

COVID-19 en la niñez y adolescencia

DOI 10.5377/alerta.v4i1.9780

José Eduardo Oliva Marín¹

1. Departamento de Gobernanza y Gestión del Conocimiento, Instituto Nacional de Salud, San Salvador, El Salvador.

*Correspondencia

✉ joseduardoliva67@gmail.com

1.  0000-0002-6005-0558



ACCESO ABIERTO

COVID-19 in childhood and adolescence

Citación recomendada:

Oliva Marín JE. COVID-19 en la niñez y adolescencia. Alerta. 2021;4 (1):49-61. DOI 10.5377/alerta.v4i1.9780

Contribución de autoría:

JEOM: elaboración del manuscrito y rendición de cuentas del mismo.

Recibido:

3 de septiembre de 2020

Aceptado:

5 de enero de 2021

Publicado:

22 de enero 2021

Conflicto de intereses:

El autor declara no tener conflictos de interés con ninguna organización.

Resumen

El compromiso en los niños y adolescentes se ha hecho más evidente a medida que la epidemia de COVID-19 progresó a pandemia. A casi un año de haberse iniciado, los niños comprenden del 1 % al 6 % de los casos. La mayoría de casos en pediatría son leves y el sexo masculino se ve más afectado que el femenino. Los niños de menor edad, como los lactantes y preescolares, son proclives a desarrollar cuadros clínicos más graves. La gama de manifestaciones clínicas en los pacientes pediátricos es tan diversa como en los adultos, y ha llevado ya a varios niños y adolescentes a la muerte, usualmente asociada a comorbilidades, coinfecciones o a una extensa respuesta inflamatoria sistémica. En lo que respecta a la distribución temporal, hay una tendencia de rápido aumento de los casos durante las primeras etapas de la epidemia en cada país, seguida de una gradual y constante disminución. En abril de 2020 se identificó un nuevo síndrome en niños y adolescentes de 2 a 15 años asociado a COVID-19. Si bien el síndrome es muy raro, puede ser peligroso. La afección se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico en niños o síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.

Palabras clave

Infecciones por coronavirus, niño, adolescente, inflamación.

Summary

The involvement of children and adolescents has become more evident as the COVID-19 epidemic progressed into a pandemic; and today, almost one year after it started, children comprise 1 % to 6 % of cases. Most cases in pediatrics are mild, and males are infected more than females. Younger children such as infants and preschoolers are prone to develop severe cases. The range of clinical manifestations in pediatric patients is as diverse as in adults, and has already led several children and adolescents to death, usually associated with comorbidities, co infections, or an extensive systemic inflammatory response. In terms of temporal distribution, there is a trend of rapidly increasing cases during the early stages of the epidemic in each country, followed by a gradual and steady decline. In April 2020, a new syndrome was identified in children and adolescents aged 2 to 15 associated with COVID-19. While the syndrome is very rare, it can be dangerous. The condition has been named multisystem inflammatory syndrome in children or pediatric multisystem inflammatory syndrome.

Keywords

Coronavirus infections, child, adolescent, inflammation.

Durante enero de 2020 el brote de neumonía por SARS-CoV-2 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, pareció obviar a los niños y a los adolescentes. En la primera caracterización epidemiológica de COVID-19, publicada el 17 febrero de 2020 por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de China (CDC/China, por

sus siglas en inglés)¹, se incluyeron 44 672 casos corroborados por RT-PCR hasta el 11 de febrero de 2020. Se reportaron 416 casos (0,9 %) entre las edades de 0 a 9 años, ninguna muerte y 549 casos (1,2 %) entre las edades de 10 a 19 años, incluyendo la muerte de un adolescente (tasa de letalidad del 0,002 %).

Sin embargo, esta impresión inicial se modificó a medida el brote progresó a nivel global; hoy, a casi un año, los niños comprenden del 1 % al 6 % de todos los casos positivos²⁻⁴. Sin embargo, se desconoce el número real de casos, ya que hay infecciones asintomáticas. Los pacientes menores de 1 año pueden ser asintomáticos hasta en el 15 % de los casos^{2,5}. Los pacientes pediátricos rara vez se someten a pruebas diagnósticas para COVID-19, ya que frecuentemente son asintomáticos o levemente sintomáticos. Además, los niños que se infectan con SARS-CoV-2 tienen más compromiso del tracto respiratorio superior que del tracto respiratorio inferior⁵. Sin embargo, aun siendo asintomáticos o levemente sintomáticos, los pacientes excretan al virus de manera prolongada en sus secreciones respiratorias y heces^{6,7}, teniendo implicaciones notables en la difusión del virus en la comunidad, específicamente en guarderías, escuelas y en sus hogares^{8,9}.

En la presente revisión narrativa sobre COVID-19 en niños y adolescentes, a diciembre de 2020, se describen los siguientes aspectos: epidemiología, sistema de clasificación de gravedad, manifestaciones clínicas, alteraciones de laboratorio y hallazgos de imagen. En lo referente al tratamiento, al presente aún existe carencia de experiencia terapéutica específica en pediatría. Se describe, además, el síndrome inflamatorio multisistémico en niños, también conocido como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a SARS-CoV-2.

Descripción de la temática

Epidemiología

Dong *et al.*⁵, el 8 de abril de 2020, registraron una serie de casos a nivel nacional de 2135 pacientes pediátricos con COVID-19, reportados al CDC/China del 16 de enero al 8 de febrero de 2020.

Hubo 728 (34,1 %) casos confirmados por laboratorio y 1407 (65,9 %) casos sospechosos. El rango de edad fue de 2 a 13 años y 1208 (56,6 %) de los pacientes eran del sexo masculino. En lo que respecta a la distribución temporal, hubo una tendencia de rápido aumento de los casos durante la primera etapa de la epidemia, seguida de una gradual y constante disminución.

