

Enfermedad de Kawasaki, enfermedad similar a Kawasaki y MIS-C asociado a COVID-19 en niños: revisión sistemática

Joshuan J. Barboza^{1,2,*}, Diego Chambergo-Michilot^{2,3,4}, Mariana Velasquez-Sotomayor^{2,3,5}, Christian Silva-Rengifo^{2,6}, Christopher A. Alarcon-Ruiz⁷, Alfonso J. Rodriguez-Morales^{3,8,*}, German Malaga⁹, Giordano Pérez-Gaxiola¹⁰

Resumen

Objetivo: Sintetizar las características epidemiológicas y clínicas de los niños de COVID-19 con EK, KLD y MIS-C.

Métodos: Se realizó una búsqueda en 4 bases de datos y preprints hasta el 31 de Mayo del 2021. Se incluyeron reportes/series de caso que evaluaron las características clínicas del EK, KLD o MIS-C en pacientes pediátricos con COVID-19.

Resultados: Se incluyeron 16 estudios (seis informes de casos y diez series de casos, 367 pacientes en total, 58 pacientes con EK, 87 con KLD y 290 pacientes con MIS-C); con edades entre los 6 meses y los 10 años, y el 62% eran mujeres. Se observó COVID-19 positivo en 75,2%. Respecto a EK, KLD y MIS-C, las características clínicas reportadas fueron compatibles con los cuadros diagnósticos estandarizados en el contexto de COVID-19. La duración de la hospitalización fue de 5 a 14 días para EK y de 4,3 a 13 para MIS-C. Once pacientes con MIS-C (2,8%) necesitaron ECMO. Seis pacientes con MIS-C fueron reportados muertos. Ocho estudios reportaron pacientes en la UCI.

Conclusiones: EK o KLD puede asociarse a COVID-19 en niños, y pueden complicarse con MIS-C. El tiempo de hospitalización es prolongado si se presenta EK o KLD asociado a COVID-19 en niños.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki, Síndrome inflamatorio multisistémico, COVID-19

Kawasaki disease, Kawasaki-like disease, and MIS-C associated with COVID-19 in children: systematic review

Abstract

Objective: To synthesize the epidemiological and clinical characteristics of COVID-19 children with MIS-C, KLD and EK.

Methods: Databases and preprints were searched until May 31, 2021. Reports/case series that evaluated the clinical features of EK, KLD, or MIS-C in pediatric patients with COVID-19 were included.

Results: Sixteen studies were included (six case reports and ten case series, 367 patients total, 58 patients with EK, 87 with KLD, and 290 patients with MIS-C); with ages ranging from 6 months to 10 years, and 62% were female. Positive COVID-19 was observed in 75.2%. Regarding EK, KLD and MIS-C, the reported clinical characteristics were compatible with the standardized diagnostic pictures in the context of COVID-19. The duration of hospitalization was 5 to 14 days for EK and 4.3 to 13 for MIS-C. Eleven patients with MIS-C (2.8%) needed ECMO. Eleven patients with MIS-C (2.8%) needed ECMO. Six patients with MIS-C were reported dead. Eight studies reported patients in the ICU.

Conclusions: Children with COVID-19 develop EK or KLD, and can be complicated by MIS-C. Prevention, diagnosis, and treatment measures are needed.

Keywords: Kawasaki diseases, Multisystemic inflammatory syndrome, COVID-19

Introducción

Durante los últimos meses, desde el comienzo de la pandemia causada por el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo 2 (SARS-CoV-2), los datos epidemiológicos de

muchos países informan de algunos niños con una presentación clínica similar a la de la enfermedad de Kawasaki (EK). Algunos de estos pacientes también desarrollaron una novedosa presentación clínica del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C, por sus siglas en inglés)¹. En Londres,

1 Unidad de Revisiones sistemáticas y Meta-análisis, Universidad Señor de Sipán, Chiclayo, Perú; <https://orcid.org/0000-0002-2896-1407>

2 Tau-Relaped Group.

3 Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

4 <https://orcid.org/0000-0002-3904-7514>

5 <https://orcid.org/0000-0003-3418-4090>

6 Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Peru; <https://orcid.org/0000-0001-7261-7702>

7 Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú; <https://orcid.org/0000-0003-3907-2784>

8 Grupo de Investigación en Biomedicina, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira, Risaralda, Colombia; <https://orcid.org/0000-0001-9773-2192>

9 Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru; <https://orcid.org/0000-0002-7828-300X>

10 Sinaloa Pediatric Hospital. Department for Evidence-based Medicine, Sinaloa, Mexico. <https://orcid.org/0000-0002-3770-5974>

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: jbarbozameca@relaped.com

Facultad de Medicina, Universidad Señor de Sipán, Chiclayo, Peru. Postal address: Juan del Corral, 937. El Bosque, Trujillo, Peru. Phone: +51 992108520

Recibido: 21/07/2021; Aceptado: 21/08/2021

Cómo citar este artículo: J.J. Barboza, *et al.* Enfermedad de Kawasaki, enfermedad similar a Kawasaki y MIS-C asociado a COVID-19 en niños: revisión sistemática. *Infectio* 2022; 26(2): 137-145

se describió un grupo de ocho niños con características clínicas de la enfermedad de Kawasaki, presumiblemente relacionadas con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), que también se asociaba con shock. El estado clínico de algunos niños mejoró con el tratamiento farmacológico; sin embargo, otros requirieron apoyo de cuidados críticos².

