

Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado al COVID-19

Silvia Yessenia Sisalima Hualpa[1]
María Isabel Herrera Jaramillo[2]

1. Universidad Católica de Cuenca, Ecuador
2. Universidad Católica de Cuenca Tratante de Pediatría Hospital José Carrasco Arteaga, Ecuador

Doi: <https://doi.org/10.16921/pfr.v8i2.276>

PRÁCTICA FAMILIAR RURAL | Vol.8 | No.1 | Marzo 2023 | Recibido: 11/01/2023 | Aprobado: 01/03/2023

Cómo citar este artículo

Sisalima, S. Herrera, M. Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado al Covid-19. PFR [Internet]. 31 de julio de 2023; 8(1):e-267. Disponible en: ...

Compartir en:



Resumen

La infección por COVID-19 en pediatría se manifiesta con una afección grave e inusual denominada Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM). En particular, en el cuadro sindrómico ocasionado por la COVID-19 en los pacientes pediátricos resultan menos frecuentes las complicaciones graves en comparación con pacientes adultos. Cabe destacar, que las infecciones respiratorias complicadas se asocian a un SIM post infección con evidentes secuelas. En particular, el objetivo de la presente revisión bibliográfica fue analizar el comportamiento del SIM pediátrico asociado al COVID-19. Se efectuó una búsqueda bibliográfica de artículos incluidos en las bases de datos PubMed y Elsevier, en el periodo 2020-2023. Se identificaron en la búsqueda inicial 53 referencias y luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión el número se redujo a un total de 39 artículos. Uno de los principales puntos de discusión se ha centrado en que los pacientes pediátricos con COVID-19 presentaron menor cantidad de hospitalizaciones en comparación con los adultos. Sin embargo, en los casos que requirieron hospitalización presentaron características similares como enfermedad de Kawasaki y síndrome de dificultad respiratoria aguda, llegando incluso a ingresar a UCI. En particular, es necesario establecer medidas de diagnóstico y terapia en una etapa temprana para identificar precozmente casos de shock que deben ingresarse a UCIP. En definitiva, el manejo multidisciplinario resulta fundamental para su resolución, monitoreo y seguimiento a de esta entidad de la pediatría.

Palabras clave: Covid-19, SARS-CoV-2, enfermedad inflamatoria multisistémica, pediatría.

Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with covid-19: literature review

Abstract

COVID-19 infection in pediatrics manifests with a serious and unusual condition called Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS). In particular, in the syndromic picture caused by COVID-19 in pediatric patients, serious complications are less frequent compared to adult patients. It should be noted that complicated respiratory infections are associated with post-infection MIS with obvious sequelae. In particular, the objective of this bibliographic review was to analyze the behavior of the pediatric SIM associated with COVID-19. A bibliographic search of articles included in the PubMed and Elsevier databases was carried out, in the period 2020-2023. In the initial search, 53 references were identified and after applying the inclusion and exclusion criteria, the number was reduced to a total of 39 articles. One of the main points of discussion has centered on the fact that pediatric patients with COVID-19 had fewer hospitalizations compared to adults. However, in the cases that required hospitalization, they presented similar characteristics such as Kawasaki disease and acute respiratory distress syndrome, even being admitted to the ICU. In particular, it is necessary to establish diagnostic and therapeutic measures at an early stage in order to early identify cases of shock that should be admitted to the PICU. In short, multidisciplinary management is essential for its resolution, monitoring and follow-up of this pediatric entity.

Keywords: Covid-19, SARS-CoV-2, multisystem inflammatory disease, pediatrics.

Introducción

En noviembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China, se evidenció el primer caso de neumonía de origen desconocido. En efecto, la Organización Mundial de la Salud en febrero de 2020 lo identificó como coronavirus 2019 (COVID-19). Poco tiempo después se declaró un estado de pandemia y emergencia mundial debido a la vertiginosa diseminación de la enfermedad que ha provocado complicaciones respiratorias agudas y post infecciosas. En particular, en la población pediátrica se reportó menor frecuencia de complicaciones respiratorias, en comparación con población adulta (1).