Con respecto a la gravedad (incluyendo casos confirmados y casos sospechosos) 94 (4,4 %), 1088 (51 %) y 826 (38,7 %) casos fueron diagnosticados como asintomáticos, leves o moderados, respectivamente; totalizando el 94,1 % de todos los casos no graves. Aunque las manifestaciones clínicas

de COVID-19 en niños fueron menos graves que las de los adultos, los niños más pequeños, especialmente los lactantes y los preescolares, fueron más proclives a presentar manifestaciones graves (neumonía y cianosis central) o críticas Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) que requirieron ventilación mecánica. Las proporciones de casos graves y críticos fueron 10,6 %, 7,3 %, 4,2 %, 4,1 % y 3,0 %, para los grupos de edad < 1 de un año, 1 a 5 años, 6 a 10 años, 11 a 15 años y > 16 años, respectivamente. Un adolescente de 14 años de la provincia de Hubei murió el 7 de febrero de 2020, muerte incluida en la caracterización epidemiológica del CDC/China¹.

Los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades de Atlanta (CDC, por sus siglas en inglés) publicaron en su *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR, por sus siglas en inglés), el 10 de abril 2020¹⁰, datos de 149 760 casos de COVID-19 confirmados por laboratorio en los Estados Unidos, desde el 12 de febrero al 2 de abril de 2020. De esos, 2572 (1,7 %) fueron niños o adolescentes <18 años de edad. El sexo se documentó en solo 2490; de estos, 1408 (56,5 %) fueron del sexo masculino. De los 2572, el 5,7 % fue ingresado a servicios de pediatría y un 0,58 % a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Se informaron tres muertes entre los casos pediátricos.

La mediana de edad fue de 11 años (rango de 0-17 años). Casi un tercio de los casos pediátricos reportados (813; 32 %) ocurrió en adolescentes de 15 a 17 años, seguidos de aquellos casos en niños o adolescentes de 10 a 14 años (682; 27 %). Entre los menores de 10 años, 388 (15 %) ocurrieron en niños de 5 a 9 años; 291 (11 %) en niños de 1 a 4 años y 398 (15,5 %) en niños menores de 1 año. Los menores de 1 año representaron el porcentaje más alto de hospitalizaciones (15 %) por COVID-19. El porcentaje de pacientes hospitalizados con edades entre 1 y 17 años, fue menor, entre el 4,1 % y el 14 %).

Entre los 184 casos de niños < 18 años con información de exposición conocida, 16 (9 %) se asociaron a un viaje y 168 (91 %) tuvieron exposición a un paciente COVID-19 en el hogar o en la comunidad.

Entre los 345 casos pediátricos que contaban con documentación sobre condiciones subyacentes, incluidos los seis pacientes ingresados en UCIP, 80 (23 %) tenían al menos una condición subyacente. Las más comunes fueron: enfermedad pulmonar crónica (incluido el asma), enfermedad cardiovascular e inmunosupresión.

Parri *et al.*¹¹, el 1 de mayo de 2020, publicaron los resultados de un estudio de infección por coronavirus en los departa-

mentos de emergencias pediátricas de Italia (CONFIDENCE, por sus siglas en inglés). El estudio consistió de una cohorte de 100 niños < 18 años de edad con COVID-19, confirmado por RT-PCR, evaluados entre el 3 y el 27 de marzo de 2020, en 17 departamentos de emergencias pediátricas de Italia. El 21 % de los pacientes fueron asintomáticos, 58 % presentaron enfermedad leve, 19 % enfermedad moderada, 1 % enfermedad grave y 1% estado crítico. La mayoría de los lactantes presentó enfermedad leve, lo cual contrasta con lo encontrado por Dong *et al.*⁵ y los CDC¹⁰, quienes describieron que los lactantes < 1 año fueron los que presentaron casos de mayor gravedad. Evoluciones graves o críticas se diagnosticaron sobre todo en pacientes con comorbilidades. No se reportaron muertes.

Sistema de clasificación de gravedad para COVID-19 en pediatría

Los pacientes menores de 18 años pueden ser evaluados de acuerdo a las pautas de puntuación para pacientes pediátricos que adolecen de la COVID-19, emitidas por la Sociedad de Pediatría de la Asociación Médica China^{5,12}. Definieron la gravedad de COVID-19 con base en las características clínicas, pruebas de laboratorio y de imagen. Los criterios de diagnóstico son los siguientes: **1. Infección asintomática:** ningún síntoma o signo clínico y las imágenes de tórax normales, RT-PCR o serología positivos. **2. Caso leve:** sintomatología de infección aguda del tracto respiratorio superior, incluyendo: fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, secreción nasal y estornudos. El examen físico revela faringitis y ausencia de sonidos anormales en los pulmones. Algunos niños pueden no tener fiebre o tener solo síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal y/o diarrea. **3. Caso moderado:** Paciente con neumonía, fiebre frecuente y tos (principalmente tos seca al principio, seguida de tos con flema); algunos pueden presentar sibilancias, pero no hipoxemia o dificultad para respirar; en los pulmones se pueden escuchar estertores secos y/o húmedos. Algunos casos no tienen síntomas ni signos clínicos, pero la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax revela lesiones pulmonares, las cuales son subclínicas. **4. Caso grave:** Fiebre, sintomatología respiratoria temprana, como tos; pueden ser acompañados de sintomatología gastrointestinal como diarrea. A menudo se complican en aproximadamente una semana, desarrollando disnea con cianosis central. La saturación de oxígeno es < 92 %, acompañándose de otras manifestaciones

de hipoxia. **5. Caso crítico:** Los niños pueden progresar rápidamente a SDRA o falla respiratoria y pueden también presentar choque, encefalopatía, lesión miocárdica o insuficiencia cardíaca, coagulopatía e insuficiencia renal aguda. La disfunción orgánica puede ser mortal.

Buonsenso *et al.*¹³ propusieron el 15 de mayo de 2020 que la definición de enfermedad moderada debía cambiarse a un diagnóstico exclusivamente clínico. En la definición de enfermedad moderada, se detalla que «algunos casos no tienen síntomas ni signos clínicos, pero la TAC de tórax revela lesiones pulmonares, que son subclínicas». Especifican que este criterio debe eliminarse, ya que estos niños asintomáticos o paucisintomáticos no deberían someterse a una TAC, sino ser clasificados directamente como casos leves.

