

# COVID-19, enfermedad de Kawasaki y síndromes inflamatorios multisistémicos: una conceptualización desde los principales reportes

## COVID-19, Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome: A conceptualization from the main reports.

Michelle Polo-Martínez,<sup>1</sup> Jorge Montiel-Mejía,<sup>1</sup> Valery Batista-Castellar,<sup>1</sup> Neyder Contreras-Puentes,<sup>2</sup> Gian Carlos Conde-Cardona<sup>3</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Describir las características clínicas de pacientes con COVID-19 y una variedad atípica de la enfermedad de Kawasaki con procesos inflamatorios sistémicos en niños y sus procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

**METODOLOGÍA:** Revisión bibliográfica narrativa, a partir de la consulta en las bases de datos de: PubMed, Science Direct y Google académico. Para la búsqueda se utilizaron las palabras clave (MeSH): "COVID-19", "Kawasaki Disease", "SARS-CoV-2", "multisystem inflammatory syndrome". Se incluyeron artículos originales y reportes de casos clínicos.

**RESULTADOS:** Se encontraron 52 artículos, de ellos se seleccionaron 27 que reunieron los criterios de inclusión para su análisis.

**CONCLUSIONES:** Con las manifestaciones clínicas asociadas con la COVID-19 aparecieron cuadros inflamatorios multisistémicos atípicos y la enfermedad de Kawasaki establece una urgencia de datos precisos y prospectivos de este síndrome que logre diferenciar, en su totalidad, la de Kawasaki o, en su defecto, definirla como una variante de la misma. Los médicos a cargo de pacientes con COVID-19 deben conocer los criterios diagnósticos del nuevo síndrome y estar alertas, sobre todo en países con número de casos constantes donde podría verse la mayoría de pacientes complicados luego de la infección por SARS-CoV-2. Además, estas actualizaciones de la investigación implican una perspectiva aún más profunda para el estudio fisiopatológico, la indicación del tratamiento y la conceptualización de las bases clínicas para su entendimiento.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19; SARS-CoV-2; enfermedad de Kawasaki; niños.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To describe the clinical characteristics of patients with COVID-19 and an atypical variety of Kawasaki disease with systemic inflammatory processes in children, and their diagnostic and therapeutic procedures.

**METHODOLOGY:** Narrative literature review, from consultation of the databases of PubMed, Science Direct and Google academic. The following keywords (MeSH) were used for the search: "COVID-19", "Kawasaki Disease", "SARS-CoV-2", "multisystem inflammatory syndrome". Original articles and clinical case reports were included.

**RESULTS:** Fifty-two articles were found, of which 27 were selected that met the inclusion criteria for analysis.

**CONCLUSIONS:** With the clinical manifestations associated with COVID-19 appeared atypical multisystemic inflammatory pictures and Kawasaki disease establishes an urgency of precise and prospective data of this syndrome that manages to differentiate,

<sup>1</sup> Estudiante semillerista.

<sup>2</sup> Químico farmacobiólogo.

<sup>3</sup> Neurólogo.

GINUMED, Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena, Colombia.

**Recibido:** 10 de agosto 2020

**Aceptado:** 28 de febrero 2021

### Correspondencia

Neyder Contreras Puentes  
neyder.contreras@cornvirtual.edu.co

**Este artículo debe citarse como:** Polo-Martínez M, Montiel-Mejía J, Batista-Castellar V, Contreras-Puentes N, Conde-Cardona GC. COVID-19, enfermedad de Kawasaki y síndromes inflamatorios multisistémicos: una conceptualización desde los principales reportes. Med Int Méx. 2021; 37 (3): 373-382. <https://doi.org/10.24245/mim.v37i3.4617>

in its totality, Kawasaki disease or, in its absence, to define it as a variant of the same one. Physicians caring for patients with COVID-19 should be aware of the diagnostic criteria of the new syndrome and be vigilant, especially in countries with consistent case numbers where the majority of complicated patients may be seen following SARS-CoV-2 infection. In addition, these research updates imply an even deeper perspective for pathophysiological study, treatment indication and conceptualization of the clinical basis for its understanding.