Se ha descrito un reducido contagio de la COVID-19 en escuelas y guarderías. De hecho, estos brotes ocurren de forma predominante entre los adultos y adolescentes en los hogares. En efecto, se observó en el año 2020 en estudios realizados en Israel e Inglaterra que luego de la reapertura de centros educativos no se evidencio un incremento de infección por COVID-19 entre los niños que acudieron a estos centros de educación (2).

Estudios epidemiológicos sustentan un mayor contagio entre adultos y jóvenes en comparación con los niños. De hecho, se ha descrito menor transmisión entre pacientes pediátricos en comparación con adultos. Entre los principales síntomas que desarrollan los pacientes pediátricos con COVID-19 destacan: la fatiga, cefalea y alza térmica. En efecto, la infección por coronavirus resalta por los síntomas evidentes, por su complejidad y daños sistémicos. (2)

La respuesta innata y adquirida por la infección respiratoria de COVID-19 en niños, desencadena complicaciones poco frecuentes y secuelas de manera prolongada sobre todo en la post infección. En consecuencia, la presente revisión bibliográfica sustenta el objetivo de analizar el comportamiento del síndrome multisistémico infeccioso en pacientes pediátricos asociados a COVID-19, mediante estudios científicos en relación a patologías por coronavirus en pacientes pediátricos.

Epidemiología del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico

Los casos reportados de COVID-19 en el grupo de niños menores de edad puede asociarse a infecciones asintomática con alta probabilidad de contagio a los padres y familiares. Entre los factores de riesgo destaca el contacto directo con una persona positiva y viajes a zonas endémicas. Generalmente los niños que desarrollan un síndrome multisistémico inflamatorio necesitan hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrico (UCIP) y presentan comorbilidades de base empeorando el pronóstico de la patología. (3)

El primer caso pediátrico con diagnóstico de COVID-19 fue descrito en Wuhan en un niño de 10 años de edad, notificado en enero de 2020. En consecuencia, se efectuaron investigaciones sobre el comportamiento del virus en niños. En efecto, se ha observado que la sintomatología se puede presentar en la mayor parte de casos de forma leve y muy pocos casos evolucionan a casos graves (4).

La proporción de casos pediátricos totales notificados de infección por SARS-CoV-2 en Latinoamérica se considera menor que en adultos. En particular, en Perú el ingreso hospitalario por complicaciones fue de 321 casos entre abril y septiembre del 2020, correspondiendo a pacientes menores de 17 años. De hecho, se confirmó su diagnóstico mediante pruebas de serología PCR. Asimismo, en Estados Unidos el 14% de niños hospitalizados por sintomatología respiratoria menores de 2 años de edad presentaron examen positivo para COVID-19 (5,6).

En el escenario actual se han registrado alrededor de 763,7 millones de casos de COVID-19. En España se registra 0,54 casos por 100.000 habitantes. Además, en América Latina se han reportado 192.103.187 casos confirmados a nivel general desde el inicio de la pandemia (7,8). En Colombia se reportaron en el 2020 unos 522.00 casos positivos de COVID-19. Cabe destacar, que en Brasil destaca como el país con mayor número de afecciones de alrededor 34 millones de casos confirmados. Asimismo, Argentina, con aproximadamente 9,68 millones de infectados. Por su parte México, ha registrado un total de 7,05 millones de casos (9,10).

Con respecto, a Ecuador registra alrededor de 1.059.993 casos confirmados de COVID-19 con un promedio de 2,93 por cada 100.000 habitantes, corresponde una de las tasas más bajas de casos positivos en comparación con la del resto de países. Las muertes se relacionan con la edad, sexo, antecedentes de enfermedades pulmonares, y personas no vacunadas (11,12).

Aspectos clínicos del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico

El síndrome inflamatorio multisistémico vinculado a COVID-19 (SIMS-C) en los pacientes pediátricos, probablemente resulta de una respuesta inmunitaria alterada contra el virus en una trama genética específica. En efecto, se producen expresiones sistémicas características, del que depende el trastorno inmunitario desencadenado. De hecho, se ha descrito la aparición del síndrome a las 3 a 4 semanas posterior a la infección por COVID-19, lo que representa la aparición de complicaciones post infecciosas ocasionados por el virus de COVID 19 y la complicación sistémica (13).