Manifestaciones clínicas

Hoang *et al.*¹⁴, en una revisión sistemática publicada en junio de 2020, identificaron las manifestaciones clínicas más frecuentes reportadas en 131 estudios, llevados a cabo en 26 países, comprendiendo 7780 pacientes pediátricos. La fiebre y la tos fueron los dos signos más predominantes, presentándose en el 59,1 % y el 55,9 % de los niños, respectivamente. Se observó que alrededor del 19,3 % de los niños eran asintomáticos, efectuándoles RT-PCR debido a antecedentes de contacto cercano. Luego, en orden descendente, la sintomatología más frecuentemente encontrada fue: rinorrea y congestión nasal (20 %), mialgia y fatiga (18,7 %), odinofagia (18,2 %), disnea o dificultad respiratoria (11,7 %), dolor abdominal y diarrea (6,5 %), náuseas y vómitos (5,4 %), cefalea y mareos (4,3 %), faringitis (3,3 %), falta de apetito (1,7 %) y exantema (0,25 %).

Hallazgos de laboratorio

Aunque en general el recuento total de leucocitos varía entre pacientes, la linfopenia, acompañada de trombocitopenia leve, se encuentran entre los hallazgos anormales más comunes en los pacientes pediátricos con COVID-19. Se ha reportado neutrofilia en algunos pacientes, así como prolongación en el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina activada. El dímero D elevado refleja la aparición de coagulopatía y es un importante indicador de progresión de la enfermedad. Además, los marcadores inflamatorios se presentan elevados en las fases agudas del proceso infeccioso: velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR) y la

procalcitonina. Cabe mencionar que si bien el valor diagnóstico de la PCR es superior al de la procalcitonina, esta última puede potencialmente ser de mayor valor que la primera, para predecir progresión de la enfermedad¹⁵.

Imagenología

Katal *et al.*¹⁶, en una revisión sistemática publicada en julio de 2020, identificaron los hallazgos de imagen más frecuentes reportados en pacientes COVID-19 pediátricos. La revisión analizó 39 estudios incluyendo un total de 850 pacientes. Las opacidades en vidrio esmerilado y las consolidaciones fueron las anomalías más frecuentemente encontradas en la TAC de tórax (61,5 %). Otros hallazgos descritos fueron: el signo del halo (área circular de opacidad en vidrio esmerilado localizada alrededor de nódulos pulmonares)¹⁷, opacidades intersticiales, engrosamiento de las paredes bronquiales y el patrón en adoquín desordenado (patrón reticular superpuesto sobre un fondo de opacidad en vidrio esmerilado, dando un aspecto de figuras poliédricas que asemejan a los adoquines o empedrados de los pavimentos)¹⁸. Aproximadamente el 55 % de los pacientes presentaron hallazgos pulmonares unilaterales. La mayoría de estudios reportó que las lesiones se distribuían de forma periférica y en los lóbulos pulmonares inferiores. El 26,5 % de los pacientes presentó una TAC de tórax normal.

Tratamiento

Actualmente, remdesivir es el único fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados. Está aprobado para adolescentes con COVID-19 ≥ 12 años y con peso ≥ 40 kg. Remdesivir también está disponible para pacientes más pequeños (que pesen < 40 kg pero más de $> 3,5$ kg), a través de una autorización de uso de emergencia, también emitida por la FDA. No hay datos suficientes para recomendar el uso de otros medicamentos, antivirales o inmunomoduladores, como terapéuticos específicos contra COVID-19 en pacientes pediátricos. Las consideraciones generales como las condiciones subyacentes, la gravedad de la enfermedad y el potencial de toxicidad o de interacciones farmacológicas, deben orientar las decisiones terapéuticas caso por caso¹⁹.

En la Tabla 1 se resumen de características clínicas, exámenes de laboratorio, hallazgos de imagenología y tratamientos, utilizados

en niños y adolescentes con COVID-19 confirmado por RT-PCR, en diversos reportes de casos o series de casos alrededor del mundo.

COVID-19 en unidad de cuidados intensivos pediátricos

Shekerdemian *et al.*³⁴, el 11 de mayo de 2020, reportaron un estudio transversal llevado a cabo entre el 14 de marzo y el 3 de abril de 2020, de 48 niños que ingresaron a 14 UCIP en los Estados Unidos. De los 48 niños con COVID-19 admitidos en las UCIP participantes, 21 tenían < 10 años, 27 tenían > 10 años, 25 (52 %) eran varones y los rangos de edad oscilaron entre los 4 y 16 años. Cuarenta pacientes (83 %) tenían comorbilidades preexistentes significativas (enfermedad cardíaca, retraso del desarrollo, diabetes, compromiso inmunitario, neoplasia maligna, obesidad, estado postrasplante o traqueotomía). Hubo un paciente asintomático (2 %), 35 (73 %) presentaron sintomatología respiratoria, uno (2 %) sintomatología gastrointestinal, dos (4 %) sintomatología neurológica, dos (4 %) sintomatología circulatoria, 7 (15 %) otras sintomatologías y 18 (38 %) requirieron ventilación invasiva. Once pacientes (23 %) tuvieron falla de dos o más sistemas de órganos. Se requirió oxigenación por membrana extracorpórea para un paciente (2 %). Al finalizar el período de seguimiento, dos pacientes (4 %) habían muerto y quince (31 %) seguían hospitalizados, tres todavía necesitaban asistencia respiratoria y uno recibía oxigenación por membrana extracorpórea. El promedio de estancia en UCIP y la duración de la estancia hospitalaria fueron de 5 (3-9) días y 7 (4-13) días, respectivamente.

