

PROTOCOLO SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CON SARS-COV-2

SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA / DIVISIÓN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES
DEPARTAMENTO DE CICLO VITAL / PROGRAMA NACIONAL DE SALUD DE LA INFANCIA



Protocolo elaborado por el equipo del Programa Nacional de Salud de la Infancia del Departamento de Ciclo Vital, en base a recomendaciones de SOCHINF, de Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC).

Ministerio de Salud. 2 de julio de 2020.

Documento sujeto a evaluación y actualización constante según aparición de nueva evidencia científica.

TABLA DE CONTENIDO

1. ALCANCE DEL DOCUMENTO	4
2. ANTECEDENTES	4
3. EPIDEMIOLOGÍA	4
4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	5
5. CUADRO CLÍNICO:	6
6. LABORATORIO	6
7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:	7
8. ABORDAJE TERAPÉUTICO	7
9. SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO:	11
10. FLUJOGRAMA	12
11. REFERENCIAS	13

1. ALCANCE DEL DOCUMENTO

Este documento define los antecedentes y aspectos técnicos a considerar por los equipos de salud, de acuerdo con los lineamientos definidos por el Ministerio de Salud, para asegurar la calidad de la atención del grupo de niños, niñas y adolescentes con síndrome inflamatorio multisistémico por SARS-CoV-2.

2. ANTECEDENTES

La infección por SARS-CoV-2 a nivel pediátrico representa, de acuerdo con distintos reportes, un menor porcentaje en la incidencia global respecto del total de enfermos por SARS-CoV-2. Según los datos aportados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en diversos países se han descrito manifestaciones clínicas de COVID-19 diferenciadas entre los niños/niñas y los adultos (1).

La mayoría de los niños y niñas son asintomáticos o presentan habitualmente una enfermedad pulmonar aguda leve a moderada, con baja hospitalización y mortalidad (2), sin embargo, recientemente en Europa y en Norteamérica se han reportado casos de niños y niñas que han necesitado ser hospitalizados y sometidos a cuidados intensivos, aquejados de un cuadro inflamatorio multisistémico (1). Esta nueva entidad ha sido denominada Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19 (SIM-C), comparte características comunes con otras afecciones inflamatorias pediátricas que incluyen: enfermedad de Kawasaki, síndromes de shock tóxico por estafilococos y estreptococos, sepsis bacteriana y síndromes de activación de macrófagos. También puede presentarse con síntomas abdominales inusuales con marcadores inflamatorios excesivos (3).

Se han descrito cuadros clínicos agudos acompañados de un síndrome hiperinflamatorio que evoluciona a insuficiencia multiorgánica y shock. Las hipótesis iniciales, basadas en los resultados de pruebas recientes realizadas en el laboratorio, apuntan a que este síndrome puede estar relacionado con la COVID-19. Los niños han sido tratados con antiinflamatorios, incluidos corticoides e inmunoglobulinas por vía parenteral (1). (OMS)

Aún, no se conoce por completo el espectro de esta enfermedad, ni su distribución en los diferentes países. Es fundamental caracterizar este síndrome y los factores de riesgo de presentarlo, comprender sus causas y definir intervenciones para tratarlo (1). El reconocimiento temprano por parte de los pediatras y la derivación a especialistas, incluidos los cuidados críticos, es esencial. La educación que actualmente se le otorga a las familias y cuidadores de niños y jóvenes, puede respaldar la derivación adecuada a los servicios de salud (3).

3. EPIDEMIOLOGÍA

La mayor serie de casos reportadas de este cuadro es del CDC de Estados Unidos. En ella se describen las características clínicas y epidemiológicas de 186 casos reportados en menores de 21 años. El mayor porcentaje de casos se concentra en los niños y niñas entre 1 y 4 años (28%), seguido por niños y niñas de 5 a 9 años (25%). Un 73% eran previamente sanos. Un 80% de los casos requirió hospitalización en unidades de cuidados intensivos. Un 2% (4 casos) de los casos reportados fallecieron (4).