Sin embargo, no hay un consenso claro sobre la enfermedad de Kawasaki, y su relación con la infección por SARS-CoV-2 y MIS-C. Todavía hay dificultades para diferenciar los tres grupos generales que comprenden las características clínicas: EL, enfermedad similar a Kawasaki (KLD), y MIS-C. Se considera que un caso de EK es un paciente con fiebre de cinco o más días de duración (o fiebre hasta la fecha de administración de inmunoglobulina intravenosa, si se administra antes del quinto día de fiebre), y la presencia de al menos cuatro de los siguientes signos: erupción cutánea, linfadenopatía cervical (de al menos 1,5 cm de diámetro), inyección conjuntival bilateral, cambios en la mucosa oral y cambios en las extremidades periféricas^{3,4}. Los pacientes cuya enfermedad no se ajustaba a la definición del caso anterior fueron definidos como EK atípico, incompleto o KLD⁵.

El EK se asocia con altos niveles de varias citoquinas, tales como IL-2, IFN- γ , IL-6, e IL-8⁶. La virulencia del SARS-CoV-2 podría generar una respuesta inmunológica severa, que se ha propuesto como un factor relevante causante de un EK o KLD. No obstante, los niños con infección por COVID-19 desarrollaron EK, pero con una presentación clínica grave en la mayoría de los casos; sin embargo, todavía se desconocen los mecanismos⁷.

Asimismo, las agencias de salud han estudiado el MIS-C, con criterios de diagnóstico similares a los del EK⁸. La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió un caso de MIS-C si un niño de 0 a 19 años de edad cumple al menos dos de los siguientes criterios: erupción o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies); hipotensión o shock; características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias; evidencia de coagulopatía; o problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)⁹.

Aunque la causalidad entre COVID-19 con MIS-C todavía está siendo estudiada, su presentación clínica es peor que los casos habituales de COVID-19 y EK/KLD en niños. Su diagnóstico puede ser difícil en el contexto de la pandemia. Además, un diagnóstico preciso del MIS-C es esencial para un tratamiento temprano y adecuado de los pacientes¹⁰. Este estudio tuvo como objetivo sintetizar las características epidemiológicas de los niños COVID-19 con MIS-C, KLD y EK.

Métodos

Este examen sistemático sigue los lineamientos PRISMA 2020 (Material Suplementario, Tabla S3)¹¹. Se incluyeron estudios que evalúan para una población infantil (es decir, aquellos < 18 años) con sospecha o confirmación de infección por COVID-19 y al menos un paciente con un diagnóstico sospechoso o confirmado de EK, KLD o MIS-C.

Fuentes de datos

Se realizaron búsquedas en PubMed, Scopus, Web of Science, Embase y en sitios web de preimpresiones/prepruebas ("Otras fuentes"; <https://www.medrxiv.org>). La estrategia de búsqueda completa está disponible en el Material Suplementario, Tabla S1. Se realizó una búsqueda de todas las cohortes, secciones transversales y series de casos o estudios de informes de casos, sin restricciones de idioma, sin restricción de fecha hasta el 31 de Mayo del 2021. Se excluyeron las revisiones sistemáticas, las revisiones narrativas, las actas de conferencias, los editoriales y las cartas al editor sin datos originales. Definimos un reporte de caso como una descripción de un caso con tres o menos pacientes, una serie de casos como cuatro o más pacientes¹². Adicionalmente, la serie de casos incluye el seguimiento de todos los pacientes con una presentación clínica o síndrome específico, sin grupo de control.

Desenlaces

Los resultados primarios fueron las características clínicas y epidemiológicas asociadas con EK, KLD y MIS-C. Además, evaluamos la duración de la hospitalización.

Selección de los estudios

De acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, dos autores (CSR y MVS) examinaron independientemente los resultados de la búsqueda por título y resumen. Se seleccionaron los estudios relevantes y se buscaron por texto completo para la siguiente fase de evaluación. Las discrepancias se consultaron con otro autor (JBM) y se llegó a un consenso. La selección de los artículos en cada etapa del proceso de revisión se realizó utilizando el programa informático Endnote X9®.

Extracción de datos

Tres autores (CSR, MVS y DCM) extrajeron los datos de forma independiente usando hojas de cálculo de Excel pre-diseñadas. Una vez más, las discrepancias fueron consultadas con otro autor (JBM). Los datos extraídos de cada estudio fueron: Autor, año, país, tipo de investigación, número de pacientes, edad, sexo, características clínicas por enfermedad, diagnóstico de COVID-19, tratamiento, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), necesidad de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), duración de la hospitalización y muerte. Para la extracción de las características clínicas y el número de pacientes con EK, KLD, o MIS-C consideramos: a) Las características clínicas y el número de pacientes diagnosticados con EK, KLD, o MIS-C siguiendo los criterios de los estudios seleccionados; b) Nuestro equipo de revisión extrajo los criterios de resultado clínico individuales de cada uno de los estudios incluidos; c) Consideramos "No registrado (NR)" si no se pudo encontrar información en los puntos "a" y "b". La ECMO, el ingreso en la UCI y las muertes se describieron en los resultados sólo de acuerdo con los estudios que informaban sobre la existencia de eventos. En cuanto al tratamiento, consideramos: a) "NR" si los estudios no reportaron resultados; b) "0 (0%)" si los autores reportaron que la droga específica no fue usada. Consideramos la posibilidad de una

presentación superpuesta de EK o KLD con MIS-C en el mismo paciente, o una presentación independiente de MIS-C en un paciente sin EK ni KLD.