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños

Riphagen *et al.*³⁵, durante abril de 2020 en Londres, Inglaterra, reportaron a un grupo de ocho niños con choque hiperinflamatorio, mostrando características similares a la enfermedad atípica de Kawasaki, al síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki (KDSS, por sus siglas en inglés)³⁶ o al síndrome de choque tóxico. Seis de ellos resultaron negativos a SARS-CoV-2 por RT-PCR. En los dos pacientes que resultaron positivos, los electrocardiogramas basales fueron inespecíficos; sin embargo, un hallazgo ecocardiográfico en común fue el de vasos coronarios refringentes, frecuentemente observado en la enfermedad de Kawasaki. Uno de los dos pacientes positivos presentó arritmias con choque refractario, requirió soporte vital extracorpóreo y murió eventualmente de un

Tabla 1. Resumen de características clínicas, de laboratorio e imagenología, así como de tratamiento, presentadas por niños y adolescentes con COVID-19 confirmado por RT-PCR

Fuente	Publicación	País	#Ptes.	< 10 años	10-19 años	Rango	Sexo	Sintomatología/ tratamiento	Laboratorio	Imagenología
Shen <i>et al.</i> ²⁰	5/2/20	China	28	ND	ND	1 mes a 17 años	ND	Fiebre, fatiga, tos seca, congestión nasal, rinitis; rara vez náuseas, vómitos y diarrea. No existen datos sobre el tratamiento.	PCR elevada	Rayos X de tórax: opacidad en vidrio esmerilado o neumonía.
Chan <i>et al.</i> ²¹	15/2/20	China	1	0	1	10 años	1 M	Asintomático, sin embargo con lesiones pulmonares en los rayos X de tórax. No recibió tratamiento.	Fosfatasa alcalina elevada	Rayos X de tórax: opacidades pulmonares en vidrio esmerilado.
Feng <i>et al.</i> ²²	16/2/20	China	15	ND	ND	4-14 años	5 M 10 F	Cinco de los pacientes presentaron solo fiebre, los 10 restantes fueron asintomáticos. Tuvieron cinco días de tratamiento, sin especificar qué tipo de medicamentos recibieron.	Leucopenia	TAC de tórax: opacidades nodulares pequeñas y opacidades irregulares, ambas en vidrio esmerilado.
Xia <i>et al.</i> ²³	5/3/20	China	20	19	1	0 a 14 años	13 M 7 F	Fiebre, tos, diarrea, secreción nasal, dolor de garganta, vómitos, taquipnea y fatiga. Poco frecuentes: estertores húmedos, signos de retracción costal y cianosis. Ocho pacientes presentaron coinfección con otros patógenos (incluidos los virus de influenza A y B, micoplasma, virus sincitial respiratorio y citomegalovirus. Recibieron tratamiento, sin especificar que medicamentos.	Linfopenia; alanina aminotransferasa, CK-MB, PCR y procalcitoninas, elevadas.	TAC de tórax: se observó consolidación con el signo del halo circundante, se observaron opacidades en vidrio esmerilado.
Qiu <i>et al.</i> ²⁴	25/3/20	China	36	ND	ND	1 a 16 años	23 M 13 F	Diez pacientes fueron asintomáticos. El resto presentaron: fiebre, tos seca o ambas, así como otros síntomas menos frecuentes: dolor de garganta, faringitis, disnea o taquipnea y vómitos o diarrea. Todos los niños recibieron interferón-alfa por aerosolización dos veces al día, 14 (39 %) recibieron lopinavir-ritonavir en jarabe dos veces al día y seis (17 %), requirieron oxígeno.	Linfopenia, leucopenia; CK-MB, procalcitonina y dímero-D, elevados.	TAC de tórax: neumonía reportada en 19 pacientes como opacidades pulmonares en vidrio esmerilado.
Liu <i>et al.</i> ²⁵	2/4/20	China	6	6	0	1 a 7 años	2 M 4 F	Fiebre y tos fue lo más frecuente; de manera esporádica: amígdalas inflamadas, faringitis, vómitos, sibilancias, taquipnea, rinitis, escalofríos. Un niño fue ingresado en la UCIP y recibió IGIV. Todos los pacientes fueron tratados empíricamente con antivirales, antibióticos y terapias de apoyo.	Anemia, linfopenia, leucopenia, neutropenia; dímero-D, aspartato aminotransferasa y PCR, elevados.	TAC de tórax: opacidades irregulares en vidrio esmerilado.

Fuente	Publicación	País	#Ptes.	< 10 años	10-19 años	Rango	Sexo	Sintomatología/ tratamiento	Laboratorio	Imagenología
Lu <i>et al.</i> ²⁶	23/4/20	China	171	129	42	1 día a 15 años	104 M 67 F	Fueron asintomáticos 27 pacientes. El resto presentó: fiebre, tos y eritema faríngeo. Otras manifestaciones menos frecuentes fueron: diarrea, fatiga, rinorrea, vómitos y congestión nasal. Tres pacientes se ingresaron en la UCIP con ventilación mecánica. Los tres tenían comorbilidades (hidronefrosis, leucemia e invaginación intestinal). El niño con invaginación intestinal desarrolló falla multiorgánica y falleció. No existen datos sobre el tratamiento recibido por ninguno de los pacientes.	Linfopenia	TAC de tórax: opacidad en vidrio esmerilado bilateral.
Nathan <i>et al.</i> ²⁷	27/4/20	Francia	5	5	0	< 3 meses	5 M	Los cinco pacientes presentaron: fiebre aislada e irritabilidad, rinorrea, tos y piel moteada. Cuatro de los niños mostraron sintomatología neurológica al ingreso como: hipotonía axial o somnolencia o ambas; además, cuatro de ellos presentaron gemidos. Los pacientes recibieron solo acetaminofén.	Líquido cefalorraquídeo normal.	Rayos X de tórax: normales, excepto hiperaereación leve en un paciente.
Parri <i>et al.</i> ¹¹	1/5/20	Italia	100	76	24	0 a 17.5 años	57 M 43 F	Fueron asintomáticos el 21 %, y sintomáticos el 79 %, quienes presentaron: fiebre, tos, dificultad para respirar, ausencia de apetito o dificultad para alimentarse, esté último sobre todo en los lactantes. Otros presentaron: náuseas, vómitos, fatiga, diarrea, deshidratación, dolor abdominal, cefalea, odinofagia, exantema, cianosis, apnea. Recibieron asistencia respiratoria nueve pacientes, seis de ellos tenían condiciones coexistentes. No hay datos sobre el tratamiento recibido por ninguno de los pacientes.	Linfopenia	Rayos X de tórax: anomalías intersticiales, derrames pleurales, opacidades irregulares o en vidrio esmerilado. USG de tórax: síndrome intersticial sonográfico.
Patel <i>et al.</i> ²⁸	1/5/20	USA	1	0	1	12	1 F	Fiebre, tos no productiva, dos días de vómitos no sanguinolentos, disnea, disminución de los sonidos respiratorios de forma difusa, petequias y hematuria. Desarrolló SDRA y por ello se ingresó a UCIP. Se manejó con óxido nítrico inhalado y ventilación mecánica. Después de administrar azitromicina e hidroxiquina sin mejoría, recibió tocilizumab y remdesivir.	Trombocitopenia grave; PCR, procalcitonina y ferritina, elevadas.	Rayos X de tórax: opacidades bilaterales difusas y derrame pleural pequeño.