En Chile, existe el reporte del Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés, el que indica que a junio del presente año habían sido ingresados más de 50 niños y niñas por infección por SARS CoV-2, ninguno de ellos con requerimiento de apoyo ventilatorio y/o hemodinámico. Durante el período comprendido entre el 13 y el 24 de junio del 2020, seis pacientes fueron ingresados a la Unidad de Paciente Críticos del establecimiento, con diagnóstico de SIM-C, según criterios OMS. El rango de edad fluctuó entre 10 meses y 12 años, todos ellos ingresaron febriles, con compromiso hemodinámico, requerimiento de terapia de soporte vital avanzado, con elementos de enfermedad de Kawasaki (EK) y/o síntomas gastrointestinales. No obstante, la condición grave al ingreso de los pacientes, su evolución fue favorable en todos los casos, con caída de la fiebre, baja de parámetros inflamatorios, normalización de función cardíaca, retiro de drogas vasoactivas y de ventilación mecánica, sin requerir uso de tocilizumab, a pesar de los altos niveles de IL-6 (2).

4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Definición de caso (preliminar) según OMS (1):

Niños y adolescentes entre 0 y 19 años con Fiebre \geq 3 días* con DOS de los siguientes criterios:

1. Exantema o conjuntivitis bilateral no supurativa y/o afectación mucocutánea
2. Hipotensión o shock
3. Disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (datos ecocardiográficos) y/o elevación de parámetros de daño miocárdico (troponinas y/o Pro BNP)
4. Coagulopatía (alteración TP, TTPA, elevación Dímero D ($2 \times > 1.000$))
5. Afectación Gastrointestinal (vómitos, diarrea o dolor abdominal)

Y

Elevación de PCR (>50 mg/L) y/o PCT > 1 ng/dl y/o Velocidad de Sedimentación (VHS)

Y

Sin otras etiologías demostrables que expliquen el caso

Y

Evidencia de infección COVID-19 (RT-PCR, serología, nexo epidemiológico)

NOTA 1: Existen definiciones que consideran fiebre mayor o igual a 24 horas y disfunción o compromiso de solo 1 órgano lo que permite aumentar la sensibilidad diagnóstica (5).

NOTA 2: La mayoría de los niños son sanos, sin antecedentes mórbidos de importancia y de sexo masculino.

NOTA 3: Considérese este síndrome en niños con manifestaciones de enfermedad de Kawasaki típica o atípica o de síndrome de shock tóxico.

5. CUADRO CLÍNICO:

Los “fenotipos” descritos en las series de casos van desde un cuadro febril que inicia en la segunda semana de evolución de la infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2, hasta presentaciones severas con compromiso hemodinámico y síntomas digestivos (dolor abdominal, vómitos, diarrea) que pueden, o no, tener componentes de la Enfermedad de Kawasaki (EK) e hipercoagulabilidad e hiperinflamación, habitualmente posterior a la infección aguda.

Para efectos prácticos, la Sociedad Chilena de Infectología propone 4 grandes presentaciones clínicas (5):

1. Síntomas inespecíficos en que predominan la fiebre, rash, compromiso gastrointestinal
2. Compromiso cardíaco como EK atípico o Síndrome de Shock Tóxico
3. Shock mixto o inestabilidad hemodinámica
4. Tormenta de citoquinas

Las principales diferencias descritas a la fecha entre EK y SIM-COVID-19 son que en el último cuadro presentan:

- Edad levemente mayor que EK.
- Mayor compromiso digestivo y neurológico como forma de presentación inicial
- Presencia de shock asociado a síntomas de EK
- Tendencia a la linfopenia, trombocitopenia y elevación mayor de parámetros inflamatorios (proteína C reactiva (PCR), Procalcitonina y Dímero D)

Cuando existe concomitancia entre EK y COVID-19, estos pueden presentarse como EK clásica o completa o como EK atípico o incompleto, con aumento de la frecuencia de shock y compromiso coronario de hasta un 50% en este grupo. Los factores de riesgo de mayor gravedad de una EK clásica es la presentación en menores de 1 año, trombocitopenia y presencia de shock.