La generación de neutrófilos es incitada por varios microorganismos. Su función radica en encontrar y atrapar al virus principalmente. Pero el grupo de los neutrófilos estimulados por el virus puede desarrollar algunas reacciones inflamatorias y también del sistema inmunológico de tal manera que no se evidencie un control sobre este proceso. De hecho puede responder como un sistema inflamatorio exagerado, muy parecido a la hiperinflamación que se observa en las complicaciones de la COVID-19 (14,15).

Cabe señalar los anticuerpos anti-spike que combaten los tipos de SARS-COV 2. Asimismo, remarcan la inflamación en los macrófagos en los humanos, por lo tanto, el proceso complejo del sistema inmune generados por vincular los anticuerpos anti-spike sustenta que se asocie con la proteína spike, activando la función macrofágica presentado por el SARS-COV2. (16)

En el momento que ocurre la activación de cascada del complemento referente a las inflamaciones, causa daño generalizado de forma directa, aparte del daño endotelial que puede producir, también reúne a todas las células blancas “leucocitos” a través de la formación de las células C3a y5a. En consecuencia, se provoca la liberación local masiva de las citocinas proinflamatorias, también son llamadas al proceso inflamatorio las interleucinas IL1,6,7 e interferón- γ . Los responsables de la respuesta inflamatoria severa a nivel pulmonar son las células citoquinas y quimiocinas que también son parte del proceso inflamatorio endotelial o llamado endotelitis, liberando más células inflamatorias como las citocinas, formando una capa dura de fibrina por el fibrinógeno, también se une agregación plaquetaria por ende micro trombosis que viajan a nivel pulmonar o también hacia otros órganos o vascular de pequeños a grandes vasos, denominada “coagulación intersticial diseminada” o “coagulación intravascular diseminada” (17,18).

Dentro de la presentación clínica, los signos y síntomas sustentan características similares a otros procesos inflamatorios. En efecto, la Enfermedad de Kawasaki se considera una patología de los niños principalmente cuya particularidad es la inflamación de los vasos sanguíneo. De hecho, puede provocar aneurismas y la causa específica que provoca esta alteración aún no se da descrito a detalle (19). También se ha relacionado con el síndrome de choque tóxico por bacterias asociadas como *Streptococo pyogenes* y *Estafilococo aureus*, linfocitosis hemo fagocítica y síndrome de activación macrofágica. Resulta evidente la necesidad de ingreso a (UCIP) para su manejo en algunos casos complicados y de pronóstico reservado (20).

Los síntomas varían según el caso, sin embargo, destacan entre las comunes en los pacientes pediátricos con coronavirus la fatiga, fiebre, cefalea, rinorrea, dolor abdominal, tos, mialgia, odinofagia y disnea. Incluso algunos pacientes han llegado a desarrollar diversos síntomas durante la etapa del post COVID siendo la ansiedad y trastornos del sueño los principales, también se ha evidenciado secuelas respiratorias que incluirán tos y dificultad respiratoria

(21).

En algunos casos de mayor severidad se ha evidenciado el síndrome de dificultad respiratoria aguda, patología cardíaca aguda, infecciones secundarias o superpuestas, convulsiones, oftalmoparesia y trastornos psiquiátricos. Estas patologías empeoran el cuadro sobre todo en pacientes con asma, neumonía y aquellos pacientes que reciben fármacos inmunosupresores de base (22) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Prevalencia y características clínicas de infección por SARS-CoV-2

Autor	Año	País	Población	Prevalencia del SARS-CoV-2 (%)	Características clínicas
Peng Y col (35)	2020	Corea del Sur	2.420	61.3	Problemas cardíacos Afección pulmonar
Carod F (36)	2021	Francia	16.461	100	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Carvalho F y col (37)	2021	Brasil	261.248	10.8	Insuficiencia respiratoria, fiebre, tos, fatiga
León y col (38)	2021	Ecuador	20.937	12.5	Neumonía Problemas cardíacos
Uranga A y col (39)	2022	Rusia	297	50	Afección multiorgánica

La respuesta humoral en las infecciones por SARS-COV2, se sustenta en que los linfocitos T aumentan el reconocimiento de este virus a consecuencia de las células infectadas, sobre todo en las vías respiratorias altas y el órgano diana como es el pulmón. En efecto, se ha descrito en análisis serológicos de los anticuerpos relacionados con el coronavirus que a partir del inicio de la patología los anticuerpos IGM aparecen al noveno día, mientras que los anticuerpos IGG aparecen a partir de la segunda semana de infección. Además, este virus induce la producción de más anticuerpos IGG contra la proteína N, la que puede detectarse en sangre a partir de los 14 días del inicio de la infección. (23,24).