**KEYWORDS:** COVID-19; SARS-CoV-2; Kawasaki disease; Children.

## ANTECEDENTES

En la actualidad nos encontramos en medio de una pandemia originada por el SARS-CoV-2, esparcida en más de 188 países y que ha contagiado a más de 15 785, 641 individuos luego de descubrirse en la ciudad de Wuhan, China a finales del año 2019.<sup>1</sup> Al principio, las características de la enfermedad originada por el virus eran similares a otras infecciones previas por coronavirus. La mayoría de los pacientes manifiesta: fiebre, tos seca, disnea y opacidades bilaterales de vidrio esmerilado en las TAC de tórax, semejantes a sus antecesores que también causaron pandemias: SARS-CoV y MERS-CoV.<sup>2</sup>

El panorama mostraba, principalmente, un comportamiento específico con mayor afectación en individuos en riesgo de muerte, con comorbilidades y de edad avanzada.<sup>3</sup> Luego, los contagios comenzaron a darse en pacientes jóvenes y pediátricos en quienes el virus solo originaba síntomas leves y recuperaciones rápidas.<sup>3</sup>

Así, con el paso de estos meses se han registrado nuevos hallazgos en los pacientes con COVID-19, como los portadores asintomáticos, los grupos etarios, las repercusiones en diferentes órganos, etc. Una de esas manifestaciones atípicas

se inició con los reportes de casos relacionados con la enfermedad de Kawasaki,<sup>4</sup> una vasculitis de vaso medio que, por lo general, afecta a niños menores de 5 años, en quienes se incrementó la alarma ante una eventual complicación y posible asociación con la enfermedad.

Si bien los reportes son escasos, con una variabilidad o alternancia de los cuadros clínicos observados en algunos reportes, al parecer hay una posible relación entre el mecanismo fisiopatológico y asociación con la alteración del organismo, consecuencia de la disminución de la respuesta inmunitaria y la exacerbación inflamatoria con repercusión directa en la vasculatura. Esto ha permitido relacionar no solo la detección de la posible enfermedad de Kawasaki sino también los procesos inflamatorios sistémicos que parecen ser variaciones de la enfermedad de Kawasaki.

El hecho de que no se reportaran casos de Kawasaki a principios de la pandemia no significa que no los hubiera. Ahora ya se dispone de su reporte y es necesario tener en mente esta enfermedad. El objetivo de este estudio fue: describir las características clínicas de pacientes con COVID-19 y una variedad atípica de la enfermedad de Kawasaki con procesos inflamatorios sistémicos.

## MÉTODOS

Revisión bibliográfica narrativa, a partir de la consulta en las bases de datos de: PubMed, Science Direct y Google académico. Para la búsqueda se utilizaron las palabras clave (MeSH): “COVID-19”, “Kawasaki Disease”, “SARS-CoV-2”, “multisystem inflammatory syndrome”. Se incluyeron artículos originales y reportes de casos clínicos.

## RESULTADOS

Se encontraron 52 artículos, de ellos se seleccionaron 27 que reunieron los criterios de inclusión para su análisis.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki la descubrió en 1960 Tomisaku Kawasaki, y la describió en una serie de niños japoneses con un “síndrome mucocutáneo febril agudo con afectación linfóide y descamación específica de los dedos de manos y pies”.<sup>5</sup> La complicación más grave son los aneurismas de las arterias coronarias, que afectan incluso a 30% de los pacientes.<sup>6</sup> Según la American Heart Association (AHA), además de la fiebre, existen 5 criterios para diagnosticar la enfermedad de Kawasaki: 1) cambios en la mucosa oral, 2) conjuntivitis bilateral no exudativa, 3) exantema polimorfo, 4) descamación de las manos y los pies y 5) linfadenopatía cervical.<sup>7</sup> En su fase aguda, los pacientes pueden tener inestabilidad hemodinámica (choque de la enfermedad de Kawasaki [KDSS]). Otros pacientes con enfermedad de Kawasaki pueden reunir los criterios del síndrome de activación de macrófagos (MAS), que se asemeja a la linfocitosis hemofagocítica secundaria.<sup>8</sup>

La enfermedad es de alivio espontáneo y aguda, afecta sobre todo a niños menores de 5 años, con una edad media de inicio de 9 a 11 meses.