Fuente	Publicación	País	#Ptes.	< 10 años	10-19 años	Rango	Sexo	Sintomatología/ tratamiento	Laboratorio	Imagenología
Trogen <i>et al.</i> ²⁹	4/6/20	USA	1	0	1	17 años	1 M	<p>Varón obeso de 17 años, se presentó a la emergencia con historia de siete días de fiebre, dolor de cuello y síntomas gastrointestinales (nauseas, dolor abdominal, diarrea).</p> <p>Ingresó en la UCIP por presentar choque séptico no refractario a tratamiento con líquidos. Ameritó oxígeno suplementario y recibió hidroxicloroquina 400 mg BID el día uno, seguido de un plan de 200 mg BID a completar cinco días más; sin embargo, fue interrumpido el día tres por mostrar en el EKG un intervalo QT prolongado. Además, recibió anticoagulación con enoxaparina. Al ser dado de alta completó dos semanas más de apixaban.</p>	<p>PCR, ferritina, troponina I, dímero-D y creatinina, elevados.</p> <p>Coagulopatía leve.</p>	<p>Rayos X de tórax: opacidades en vidrio esmerilado en los lóbulos inferiores.</p> <p>La ecocardiografía y la resonancia magnética cardíaca confirmaron miocarditis aguda.</p>
Torres <i>et al.</i> ³⁰	28/8/20	Chile	27	ND	ND	0-14 años	14 M 13 F	<p>Fiebre, dolor abdominal, diarrea, vómitos, erupción cutánea, inyección conjuntival y tos.</p> <p>Más de la mitad de los niños (59 %) requirieron admisión a UCIP, diagnosticándoles MIS-C. Se prescribieron antimicrobianos en el 73 % de los pacientes tratados en un servicio hospitalario y en el 100 % de los pacientes tratados en UCIP. Se cumplió anticoagulación en 18 pacientes, 16 recibieron un régimen de profilaxis y dos recibieron dosis de tratamiento.</p> <p>Tratamiento antiinflamatorio específico: 24 pacientes recibieron IGIV y/o corticosteroides sistémicos; de estos, doce niños recibieron ambos (IGIV + corticosteroides), siete solo IGIV y cinco solo corticosteroides. De los 17 pacientes que recibieron corticosteroides, 15 fueron tratados con metilprednisolona, uno con dexametasona y uno con hidrocortisona. Además, se sospechó un síndrome de tormenta de citocinas en dos pacientes, por lo que se les administró tocilizumab.</p>	<p>Al ingreso, los parámetros de laboratorio fueron compatibles con inflamación aguda en la mayoría de los niños, con aumento del dímero D y la PCR; además de linfopenia, anemia y plaquetopenia.</p>	<p>Rayos X de tórax y TAC de tórax: no se encontraron datos contribuyentes.</p> <p>Ecocardiografía: se detectó en 12 pacientes disfunción miocárdica y/o refringencia de las arterias coronarias y/o derrame pericárdico.</p>

Fuente	Publicación	País	#Ptes.	< 10 años	10-19 años	Rango	Sexo	Sintomatología/ tratamiento	Laboratorio	Imagenología
Mahajan <i>et al.</i> ³¹	8/9/20	USA	1	1	0	8 años	1M	<p>Dolor abdominal periumbilical leve y dos días de fiebre sin respuesta a los antipiréticos. Leve dolor a la palpación abdominal en el área periumbilical, sin signos peritoneales. El paciente fue dado de alta con diagnóstico de gastritis leve, gastroenteritis temprana y estreñimiento.</p> <p>Regresó al día siguiente debido a fiebre alta persistente, dolor abdominal continuo y disminución del apetito. Estaba febril y taquicárdico y al examen físico se le detectó nuevamente dolor periumbilical leve. A la mañana siguiente, aproximadamente 12 horas después del ingreso, y cinco días desde el inicio de los síntomas, continuó con fiebre alta y taquicardia persistente, a pesar del uso de antipiréticos y líquidos intravenosos. El dolor abdominal se generalizó, sin rigidez ni signos peritoneales. La frecuencia cardíaca se mantuvo elevada para la edad, incluso estando afebril.</p> <p>A las 18 horas de ingreso, los diagnósticos diferenciales incluyeron: enfermedad de Kawasaki (EK) atípica, miocarditis viral y síndrome de Kawasaki-like, relacionados con COVID-19 (lo que más tarde se conoció como MIS-C).</p> <p>Se le inició aspirina a dosis altas e IGIV, como tratamiento de una presunta EK atípica, basada en los hallazgos del ecocardiograma.</p> <p>A las 24 horas de ingreso desarrolló hipotensión, extremidades frías con pulsos disminuidos y taquipnea. Fue trasladado a UCIP para un seguimiento más cercano, donde se descompensó rápidamente debido a un choque cardiogénico que condujo a hipoxia aguda e insuficiencia respiratoria, con edema pulmonar y lesión aguda del riñón. Fue intubado y se le inició soporte inotrópico.</p> <p>IgM e IgG anti SARS-CoV-2 resultaron positivas, y se le diagnosticó formalmente MIS-C pos viral.</p> <p>Recibió remdesivir, anakinra, metilprednisolona y heparina de bajo peso molecular.</p> <p>El paciente fue extubado con éxito y fue dado de alta sin complicaciones cardiopulmonares adicionales, o anomalías de laboratorio.</p>	<p>Trombocitopenia leve y PCR elevada.</p> <p>Alteraciones en todas las siguientes pruebas: PCR VES Troponina Pro-BNP DHL Fibrinógeno Procalcitonina Ferritina dímero-D</p>	<p>USG abdominal: inconclusa.</p> <p>Resonancia magnética abdominal: engrosamiento difuso de las paredes del intestino delgado y grueso.</p> <p>Rayos X de tórax: no anomalías cardiopulmonares.</p> <p>Ecocardiograma: reducción de la tensión longitudinal máxima global, ectasia significativa de la arteria coronaria descendente anterior izquierda, sin aneurismas; función sistólica biventricular normal, no derrame pericárdico.</p>