Cabe resaltar, que los primeros casos reportados en China fueron adultos de 20 años de edad en adelante con el 98% de tasa reportados y solo el 2% fueron casos pediátricos y la edad media fue de 7 años de edad de casos positivos. Entre los síntomas más comunes destacan la fiebre, tos y diarrea. En particular, en México la tasa de mortalidad pediátrica por COVID-19 fue del 1.3%, encontrándose asociados a factores de riesgo, presentando un ingreso mayor por neumonía a UCIP (25).

El diagnóstico del SIMS-C se sustenta en los síntomas del niño y en la exclusión de enfermedades similares que se desarrolla de 4 a 6 semanas luego de haber transcurrido la infección aguda. (26). Cabe destacar, que varios niños con SIMS-C son negativos para la infección viral por COVID-19. Sin embargo, se puede detectar una infección previa mediante una prueba de anticuerpos IgG e IgM. Prueba que ayuda a predecir sus complicaciones posteriores, solicitándose así marcadores de coagulación como dímero D y fibrinógeno para analizar la evolución de las complicaciones. (27). Asimismo, se ha descrito resultados de laboratorio alterados como enzimas hepáticas (ALT, AST) y lactato deshidrogenasa láctica, con un descenso de los leucocitos y linfocitos, hipoalbuminemia y valores elevados de PCR (**Tabla 2**). También resultan evidentes los exámenes de imagen como la tomografía axial computarizada con el patrón de vidrio esmerilado (28).

Existen otros estudios que sirven en el diagnóstico de esta patología como son la radiografía de tórax que valora los signos pulmonares, ecocardiograma en que se encontró aneurismas mayores de 4 mm y dilatación de las arterias coronarias, electrocardiogramas donde se demuestran los bloqueos cardíacos de primer, segundo y tercer grado, entre otras alteraciones indicativas de afectación miocárdica. (29,30)

Tabla 2. Pruebas complementarias vinculadas y no vinculadas en el diagnóstico del COVID-19

Pruebas	Vinculadas	No vinculadas
Hemograma	-	Alteración en glóbulos blancos (mayor a 20.000 mm ³), provoca disminución de glóbulos rojos y plaquetas leve (mayor a 50.000).
Marcadores de inflamación	-	Aumento de PCR, Ferritina (mayor a 150 ng/ml), LDH, IL-6.
Coagulación	-	Aumento en niveles de Fibrinógeno, Dímero D, TP y TTP.
Bioquímica	-	Disminución en niveles de albumina y sodio a su vez existe un aumento en los valores de transaminasas y Creatinina.
Marcadores cardiacos	-	Elevación del NTpro-BNP (mayor a 200 nl/g) al igual que las enzimas miocárdicas Troponina-I, CPK-MB.
RT-PCR	Positiva en la mayor parte de casos provocada por una infección aguda o reciente. Se detectan anticuerpos a partir de 10 – 15 días desde la infección.	-

Fuente: Álvarez A, et al. Covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. Latin American Journal of Hypertension. 2021

Con respecto al tratamiento para la neumonía no complicada, puede tratarse de forma ambulatoria en casa bajo supervisión de los padres, con administración de analgésicos como paracetamol o ibuprofeno acorde al peso del niño para su dosificación. En efecto, se requiere su aislamiento de otras personas para evitar el contagio. En casos sintomáticos moderados se indica el tratamiento con inhaladores, terapias básicas respiratorias o broncodilatadores en caso de alergias, rinitis o asma (31).

En casos graves que se requiere hospitalización por la necesidad de soporte respiratorio y tratamiento intravenoso. En particular, la inmunoglobulina intravenosa se recomienda en dosis de inicio de 1.6-2g/kg/día especialmente en casos de enfermedad de Kawasaki. Sin embargo, en una neuropatía motora multifocal las dosis indicadas son de 2g/kg divididos entre 2 a 5 días y dosis de mantenimiento hasta 8 semanas por 5 días de duración como máximo (32).