Alrededor del 25% de los casos suceden en niños mayores y rara vez afecta a los adultos. Es más común en hombres que en mujeres en una proporción de 1.5 a 1.2.<sup>9</sup> Su causa sigue sin conocerse por completo, pero se sabe que es consecuencia de una respuesta inmunológica a una exposición en el sistema respiratorio o la vía gastrointestinal, o ambos, en niños genéticamente susceptibles.<sup>10</sup>

Si bien algunos casos cumplen con todas las características de la enfermedad de Kawasaki<sup>11</sup> hay otros que, por lo menos la mitad o una menor proporción, la padecen<sup>12</sup> y se consideran un Kawasaki atípico o incompleto.<sup>13</sup> Además, se han reportado casos donde se solapa con otras enfermedades sistémicas, como el síndrome de activación de macrófagos, el síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado temporalmente con el SARS-CoV-2 (PIMS-TS) llamado así en el Reino Unido a diferencia de Estados Unidos donde se denomina síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) con una definición más restrictiva que la del primero, el síndrome de choque tóxico y el síndrome de choque de la enfermedad de Kawasaki (**Cuadro 1**).<sup>8,14-17</sup> Por tanto, para su reconocimiento, el síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado temporalmente con el SARS-CoV-2 o síndrome inflamatorio multisistémico en niños se define como una enfermedad grave en que se inflaman el corazón, los vasos sanguíneos, los riñones, el sistema digestivo, el cerebro, la piel y los ojos. La inflamación suele incluir edema y, con frecuencia, enrojecimiento y dolor. Así, diversas sociedades clínicas han establecido que estas nuevas variantes inflamatorias multisistémicas comparten algunos de los signos y síntomas de la enfermedad de Kawasaki.<sup>18</sup>

En la actualidad, los reportes de casos asociados con pacientes con COVID-19 mantienen una incertidumbre en cuanto al mecanismo de surgimiento. El primer caso relacionado con la

**Cuadro 1.** Comparación de los síndromes más reportados que se solapan en la infección por SARS-CoV-2

Enfermedad	Características clínicas	Complicaciones
Enfermedad de Kawasaki	Fiebre inexplicada con más de 5 días de duración, conjuntivitis bilateral no exudativa, eritema de labios y mucosa oral, erupción cutánea, linfadenopatía cervical, eritema orofaríngeo e hinchazón de manos y pies	Oclusión, isquemia cardíaca y ruptura de la arteria coronaria, lo que puede causar discapacidad o incluso la muerte <sup>47</sup>
Síndrome de activación de macrófagos	Fiebre no remitente, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía, manifestaciones hemorrágicas, disfunción del sistema nervioso central en aproximadamente un tercio de los casos causando letargo, irritabilidad, desorientación, dolor de cabeza, convulsiones o coma. Leucopenia, anemia y trombocitopenia	Es en sí mismo una complicación potencialmente mortal de los trastornos reumáticos. Se encuentra con frecuencia en la enfermedad de Kawasaki
Síndrome de choque de la enfermedad de Kawasaki	Los pacientes con síndrome de choque de la enfermedad de Kawasaki tienen mayor incidencia de anomalías de las arterias coronarias que los pacientes con enfermedad de Kawasaki. Hipotensión sistólica (presión arterial de $\pm 2$ desviaciones estándar definida por edad y sexo), disminución de la presión arterial sistólica basal mayor de 20% o signos clínicos de mala perfusión con características acompañantes de enfermedad de Kawasaki	Es una complicación
Síndrome inflamatorio multisistémico en niños	Comparte varios síntomas comunes con la enfermedad de Kawasaki; sin embargo, en la infección por COVID-19 éste tiene algunas características únicas, que incluyen: inicio más antiguo (casos de niños en la adolescencia), prevalencia de síntomas abdominales y más casos con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo <sup>4,17</sup>	Los adultos pueden tener síntomas más severos en comparación con los niños. La infección con SARS-CoV-2 indica que una parte de los infectados puede tener una respuesta inflamatoria intensa <sup>52</sup>
	<b>Criterios diagnósticos</b>	
	OMS: <i>Definición preliminar</i> <sup>50</sup>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre de más de 3 días</li> <li>• Y dos de los siguientes:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Exantema o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies)</li> <li>b) Hipotensión o choque</li> <li>c) Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos de ECHO o troponina/NT-proBNP elevada)</li> <li>d) Evidencia de coagulopatía (por PT, PTT, d-dímeros elevados)</li> <li>e) Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)</li> </ul> </li> <li>• Marcadores elevados de inflamación: VSG, proteína C reactiva o procalcitonina</li> <li>• Ninguna otra causa microbiana obvia de inflamación, incluida la sepsis bacteriana, los síndromes de choque estafilocócico o estreptocócico</li> <li>• Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, prueba de antígeno o serología positiva) o probable contacto con pacientes con COVID-19</li> </ul>	
	<b>CDC</b> <sup>51</sup>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuo menor de 21 años con: fiebre, ** evidencia de inflamación por laboratorio*** y de enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización, con afectación de órganos multisistémicos (más de 2) (cardíacos, renales, respiratorios, hematológicos, gastrointestinales, dermatológicos o neurológicos)</li> <li>• Sin diagnósticos alternativos plausibles</li> <li>• Positivo para infección por SARS-CoV-2 actual o reciente mediante RT-PCR, serología o prueba de antígeno; o exposición a COVID-19 en las 4 semanas previas al inicio de los síntomas</li> </ul>	

