en ecocardiograma a toda la población médica, para el abordaje temprano y más eficiente.
- Se recomienda realizar más estudios sobre la MIS-C, educando al sector salud, incluyendo a la población médica estudiantil, ya que, al ser una patología reciente, es de suma importancia el aprendizaje, para el reconocimiento de dicha patología en la población infantil y adolescente.
- A largo plazo, se debe tener un seguimiento que va a depender de cada paciente y de sus secuelas; al menos el primer año cada uno debe tener un seguimiento estrecho con los médicos especialistas respectivos.
- Se recomienda que se efectúen más análisis en cuanto a las complicaciones y reacciones adversas de los medicamentos administrados.

CAPÍTULO VI

Referencias bibliográficas

- Abrams, J., Godfred-Cato, S., & Oster, M. C. (2020). Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado con síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2: una revisión sistemática.
- Ahmed, M., Shailesh, A., Axel, M., Sarah, Z., John, M., Kevin, C., & Acosta, e. S. (2020). Síndrome inflamatorio multisistémico en niños: una revisión sistemática. *EClinicalMedicine*. .
- Diorio, C., & Henrickson, S. V. (2020). El síndrome inflamatorio multisistémico en niños y COVID-19 son presentaciones distintas del SARS-CoV-2. . *The Journal of Clinical Research*. .
- Esposito, S., & Principi, N. (2021). Síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado con el SARS-CoV-2. Medicamentos pediátricos.”.
- Fernández, E., Alecsandru, D., & Rodríguez, C. (2019). Introducción a los fármacos biológicos. *Servicio de Inmunología Clínica*.
- Godfred-Cato, S., B, B., J, L., ME, O., L, C., J, A., . . . T., P. (2020). Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños - Estados Unidos, marzo-julio de 2020. *Representante Semanal de Morbilidad y Mortalidad del MMWR*.
- Hall, J. E., & & Guyton, A. C. (2016). Guyton & Hall Compendio de fisiología médica . En J. E. Hall, & A. C. & Guyton, *Guyton & Hall Compendio de fisiología médica* .
- Henderson, L., & Yeung. (2021). MIS-C: primeras lecciones de la elaboración de perfiles inmunitarios. *Reseñas de la naturaleza. Reumatología*.

- Hennon, T. Y.-A.-D. (2021). Directrices sobre el síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19 (MIS-C); revisando el enfoque del oeste de Nueva York a medida que evoluciona la pandemia. *Progreso en Cardiología Pediátrica*.
- Hoste, L., Van, P., R., & Haerynck, F. (2021). Síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado con COVID-19: una revisión sistemática. *Revista europea de pediatría*.
- Kabeerdoss, J., Pilania, R., Karkhele, R., Kumar, T., Danda, D., & Singh, S. (2021). COVID-19 grave, síndrome inflamatorio multisistémico en niños y enfermedad de Kawasaki: mecanismos inmunológicos, manifestaciones clínicas y manejo. . *Rheumatol In*.
- Lee, P., & Y, D.-L. M. (2020). Características clínicas e inmunológicas distintivas del síndrome inflamatorio Multisistémico inducido por el SARS-CoV-2 en niños. .
- Loke, Y.-H., cI. Berul, C., & Harahsheh, A. (2020). Síndrome inflamatorio multisistémico en niños: ¿existe algún vínculo con la enfermedad de Kawasaki? *Tendencias Cardiovasc Med*.
- Marzal, M. (2015). *Glosario de inmunología*.
- Rife, E., & y Gedalia, A. (2020). Enfermedad de Kawasaki: una actualización. Informes actuales de reumatología.
- Rowley, A., H, S., & S. T., & A. (2020). *Inmunopatogenia del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado con COVID-19 en niños*.
- Sancho-Shimizu, V., Brodin, P., Cobat, A., Biggs, C., Toubiana, J., Lucas, C., . . . Casanova, J. y. (2021). MIS-C relacionado con el SARS-CoV-2: ¿Una clave para las causas virales y genéticas de la enfermedad de Kawasaki ?. . *Revista de medicina experimental*.
- Sanna, G., Serrau, G., Bassareo, P., Neroni, P., Fanos, V., & MA., M. (2020). El corazón de los niños y COVID-19: evidencia actualizada en forma de revisión sistemática. *Eur J Pediatr*.

- Schupper, A., Yaeger, K., & Morgenstern, P. (2020). Manifestaciones neurológicas del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico potencialmente asociado con COVID-19. . *Childs Nerv Syst.* .
- Sperotto, F., Friedman, K., G, S., M, V., Pluym, C., J.Newburger, . . . Dionne, A. (2021). Manifestaciones cardíacas en el síndrome inflamatorio multisistémico asociado al SARS-CoV-2 en niños: una revisión integral y un enfoque clínico propuesto. . *Revista Europea de pediatría.*
- Ulloa-Gutiérrez, R., Ivankovich-Escoto, G., & Yamazaki-Nakashimada, M. A. (2020). Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes: un llamado al diagnóstico. .
- Urquiza, G., Arteaga, R., & Yucra, P. (2019). Actualización de los Reactantes de Fase Aguda. *Revista médica La Paz.*
- Yock Corrales, A., Lenzi, J., Ulloa-Gutierrez, R., & Gomez-Vargas, Jessica. (2021). Abdomen agudo y apendicitis en 1010 pacientes pediátricos con COVID-19 o MIS-C: una experiencia multinacional de América Latina. *Pediatr Infect Dis J.* .
- Yock-Corrales, A., Lenzi, J., Ulloa-Gutierrez, R., Gomez-Vargas, J., & Omar Yassef Antúnez - Montes, O. (2021). Altas tasas de prescripción de antibióticos en niños con COVID-19 o síndrome inflamatorio multisistémico: una experiencia multinacional en 990 casos de América Latina. *Acta Paediatr.* .
- Zhang, Q., Xu, B., & Du, J. (2021). Similitudes y diferencias entre el síndrome inflamatorio múltiple en niños asociado con COVID-19 y la enfermedad de Kawasaki: presentaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. *Revista mundial de pediatría.*