6. LABORATORIO

Dado que se trata de una enfermedad multisistémica la evaluación clínica y de laboratorio tiene como objetivo objetivar el funcionamiento e impacto de la enfermedad en los diferentes parénquimas de manera de poder determinar el perfil clínico y tratamiento a ofrecer.

Se recomienda evaluar los siguientes exámenes en todos los pacientes que cumplen con los criterios diagnóstico de SIM-COVID-19, o se sospecha:

- * Hemograma con recuento diferencial de linfocitos
- * Función hepática: transaminasas, fosfatasas alcalinas, albúmina, triglicéridos
- * Gases venosos, Electrolitos plasmáticos, ácido láctico
- * Proteína C Reactiva (PCR), Velocidad de Sedimentación eritrocitaria (VHS)
- * Función renal: creatinina, nitrógeno uréico (BUN)
- * Función cardíaca: Creatinquinasa (CK) y Creatinquinasa miocárdica (CK-MB), troponinas

- * Amilasa, lipasa
- * Radiografía de tórax
- * Ecocardiograma, Electrocardiograma.

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

El SIM-COVID-19, comparte características con otras afecciones inflamatorias pediátricas incluyendo la Enfermedad de Kawasaki, Síndrome de shock tóxico por estafilococos y estreptococos, sepsis y síndrome de activación macrofágica, por lo que es fundamental un adecuado diagnóstico diferencial de otras etiologías.

8. ABORDAJE TERAPÉUTICO

Actualmente no hay guías publicadas o recomendaciones internacionales consensuadas con respecto al tratamiento para SIM-C y no hay estudios que comparen la eficacia de alternativas de tratamiento. Sin embargo, hay informes publicados sobre los tratamientos que muchas instituciones han estado utilizando. Los tratamientos han consistido principalmente en cuidados de apoyo y cuidados dirigidos contra el proceso inflamatorio subyacente (6-8). Las medidas de apoyo han incluido:

- Identificación temprana del shock.
- Monitorización invasiva precoz.
- Reposición y reanimación con volumen.
- Soporte hemodinámico con apropiado uso de inotrópicos y vasopresores según necesidad.
- Soporte ventilatorio con Intubación y ventilación mecánica temprana.
- Optimización del aporte de O₂, minimizar el consumo de O₂.
- Membrana de circulación extracorpórea (ECMO), en situaciones excepcionales.

En los protocolos descritos, las medidas antiinflamatorias se han basado en terapias empíricas aplicadas a EK o a cuadros inflamatorios sistémicos. Estos han incluido el uso frecuente de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y esteroides. El uso de otros medicamentos antiinflamatorios y el uso de tratamientos anticoagulantes han presentado respuesta variable. La aspirina se ha usado comúnmente debido a la preocupación por la afectación coronaria, y los antibióticos se usan de manera empírica ante la posibilidad de sepsis bacteriana, mientras se esperan los resultados de los cultivos.

Manejo farmacológico

El abordaje terapéutico, debe adaptarse a las condiciones especiales de presentación del cuadro en cada individuo.

Fase inicial:

En pacientes clínicamente inestables con compromiso hemodinámico utilizar tratamiento inmunomodulador con:

- * Inmunoglobulina IV 2 gr/kg/día, infusión en 12 hrs (o según tolerancia) asociado a Metilprednisolona 2 mg/kg/día IV por 3 a 5 días según evolución.