Los corticoides sistémicos se utilizan en casos leves y moderados. Destacan entre estos medicamentos la metilprednisolona IV de 1-2 mg/kg/día que varía entre 3 a 5 días. En sintomatología grave se administra metilprednisolona IV de 30 mg/kg/día entre 1 a 3 días y se continúa con prednisona mediante vía oral de 1-2 mg/kg/día hasta que la inflamación se normalice (33).

El ácido acetilsalicílico se administra en estos casos como antiplaquetario de 30-50 mg/kg/día cada 6 horas. Al observar mejoría del paciente se disminuye la dosis a 3-5 mg/kg/día en única dosis hasta normalizar los valores de laboratorio. Los fármacos antivirales como el remdesivir presentan un uso limitado en niños debido a los efectos secundarios evidentes, su dosis de carga es de 5 mg/kg en 24 horas y dosis de mantenimiento 2.5 mg/kg en 24 horas (33).

En caso de evidente falla terapéutica con la inmunoglobulina y glucocorticoides, se administran fármacos biológicos como; bloqueadores de IL-1 (anakinra). En particular, este medicamento sustenta excelentes resultados en pacientes pediátricos con neumonía grave e hiperinflamación. En efecto, se administra por vía IV durante 5-14 días. Asimismo, se utiliza el bloqueador de IL-6 (tocilizumab) este medicamento se ha contraindicado en Enfermedad de Kawasaki debido a la formación de aneurismas coronarios, por ende, usualmente no se recomienda. (34)

En definitiva, en diversos casos en pacientes pediátricos se pueden observar manifestaciones relacionadas con SIMS-C. En consecuencia, se requiere conocer las características asociadas al COVID-19 y efectuar un diagnóstico

temprano. Aun se requiere mayor evidencia e investigaciones que puedan aportar al manejo de niños con Covid-19 y la enfermedad de Kawasaki.

Conclusiones

La sintomatología de la COVID-19 en niños es leve o asintomática en comparación a los adultos. En efecto, en la mayoría de los casos, un porcentaje bajo presenta enfermedades graves uno de ellos es el SIMS-C asociado a COVID – 19 en el que destacan síntomas como el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Aunque los niños poseen similar probabilidad de contagiarse que los adultos, presentan menos probabilidades de enfermarse gravemente. De hecho, hasta el 50 % de los niños o adolescentes pueden presentar la COVID-19 de una forma asintomática. En efecto, una vez que se presenta una descompensación en los parámetros inflamatorios y el compromiso hemodinámico, se requiere de ventilación mecánica. En particular, es necesario establecer medidas de apoyo y terapia de inmunomodificación en una etapa temprana para identificar precozmente casos de shock que deben ingresarse a UCIP. El manejo multidisciplinario, colaborativo y coordinado es fundamental para su resolución, monitoreo y seguimiento a largo plazo, de modo que se recabe información fundamental de esta nueva entidad de la pediatría.