OMS: Organización Mundial de la Salud; CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

\* Considerar este síndrome en niños con características de enfermedad de Kawasaki típica o atípica o síndrome de choque tóxico.

\*\* Fiebre 38.0°C durante 24 horas o más, o informe de fiebre subjetiva que dura 24 horas o más.

\*\*\* Incluye, entre otros, uno o más de los siguientes: proteína C reactiva (PCR) elevada, velocidad de sedimentación de eritrocitos (ESR), fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, deshidrogenasa del ácido láctico (LDH) o interleucina 6 (IL-6), neutrófilos elevados, linfocitos reducidos y albúmina baja.

infección por COVID-19 lo reportaron Jones y coautores<sup>4</sup> y, desde entonces, ha aparecido una serie de publicaciones al respecto. Para muchos autores, el hecho de que la COVID-19 originara un síndrome inflamatorio sistémico no era raro; sin embargo, lo sorprendente eran las discrepancias en la presentación clínica en diferentes entornos, porque hasta esa fecha no había informes del síndrome similar a Kawasaki en pacientes con COVID-19 durante la primera fase de la pandemia en el Este de Asia y el Sudeste asiático. El problema se notó, por primera vez, cuando la enfermedad llegó a Occidente, por lo que una de las hipótesis es que el factor genético subyacente podría ser el causante del síndrome de Kawasaki o de las variantes que se describieran más comúnmente en la población no asiática.<sup>19,20</sup> Hay estudios que reportan una mayor prevalencia en el Noreste de Asia e indican una susceptibilidad genética a la enfermedad de Kawasaki y enfermedades multisistémicas que, en su momento, no estaban relacionadas con la infección por coronavirus.<sup>21,22</sup>

El Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades informó que la población pediátrica representaba solo el 1% de los 72,314 casos de COVID-19 recopilados en Wuhan.<sup>23</sup> En los estudios que reportan enfermedad de Kawasaki y otras variantes con posible asociación con la COVID-19 (**Cuadro 2**) se observa el vínculo de desarrollo y susceptibilidad de la población pediátrica entre quienes se detectó el contagio; sin embargo, el reporte de aparición de casos también se registró en algunos adultos.

Algunos investigadores describen el síndrome inflamatorio multisistémico como una forma atípica e incompleta de Kawasaki, aunque esto solo es una posibilidad. Existe la estrecha relación de los mecanismos fisiopatológicos de ambas enfermedades pero, contrariamente, la variable considerada para el diagnóstico de síndrome inflamatorio multisistémico en niños

es pacientes que hayan tenido COVID-19 o con previa exposición al virus. Un estudio de Verdoni y colaboradores<sup>8</sup> reportó una serie de casos de pacientes con SARS-CoV-2 y una presentación similar a Kawasaki, si bien se trataron como ésta última, no se confirmó. Si no se reportan casos confirmados de Kawasaki y COVID-19 entonces, la probabilidad de que estuvieran ante un cuadro de síndrome inflamatorio multisistémico es alta y ante Kawasaki clásico casi nula. De cualquier modo, no se descarta la posibilidad de que este síndrome sea una de las tantas variantes existentes de enfermedad de Kawasaki y en lo reportado es que ambas son enfermedades reumáticas con fisiopatología similar.