Evaluación del riesgo de sesgo

Dos autores (DCM, JBM) realizaron de forma independiente la evaluación del riesgo de sesgo. Los estudios se evaluaron mediante una herramienta que evalúa la calidad metodológica de las series de casos e informes de casos¹⁴. Esta herramienta incluye cuatro dominios independientes: Selección (los casos representan la experiencia de todo el centro/investigador), determinación (las exposiciones y los resultados se determinaron adecuadamente), causalidad (hay suficientes pruebas, como la temporalidad, la relación dosis-respuesta y la exclusión de otras causas, para proponer una relación de causalidad) y presentación de informes (los casos se presentan con suficiente detalle para su replicación o para hacer una inferencia).

Consideraciones éticas

Se trata de un examen sistemático de la información publicada y disponible, en el que no participó ningún sujeto humano. Por lo tanto, no se requirió la aprobación del comité de ética.

Resultados

Selección de los estudios

La búsqueda arrojó 1410 resultados. Después de excluir los duplicados, se examinaron 705 títulos y resúmenes, de los cuales se excluyeron 663, y se evaluaron detalladamente 42 artículos científicos. Finalmente, se incluyeron 16 estudios en la síntesis cualitativa^{1,2,5,17-29} (Figura 1).

Características de los estudios incluidos

La Tabla 1 muestra que de los 16 estudios incluidos, cinco fueron comunicados por los Estados Unidos, cinco por Francia, tres por el Reino Unido, dos por Italia y uno por la India. Seis estudios eran informes de casos^{1,5,17,19,21,24}, y 10 estudios eran series de casos^{2,17,18,20,22,25-29}. Se notificaron 367 casos, con edades comprendidas entre los 6 meses y los 10 años, y 226 (62%) eran mujeres. En cuanto al tratamiento, los pacientes recibieron aspirina (149/192, 77,6 %), metilprednisolona (181/224, 66,7 %), e inmunoglobulina intravenosa (IGIV) (300/306, 98 %). Once pacientes con MIS-C (11/290, 2,8%) necesitaban una ECMO. Tres estudios informaron de la muerte de seis pacientes con MIS-C^{18,25,26}. Ocho estudios informaron de pacientes ingresados en la UCI (224 pacientes)^{2,17,19,20,22,25-27}.

Evaluación del riesgo de sesgo

En los cuatro dominios identificados en la herramienta de evaluación, observamos que en el dominio Selección, ocho estudios tenían un bajo riesgo de sesgo^{17,20,22,25-29}, y sólo uno no estaba claro²⁶. En cuanto a la Determinación, siete estudios tenían un bajo riesgo de sesgo^{20,22,25-29}, y sólo uno no estaba claro²⁶. Con respecto a la Causalidad, ocho estudios tuvieron un bajo riesgo de sesgo^{19,20,22,25-29}. Por último, ocho estudios tuvieron un bajo riesgo de sesgo en el ámbito de la presentación de informes^{17,20,22,25-29}. (Material Suplementario. Tabla S2).

Desenlaces primarios en Enfermedad de Kawasaki, KLD, and MIS-C con COVID-19

En el contexto de COVID-19, el 75,2 % (276/367) dieron positivo en la prueba molecular o serológica. En cuanto al EK y KLD, las características clínicas asociadas, comunicadas por los estudios, fueron fiebre durante cinco o más días (286/367, 77,9 %), erupción cutánea (245/367, 66,8 %), conjuntivitis (216/367, 58,9 %),