Bibliografía

1. Naranjo YA, Farfán Cortés AYAA, García Henao JP, Arango Slingsby C, Saldarriaga Rivera LM. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños con COVID-19: una visión desde la reumatología. *Rev Colomb Reumatol*. 2021;28(4):289-99. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.09.005>
2. Howard-Jones AR, Bowen AC, Danchin M, Koirala A, Sharma K, Yeoh DK, et al. COVID-19 in children: I. Epidemiology, prevention and indirect impacts. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2022;58(1):39–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34643307/>
3. Alshime F, Temsah MH, Al-Nemri AM, Somily AM, Al-Subaie S. COVID-19 infection prevalence in pediatric population: Etiology, clinical presentation, and outcome. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020;13(12):1791–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33127335/>
4. Chatziparasidis G, Kantar A. COVID-19 in Children with Asthma. *Lung* [Internet]. 2021;199(1):7–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00419-9>
5. Paucar CG, Ivo LM. Manifestaciones bucales del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociadas a la COVID-19 [Internet]. Vol. 4, *Revista Cubana de estomatología*. BMJ Publishing Group; 2021 [cited 2023 May 5]. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/est/v58n4/1561-297X-est-58-04-e3837.pdf>
6. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int* [Internet]. 2021;41(1):19–32. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>
7. Cosín-Sales J, Ortiz Cortés C, Barrios V, Gámez JM. Impact of COVID-19 pandemic on the sanitary assistance of atrial fibrillation in Spain. *REC CardioClinics* [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 19]; Available from: <https://doi.org/10.1016/J.RCCL.2023.03.005>
8. Statista. Número acumulado de casos de coronavirus en el mundo desde el 22 de enero de 2020 hasta el 3 de mayo de 2023 [Internet]. [cited 2023 May 5]. Available from: <https://es.statista.com/estadisticas/1104227/numero-acumulado-de-casos-de-coronavirus-covid-19-en-el-mundo-enero-marzo/>
9. Giraldo-Alzate C, Tamayo-Múnera C, López-Barón E, Caicedo-Baez MC, Piñeres-Olave BE. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. Revisión narrativa de la literatura a propósito de un caso. *Acta Colomb Cuid Intensivo* [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.11.002>
10. PAHO. Cumulative confirmed and probable COVID-19 cases reported [Internet]. [cited 2023 May 5]. Available from: <https://ais.paho.org/phis/viz/COVID19Table.asp>
11. Satué Gracia EM, Vila Córcoles Á. COVID-19 prognostic indicators in Primary Care. *Aten Primaria* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Apr 19];54(7). Available from: <https://doi.org/10.1016/J.APRIM.2022.102308>
12. Expansion.com. Ecuador - COVID-19 - Crisis del coronavirus [Internet]. [cited 2023 May 5]. Available from: <https://datosmacro.expansion.com/otros/coronavirus/ecuador>
13. Rodríguez Kibrik J, Cazalas ME, Petrillo ML, Guiñazú GG, Moros C, Choe HJ, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico en pediatría: importancia de la evaluación inicial de los parámetros de laboratorio. *Rev Argent Cardiol* [Internet]. 2023 Feb 23 [cited 2023 May 5];91(1):49–54. Available from: <https://rac.sac.org.ar/index.php/rac/article/view/43>
14. Zamora M, Zamora V, Rodríguez M, Alatorre E, Nuñez J. Síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica asociado a COVID-19 en población pediátrica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 5];2:224–8. Available from: <https://biblat.unam.mx/hevila/RevistaMedicadelInstitutoMexicanodelSeguroSocial/2020/vol58/Supl%202/10.pdf>