En estudios de Dufort y su grupo 36 pacientes recibieron un diagnóstico de enfermedad de Kawasaki o enfermedad atípica de Kawasaki cuya manifestación prevaleció en la edad entre los 0 y 12 años, procedentes de la región metropolitana de Nueva York, mayormente negros e hispanos.<sup>24</sup> En otros estudios también se reportan pacientes con etnia menos caucásica (muchos de origen étnico afroamericano o afrocaribeño) con formas graves.<sup>17,25</sup> Asimismo, de forma particular el surgimiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico que se había asociado con COVID-19 parece afectar a niños de todos los orígenes raciales y étnicos.<sup>24</sup>

Licciardi y coautores,<sup>26</sup> en el reporte de casos de dos niños, indican la manifestación de respuestas como síndrome hiperinflamatorio similar a la enfermedad de Kawasaki inducido por SARS-CoV-2 (síndrome SCiKH), que parece ser causado por una respuesta tardía al SARS-CoV-2 y se asemeja a la enfermedad de Kawasaki complicada por síndrome de activación de macrófagos, aunque éste tiene características peculiares: diarrea prodromática, síndrome de fuga capilar y disfunción miocárdica; el tratamiento con corticosteroides intravenosos resultó útil.<sup>26</sup> Por lo tanto, las manifestaciones clínicas reportadas son tan variadas

**Cuadro 2.** Estudios relacionados con la enfermedad de Kawasaki, síndromes inflamatorios multisistémicos y COVID-19

Autor	País	Metodología	Población total	Casos COVID-19	EK, SEK, MIS-C	Manifestaciones clínicas	Núm. de fallecidos	Tratamiento (EK, MIS-C, otros)	Tratamiento para COVID-19
Jones VG, et al. <sup>4</sup>	Estados Unidos	Reporte de caso	1 pediátrica	Positivo	Sí	Eritema no pruriginoso, eritema, taquicardia sinusal, anemia normocítica, conjuntivitis, papila lingual prominente, sarpullido maculopapular, hinchazón de las manos y extremidades inferiores	0	ASA; Ig IV	No descrito
Belot A, et al. <sup>13</sup>	Francia	Estudio epidemiológico	156 pediátrica	156	66	Enfermedad de Kawasaki clásica	1	Desconocido	No descrito
Dufort EM, et al. <sup>24</sup>	Estados Unidos	Análisis descriptivo	191 menores de 21 años	95	MIS-C (95) 36 (EK o ESK)	Divididas por sistemas. En general: taquicardia, eritema, escalofríos, conjuntivitis, cambios en mucosas, síntomas gastrointestinales	2	Ig IV, glucocorticoides, vasopresores	No descrito
Riphagen S, et al. <sup>15</sup>	Reino Unido	Reportes de casos	8 niños y adolescentes	8	8	Fiebre implacable, erupción cutánea, conjuntivitis, edema periférico y dolor generalizado en las extremidades con síntomas gastrointestinales significativos	1	Ig IV, glucocorticoides, ASA, ionotrópicos	No descrito
Verdoni L, et al. <sup>8</sup>	Italia	Retrospectivo	29	10	10	Diarrea, signos meníngeos, conjuntivitis, eritema, eritema polimorfo, cambios en labios y cavidad oral, linfadenopatía laterocervical	0	Ig IV, ASA, corticosteroides	Antibióticos
Pouletty M, et al. <sup>27</sup>	Francia	Cohorte	16 niños y adolescentes	11	10	Afectación mucocutánea, como erupción cutánea difusa, erupción-edema de manos y pies, conjuntivitis, labios agrietados secos, linfadenopatía cervical y artritis	0	Ig IV, ASA, esteroides	No descrito

EK: enfermedad de Kawasaki; HCQ: hidroxiquina; Ig IV: inmunoglobulina intravenosa; MIS-C: síndrome inflamatorio multisistémico infantil; SEK: similar a la enfermedad de Kawasaki.

que incluyen afectación a diferentes sistemas. Además de los síntomas de la enfermedad de Kawasaki clásica se reportan, en gran proporción, los gastrointestinales, respiratorios (tos o disnea), cutáneos (descamación facial), artralgias, neurológicos, hemodinámicos, tiempo de llenado capilar mayor de 3 segundos, oliguria o lactato sanguíneo mayor de 2 mmol/L) 11/16 (69%) y miocarditis, principalmente.<sup>17,27</sup>