Fuente	Publicación	País	#Ptes.	< 10 años	10-19 años	Rango	Sexo	Sintomatología/ tratamiento	Laboratorio	Imagenología
Matsuda et al. ³²	6/10/20	Brasil	1	0	1	10 años	M	<p>Siete días de fiebre, dolor abdominal y diarrea. Al examen físico afebril, deshidratado, postrado y con eritema conjuntival. Tuvo hipoxemia de 93,5 %, ascitis, derrame pleural y pericarditis. Se diagnosticó clínicamente como MIS-C.</p> <p>Desde su ingreso, recibió ceftriaxona por 10 días, oseltamivir durante cinco días y un macrólido durante 8 días (4 días de claritromicina seguidos de cuatro días de azitromicina). Se administraron tres dosis de hidroxiclороquina. El niño evolucionó a resolución y egresó después de 14 días. Se almacenó a - 80 °C una muestra de plasma adquirida al alta, resultó reactiva en cuatro pruebas rápidas para SARS-CoV-2.</p>	<p>Anemia, leucocitosis a predominio polimorfonuclear, linfopenia, niveles elevados de marcadores inflamatorios, entre ellos PCR, dímero D, ferritina y fibrinógeno.</p>	<p>TAC de tórax: opacificación en vidrio esmerilado, derrame pleural bilateral escaso. Después de cinco días, la TAC de tórax mostró consolidación del lóbulo inferior del pulmón izquierdo, con broncograma aéreo y atelectasia, derrame pleural bilateral y derrame pericárdico. TAC de abdomen: adenitis mesentérica y ascitis.</p> <p>Rayos X de tórax: cardiomegalia.</p>
Meyer et al. ³³	26/11/20	USA	4	0	4	11-17 años	3 M 1 F	<p>Se describe uno de los cuatro casos de jóvenes que fueron intervenidos por apendicitis aguda en el contexto de una infección activa por SARS-CoV-2, diagnosticada por RT-PCR.</p> <p>Niña hispana de 11 años, obesa, sin antecedentes de enfermedad, que se presentó con dos días de dolor abdominal, vómitos recurrentes, sin sangre o bilis, y fiebre. Ante la posibilidad de apendicitis aguda se indica TAC abdominal. Al examen físico fue notable la sensibilidad difusa a la palpación, más pronunciada en el cuadrante inferior derecho, con defensa y rebote.</p> <p>Se le inició ceftriaxona y metronidazol y se le efectuó apendicetomía laparoscópica. El apéndice resecado estaba perforado y necrótico.</p> <p>Fue dada de alta al sexto día posoperatorio, a completar diez días de amoxicilina-clavulanato oral.</p>	<p>Leucocitosis de 15 400/mm³ a predominio PMN (81%).</p>	<p>TAC abdominal: apéndice dilatado lleno de líquido con inflamación circundante, consistente con apendicitis aguda sin perforación o absceso.</p>

A menos que se especifique, los pacientes no ameritaron UCIP y no hubo mortalidad, sin complicaciones al egreso, con un rango de estadia hospitalaria de 1 a 24 días. ND: no datos; PCR: proteína c reactiva; VES: velocidad de eritrosedimentación; USG: ultrasonografía; TAC: tomografía axial computarizada; CK-MB: creatina quinasa-banda miocárdica; M: masculino; F: femenino; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; BID: cada 12 horas; EKG: electrocardiograma; MISC: síndrome inflamatorio multisistémico en niños; IGIV: inmunoglobulina humana intravenosa; Pro-BNP: péptido natriurético procerebral; DHL: deshidrogenasa láctica; EK: enfermedad de Kawasaki; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; IgM: inmunoglobulina M; IgG: inmunoglobulina G.

infarto cerebrovascular. A este paciente se le detectó SARS-CoV-2 pos mortem.

Consideraron que se trataba de un nuevo fenómeno fisiopatológico, afectando a niños que se infectaban con SARS-CoV-2, manifestándose como un síndrome hiperinflamatorio con falla multiorgánica similar al KDSS. Pero al avanzar la pandemia, se determinó que se trataba de una entidad clínica diferente. En efecto, posterior a lo informado por Riphagen *et al.*³⁵, varios autores de Europa, los Estados Unidos y Latinoamérica, reportaron casos de un síndrome inflamatorio multisistémico en niños, de etiología desconocida y temporalmente relacionado con el SARS-CoV-2³⁷⁻⁴⁰. Aunque se presenta con poca frecuencia, se asocia con un número considerable de ingresos a UCIP y en raras ocasiones, con la muerte³⁷⁻³⁹. Esta forma más grave de COVID-19 se ha descrito con mayor frecuencia en categorías étnicas específicas de niños, en particular niños afroamericanos, afrocaribeños y latinos^{39,41}. Se presenta con mayor frecuencia en escolares, desconociéndose aún la razón de esta particularidad.