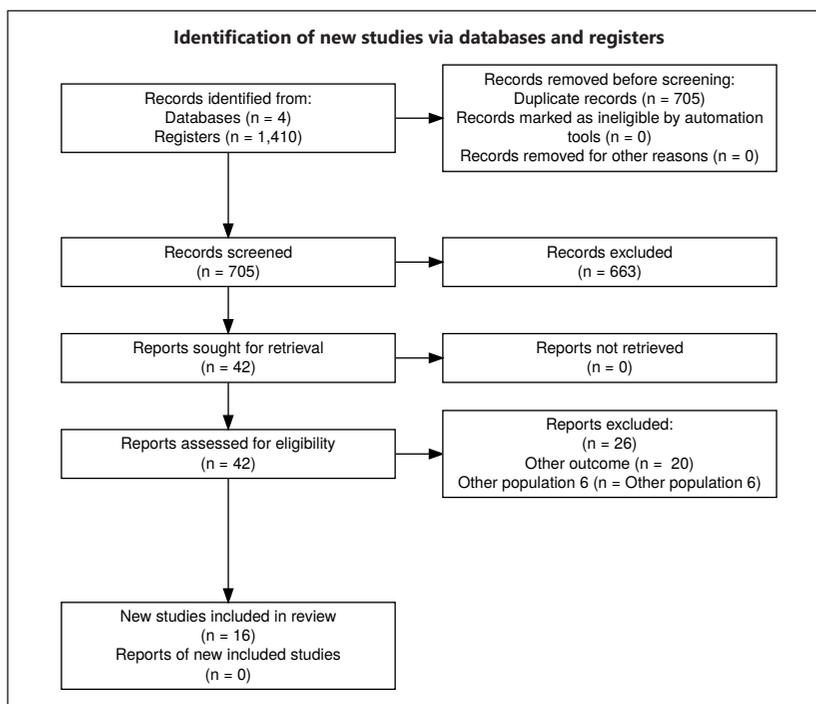


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección del estudio

Tabla 1. Características básicas de los estudios incluidos

Características	Cheung et al	Chiotos et al., 2020	Deza et al., 2020	Feldstein et al., 2020	Licciardi et al., 2020	Grimaud et al., 2020	Jones et al., 2020	Labé et al., 2020	Pouletty et al., 2020	Rauf et al., 2020	Riphagen et al., 2020	Rivera et al., 2020	Toubiana et al., 2020	Toubiana et al., 2020	Verdoni et al., 2020	Whittaker et al., 2020	
General	Pais	USA	USA	USA	USA	Italia	Francia	USA	Francia	Francia	India	UK	UK	Francia	Francia	Italia	UK
	Tipo de estudio	Series de caso	Series de caso	Series de caso	Series de caso	Reporte de caso	Series de caso	R. de caso	R. de caso	Series de caso	Reporte de caso	Series de caso	R. de caso	Series de caso	Series de caso	Series de caso	Series de caso
	Número de pacientes	17	6	1	186	2	20	1	2	16	1	8	1	17	21	10	58
	Edad, años, media (SD o IQR)	8 (1.8-16)	8.5 (3.5)	6	8.3(3.3-12.5)	7-12	8.7 (3.2)	6 m	3-6	10 (4.7-12.5)	5	8.8(3.7)	5	7.5 (3.7-16.6)	7.9 (3.7-16.6)	7.5(3.5)	9 (5.7-14)
	Sexo, femenino, n (%)	9(53)	5(83)	1(100)	71(38)	0(0)	10	1(100)	0(0)	8 (50)	0(0)	3(37.5)	0(0)	10 (59)	12 (57)	3(30)	33(57)
Enfermedad de Kawasaki	Fiebre 5+ días, n (%)	17(100)	5(83)	1(100)	131(70)	2(100)	20(100)	1(100)	1(50)	16(100)	1(100)	3(37.5)	1(100)	8 (47)	11 (52)	10(100)	58(100)
	Rash, n (%)	12(70.6)	2(33)	1(100)	110(59)	2(100)	8(40)	1(100)	2(100)	13(81)	0(0)	4(50)	0(0)	13 (76)	16 (76)	10(100)	30(52)
	Conjuntivitis, n (%)	11(64.7)	2(33)	1(100)	103(55)	2(100)	6(30)	1(100)	2(100)	15(94)	1(100)	5(62.5)	1(100)	13 (76)	17 (81)	10(100)	26(45)
	Alteraciones de cavidad oral/labios, n (%)	9(52.9)	3(50)	1(100)	78(42)	2(100)	5(25)	1(100)	2(100)	14(87)	0(0)	0(0)	1(100)	12 (71)	16 (76)	4(40)	17(29)
	Linfadenopatías, n(%)	6(35.2)	0(0)	0(0)	18(10)	2(100)	2(10)	0(0)	1(50)	6(37)	0(0)	0(0)	1(100)	11 (65)	12 (57)	7(70)	9(16)
	Cambios en extremidades, n(%)	3(17.6)	2(33)	1(100)	69(37)	2(100)	NR	1(100)	1(50)	11(68)	1(100)	0(0)	0(0)	6 (35)	10 (48)	10(100)	9(16)
	EK/ KLD	8/5	0 / 1	0/1	NR	2/0	0/0	0 / 1	1/0	10/NR	0/1	0/8	0/1	8/9	11/10	5/5	13/45
MIS-C	Fiebre 3+ días, n (%)	17(100)	6(100)	1(100)	131(70)	2(100)	20(100)	1(100)	1(50)	16(100)	1(100)	8(100)	1(100)	8 (47)	11 (52)	10(100)	58(100)
	Hipotensión/shock, n (%)	13(76.5)	6(100)	1(100)	NR	NR	20(100)	NR	NR	NR	1(100)	NR	NR	NR	NR	5(50)	29(50)
	Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis, o anomalías coronarias (Ecocardiografía o Troponina/NT-proBNP elevada), n (%)	14(82.4)	3(50)	1(100)	149(80)	2(100)	20(100)	NR	NR	NR	1(100)	8(100)	1(100)	8 (47)	8(38)	5(50)	NR
	Evidencia de coagulopatía (PT, PTT, d-Dimers elevados), n (%)	NR	6(100)	1(100)	171(92)	2(100)	NR	NR	NR	NR	NR	8(100)	0(0)	13 (76)	19(90)	NR	NR
	Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos, o dolor abdominal), n (%)	14(82.4)	4(67)	0(0)	171(92)	2(100)	20(100)	NR	NR	NR	1(100)	7(87.5)	1(100)	16(94)	21(100)	2(20)	NR
	Marcadores inflamatorios elevados (ESR, C-reactive protein, o procalcitonina), n (%)	17(100)	4(67)	1(100)	171(92)	NR	20(100)	1(100)	1(50)	NR	1(100)	8(100)	1(100)	17(100)	21(100)	10(100)	NR
	Otras causas no obvias de inflamación, n (%)	3(17.6)	NR	1(100)	NR	NR	NR	1(100)	NR	NR	1(100)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	MIS-C	NR	6	1	186	2	20	0	0	7*	1	8	1	NR	NR	NR	58
COVID-19	COVID-19 (RT-PCR, antigen test o serología positiva), n (%)	17(100)	6(100)	1(100)	131(70)	2(100)	15(75)	1(100)	2(100)	11(69)	0(0)	3(37.5)	1(100)	14 (88)	19(90)	8(80)	45(78)
Tratamiento y curso clínico	Aspirina, n(%)	NR	3(50)	1(100)	87(47)	NR	NR	NR	NR	15(93)	NR	2(25)	1(100)	17 (100)	21(100)	2(20)	NR
	Metilprednisolona, n(%)	14(82.4)	6(100)	NR	91(49)	2(100)	NR	NR	NR	NR	1(100)	4(50)	1(100)	5 (29)	10(48)	NR	37(64)
	IVIg, n(%)	13(76.5)	6(100)	NR	144(77)	1(50)	20(100)	1(100)	1(50)	15(93)	1(100)	8(100)	1(100)	17 (100)	21(100)	10(100)	41(71)
	Tiempo de hospitalización, días, media (SD o IQR)	7.1 (3-18)	11 (3.2)	13	7(4-10)	7-14	NR	5	14	14(10-20)	7	4.6(1.3)	6	8 (5-17)	8 (5-17)	6(4-11)	NR

* En este estudio, el MIS-C se define como el síndrome de shock de la enfermedad de Kawasaki.