De esta manera, las afectaciones cardiovasculares parecen tener un gran trasfondo en los hallazgos cardíacos observados por Belot y su grupo quienes demostraron la coexistencia de miocarditis en una población pediátrica diagnosticada con COVID-MIS-C (síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico) e identificaron los síntomas relacionados en pacientes con la enfermedad de Kawasaki.<sup>13</sup> Feldstein y su equipo evidenciaron que un 80% de la población tuvo alteraciones cardíacas, entre las que sobresalieron la elevación de marcadores bioquímicos, como troponinas y proBNP en un 50 y 71%, respectivamente, arritmia en un 12% de los pacientes, miocarditis y derrame pericárdico en un 27% de los casos con reducciones en la fracción de eyección y arritmias en un 12%.<sup>28</sup> El reporte de caso de Chiu y su grupo mostró hallazgos de síntomas de enfermedad de Kawasaki (eritema, conjuntivitis y fiebre) con un examen pulmonar inicial sin alteraciones y un examen PCR-RT confirmatorio de COVID-19, y en los que se encontró taquicardia. Posteriormente, en el electrocardiograma y en los estudios de laboratorio se demostraron las alteraciones con incremento de los valores de troponina de alta sensibilidad.<sup>29</sup>

La Sociedad Europea de Cardiología recomienda, en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico, vigilancia estrecha debido a la posibilidad de dilatación de las arterias coronarias y el riesgo de infarto miocárdico trombotico. En el estudio retrospectivo de 20 pacientes, efec-

tuado mediante imagenología cardiovascular multimodal, encontraron que la pancarditis con disfunción cardíaca fue común y se asociaba con edema de miocardio.<sup>30</sup> Además de la afectación cardiovascular, un reporte reciente describe el caso de un joven con síntomas gastrointestinales y neurológicos persistentes que tuvo clonus y la resonancia magnética demostró pequeños focos difusos de hemosiderosis de baja señal en la sustancia blanca subcortical en ambos hemisferios y el cuerpo calloso. El sistema cardiovascular también se afectó gravemente, incluso dos semanas después del alta hospitalaria, pues aún tenía el aneurisma en la arteria coronaria derecha y debilidad muscular general.<sup>31</sup>

#### Procedimiento diagnóstico y terapéutico

A pesar de haberse reportado que los pacientes pediátricos son los más afectados por la enfermedad de Kawasaki y los síndromes inflamatorios multisistémicos, su diagnóstico oportuno y el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) previene los aneurismas de las arterias coronarias. Sin tratamiento, éstos podrían ocurrir incluso en 25% de los niños con enfermedad de Kawasaki.<sup>32</sup> En el 15 a 20% de los niños con enfermedad de Kawasaki el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa ha demostrado resistencia a la administración, lo que deriva en un pronóstico adverso<sup>33</sup> y la necesidad de una segunda línea de tratamiento. En los reportes actuales se han indicado corticoides: metilprednisolona o hidrocortisona.<sup>12</sup>

Así, hasta la fecha, en algunos reportes consideran la indicación de moléculas con núcleos esteroidales (prednisolona, hidrocortisona o dexametasona) para controlar las manifestaciones clínicas inflamatorias asociadas con el síndrome en pacientes con COVID-19. Otros tratamientos consisten en la administración de anakinra a concentraciones de 4 mg/kg que pueden ser útiles en algunos pacientes con dificultad

respiratoria o exacerbación pulmonar y se reafirma la indicación de tocilizumab a valores de 8 mg/kg para inflamación sistémica persistente.<sup>27</sup> Así, en los estudios de Davies y colaboradores en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico relacionado con SARS-CoV-2 se indicaron: anakinra (inhibidor de interleucina-1) infliximab, tocilizumab (inhibidor de interleucina-6) y rituximab. Y, de manera complementaria, tratamiento antiplaquetario con aspirina u otro tipo que se asociaron en más de la mitad de los pacientes.<sup>16</sup> El remdesivir, aunque ha sido uno de los fármacos que ha resonado como posible tratamiento en la infección por SARS-CoV-2, la administración es relativamente considerada, aunque está destinado como elemento para disminuir la carga viral. Solo en algunos casos se establece su elección con algunas limitantes, sobre todo en pacientes críticos.<sup>34</sup> De los pacientes del estudio de Feldstein y coautores, que también tenían síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico con enfermedad de Kawasaki o similar a Kawasaki, la mitad de ellos recibió glucocorticoides, tocilizumab o siltuximab y en menor proporción anakinra,<sup>35-49</sup> además del anticoagulante, como se sugiere.<sup>28</sup> A la mitad de los pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 planteado en el estudio de Ouldali y su grupo les indicaron inmunoglobulina intravenosa e inotrópicos; en ellos se evidenció la falla con el tratamiento de primera línea, por lo que se requirió el de segunda en el que un paciente recibió tocilizumab y metilprednisolona.<sup>12</sup> Pouletty y coautores indicaron, principalmente, Ig IV en un 93% de sus pacientes en los que el grupo no severo necesitó una infusión adicional de éste.<sup>27</sup>

A la fecha no existe un tratamiento establecido para todos los casos, lo que puede atribuirse a la gran diferencia de tratamiento farmacológico indicado en los casos reportados. Además, la posible variabilidad en los cuadros clínicos y sus posibles intentos en la estandarización clínica, en la que

las respuestas multisistémicas asociadas a cada padecimiento y su vínculo con el COVID-19 implica la necesidad de seguimiento más minucioso de cada tratamiento e, incluso, una evaluación de la condición general del paciente, estabilidad, y la prescripción concomitante de agentes combinados, que podría relacionarse con la aparición de repercusiones futuras.

## CONCLUSIONES

Con las manifestaciones clínicas asociadas con la COVID-19 aparecieron cuadros inflamatorios multisistémicos atípicos y la enfermedad de Kawasaki establece una urgencia de datos precisos y prospectivos de este síndrome que logre diferenciar, en su totalidad, la de Kawasaki o, en su defecto, definirla como una variante de la misma. Los médicos a cargo de pacientes con COVID-19 deben conocer los criterios diagnósticos del nuevo síndrome y estar alertas, sobre todo en países con número de casos constantes donde podría verse la mayoría de pacientes complicados luego de la infección por SARS-CoV-2. Además, estas actualizaciones de la investigación implican una perspectiva aún más profunda para el estudio fisiopatológico, la indicación del tratamiento y la conceptualización de las bases clínicas para su entendimiento.

## Agradecimientos

A la Corporación Universitaria Rafael Núñez, en particular al Programa de Medicina y miembros del grupo de investigación GINUMED.

## REFERENCIAS

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report -188. 2020; 1-16. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

3. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55 (5): 2000547. doi. 10.1183/13993003.00547-2020.
4. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr* 2020; 10 (6): 537-40. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-0123>.
5. Prego-Petit J. Enfermedad de Kawasaki. *Arch Pediatr* 2006; 7 (2): 70-83.
6. Soni PR, Noval Rivas M, Ardití M. A Comprehensive Update on Kawasaki Disease Vasculitis and Myocarditis. *Curr Rheumatol Rep* 2020; 22 (2). <https://doi.org/10.1007/s11926-020-0882-1>.
7. Freeman AF, Shulman ST. Kawasaki disease: Summary of the American Heart Association guidelines. *Am Fam Physician* 2006; 74 (7): 1141-50. <https://www.aafp.org/afpsort.xml>.
8. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10239): 1771-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X).
9. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, et al. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29 (6): 483-8. doi. 10.1097/INF.0b013e3181cf8705.
10. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135: 927-99. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>.
11. Cogan E, Foulon P, Cappeliez O, Dolle N, et al. Multisystem inflammatory syndrome with complete Kawasaki disease features associated with SARS-CoV-2 infection in a young. *Frontiers in Medicine* 2020; 428. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00428>.
12. Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, Beyler C, et al. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolesc Heal* 2020; 4 (9): 662-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30175-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30175-9).
13. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill* 2020; 25 (22): 2001010.
14. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* 2020; 429-36. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>.
15. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020; 395 (10237): 1607-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
16. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet* 2020; 4(20): 669-77. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30215-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30215-7).
17. Toubiana J. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic a prospective observational study in Paris France. *BMJ* 2020;369:m2094. <http://medrxiv.org/cgi/content/short/2020.05.10.20097394>.
18. 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* 2020; 37 (3): 199-201. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000300199>.
19. Loomba RS, Villarreal E, Flores S. Reply to the letter concerning Kawasaki Disease and Covid-19. *Cardiol Young* 2020;1-2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32641195>.
20. Wiwanitkit V. Covid-19 and Kawasaki syndrome. *Cardiol Young* 2020; 30 (9): 1372. <https://doi.org/10.1017/S1047951120001894>[Opens in a new window].
21. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Clinical features of patients with Kawasaki disease whose parents had the same disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158 (12): 1166-9. doi. 10.1001/archpedi.158.12.1166.
22. Dergun M, Kao A, Hauger SB, Newburger JW, et al. Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159 (9): 876-81. doi. 10.1001/archpedi.159.9.876.
23. Lu X, Zhang L, Du H, Li YY, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children To. *N Engl J Med* 2020; 382 (17): 1663-5. doi. 10.1056/NEJMc2005073.
24. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 2020; 383 (4): 347-58. doi. 10.1056/NEJMoa2021756.
25. Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic. *RMD open*. 2020; 6 (2): 1-4. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.
26. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics* 2020; 146 (2): e20201711. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1711>.
27. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): A multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (8): 999-1006. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>.

28. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383 (4): 334-46. doi. 10.1056/NEJMoa2021680.
29. Chiu JS, Lahoud-Rahme M, Schaffer D, Cohen A, et al. Kawasaki Disease Features and Myocarditis in a Patient with COVID-19. *Pediatr Cardiol* 2020; 1-3. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02393-0>.
30. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, Mathur SK, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Hear J Cardiovascular Imaging* 2020; jeaa212. doi. 10.1093/ehjci/jeaa212.
31. Regev T, Antebi M. Pediatric inflammatory multisystem syndrome with central nervous system involvement and hypocomplementemia following sars-cov-2 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39 (8): 206-7. doi. 10.1097/INF.0000000000002804.
32. Harahsheh AS, Dahdah N, Newburger JW, Portman MA, et al. Missed or delayed diagnosis of Kawasaki disease during the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *J Pediatr* 2020; 222: 261-2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.04.052>.
33. Han CL, Zhao SL. Intravenous immunoglobulin gamma (IVIg) versus IVIg plus infliximab in young children with Kawasaki disease. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 7264-70. doi. 10.12659/MSM.908678.
34. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020.
35. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care* 2020; 10 (1): 69. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00690-8>.
36. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, Tzaroukian L, et al. Cardiac MRI of Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Associated with COVID-19: Case Series Eléonore. *Radiology* 2020; 202288. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202288>.
37. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020: 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>.
38. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020; 369: m2094. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2094>.
39. Sokolovsky S, Soni P, Hoffman T, Kahn P, et al. COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory disease in an adult. *Am J Emerg Med*. 2020; June 25: S0735-6757 (20): 30542-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.053>.
40. Chérif MY, de Filette JMK, André S, Kamgang P, et al. Coronavirus disease 2019 -related Kawasaki-like disease in an adult: A case report. *JAAD Case Reports* 2020; 6 (8): 780-782. <https://doi.org/10.1016/j.jdcr.2020.06.023>.
41. Labé P, Ly A, Sin C, Nasser M, et al. Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 43 (10): e539-41. <https://doi.org/10.1111/jdv.16666>.
42. Lidder AK, Pandit SA, Lazzaro DR. An adult with COVID-19 kawasaki-like syndrome and ocular manifestations. *Am J Ophthalmol Case Reports* 2020; 20: 100875. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100875>.
43. Heidemann SM, Tilford B, Bauerfeld C, Martin A, et al. Three cases of pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 due to SARS-CoV-2. *Am J Case Rep* 2020; 21: 1-5. 10.12659/AJCR.925779.
44. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020; 324 (3): 259-69. doi.10.1001/jama.2020.10369.
45. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, et al. Multi-inflammatory Syndrome in Children Related to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Spain. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1042: 1-5. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1042>.
46. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020; 324 (3): 294-6. doi.10.1001/jama.2020.10374.
47. Zhang M, Shi L, Li X, Lin Y, et al. Clinical Analysis of Kawasaki Disease Shock Syndrome Ming-Ming. *Chinese Med J* 2017; 130 (6): 2891-2.
48. Ravelli A, Davi S, Minoia F, Martini A, et al. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29 (5): 927-41. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2015.06.010>.
49. Yim D, Ramsay J, Kothari D, Burgner D. Coronary artery dilatation in toxic shock-like syndrome: The kawasaki disease shock syndrome. *Pediatr Cardiol* 2010; 31 (8): 1232-5. <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9771-0>.
50. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 2020. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
51. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Emergency Preparedness and Response. 2020.
52. Ebina-Shibuya R, Namkoong H, Shibuya Y, Horita N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with COVID-19: Insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases. *Int J Infect Dis* 2020; 97: 371-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.014>.