Fue nombrado por el *Royal College of Paediatrics and Child Health* del Reino Unido (RCPCH, por sus siglas en inglés) como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS, por sus siglas en inglés) o síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a SARS-CoV-2 (PIMS-TS, por sus siglas en inglés), estableciendo sus criterios diagnósticos el 1 de mayo de 2020⁴². Dos semanas después, los CDC⁴³ y la OMS⁴⁴ lo nombraron síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C, por sus siglas en inglés), estableciendo a la vez, su criterios diagnósticos.

La definición en todas las organizaciones se basa en 6 elementos principales: edad pediátrica, persistencia de la fiebre, presencia de marcadores inflamatorios, signos o síntomas de disfunción orgánica, ausencia de un diagnóstico alternativo y una relación temporal con la infección o exposición al SARS-CoV-2. Mientras que la definición de RCPCH de PIMS-TS reconoce la asociación temporal con COVID-19, no requiere prueba de infección o exposición para que se cumpla con la definición de caso, a diferencia de los criterios de los CDC y la OMS⁴⁵.

Desde junio de 2020, varios informes de casos y series han informado de un síndrome inflamatorio multisistémico similar en adultos. Al 9 de octubre de 2020, veinte casos habían sido reportados al CDC⁴⁶.

Definición de caso de MIS-C según los CDC

Paciente < 21 años que presenta fiebre (> 38.0 °C durante \geq 24 horas, o reporte de fiebre subjetiva que dura \geq 24 horas), evidencia de laboratorio de inflamación (que incluye, pero no se limita a, uno o más de los siguientes: PCR, VES, fibrinógeno, procalcitonina, dímero-D, ferritina, deshidrogenasa láctica, interleucina 6 o neutrófilos elevados; linfocitos reducidos y albúmina baja) y evidencia de enfermedad clínicamente grave que requiere hospitalización, con compromiso multisistémico involucrando > 2 órganos (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico); no hay diagnósticos alternativos posibles; resultado positivo para infección actual o reciente de SARS-CoV-2 por RT-PCR, prueba de anticuerpos o prueba de antígenos o exposición a un caso sospechoso o confirmado de COVID-19 dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas. Algunas personas pueden cumplir criterios completos o incompletos para la enfermedad de Kawasaki. Sin embargo, en el contexto actual deben ser reportadas como MIS-C si cumplen la definición de caso. Se debe considerar la posibilidad de MIS-C en cualquier muerte pediátrica con evidencia de infección por SARS-CoV-2⁴⁷.

Al momento no se han realizado estudios que comparen la eficacia clínica de las diferentes opciones terapéuticas para MIS-C. Los tratamientos han consistido principalmente en cuidados de apoyo e intervenciones dirigidas contra el proceso inflamatorio subyacente. Las medidas de apoyo han incluido: resucitación con líquidos intravenosos, soporte inotrópico, soporte respiratorio y en casos raros, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés). Las medidas antiinflamatorias han incluido el uso frecuente de inmunoglobulinas y esteroides. La aspirina se ha utilizado habitualmente debido a la preocupación por la afectación de las arterias coronarias. Los antibióticos se utilizan de forma rutinaria como profilaxis ante una posible sepsis bacteriana, mientras se esperan los resultados de los cultivos. La profilaxis antitrombótica se utiliza a menudo debido al estado de hipercoagulabilidad asociado típicamente con el MIS-C. Los pacientes con diagnóstico de MIS-C deben tener un seguimiento ambulatorio estricto, incluida una evaluación por cardiología pediátrica de 2 a 3 semanas después del alta⁴⁷.

Para una ampliación sobre el abordaje diagnóstico y terapéutico del MIS-C, o PIMS-TS, se recomienda revisar las *Interim guidance on multisystem inflammatory syndrome in children* (MIS-C)⁴⁸ de la Academia Americana de Pediatría y los consensos de expertos

elaborados utilizando del método Delphi: el *National consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19* (PIMS-TS)⁴⁹, del PIMS-TS National Consensus Management Study Group (Reino Unido), y las *Clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 1⁵⁰*, del American College of Rheumatology.

Conclusiones

Las estadísticas iniciales de la pandemia, elaboradas en China, orientaron a que los niños y adolescentes serían afectados de forma esporádica por el SARS-CoV-2. Sin embargo, a medida la epidemia se distribuyó globalmente y se convirtió en una pandemia, se evidenció el compromiso de los pacientes en edad pediátrica.

Las infecciones pediátricas se han caracterizado por presentarse en las etapas iniciales de la epidemia en cada país, para luego disminuir de forma lenta y constante. El sexo masculino se infecta más frecuentemente que el femenino; sin embargo, el sexo masculino no es un factor de riesgo independiente de COVID-19 grave.

La sintomatología más frecuente en niños y adolescentes es: fiebre, tos seca, faringitis, dolor abdominal y diarrea. El hallazgo de laboratorio más frecuente es la linfopenia y en los casos graves, se agregan las elevaciones importantes de la PCR, la procalcitonina, el dímero-D y la CK-MB. En rayos X y la TAC de tórax el hallazgo más frecuente son las opacidades pulmonares en vidrio esmerilado.

Los niños presentan menos infecciones y menos gravedad que los adultos. La forma de presentación más frecuente en la edad pediátrica es la enfermedad leve; sin embargo, lactantes y preescolares han presentado de forma ocasional, cuadros graves. La mayoría de pacientes que se ingresan a las UCIP presentan una o más comorbilidades.

La excreción continua y prolongada del virus en las secreciones respiratorias y las heces, tanto de pacientes sintomáticos como asintomáticos, debe evaluarse con detenimiento, con el fin de determinar su impacto en la salud pública global. A la vez, la posible transmisión fecal-oral del virus debe tomarse en consideración, al establecer los protocolos de prevención tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario.

A partir de esta pandemia, se debe incluir a COVID-19 como parte del diagnóstico diferencial de la fiebre sin signos de localización en pediatría, sobre todo en aquellos

pacientes que presenten criterios clínicos, de laboratorio o imagen de MIS-C.