- * Considerar inicio de terapia antimicrobiana de amplio espectro según epidemiología local hasta descartar infecciones invasoras.
- * En niños que cumplan criterios de EK o presenten alteraciones coronarias en la ecografía además agregar tratamiento con Ácido Acetil Salicílico (Aspirina) 50 mg/kg/día (máximo 2 grs) en 4 dosis hasta completar 48-72 horas afebril y disminución progresiva de parámetros inflamatorios, y luego 3 a 5 mg/kg (máximo 100 mg dosis) por 4 a 6 semanas o más según hallazgos ecográficos. (Tabla 2)
- * Considerar según los exámenes de evaluación la necesidad de anticoagulación con enoxaparina.

Tabla N°1. Tratamiento estándar EK.

TRATAMIENTO ESTÁNDAR EK	COMENTARIOS
IG 2 GR IV A PASAR EN 10 A 12 HRS	<ul style="list-style-type: none"> - En pacientes con SIM evaluar tolerancia a la infusión, habitualmente presentan hipotensión. - Tomar niveles de IgG, IgA e IgM y serología COVID-19 previo a la infusión.
AAS 50 MG/KG/DÍA CADA 6 HRS VO	<ul style="list-style-type: none"> - Administrar AAS en dosis antiinflamatorias hasta 48 -72 hrs afebril, luego disminuir a dosis antiplaquetarias de 3-5 mg/kg/día VO. - Tiempo de tratamiento antiplaquetario depende de compromiso coronario.

* EN PACIENTES CON SIM-COVID-19 SE HA UTILIZADO USO COMBINADO debido al mayor riesgo de refractariedad del tratamiento estándar

Fuente: McCrindle, 2020 (9)

1. Respuesta favorable a fase inicial

En el caso de que el paciente, presente una buena respuesta a fase inicial de tratamiento inmunomodulador, considerese:

- Afebril >48 hrs
- Estabilidad hemodinámica
- Disminución progresiva de parámetros inflamatorios

La estrategia será, principalmente, considerar una disminución progresiva de tratamiento esteroidal.

2. Sin respuesta en fase inicial

En el caso de que el paciente, no presente respuesta dentro de las 24 a 36 horas de completada la infusión de IgIV, considérese:

- Persistencia febril
- Evolución tórpida (shock y/o compromiso multisistémico pulmonar o extrapulmonar)
- Elevación progresiva o sostenida de parámetros inflamatorios considerando la ferritina, PCR, PCT e IL-6.

La estrategia deberá ser evaluada de manera multidisciplinaria para el uso de tratamiento inmunomodulador de segunda línea según el “fenotipo” predominante de cada paciente:

3. Fenotipo predominante: EK refractario a tratamiento

La estrategia debe considerar, entre las opciones terapéuticas expuestas en la tabla 3, definiendo multidisciplinariamente en relación a las características de cada caso y la disponibilidad farmacológica.

Tabla 2. Opciones terapéuticas para Enfermedad de Kawasaki refractario*

*Persistencia de fiebre > 36 hrs después de finalizada la Ig IV.			
AGENTE	DESCRIPCIÓN	DOSIS	COMENTARIOS
2ª infusión de Ig IV	Pool de IgEV policlonal	2gr/kg EV	Tratamiento habitual de EK NO SIM-COVID-19
2ª Ig IV + metilprednisolona	IgEV + corticoide	IgIV 2gr/kg +metilprednisolona 10 mg/kg/día hasta afebril luego disminución progresiva en 2 semanas	Considerar como primera opción en SIM-COVID-19 + EK refractario
Infliximab	Ac Monoclonal anti TNF- α	Infusión única de 5mg/kg en 2 hrs	Evaluar su uso según experiencia de cada centro

Fuente: Modificado AHA Circulation 2017.

4. Fenotipo predominante: Tormenta de citoquina

La tormenta de citoquinas asociada a SIM-C se asocia a una marcada elevación de las interleuquinas IL-6 e IL-1. La IL-6 elevada ha demostrado ser un factor de mal pronóstico en COVID-19 en adultos. Reportes sugieren la utilidad de bloquear la tormenta de citoquinas con estrategias anti-IL-6 o anti-IL-1 lo cual podría ser beneficioso en el SIM-C.

La inmunomodulación con Tocilizumab o Anakinra (tabla 4), debería plantearse en pacientes con elementos de shock y/o compromiso multisistémico (pulmonar o extra-pulmonar) o deterioro clínico asociado a elevación progresiva o sostenida de parámetros inflamatorios considerando la Ferritina, la PCR e IL-6 si es que está disponible a pesar de terapia inicial con IgEV y corticoides (utilizados como primera línea) en ausencia de sobreinfección o coinfección bacteriana (cultivos negativos).

1. Tocilizumab (actemra®) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra el receptor de IL-6, de la subclase de inmunoglobulina IgG1k. La IL-6 endógena es inducida por estímulos inflamatorios y media una variedad de respuestas inmunológicas. La inhibición de los receptores de IL-6 por tocilizumab conduce a una reducción en la producción de citocinas y reactantes de fase aguda. Criterios de exclusión para uso de tocilizumab:

- a. Infección no controlada por bacterias, hongos o virus no COVID.
- b. Tuberculosis activa.
- c. Cualquier medicamento o intervención inmunomoduladora concurrente que los tratantes crean que pondría al paciente en mayor riesgo.
- d. Antecedentes de diverticulitis o perforación intestinal
- e. Recuento absoluto de neutrófilos <1000/mm³, plaquetas <50.000/mm³.
- f. Alergia conocida al medicamento del estudio o cualquiera de sus ingredientes, o alergia conocida a cualquier otro agente anti IL-6.
- g. Cualquier condición que, en opinión de los tratantes/grupo multidisciplinario, aumentaría el riesgo del paciente al recibir tocilizumab.

2. Anakinra: es un antagonista del receptor de IL-1b e IL-1a que se ha usado en forma segura en cuadros caracterizados por activación macrofágica y desregulación inmune, logrando reducir la mortalidad hasta en un 30% y se ha planteado como terapia inmunoreguladora en desregulación inmune asociada a COVID-19. El uso de Anakinra plantea la ventaja de ser un medicamento titulable con tiempo de acción y vida media corta lo que le otorga un perfil de seguridad en pacientes con coinfección bacteriana, sepsis concomitante o inmunosupresión de base.

Tabla N°3. Opciones terapéuticas de manejo de tormenta de citoquinas:

*Persistencia de fiebre > 36 hrs después de finalizada la Ig IV.			
AGENTE	DESCRIPCIÓN	DOSIS	COMENTARIOS
Tocilizumab	Anti IL-6	< 30 kg 12 mg/kg/EV dosis única > 30 kg 8 mg/kg/EV dosis única	No usar en caso de infección activa por otros patógenos
Anakinra	Antagonista Tc IL-1B e IL-1a	5 a 10 mg/kg/día EV dos veces al día y luego titular	No disponible en Chile a la fecha. Es especialmente útil en activación macrofágica o sepsis/shock asociada

Fuente: SOCHINF, 2020 (5).

Evaluación cardiovascular

Se recomienda la evaluación cardiovascular con ecocardiograma precoz, idealmente al ingreso, donde se busque en forma dirigida los elementos de daño miocárdico, disfunción ventricular, compromiso de arterias coronarias y de pericardio, y de electrocardiograma, para buscar trastornos del ritmo cardiaco. La Ecocardiografía transtorácica se considera urgente en todos los pacientes con elementos clínicos y/o de laboratorios sugerentes de daño miocárdico y/o shock. En estos casos se recomienda el seguimiento con troponinas y/o Pro BNP y ecocardiogramas seriados frente a hallazgos significativos. Así mismo se sugiere ecocardiograma en pacientes con sospecha de EK. En todos estos casos es de gran relevancia la incorporación al manejo multidisciplinario del equipo de cardiología local.

Evaluación hematológica.

Durante la infección grave por SARS-CoV-2 y en el transcurso del SIM-C, se ha descrito un estado de hipercoagulabilidad que aumenta el riesgo de eventos tromboticos. Por este motivo, se debe estar alerta a la elevación del dímero D, prolongación de Tiempo de Protrombina y/o trombocitopenia. La recomendación actual es iniciar profilaxis de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular (HBPM, Enoxaparina® 1mg/kg/dosis una vez al día) en casos con Dímero D persistente sobre 1000 ng/dL o en aumento progresivo. En caso de sospecha de trombosis la dosis puede ser llevada a dosis anticoagulante (dos veces al día). En ambos casos, se sugiere control y seguimiento de la terapia por el especialista en hematología.

9. SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO:

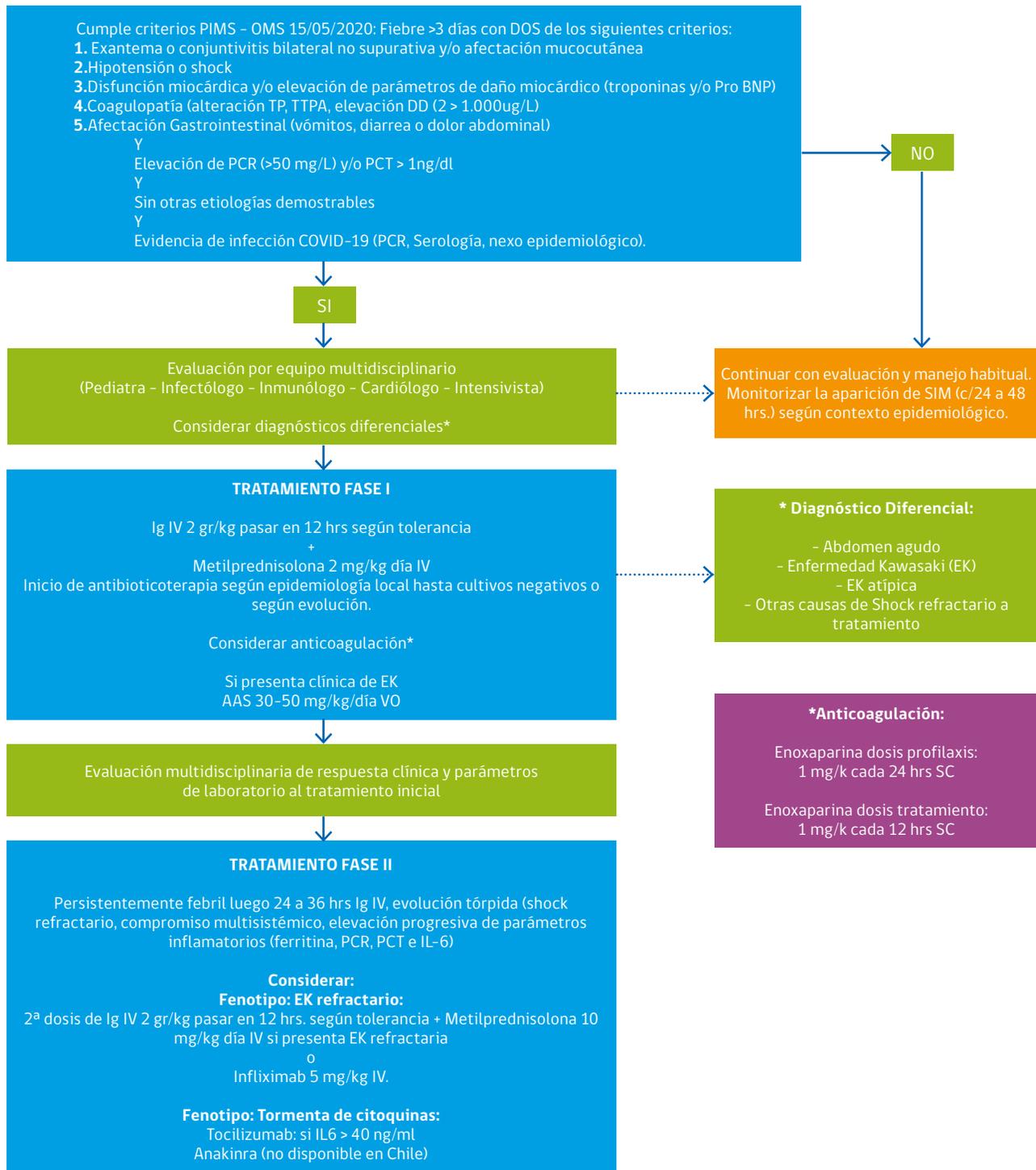
Los criterios para el egreso hospitalario son:

- 3-4 días de disminución progresiva de los marcadores inflamatorios: ferritina, Dímero D, PCR
- Disminución consistente de las troponinas bajo 1.0 ng/ml
- 48 hrs sin necesidad de oxígeno suplementario
- 48 hrs sin fiebre
- 48 hrs sin necesidad de vasopresores
- Electrocardiograma normal
- Niveles terapéuticos de antifactor Xa en caso de estar recibiendo enoxaparina
- Alimentación e hidratación adecuada y bien tolerada
- Control farmacológico de la insuficiencia cardiaca (si corresponde)
- Mejoría o estabilidad de los hallazgos Ecocardiográficos seriados según cada caso evaluando función ventricular, anomalías coronarias, función valvular

Para el seguimiento ambulatorio se sugiere un primer control a las 24-72 hr del egreso. Luego un control por infectólogo/inmunólogo a la semana con reevaluación de exámenes: hemograma con recuento de leucocitos, PCR, ferritina, Pro BNP, Dímero D y seguimiento de otras anomalías específicas según cada caso. El control Ecocardiográfico ambulatorio debe ser al menos a las 2 semanas del Ecocardiograma basal, sin embargo, debe evaluarse caso a caso en conjunto con cardiólogo.

Respecto al pronóstico, si bien hay reporte de fallecidos, afortunadamente presenta una baja incidencia. Una de las mayores serie de casos que revisó 186 casos de Estados Unidos, reportó 4 fallecimientos (2% de la serie), en que en 2 de ellos no existían antecedentes mórbidos (4). En los reportes chilenos, aún no se han presentado fallecimientos por este síndrome.

10. FLUJOGRAMA MANEJO PACIENTE PEDIÁTRICO SIM- COVID -19.



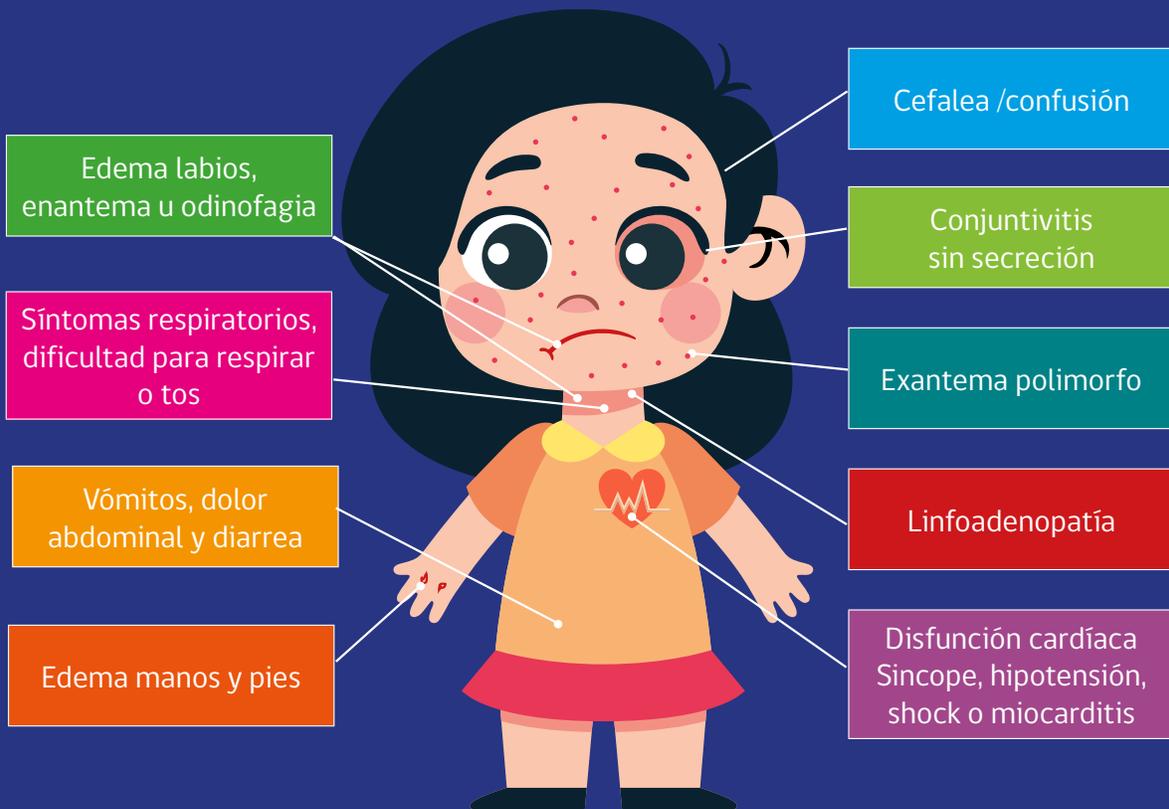
Elaborado en base a Flujoograma presentado en: Guía de Manejo Clínico en Unidad de Paciente Crítico de Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico Asociado a COVID-19. Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés.

SINDROME INFLAMATORIO MULTISISTEMICO (SIM) ASOCIADO A COVID-19

¿A qué debemos estar alerta?

Definición:

Fiebre persistente, inflamación y disfunción multisistémica
Evidencia de infección COVID-19 (RPC, Serología, contacto estrecho)
Exclusión de otra causa demostrable y probable



Diagnóstico diferencial:

Sd. Kawasaki
Shock Tóxico
Sepsis
Sd. Activación Macrofágica
Otros virus (enterovirus, adenovirus)

Laboratorio:

- Elevación: PCR, VHS, procalcitonina, dímero D, ferritina, neutrófilos e IL-6
- Fibrinógeno alterado
- Disminución: linfocitos (menor a 1000 mm³) y albúmina
- Evidencia coagulopatía

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19. Informe Científico. Organización Mundial de la Salud; p. 3.
2. Equipo COVID-19 Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés. Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19. Reporte preliminar de 6 casos en una Unidad de Paciente Crítico 2020. <https://www.sochipe.cl/subidos/links/SIMCHEGCRRebreve27Jun.pdf>
3. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. [Internet]. [citado 2 de julio de 2020]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
4. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. N Engl J Med. 29 de junio de 2020;NEJMoa2021680.
5. Cofré F, Izquierdo G, Tapia L, Poli C, Delpiano L, Conca N. Recomendaciones de Diagnóstico y Manejo de Síndrome Inflamatorio Multisistémico en contexto pandemia SARS-CoV-2. Santiago: Sociedad Chilena de Infectología; 2020.
6. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Circulation. 17 de mayo de 2020;CIRCULATIONAHA.120.048360.
7. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. The Lancet. mayo de 2020;395(10237):1607-8.
8. 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. The Lancet. junio de 2020;395(10239):1771-8.
9. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. Circulation [Internet]. 25 de abril de 2017 [citado 2 de julio de 2020];135(17). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000484>