15. Tzoulis P. Prevalence, prognostic value, pathophysiology, and management of hyponatraemia in children and adolescents with covid-19. *Acta Biomedica* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 5];92(5). Available from: <https://doi.org/10.23750/abm.v92i5.12330>
16. Montaña-Luna VE, Miranda-Novales MG. Update on clinical management of COVID -19 in pediatric patients: After a year of pandemic. *Revista Mexicana de Pediatría* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 May 5];88(1):31–45. Available from: <https://doi.org/10.35366/99417>
17. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020 [cited 2023 May 5]. p. 1033–4. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
18. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet* [Internet]. 2020 Mar 7 [cited 2023 May 5];395(10226):809–15. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
19. Christian Renzo Aquino-Canchari, Luis Máximo Villanueva-Zúñiga. Síndrome de Kawasaki en población pediátrica durante la pandemia por la COVID-19: realidad o mito. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 5];1196. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v92s1/1561-3119-ped-92-s1-e1169.pdf>
20. Patricia Márquez-Aguirre M, Gutiérrez-Hernández A, Lizárraga-López SL, Mireya Muñoz-Ramírez C, Ventura-Gómez ST, María P, et al. Clinical spectrum of COVID-19 in the pediatric patient. *Acta Pediátrica Mexicana* [Internet]. 2020;64–71. Available from: www.actapediatrica.org.mx
21. Pellegrino R, Chiappini E, Licari A, Galli L, Marseglia GL. Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review [Internet]. Vol. 181, *European Journal of Pediatrics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022 [cited 2023 May 5]. p. 3995–4009. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04600-x>
22. Calvo C, Tagarro A, Méndez Echevarría A, Fernández Colomer B, Albañil Ballesteros MR, Bassat Q, et al. COVID-19 pandemic. What have we learned? *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 May 5];95(5):382.e1-382.e8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.09.006>
23. Soto GP. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). *Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune Genetic and Molecular Basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) Mechanisms of Pathogenesis and Immune* [Internet]. Vol. 14, *Int. J. Odontostomat*. 2020 [cited 2023 May 5]. Available from: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331
24. Lin J, Harahsheh AS, Raghuvver G, Jain S, Choueiter NF, Garrido-Garcia LM, et al. Emerging Insights Into the Pathophysiology of Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in Children. *Canadian Journal of Cardiology* [Internet]. 2023 Jan [cited 2023 May 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9824951/>
25. Wong-Chew RM, Noyola DE, Villa AR. Clinical characteristics and mortality risk factors in patients aged less than 18 years with COVID-19 in Mexico and Mexico City. *An Pediatr (Engl Ed)* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 May 5];97(2):119–28. Available from: <https://www.analesdepediatría.org/es-caracteristicas-clinicas-factores-riesgo-mortalidad-articulo-S1695403321002691>
26. Fernández G, Acosta J. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en pacientes pediátricos. *Sapienza: International Journal of Interdisciplinary Studies* [Internet]. 2022 Apr 30 [cited 2023 May 5];3(2):38–56. Available from: <https://journals.sapienzaeditorial.com/index.php/SIJIS/article/view/306>
27. Álvarez APL, Urdiales ACS, Vélez IPC, Melan BP, Carreño MAA, Fajardo IG. Covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *Revista Latinoamericana de Hipertensión* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 5];15(2):168–72. Available from: <https://zenodo.org/record/5514078#.ZFaBpHbMLIU>
28. Andrés Y, Arango N, Yamit A, Ariff A, Cortés F, Pablo J, et al. Multisystemic inflammatory syndrome in children with COVID-19: A rheumatology perspective. *Revista Colombiana de Reumatología* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
29. Gottlieb M, Bridwell R, Ravera J, Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 [Internet]. Vol. 49, *American Journal of Emergency Medicine*. W.B. Saunders; 2021 [cited 2023 May 5]. p. 148–52. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8185530/>
30. Ulloa-Gutiérrez R, Ivankovich-Escoto G, Yamazaki-Nakashimada MA. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes: un llamado al diagnóstico. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2020;37(3):199–201. Available from: <https://doi.org/10.4067/s0716-10182020000300199>
31. Parisi GF, Indolfi C, Decimo F, Leonardi S, Miraglia del Giudice M. Neumonía por COVID-19 en niños: De su etiología a su manejo. *Kompass Neumología* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 5];3(2):46–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8089434/>
32. AEMPS, EMA. Inmunoglobulina humana inespecífica intravenosa (IGIV). *Asociacion Española de Pediatría* [Internet]. 2020 [cited 2023 May 5]; Available from: <https://www.aeped.es/comitemedicamentos/pediamecum/inmunoglobulina-humana-inespecifica-intravenosa-igiv>

33. García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralt-García G, Gómez-Cortés B, Tagarro A et al. Diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *Rev Latin Infect Pediatr*. 2021; 34 (1): 6-16. <https://dx.doi.org/10.35366/99821>
34. [aep.sim-peds.v1.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/aep.sim-peds.v1.pdf) [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/aep.sim-peds.v1.pdf>
35. Peng YD, Meng K, Guan HQ, Leng L, Zhu RR, Wang BY, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* [Internet]. 2020 Jun 24 [cited 2023 May 3];48(6):450–5. Available from: <https://rs.yiigle.com/CN112148202006/1202885.htm>
36. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 May 5];72(11):384–96. Available from: <https://neurologia.com/articulo/2021230>
37. Neto FJ de C, Loiola BM, Rodrigues VES, Sousa LRM, Negreiros AL. Outcomes and Clinical Characteristics of People with Obesity and Covid-19: Integrative Review. *Enfermeria Global* [Internet]. 2021 [cited 2023 May 5];20(3):569–80. Available from: <https://revistas.um.es/eglobal/article/view/461101>
38. Leon JR, Vaca L. El Covid-19 en El Ecuador, una mirada desde el enfoque de la gestión de Riesgos. *Geopauta* [Internet]. 2021 Mar 31 [cited 2023 May 5];5(1):26–37. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=574365255002>
39. Uranga A, Villanueva A, Lafuente I, González N, Legarreta MJ, Aguirre U, et al. Risk factors for clinical deterioration in patients admitted for COVID-19: A case-control study. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 May 5];222(1):22–30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8141782/>