SD= Desviación estándar; IQR= Rango intercuartil; EK= Enfermedad de Kawasaki; MSIS= Síndrome inflamatorio multisistémico; ECHO= Ecocardiograma; PT= Tiempo de protrombina; PTT= Tiempo parcial de tromboplastina; NR= No registrado; IVIG= Inmunoglobulina intravenosa

anormalidades orales/labiales (183/367, 49,9 %), linfadenopatía (75/367, 20,4 %) y cambios de extremidad (126/367, 34,3 %). Los pacientes con EK fueron el 15,8% (58/367), y los pacientes con KLD fueron el 23,7% (87/367). El informe o no de las características clínicas asociadas con el MIS-C fueron heterogéneas. Estas características clínicas fueron fiebre durante tres días o más (292/367, 79,6%), hipotensión/choque (46/69, 66,7%), características de disfunción miocárdica o anomalías coro-

narias (249/319, 78.1%), evidencia de coagulopatía (220/242, 90,9 %), trastornos gastrointestinales agudos (259/293, 88,4 %), marcadores de inflamación elevados (273/291, 93,8 %) y ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación (6/20, 30 %). Los pacientes con MIS-C relacionados con COVID-19 fueron el 93,5% (290/310). Finalmente, la duración de la hospitalización en todos los pacientes incluidos osciló entre 5-14 días para EK y KLD, y 4,3-13 para MIS-C.

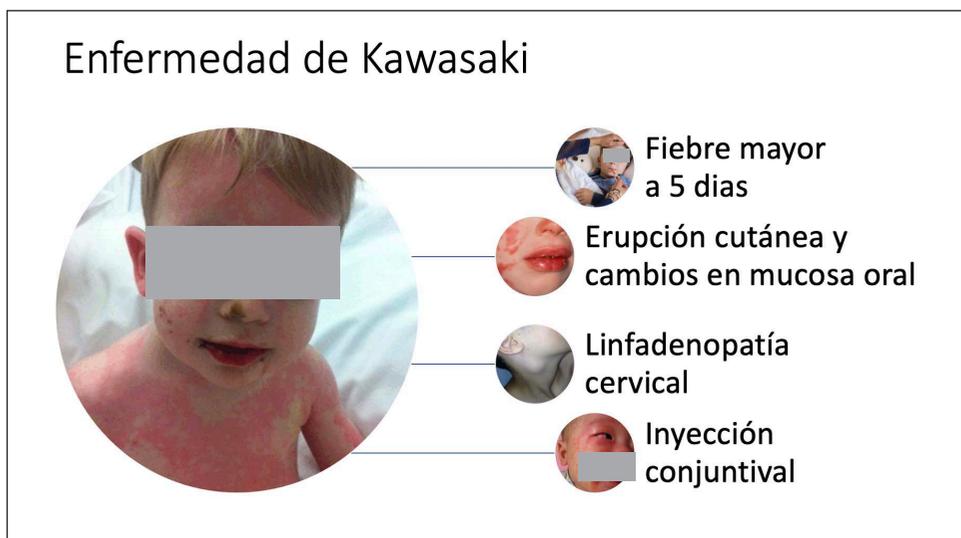


Figura 1. Características clínicas principales de la Enfermedad de Kawasaki.

Discusión

En esta revisión sistemática, describimos los datos de 367 pacientes. Sólo el 75,2% de ellos fueron positivos para COVID-19. El 93,5% cumplía los criterios diagnósticos para el MIS-C, por lo que había más pacientes con este diagnóstico, en comparación con EK o KLD. Los medicamentos más frecuentes fueron la aspirina, metilprednisolona e IGIV. La necesidad de ECMO no fue mayor en estos pacientes a pesar de estar posiblemente asociada con complicaciones del MIS-C. Finalmente, seis muertes se relacionaron con el MIS-C en un solo estudio.

Durante la actual pandemia debida a la COVID-19, se han producido cambios significativos en el reconocimiento de las manifestaciones clínicas y las complicaciones en los pacientes afectados²⁷. Se esperan complicaciones mediadas por la inmunidad en este entorno, como se observó parcialmente anteriormente en otros coronavirus zoonóticos emergentes, como el SARS-CoV en 2002-2003 y el MERS-CoV en 2012-2013¹⁵. No obstante, se han descrito múltiples nuevos hallazgos clínicos en relación con COVID-19. En el caso de la población pediátrica, al principio de la pandemia se creía erróneamente que los niños y adolescentes eran menos susceptibles a la infección y a las complicaciones. Sin duda, los informes iniciales mostraron que la tasa de letalidad era significativamente menor en la población más joven¹⁶. Pero, más tarde, en abril de 2020, un número creciente de informes que describían casos con diferentes presentaciones de EK y COVID-19, sugirieron una posible asociación¹⁷. Algunas semanas más tarde, la OMS declaró que esta condición debería estar relacionada con el MIS-C en niños y adolescentes con COVID-19⁹.