Referencias bibliográficas

1. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19). China CDC. 2020. Disponible en: <http://weekly.chinacdc.cn/fileCCDCW/journal/article/ccdcw/2020/8/PDF/COVID-19.pdf>
2. Newland JG. Children in the eye of the pandemic storm—lessons from New York City. *JAMA Pediatr.* 2020;e202438. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2438
3. Garazzino S. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Eurosurveillance.* 2020;25(18):2-5. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600
4. COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease-19: The first 7,755 cases in the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect.* 2020;11(2):85-90. DOI: 10.24171/j.phrp.2020.11.2.05
5. Dong Y. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020; e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
6. Cai J. A Case series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa198. DOI: 10.1093/cid/ciaa198
7. Cheung KS. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
8. Passanisi S. Are children most of the submerged part of SARS-CoV-2 iceberg? *Front Pediatr.* 2020;8:213. DOI: 10.3389/fped.2020.00213
9. Cruz AT. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics.* 2020;e20200834. DOI: 10.1542/peds.2020-0834
10. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12–April 2, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 422 MMWR. 2020;69(14):422-6. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6914e4-H.pdf>
11. Parri N. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med.* 2020;NEJMc2007617. DOI: 10.1056/NEJMc2007617

12. Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Recommendations for the diagnosis, prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection in children (First interim edition). *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58(0):E004. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.03.001
13. Buonsenso D. Toward a clinically based classification of disease severity for paediatric COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473309920303960. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30396-0
14. Hoang A. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;100433. DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100433
15. Pourbagheri-Sigaroodi A. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica Chimica Acta*. 2020;510:475–482. DOI: 10.1016/j.cca.2020.08.019
16. Katal S. Imaging Findings of SARS-CoV-2 Infection in Pediatrics: a systematic review of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in 850 Patients. *Acad Radiol*. 2020;27(11):1608-1621. DOI: 10.1016/j.acra.2020.07.031
17. Parrón M. Signo del halo en la tomografía computarizada de tórax: diagnóstico diferencial con correlación anatomopatológica. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(7):386-92. DOI: 10.1016/S0300-2896(08)70453-8
18. Manzano AC. Patrón en adoquín desordenado (Crazy paving). *Revista Colombiana de Neumología*. 2020;24(1):47-48. DOI: 10.30789/rcneumologia.v24.n1.2012.205
19. NIH COVID-19 Treatment Guidelines. Special considerations in children. National Institutes of Health. 2020. Consultado el 8 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/children/>
20. Shen K-L. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr*. 2020;s12519-020-00344–6. DOI: 10.1007/s12519-020-00344-6
21. Chan JF-W. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet*. 2020; 395(10223):514–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
22. Feng K. Analysis of CT features of 15 Children with 2019 novel coronavirus infection. *Chin J Pediatr*. 2020;58(0):E007. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.0007
23. Xia W. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1169–74. DOI: 10.1002/ppul.24718
24. Qiu H. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):689–96. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5
25. Liu W. Detection of Covid-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1370–1. DOI: 10.1056/NEJMc2003717
26. Lu X. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663–5. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
27. Nathan N. Atypical presentation of COVID-19 in young infants. *The Lancet*. 2020;395(10235):1481. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30980-6
28. Patel PA. Severe pediatric COVID-19 presenting with respiratory failure and severe thrombocytopenia. *Pediatrics*. 2020; e20201437. DOI: 10.1542/peds.2020-1437
29. Trogen B. COVID-19-associated myocarditis in an adolescent. *Pediatr Infect Dis J*. 2020. DOI: 10.1097/INF.0000000000002788
30. Torres JP. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;100:75–81. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.062
31. Mahajan N. Case of multisystem inflammatory syndrome in children presenting as fever and abdominal pain. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e237306. DOI: 10.1136/bcr-2020-237306
32. Matsuda E. COVID-19 in children: a case report of multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) in São Paulo, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(6):580–582. DOI: 10.1016/j.bjid.2020.09.002
33. Meyer JS. Acute appendicitis in four children with SARS-CoV-2 infection. *J Pediatr Surg Case Rep*. 2021;64:101734. DOI: 10.1016/j.epsc.2020.101734
34. Shekerdemian LS. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*. 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948
35. Riphagen S. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020;395(10237):1607–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
36. Zhang M-M. Clinical analysis of Kawasaki disease shock syndrome. *Chin Med J*. 2017;130(23):2891–2. DOI: 10.4103/0366-6999.219151
37. Whittaker E. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*.

- 2020;324(3):259-269. DOI:10.1001/jama.2020.10369
38. Feldstein LR. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334-346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
 39. Antúñez-Montes OY. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in Latin American children. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(1):e1-e6. DOI: 10.1097/INF.0000000000002949
 40. Ulloa-Gutierrez R. Multisystem Inflammatory Syndrome Surveillance and COVID-19 in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(12):e473-e474. DOI: 10.1097/INF.0000000000002901
 41. Godfred-Cato S. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children - United States, March-July 2020. *MMWR*. 2020;69(32):1074-1080. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6932e2-H.pdf>
 42. RCPCH. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS) - guidance for clinicians. Royal College of Paediatrics and Child Health. 2020. Consultado del 12 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims-guidance>
 43. CDC. Emergency preparedness and response. Health Alert Network 00432. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Consultado del 12 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
 44. WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 Scientific Brief. World Health Organization. 2020. Consultado del 12 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
 45. Ahmed M. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EclinicalMedicine*. 2020;26(1005272020): 1-16. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100527
 46. Morris S-B. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMRW*. 2020; 69(40):1450-1456. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6940e1-H.pdf>
 47. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). Case Definition for MIS-C. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Consultado del 12 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>
 48. AAP. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance. American Academy of Pediatrics. 2020. Consultado el 12 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/>
 49. Harwood R. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2020. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30304-7
 50. Henderson LA. American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 1. *Arthritis and Rheumatology*. 2020;72(11):1791-1805. DOI: 10.1002/art.41454