Es necesario comprender los mecanismos fisiopatológicos de EK y el MIS-C para tener una mejor perspectiva de las manifestaciones clínicas. Un estudio sugirió que las proteínas de choque térmico y los superantígenos se asocian con el

desarrollo de la enfermedad de Kawasaki²⁸. Por lo tanto, tienen alguna relación con la infección del coronavirus humano y sus implicaciones a nivel molecular en el cuerpo humano.

Una intervención eficaz de la inmunidad innata es esencial para combatir las etapas tempranas de la infección del virus citopático primario. El daño tisular en COVID-19 está mediado por la inmunidad innata del huésped, que implica una tormenta de citoquinas que se asemeja a la activación de los macrófagos². Además, las células T citotóxicas y las células asesinas naturales son necesarias para generar una respuesta inmunológica efectiva contra los virus. Esta respuesta causa un agotamiento funcional del sistema inmunológico, y más tarde, la progresión de la enfermedad. Los pacientes con COVID-19 se presentaron con un número significativamente menor de linfocitos y un mayor número de neutrófilos en la sangre. Significativamente, los linfocitos CD8+ y las células asesinas naturales se redujeron en las infecciones graves²⁹.

Estudios limitados han asociado las características clínicas del EK con una presentación paralela de COVID-19 y han informado de la coincidencia de estas dos presentaciones clínicas⁵ (Figura 1). Aunque el 75,2% de los pacientes pediátricos incluidos en nuestra revisión tenían una infección positiva por COVID-19. Por ejemplo, un estudio en siete pacientes confirmados con COVID informó de las siguientes manifestaciones: fiebre implacable (38-40°C), erupción cutánea variable, conjuntivitis, edema periférico y dolor generalizado en las extremidades con síntomas gastrointestinales significativos. En cuanto a los síntomas gastrointestinales, se ha identificado que el SARS-CoV-2 infecta a los enterocitos a través de la IECA2, y puede haber diarrea en el paciente²⁴. Los mismos autores describieron que todos progresaron a un shock caliente y vasogénico, refractario a la resucitación de volumen, y eventualmente requiriendo noradrenalina y milrinona para el soporte hemodinámico. Sin embargo, a pesar de la gravedad de la presentación clínica, encontramos que de los 290

pacientes reportados, sólo 11 pacientes recibieron ECMO, y seis de ellos murieron. Además, se necesitan estudios prospectivos para describir la tasa de complicaciones y la mortalidad de esta nueva presentación clínica. Por otro lado, el diagnóstico de KLD se establece cuando no se han cumplido todos los criterios de EK, por lo que su enfoque y pronóstico podrían ser los mismos.

En relación con el MIS-C, el síndrome puede ser una consecuencia de una respuesta inmunológica anormal al virus, con algunas similitudes clínicas con el EK, el síndrome de activación de macrófagos y el síndrome de liberación de citocinas. Además, muchos niños tienen pruebas negativas de reacción en cadena de la polimerasa para el SARS-CoV-2. Aún así, tienen una serología positiva, lo que apoya la hipótesis de que el MIS-C está relacionado con la desregulación inmunológica que ocurre después de que la infección aguda ha pasado⁹. De esta manera, la presentación general del MIS-C parece superponerse a la del EK con diferencias notables en lo que respecta a sus complicaciones y a la participación de sistemas adicionales en el cuerpo humano.

El diagnóstico de EK utiliza un criterio basado en los signos y síntomas clínicos²². La importancia de un diagnóstico oportuno radica en la necesidad de identificar las posibles complicaciones asociadas²¹. El EK involucra vasos pequeños y medianos de varios órganos con predilección por las arterias coronarias. En cuanto al MIS-C, algunas características son como las de EK y el síndrome de shock tóxico, por lo que asumimos que esta etiología está asociada con EK en el contexto de COVID-19. Sin embargo, su asociación aún no ha sido aclarada¹⁹.

Por lo tanto, debe quedar claro que la enfermedad de Kawasaki es una rara vasculitis pediátrica aguda, con aneurismas de las arterias coronarias como su principal complicación. El diagnóstico se basa en la presencia de fiebre persistente, exantema, linfadenopatía, inyección conjuntival y cambios en la mucosa y las extremidades²⁴. Además, en la presentación conjunta de pacientes con EK y SARS-CoV-2 como agente desencadenante, puede representar una enfermedad emergente similar a la de Kawasaki, por lo que este cuadro no cumple todos los criterios para ser diagnosticado como EK. Debemos considerar que un diagnóstico de KLD también es posible en ausencia de SARS-CoV-2.

Asimismo, hay dos hipótesis que los autores de este estudio proponen, dependiendo de los hallazgos en las tablas etiológicas abordadas. La primera hipótesis determina la posibilidad de que el MIS-C sea una complicación de la consecuencia de la asociación de EK o KLD en pacientes pediátricos con el COVID-19. Esto se apoya en nuestros hallazgos de los estudios que diagnosticaron a los pacientes con EK/KLD y se complicaron por una condición inflamatoria multisistémica, como el MIS-C.

Nuestra segunda hipótesis es que la MIS-C es un cuadro diferente al de EK/KLD en la asociación con el SARS-Cov-2. Esta hipótesis está apoyada por los hallazgos reportados, donde los pacientes pediátricos admitidos por la COVID-19 desarrollaron un síndrome multisistémico diagnosticado como MIS-C y no fueron diagnosticados como EK o KLD.

Por otra parte, se ha formulado la hipótesis de que algunos niños pueden estar genéticamente predispuestos a una respuesta inflamatoria más exagerada a ciertos virus. Una vez expuestos al virus específico, los niños montan esta respuesta inflamatoria exacerbada que se manifiesta clínicamente como lo que ahora se define como EK²⁰. Un retraso en el diagnóstico del EK podría llevar a un sobre y un subtratamiento y evitar que los profesionales consideren otras condiciones hiperinflamatorias o infecciosas³. Por lo tanto, es importante buscar activamente los signos o síntomas relacionados con la enfermedad de Kawasaki y el síndrome MIS-C en los niños pediátricos para hacer un diagnóstico y tratamiento oportunos. Encontramos que la mayoría de los niños recibieron algún tipo de tratamiento inmunomodulador con metilprednisolona e IVIG, además de aspirina como prevención de complicaciones. Aparentemente, este tratamiento podría disminuir la tasa de mortalidad porque si la tasa de mortalidad reportada en todos los estudios incluidos es baja. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos aleatorios y estudios de cohorte para evaluar la eficacia de este tratamiento en pacientes con infección por COVID-19 con MIS-C y EK/KLD.

Actualmente, todavía hay un número limitado de informes publicados sobre MIS-C y COVID-19. Se han notificado presuntos casos clínicos pediátricos compatibles con MIS-C asociado a COVID-19 en niños y adolescentes de Europa y América del Norte. Sin embargo, era de esperar ya que, en estas regiones, la carga de COVID-19 estaba aumentando durante los primeros meses de la pandemia¹⁸. Sigue siendo necesario realizar más estudios que evalúen el curso clínico de los pacientes pediátricos diagnosticados con COVID-19, en particular en lo que respecta a la posible asociación con el EK o el MIS-C y su pronóstico.

Sólo incluimos estudios de casos sin un grupo de comparación, por lo que es imposible determinar la asociación clínica o la causalidad. Además, no proporcionan suficientes pruebas para la toma de decisiones, por lo que esta revisión sistemática se orienta a la descripción de los hallazgos clínicos y propone una nueva hipótesis que tuvo que ser evaluada en estudios longitudinales.

La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con MIS-C. Algunos pacientes han desarrollado una amplia gama de características clínicas compatibles con EK en el contexto de COVID-19. Todos los pacientes que acudieron por sintomatología y confirmaron el diagnóstico fueron hospitalizados; por lo tanto, se necesitan medidas clínicas de prevención, diagnóstico y tratamiento. EK o KLD puede asociarse a COVID-19 en niños, y pueden complicarse con MIS-C. El tiempo de hospitalización es prolongado si se presenta EK o KLD asociado a COVID-19 en niños.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este artículo no se hicieron experimentos con humanos o animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que los datos tuvieron un manejo ético y confidencial de la información según las normas constitucionales y legales sobre protección de datos personales.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Declaración de contribución. Joshuan J. Barboza, Mariana Velásquez-Sotomayor, Christian Silva-Rengifo: Concepción y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis e interpretación de los datos, redacción del artículo, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final. Diego Chambergo-Michilot, Giordano Pérez-Gaxiola, Alfonso J. Rodríguez-Morales, Christopher A. Alarcón-Ruiz, Germán Málaga: Adquisición de datos, revisión crítica del artículo, aprobación de la versión final.

Financiamiento. Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de ningún organismo de financiación de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflictos de interés. Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Referencias

- Rauf A, Vijayan A, John ST, Krishnan R, Latheef A. Multisystem Inflammatory Syndrome with Features of Atypical Kawasaki Disease during COVID-19 Pandemic. *Indian J Pediatr.* 2020. DOI:10.1007/s12098-020-03357-1
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet (London, England).* 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
- Schroeder AR, Wilson KM, Ralston SL. COVID-19 and Kawasaki Disease: Finding the Signal in the Noise. *Hosp Pediatr.* 2020. DOI: 10.1542/hpeds.2020-000356
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant 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. DOI: 10.1136/bmj.m2094
- Rivera-Figueroa EI, Santos R, Simpson S, Garg P. Incomplete Kawasaki Disease in a Child with Covid-19. *Indian Pediatr.* 2020. DOI: 10.1007/s13312-020-1900-0
- Sakina S, Owais SS, Khan EA, Sheikh AM. Kawasaki disease: Clinicolaboratory spectrum and outcome in a cohort of children treated at a tertiary care hospital in Islamabad, Pakistan. *Pak J Med Sci.* 2020;36(2):260-4. DOI: 10.12669/pjms.36.2.910
- Choi IH, Chwae YJ, Shim WS, Kim DS, Kwon DH, Kim JD, et al. Clonal expansion of CD8+ T cells in Kawasaki disease. *J Immunol.* 1997;159(1):481-6.
- CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Centers for Disease Control and Prevention. 2020;1(May). URL: <https://www.cdc.gov/mis-c/>
- WHO. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. WHO Scientific Brief. 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
- Harahsheh AS, Dahdah N, Newburger JW, Portman MA, Piram M, Tulloh R, et al. Missed or Delayed Diagnosis of Kawasaki Disease During the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *J Pediatr.* 2020. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.04.052
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow G, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLOS Medicine.* 2009;6(7):e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100
- Sayre JW, Toklu HZ, Ye F, Mazza J, Yale S. Case Reports, Case Series - From Clinical Practice to Evidence-Based Medicine in Graduate Medical Education. *Cureus.* 2017;9(8):e1546-e. DOI: 10.7759/cureus.1546
- Stojanovic VD, Radovanovic TD, Koprivsek KM, Vijatov Ethuric GV, Doronjski AD. Kawasaki Disease Complicated with Cerebral Vasculitis and Severe Encephalitis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020;23(2):228-32. DOI: 10.4103/aian.AIAN_271_18
- Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ Evidence-Based Medicine.* 2018;23(2):60. DOI: 10.1136/bmjebm-2017-110853
- Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *JAMA.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.10374
- Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children during the COVID-19 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020. DOI: 10.1093/jpids/piaa069
- Deza Leon MP, Redzeqi A, McGrath E, Abdel-Haq N, Shawaqfeh A, Sethuraman U, et al. COVID-19 Associated Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020. DOI: 10.1093/jpids/piaa061
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine.* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
- Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr.* 2020;Apr, 7. DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123
- Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, 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. DOI: 10.1186/s13613-020-00690-8
- Labé P, Ly A, Sin C, Nasser M, Chapelon-Fromont E, Ben Saïd P, et al. Erythema multiforme and Kawasaki disease associated with COVID-19 infection in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. DOI: 10.1111/jdv.16666
- Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217960
- Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. *medRxiv.* DOI: 10.1101/2020.05.10.20097394
- Francesco Licciardi MGP, MD; Marco Denina, MD; Emilia Parodi, MD, PhD; Manuela Taglietto MD; Sergio Rosati Prof, DVM; Davide Montin, MD, PhD. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics.* 2020;May.2020. DOI: 10.1542/peds.2020-1711.
- Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kafrou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.10369
- Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Pena R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;101623. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623
- Matsubara K, Fukaya T. The role of superantigens of group A Streptococcus and Staphylococcus aureus in Kawasaki disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2007;20(3):298-303. DOI: 10.1097/QCO.0b013e3280964d8c
- Maggi E, Canonica GW, Moretta L. COVID-19: Unanswered questions on immuneresponse and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* May, 2020; 8:1-5. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.001

Material Suplementario. Tabla S1. Estrategias y bases de datos utilizadas para la búsqueda de referencias bibliográficas.

Strategy in search engines		Results (26.5.20)
Pubmed	#1= ("Kawasaki Syndrome" OR "Kawasaki Disease" OR "pediatric multi-system inflammatory syndrome" OR "multi-system inflammatory syndrome" OR "Kawasaki-like disease" OR "kawasaki-like" OR Kawasaki) #2= ("COVID-19" OR "2019 novel coronavirus infection" OR "COVID19" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "2019-nCoV disease" OR "2019 novel coronavirus disease" OR "2019-nCoV infection") #3 (Child OR Children) #4= #1 AND #2 AND #3	396
Scopus	#1= TITLE-ABS-KEY("Kawasaki Syndrome" OR "Kawasaki Disease" OR "pediatric multi-system inflammatory syndrome" OR "multi-system inflammatory syndrome" OR "Kawasaki-like disease" OR "kawasaki-like" OR Kawasaki) #2= TITLE-ABS-KEY("COVID-19" OR "2019 novel coronavirus infection" OR "COVID19" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "2019-nCoV disease" OR "2019 novel coronavirus disease" OR "2019-nCoV infection") #3 TITLE-ABS-KEY(Child OR Children) #4= #1 AND #2 AND #3	7339
Web of Science	#1= TS=("Kawasaki Syndrome" OR "Kawasaki Disease" OR "pediatric multi-system inflammatory syndrome" OR "multi-system inflammatory syndrome" OR "Kawasaki-like disease" OR "kawasaki-like" OR Kawasaki) #2= TS=("COVID-19" OR "2019 novel coronavirus infection" OR "COVID19" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "2019-nCoV disease" OR "2019 novel coronavirus disease" OR "2019-nCoV infection") #3 TS=(Child OR Children) #4= #1 AND #2 AND #3	291
Embase	#1 Kawasaki Syndrome.mp. or mucocutaneous lymph node syndrome/ #2 systemic inflammatory response syndrome/ or mucocutaneous lymph node syndrome/ or kawasaki-like.mp. #3 COVID-19.mp. #4 2019 novel coronavirus infection.mp. or Coronavirus infection/ #5 coronavirus disease 2019.mp. #6 Coronavirus infection/ or 2019-nCoV infection.mp. #7 (Child or Children).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word, candidate term word] #8 child/ or Child Children.mp. or preschool child/ #9 1 or 2 #10 3 or 4 or 5 or 6 #11 7 or 8 #12 9 and 10 and 11	384
Medrxiv (pre-print engine)	"COVID-19 AND Kawasaki"	25

Material Suplementario. Tabla S2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

DOMAIN	Selection	Ascertainment	Causality	Reporting
Cheung, 2020	Low risk	High risk	High risk	Low risk
Chiotos, 2020	High risk	High risk	High risk	High risk
Deza, 2020	High risk	High risk	Low risk	High risk
Feldstein, 2020	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Licciardi, 2020	High risk	High risk	High risk	High risk
Grimaud, 2020	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Jones, 2020	High risk	High risk	High risk	High risk
Labé, 2020	High risk	High risk	High risk	High risk
Pouletty, 2020	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Rauf, 2020	High risk	High risk	High risk	High risk
Riphagen, 2020	Unclear	Unclear	High risk	High risk
Rivera, 2020	High risk	High risk	High risk	High risk
Toubiana, 2020	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Toubiana, 2020	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Verdoni, 2020	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
Whittaker, 2020	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk