

# Síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a COVID-19 y enfermedad de Kawasaki en dos instituciones de Cali, Colombia

Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 and Kawasaki disease in two institutions from Cali, Colombia

Daniel Santiago González-Restrepo,\* Catalina de la Cruz,† Eduardo López-Medina‡

\* Pедиатра. Universidad del Valle. Colombia.

† Médico, Miembro del Centro de Investigación en Infectología Pediátrica. Colombia.

‡ Infectólogo pediátra, Docente Universidad del Valle, Miembro del Centro de Investigación en Infectología Pediátrica. Colombia.

## RESUMEN

**Introducción:** no es fácil hacer una distinción entre el síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a infección por COVID-19 (MIS-C, por sus siglas en inglés) y la enfermedad de Kawasaki (EK) por su similitud clínica; sin embargo, es importante realizar este ejercicio dado que el manejo y el pronóstico serán diferentes. **Objetivo:** describir los casos y desenlaces del MIS-C o la EK en pacientes pediátricos en el Hospital Universitario del Valle y Centro Médico Imbanaco en Cali, Colombia, entre julio de 2020 hasta junio de 2022. **Material y métodos:** estudio de cohorte prospectivo multicéntrico en pacientes con MIS-C y EK, en quienes se evaluaron variables sociodemográficas, clínicas, paraclínicas, terapéuticas, además de seguimiento después de un año. **Resultados:** un total de 22 pacientes con MIS-C y 17 con EK fueron incluidos en el análisis. En comparación con los pacientes que tenían EK, los pacientes con MIS-C presentaron una mediana de edad más alta ( $p = 0.002$ ), mayor compromiso de sistemas, especialmente gastrointestinal ( $p = 0.006$ ) y pulmonar ( $p = 0.027$ ), niveles de biomarcadores inflamatorios más elevados, recuento linfocitario ( $p = 0.001$ ) y plaquetario ( $p = 0.002$ ) más bajo; a nivel cardiovascular mayor prevalencia de disfunción sistólica, insuficiencia valvular y miocarditis. En su curso clínico los pacientes con MIS-C fueron más propensos a ingresar a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), presentar choque cardiogénico y requerimiento de inotrópicos. Los pacientes con EK se caracterizaron por mayor compromiso cutáneo ( $p = 0.000$ ) y linfadenopatía ( $p = 0.057$ ). Ningún paciente falleció. Luego de un año de seguimiento, todos los pacientes a los que se les logró realizar evaluación ecocardiográfica presentaron un resultado normal en ambos grupos. **Conclusiones:** en comparación

## ABSTRACT

**Introduction:** it is not easy to distinguish between multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 infection (MIS-C) and Kawasaki disease (KD) due to their clinical similarity, however, this exercise is important given that the management and prognosis will be different. **Objective:** to describe the cases and outcomes of MIS-C or EK in pediatric patients at the Hospital Universitario del Valle and Imbanaco Medical Center in Cali, Colombia between July 2020 and June 2022. **Material and methods:** multicenter prospective cohort study in patients with MIS-C and Kawasaki disease in whom sociodemographic, clinical, paraclinical and therapeutic variables and follow-up at one year were evaluated. **Results:** a total of 22 patients with MIS-C and 17 with EK were included in the analysis. Compared to EK patients, MIS-C patients had higher median age ( $p = 0.002$ ), higher system involvement, especially gastrointestinal ( $p = 0.006$ ) and pulmonary ( $p = 0.027$ ), higher inflammatory biomarker levels, lower lymphocyte ( $p = 0.001$ ) and platelet ( $p = 0.002$ ) counts; At the cardiovascular level, there was a higher prevalence of systolic dysfunction, valvular insufficiency and myocarditis. In their clinical course, patients with MIS-C were more likely to be admitted to the Intensive Care Unit (ICU) and Neonatal Intensive Care Unit (NICU), present cardiogenic shock and require inotropic drugs. Patients with KD were characterized by greater cutaneous involvement ( $p = 0.000$ ) and lymphadenopathy ( $p = 0.057$ ). No patient died. At 1-year follow-up, all patients who underwent echocardiographic evaluation had a normal result in both groups. **Conclusions:** in comparison with KD, patients with MIS-C presented a higher median age, more system involvement, shock, thrombocytopenia, lymphopenia and

**Citar como:** González-Restrepo DS, de la Cruz C, López-Medina E. Síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a COVID-19 y enfermedad de Kawasaki en dos instituciones de Cali, Colombia. Rev Latin Infect Pediatr. 2023; 36 (1): 28-38. <https://dx.doi.org/10.35366/110810>

Recibido: 23-02-2023. Aceptado: 03-03-2023.



con la EK, los pacientes con MIS-C presentaron una mediana de mayor edad, así como más compromiso de sistemas, choque, trombocitopenia, linfopenia y un nivel más alto de biomarcadores. El pronóstico de ambas patologías es bueno, no hubo fallecimientos y el seguimiento tras un año de estos pacientes muestra resolución total de las alteraciones cardiovasculares.

**Palabras clave:** enfermedad de Kawasaki, síndrome inflamatorio multisistémico en niños, COVID-19.

#### Abreviaturas:

AHA = Asociación Estadounidense del Corazón  
BNP = péptido natriurético cerebral  
CDC = Centros para el Control y Prevención de Enfermedades  
EK = enfermedad de Kawasaki  
KDIGO = *Kidney Disease Improving Global Outcomes*  
MIS-C = síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a infección por COVID-19  
PCR = proteína C reactiva  
RIQ = rango intercuartílico  
SAM = síndrome activación macrofágica  
SHARE = *Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*  
UCI = unidad de cuidados intensivos  
UCIN = unidad de cuidados intensivos neonatales

## INTRODUCCIÓN

El síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a infección por COVID-19 (MIS-C, por sus siglas en inglés) es una patología asociada al COVID-19, relativamente nueva, que comparte características clínicas similares a la enfermedad de Kawasaki (EK) y de la cual todavía hay una gran brecha de conocimiento, especialmente acerca del tratamiento apropiado y sus complicaciones a largo plazo.

Se han planteado propuestas que sugieren que la etiología y fisiopatología de la EK y el MIS-C podrían sobreponerse o compartir puntos en común. Además de signos y síntomas similares, ambas condiciones parecen ser más comunes en pacientes masculinos. Sin embargo, algunas variables del paciente cambian entre el MIS-C y la EK. Whittaker y colaboradores reportaron que la edad de aparición cambia, con una media de edad de nueve años para niños con MIS-C y 2.7 años para pacientes con EK.<sup>1</sup> Se ha reportado también que el MIS-C es más frecuente en niños de ascendencia afro, caribeña e hispana, mientras que la EK afecta principalmente a los de ascendencia asiática oriental.<sup>2</sup> Los niños con MIS-C presentan formas más profundas de inflamación, mayor predominio de manifestaciones gastrointestinales, linfopenia, trombocitopenia, mayor elevación de troponina,

*higher levels of biomarkers. The prognosis of both pathologies is good, there were no deaths and the one-year follow-up of these patients showed complete resolution of cardiovascular alterations.*

**Keywords:** Kawasaki disease, multisystem inflammatory syndrome in children, COVID-19.

NT-pro-BNP (péptido natriurético cerebral), dímero D y ferritina, además de una probabilidad más alta de desarrollar disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y shock, en comparación con pacientes que padecen EK.<sup>2</sup>

Teniendo en cuenta que estos hallazgos son internacionales, este estudio tuvo como propósito caracterizar, en dos instituciones de Cali, los hallazgos demográficos, clínicos, paraclínicos y de pronóstico en ambos grupos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se practicó un estudio de cohortes, prospectivo y multicéntrico. Se definieron los casos de MIS-C según los criterios de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) y los casos de EK según los criterios de la Asociación Estadounidense del Corazón (AHA, por sus siglas en inglés). Utilizamos una base de datos de las historias clínicas de pacientes pediátricos con EK o MIS-C hospitalizados en el Hospital Universitario del Valle «Evaristo García» E.S.E y la Clínica Imbanaco en Cali, Colombia, entre julio de 2020 y julio de 2022; se extrajeron datos de las características demográficas, clínicas, paraclínicas, tratamientos recibidos, requerimiento de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica.

Al año de haber presentado la enfermedad, se contactó a los padres de los pacientes por medio de una llamada telefónica para citarlos a la realización de un ecocardiograma en el Hospital Universitario del Valle; comparamos los resultados del ecocardiograma inicial respecto al de luego de un año de seguimiento. Se excluyeron de seguimiento ecocardiográfico los pacientes con cardiopatías congénitas. Al final, fueron incluidos en el trabajo 17 pacientes con EK y 22 pacientes con MIS-C.

Todos los análisis fueron realizados en Stata 17.0 (StataCorp, TX, USA). Las variables cualitativas fueron representadas por medio de frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables continuas que se

Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas entre los casos de MIS-C y la EK. N = 39.

Variable	MIS-C (N = 22) n (%)	EK (N = 17) n (%)	p
Edad, años, mediana (RIQ)	8.5 (5.5-11.5)	2.0 (1.0-3.5)	0.002
Sexo			
Femenino	9 (40.9)	5 (29.4)	0.458
Masculino	13 (59.1)	12 (70.6)	
IMC			
Adecuado	16 (72.7)	14 (82.3)	0.273
Obesidad	1 (4.5)	0 (0.0)	
Sobrepeso	2 (9.1)	0 (0.0)	
Riesgo delgadez	2 (9.1)	0 (0.0)	
Delgadez	1 (4.5)	3 (17.6)	
Signos y síntomas			
Fiebre	22 (100.0)	17 (100.0)	–
Síntomas respiratorios	5 (22.7)	1 (5.9)	0.206
Síntomas neurológicos	4 (18.2)	0 (0.0)	0.118
Compromiso piel	4 (18.2)	14 (82.3)	0.000
Conjuntivitis no purulenta	9 (40.9)	10 (58.8)	0.267
Síntomas gastrointestinales	18 (81.8)	7 (41.2)	0.009
Linfadenopatía	7 (31.8)	11 (64.7)	0.057
Síntomas cardiovasculares	0 (0.0)	2 (11.8)	0.184
Dolor articular	1 (4.5)	0 (0.0)	1.000

MIS-C = síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a infección por COVID-19. EK = enfermedad de Kawasaki. RIQ = rango intercuartílico. IMC = índice de masa corporal.

ajustaron a una distribución normal fueron resumidas por medio de la media  $\pm$  desviación estándar; en caso contrario, se utilizó la mediana (rango intercuartílico [RIQ]). El ajuste de la distribución normal se valoró con la prueba de Shapiro-Wilk.

La prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher fue utilizada para comparar las variables cualitativas entre los grupos. Las variables continuas fueron comparadas con la prueba t de Student para grupos independientes, o por la prueba no paramétrica U de Mann Whitney, de acuerdo con criterios de normalidad.

### Manifestaciones clínicas

En comparación con los pacientes que tenían EK, los pacientes con MIS-C presentaron mayor sintomatología gastrointestinal como vómito, dolor abdominal y diarrea (81.8 vs 41.2%), datos con significancia estadística, con una  $p = 0.009$ , síntomas respiratorios como tos, rinorrea, dificultad para respirar (22.7 vs 5.9%,  $p = 0.206$ ), síntomas neurológicos dados por cefalea, alteración del comportamiento o del equilibrio (18.2 vs 0%,  $p = 0.118$ ); pero

menor prevalencia de compromiso en piel como rash (19 vs 82%), datos con significancia estadística, con una  $p = 0.000$ , conjuntivitis no purulenta (40.9 vs 58.8%, con  $p = 0.267$ ) y linfadenopatía (31.8 vs 64.7%,  $p = 0.057$ ). Se presentó dolor articular en un paciente con MIS-C (4.5%,  $p = 1.000$ ), mientras que en la EK no hubo esta sintomatología, todos los pacientes en ambos grupos presentaron fiebre (Tabla 1).

En comparación con los pacientes que padecieron EK, los pacientes con MIS-C tuvieron mayor compromiso a nivel gastrointestinal, mismo que fue definido con la presencia de diarrea, vómito o dolor abdominal (68.2 vs 23.5%), pulmonar dado por neumonía (27.3 vs 0%), ambos datos con significancia estadística, con una  $p = 0.006$  y  $0.027$ , respectivamente. Además presentaron mayor compromiso hepático con elevación de enzimas hepáticas (45.4 vs 29.4%,  $p = 0.343$ ), hematológico dado por cualquier alteración en línea blanca, roja o plaquetaria (81.8 vs 64.7%,  $p = 0.282$ ), en el riñón con injuria renal según la clasificación KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) (9.1 vs 0%,  $p = 0.495$ ), neurológico

**Tabla 2: Compromiso de sistemas. N = 39.**

Variable	MIS-C (N = 22) n (%)	EK (N = 17) n (%)	p
Compromiso de sistemas			
Hepático	10 (45.4)	5 (29.4)	0.343
Neurológico	1 (4.5)	0 (0.0)	1.000
Gastrointestinal	15 (68.2)	4 (23.5)	0.006
Cardiovascular	12 (54.5)	10 (58.8)	0.789
Pulmonar	6 (27.3)	0 (0.0)	0.027
Hematológico	18 (81.8)	11 (64.7)	0.282
Renal	2 (9.1)	0 (0.0)	0.495

MIS-C = síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a infección por COVID-19. EK = enfermedad de Kawasaki.

dado por alteración del comportamiento (4.5 vs 0%,  $p = 1.000$ ). Tanto los pacientes con MIS-C como con EK tuvieron compromiso cardiovascular similar y presentaron alteraciones en el ecocardiograma como miocarditis, disminución de fracción de eyección ventricular e insuficiencia valvular (54.5 vs 58.8%,  $p = 0.789$ ) (Tabla 2).

**Tabla 3: Diferencial de hemograma entre los casos con MIS-C y EK. N = 39.**

Variable	MIS-C (N = 22) n (%)	EK (N = 17) n (%)	p
Leucocitosis	5 (22.7)	7 (43.7)	0.169
Núm.	22	16	
Leucopenia	4 (18.2)	1 (6.2)	0.374
Núm.	22	16	
Neutrofilia	8 (36.4)	8 (53.3)	0.306
Núm.	22	15	
Neutropenia	1 (4.5)	1 (6.7)	1.000
Núm.	22	15	
Linfocitosis	0 (0.0)	1 (6.7)	0.405
Núm.	22	15	
Linfopenia	14 (63.6)	2 (13.3)	0.002
Núm.	22	15	
Anemia	12 (54.5)	11 (73.3)	0.247
Núm.	22	15	
Trombocitosis	4 (18.2)	8 (50.0)	0.037
Núm.	22	16	
Trombocitopenia	9 (40.9)	1 (6.2)	0.025
Núm.	22	16	

MIS-C = síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a infección por COVID-19. EK = enfermedad de Kawasaki.  
Núm. = número de casos con información disponible.

### Diferencial hemograma

El grupo de pacientes con MIS-C fue más propenso a presentar leucopenia (18.2 vs 6.2,  $p = 0.374$ ), linfopenia (63.6 vs 13.3%) y trombocitopenia (40.9 vs 6.2%), estos últimos hallazgos tuvieron significancia estadística, con una  $p = 0.002$  y  $0.025$ , respectivamente. Por otro lado, los pacientes que tenían EK presentaron con mayor frecuencia leucocitosis (43.7 vs 22.7,  $p = 0.169$ ), neutrofilia (53.3 vs 36.4%,  $p = 0.306$ ), anemia (73.3 vs 54.5%,  $p = 0.247$ ) y trombocitosis (50 vs 18.2%), este último hallazgo fue estadísticamente significativo, con una  $p = 0.037$  (Tabla 3).

### Niveles biomarcadores

En contraste con la EK, encontramos que los pacientes con el MIS-C tuvieron niveles más elevados de ferritina [mediana, 463 ng/mL; RIQ, 224-782 vs mediana, 196 ng/mL; RIQ, 106-329], resultado que tuvo significancia estadística, con una  $p = 0.013$ . Además presentaron niveles más altos de proteína C reactiva (PCR) ( $p = 0.112$ ), fibrinógeno ( $p = 0.062$ ), dímero D ( $p = 0.172$ ) y mayor número de pacientes con elevación de troponina (36 vs 11.7%), ninguno de estos datos tuvo significancia estadística. Asimismo, se detectaron niveles medios más bajos de linfocitos, plaquetas y albúmina, datos que fueron estadísticamente significativos con una  $p = 0.001$ ,  $0.003$  y  $0.026$ , respectivamente.

Los niveles medios de procalcitonina y pro-BNP fueron similares en ambos grupos; sin embargo, estos biomarcadores se tomaron pocas veces en los pacientes con EK (Tabla 4, Figuras 1 a 3).

### Hallazgos del ecocardiograma

En la *Tabla 5* se describen los hallazgos del ecocardiograma. En contraposición a los pacientes con EK, los pacientes con MIS-C tuvieron mayor prevalencia de miocarditis (9.1 vs 5.9%,  $p = 1.000$ ), disfunción sistólica (5.39 vs 0%,  $p = 1.00$ ) e insuficiencia valvular (40.9 vs 17.6%,  $p = 0.168$ ). La válvula más afectada en los dos grupos fue la válvula mitral. En ambos grupos se encontró una distribución similar de dila-

tación coronaria (13.6 vs 11.8%,  $p = 1.000$ ). En los pacientes con EK hubo mayor prevalencia de derrame pericárdico (29.4 vs 13.6%,  $p = 0.261$ ). Ninguno de estos hallazgos tuvo significancia estadística.

### Tratamiento

Los pacientes con MIS-C recibieron en mayor porcentaje esteroides (63.6 vs 29.4%,  $p = 0.034$ ), con un resultado estadísticamente significativo.

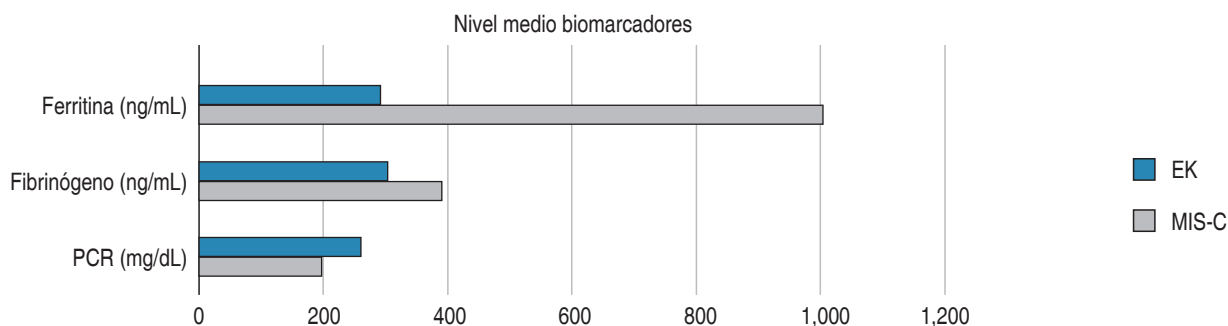
**Tabla 4: Biomarcadores entre los casos con MIS-C y EK. N = 39.**

Variable	MIS-C (N = 22)	EK (N = 17)	p
PCR, mg/dL, mediana (RIQ)	197.0 (87.0-250.0)	58.9 (39.0-244.0)	0.112
Fibrinógeno, ng/mL*	17 (435.5 ± 186.5)	10 (305.7 ± 123.6)	0.062
Ferritina, ng/mL,			
Núm.	21	16	
Mediana (RIQ)	463.0 (224.5-782.0)	196.0 (106.0-329.7)	0.013
Pacientes con elevación troponina, n (%)	8 (36)	2 (11.7)	
Núm.	22	14	0.387
LDH (UI/L)			
Núm.	20	12	0.856
Mediana (RIQ)	258.5 (230.0-337.0)	265.5 (230.7-325.7)	
Procalcitonina [ng/mL]			
Núm.	13	4	0.549
Mediana (RIQ)	2.4 (0.86-9.20)	2.43 (0.69-4.50)	
Pro-BNP [pg/mL]			
Núm.	9	5	0.972
Mediana (RIQ)	1,640 (452.5-2,670)	1,480 (637-4,522.5)	
Leucocitos (cel/μL)			
Núm.	22	16	0.072
Mediana (RIQ)	8,465 (6,630-11,730)	11,315 (8,565-20,572.5)	
Neutrófilos (cel/μL)			
Núm.	22	15	0.491
Mediana (RIQ)	5,835 (4,402.5-9,867.5)	9,600 (3,760-16,007)	
Linfocitos (cel/μL)			
Núm.	22	15	0.001
Mediana (RIQ)	1,115 (790-2,960)	3,740 (1,700-4,400)	
Monocitos (cel/μL)			
Núm.	14	6	0.075
Mediana (RIQ)	285 (140-1,272.5)	983.5 (467.5-1,480)	
Hemoglobina, g/dL*	22 (11.2 ± 2.3)	15 (10.2 ± 1.6)	0.189
Plaquetas [cel/μL] × 10 <sup>3</sup>			
Núm.	22	16	0.003
Mediana (RIQ)	167.5 (100.7-273.7)	427 (237.2-541.7)	
Sodio, mEq/L*	21 (133.2 ± 4.3)	14 (135.7 ± 3.0)	0.069
Albúmina, g/dL*	21 (2.76 ± 0.46)	14 (3.14 ± 0.50)	0.026

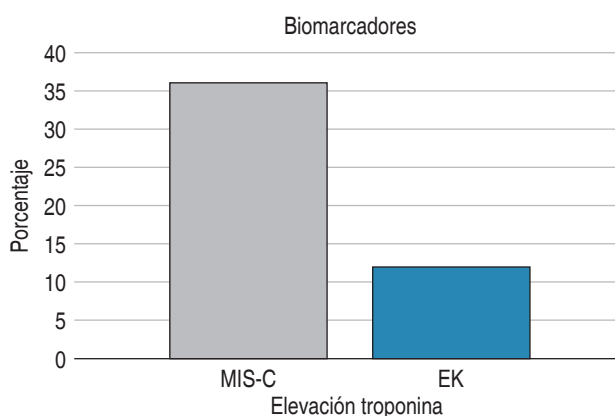
Núm. = número de casos con información disponible.

MIS-C = síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a infección por COVID-19. EK = enfermedad de Kawasaki. RIQ = rango intercuartílico.

\* Los datos indican la media ± desviación estándar.



**Figura 1:** Biomarcadores (ferritina, fibrinógeno, PCR).  
PCR = proteína C reactiva.



**Figura 2:** Troponina.

MIS-C = síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a infección por COVID-19. EK = enfermedad de Kawasaki.

Además se les suministró con mayor frecuencia inmunoglobulina (90.9 vs 82.3%,  $p = 0.636$ ); sin embargo, se les prescribió ácido acetilsalicílico con menor regularidad (68.2 vs 94.1%,  $p = 0.332$ ). Ninguno de los pacientes recibió medicamento biológico.

Los antibióticos fueron administrados en mayor porcentaje a los pacientes con MIS-C (68 vs 52.9%,  $p = 0.332$ ), de éstos la ceftriaxona fue el antimicrobiano más prescrito en ambos grupos, seguida de la vancomicina y la clindamicina. Sólo se encontró un hemocultivo positivo para algún germen en cada grupo (*Tabla 6*).

### Curso clínico

En la *Tabla 7* se describe el curso clínico de los pacientes, se encontró que 72.2% de los pacien-

tes con MIS-C requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos/intermedios, comparado con 23.5% de los pacientes con EK, hallazgo estadísticamente significativo ( $p = 0.002$ ). Asimismo, el grupo de MIS-C con mayor frecuencia presentó complicaciones como choque (23%) y mayor requerimiento en la administración de inotrópicos (18%), comparado con los pacientes que tenían EK (11.7 y 5.8%), los hallazgos fueron estadísticamente no significativos ( $p = 0.575$  y  $0.118$ , respectivamente). Los pacientes con MIS-C que requirieron uso de ventilación mecánica invasiva fueron 4.5% y no invasiva 18%; en lo que respecta a los pacientes con EK, ninguno necesitó dispositivos avanzados de ventilación, con una  $p = 1.00$  y  $0.118$ , respectivamente. En ninguno de los dos grupos se presentaron fallecimientos.

En la *Tabla 8* se ilustra el seguimiento de los pacientes. De los 22 pacientes iniciales con MIS-C y 17 con EK, se le pudo realizar seguimiento ecocardiográfico a 11 (50%) y ocho (47%), respectivamente. En el resto de los pacientes se perdió el seguimiento por diferentes razones: cambio de número telefónico, vivían en otra ciudad u otro país, no tenían disponibilidad para asistir o no deseaban realizarse el ecocardiograma de control.

En el grupo de MIS-C, a ocho pacientes se les realizó ecocardiograma al año, a uno a los seis meses, dos a los tres meses y uno al mes de diagnosticado, todos con resultado normal.

En el grupo de EK, a un paciente se le realizó ecocardiograma al año, uno a los nueve meses, cuatro a los seis meses, uno a los tres meses y otro al mes de realizado el diagnóstico, de la misma manera los hallazgos estuvieron dentro de la normalidad (*Tabla 9*).

## DISCUSIÓN

El MIS-C y la EK son patologías que pueden tener afectación multisistémica y un componente inflamatorio importante; sin embargo, son enfermedades con una fisiopatología subyacente diferente, por lo cual requieren enfoques distintos para la evaluación clínica y paraclínica.

El presente estudio destaca los aspectos demográficos, clínicos y diferencias de parámetros de laboratorio entre estas dos entidades, lo que pueden ayudar a establecer un diagnóstico y manejo óptimo de los niños afectados. Además describimos los tratamientos recibidos, su curso clínico y el seguimiento a largo plazo.

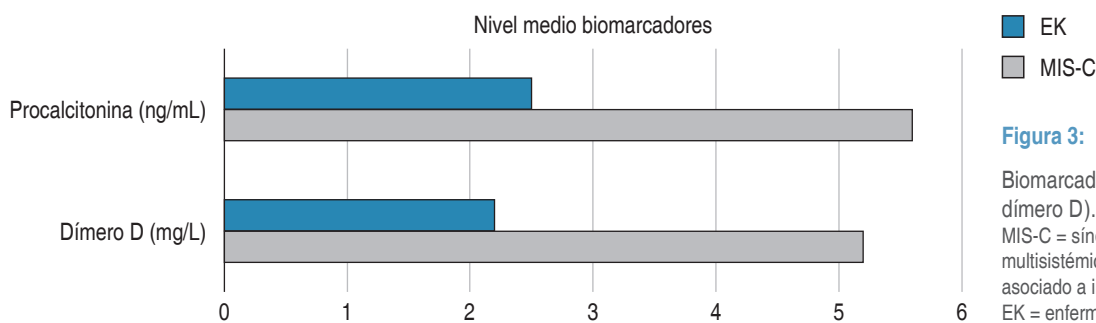
En nuestro estudio encontramos una mediana de edad para el MIS-C de ocho años, con preponderancia del sexo masculino, estos hallazgos fueron similares a los reportados en un metaanálisis por L Jiang y colaboradores.<sup>3</sup> Por otro lado, los pacientes con la EK eran menores, con una mediana de edad de dos años, y también predominó el sexo masculino, algo similar a lo descrito por Shi J y su equipo.<sup>4</sup> Estos datos evidenciaron la importancia

en la edad de los pacientes al momento de hacer el diagnóstico diferencial.

Encontramos obesidad en un paciente (4.5%) con diagnóstico de MIS-C, dato que contrasta con los hallazgos descritos por De la Cruz y colegas en una cohorte de 44 pacientes con MIS-C en Connecticut, Estados Unidos, donde la prevalencia de obesidad fue de 38%.<sup>5</sup> En nuestro estudio no identificamos obesidad en ningún paciente con EK, contrario a lo publicado por Shi J y su equipo, quienes describieron obesidad en 18.5%, en una cohorte de 926 pacientes con la EK, en China.

Los pacientes con MIS-C presentaron con mayor frecuencia síntomas gastrointestinales, respiratorios, neurológicos y osteoarticulares, mientras que los pacientes con EK se caracterizaron por un mayor compromiso mucocutáneo y linfadenopatía.

Por otro lado, los pacientes con MIS-C presentaron mayor compromiso a nivel multisistémico con significancia estadística para el sistema gastrointestinal y respiratorio. Los hallazgos previamente descritos concuerdan con la publicación realizada por Godfred-Cato y colegas.<sup>6</sup>



**Figura 3:**

Biomarcadores (procalcitonina, dímero D).  
MIS-C = síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a infección por COVID-19.  
EK = enfermedad de Kawasaki.

**Tabla 5: Hallazgos de ecocardiograma entre los casos con MIS-C y EK. N = 39.**

Variable	MIS-C (N = 22) n (%)	EK (N = 17) n (%)	p
Pacientes con dilatación coronaria	3 (13.6)	2 (11.8)	1.000
Aneurisma	0	0	–
Insuficiencia valvular	9 (40.9)	3 (17.6)	0.168
Disfunción sistólica	1 (5.39)	0 (0.0)	1.000
Núm.	19	12	
Derrame pericárdico	3 (13.6)	5 (29.4)	0.261
Miocarditis	2 (9.1)	1 (5.9)	1.000

MIS-C = síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a infección por COVID-19. EK = enfermedad de Kawasaki. Núm. = número de casos con información disponible.

**Tabla 6: Descripción del tratamiento recibido entre los casos con MIS-C y EK.**

Variable	MIS-C (N = 22) n (%)	EK (N = 17) n (%)	p
Administración inmunoglobulina	20 (90.9)	14 (82.3)	0.636
Administración esteroides	14 (63.6)	5 (29.4)	0.034
Administración medicamento biológico	0 (0.0)	0 (0.0)	–
Administración ácido acetilsalicílico	15 (68.2)	16 (94.1)	0.106
Administración antibióticos	15 (68.2)	9 (52.9)	0.332
Duración antibióticos, días			
Mediana (RIQ)	5 (3-7)	4 (3-5)	0.1800
Antibiótico administrado			
Ceftriaxona	12 (80.0)	5 (55.6)	
Vancomicina	2 (13.3)	2 (22.2)	
Clindamicina	0 (0.0)	2 (22.2)	
Piperacilina/tazobactam	2 (13.3)	0 (0.0)	
Ampicilina	0 (0.0)	1 (11.1)	
Hemocultivo positivo	1 (4.5)	1 (7.1)	1.000
Núm.	22	14	

MIS-C = síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a infección por COVID-19. EK = enfermedad de Kawasaki. RIQ = rango intercuartílico. Núm. = número de casos con información disponible.

**Tabla 7: Descripción del curso clínico entre los casos con MIS-C y EK.**

Variable	MIS-C (N = 22) n (%)	EK (N = 17) n (%)	p
Ingreso UCIP	16 (72.7)	4 (23.5)	0.002
Estancia UCIP, días			
Mediana (RIQ)	3 (2-4)	4 (2-5)	0.575
Choque	5 (22.7)	1 (5.9)	0.206
Administración inotrópicos	4 (18.2)	0 (0.0)	0.118
Requerimiento ventilación mecánica invasiva	1 (4.5)	0 (0.0)	1.000
Requerimiento ventilación mecánica no invasiva	4 (18.2)	0 (0.0)	0.118
Fallecimiento	0 (0.0)	0 (0.0)	–
Seguimiento			
Núm.	11	7	
Normal	11 (100)	7 (100)	

MIS-C = síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a infección por COVID-19. EK = enfermedad de Kawasaki. RIQ = rango intercuartílico. UCIP = unidad de cuidado intensivo o intermedio pediátrico. Núm. = número de casos con información disponible.

En comparación con los pacientes que tenían la EK, los pacientes con MIS-C presentaron niveles más altos de fibrinógeno, ferritina, PCR, pro-BNP, así como un conteo menor de plaquetas y linfocitos. De igual forma, hubo un mayor porcentaje de la elevación de troponina en el grupo de MIS-C, algo que fue similar al estudio de Godfred-Cato y colegas, quienes encontraron niveles

de biomarcadores más elevados en pacientes con MIS-C que en pacientes con EK.<sup>6</sup>

En contraste, los niveles de procalcitonina fueron ligeramente más elevados en pacientes con EK, esto difiere de lo publicado por los mismos autores.<sup>6</sup> Sin embargo, sólo se tomaron niveles de procalcitonina a 23% de los pacientes con EK.



**Tabla 8: Seguimiento con ecocardiograma para pacientes con MIS-C. N = 11**

Seguimiento, (n)	Resultado ecocardiograma
1 mes (1)	Normal
3 meses (2)	Normal
6 meses (1)	Normal
Un año (8)	Normal

MIS-C = síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a infección por COVID-19.

Dentro de las manifestaciones cardíacas, los pacientes con MIS-C fueron más propensos a presentar disfunción sistólica, miocarditis e insuficiencia valvular, acorde con lo presentado por Zhang Q y colaboradores.<sup>7</sup> En nuestro estudio encontramos una distribución similar de dilatación coronaria en ambos grupos y mayor derrame pericárdico en el grupo de EK, contrario a los hallazgos de Godfred-Cato y colegas,<sup>6</sup> quienes describieron mayor compromiso coronario en la EK (28.7 vs 15.0%;  $p = 0.006$ ) y mayor prevalencia de derrame pericárdico en los pacientes con MIS-C (34 vs 4%,  $p < 0.001$ ).

La inmunoglobulina está indicada como manejo de primera línea, tanto en pacientes con MIS-C como en quienes tienen EK.<sup>8,9</sup> En nuestro estudio encontramos que más de 80% de los pacientes con MIS-C y EK recibieron este tratamiento, un porcentaje que es similar a los publicados en los trabajos de Godfred-Cato y colegas, así como Makino y su equipo.<sup>10</sup>

En cuanto a los esteroides, se han descrito dentro del manejo inicial para los pacientes con MIS-C, especialmente para el fenotipo con gran compromiso multisistémico, choque o fiebre persistente.<sup>11</sup> En contraste, para la EK su uso ha sido controvertido. La iniciativa SHARE (*Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe*) recomienda la administración de los corticosteroides en los casos de EK grave, definida por fiebre o inflamación persistente mayor o igual a 48 horas después de la inmunoglobulina endovenosa, puntuación de Kobayashi mayor o igual a cinco, características de síndrome activación macrofágica (SAM) (es decir, ferritina  $> 500$  ng/mL), choque, edad menor a un año, así como aneurismas coronarios o periféricos en el momento del diagnóstico.<sup>12</sup>

En nuestro estudio 63.6% de los pacientes con MIS-C recibieron esteroides, dato similar a lo reportado de Godfred-Cato y colegas,<sup>13</sup> quienes describieron, en 570 pacientes con MIS-C reportados

en la base de datos de la CDC, el uso de esteroides en 62.8% de los niños.

En el grupo de la EK, 30% de los pacientes recibieron corticosteroides, este porcentaje fue igual al expuesto por Makino y su equipo.<sup>10</sup> En su estudio retrospectivo, que recoge 31,675 pacientes con EK completa o incompleta, en Japón, entre 2013 y 2014, a 30% se les prescribió esteroides por no tener adecuada respuesta a la inmunoglobulina.

En nuestro grupo, el uso de esteroides fue justificado en un paciente con la EK con fiebre persistente; sin embargo, en tres de los pacientes a los que se les administró, el manejo fue bajo una presunción diagnóstica inicial de MIS-C. Lo anterior evidenció la complejidad de realizar un diagnóstico diferencial entre estas dos patologías.

Los medicamentos biológicos se han empleado tanto en MIS-C como en las EK refractarias.<sup>11,14</sup> En una revisión realizada por Zhang Q y colaboradores,<sup>7</sup> encontraron que ha sido administrado en un rango de siete a 80% de los pacientes con MIS-C; por el contrario, en la EK el uso ha sido reportado ocasionalmente. En nuestro estudio no se administraron medicamentos biológicos a ningún paciente, dada la adecuada respuesta que se presentó con el manejo de primera o segunda línea.

El ácido acetilsalicílico se ha empleado dentro del manejo inicial de ambas patologías, su mecanismo de acción es antiinflamatorio en dosis altas y antiplaquetario en dosis bajas.<sup>11,14</sup> En nuestro estudio se empleó este fármaco en más de 50 y 90% de los pacientes con MIS-C y EK, respectivamente.

Tanto en el grupo de MIS-C como en el de EK fueron prescritos los antibióticos, la ceftriaxona fue la más utilizada.

Recibió antimicrobianos 80% de los pacientes con MIS-C, porcentaje que fue similar al del grupo estudiado por De la Cruz y colegas, en donde a 90% de los pacientes se les prescribió este manejo.<sup>5</sup> En

**Tabla 9: Seguimiento con ecocardiograma para pacientes con enfermedad de Kawasaki. N = 8.**

Seguimiento, (n)	Resultado ecocardiograma
1 mes (1)	Normal
3 meses (1)	Normal
6 meses (4)	Normal
9 meses (1)	Normal
Un año (1)	Normal

el grupo de EK, 55% de los pacientes recibió manejo antibiótico, un porcentaje menor comparado con el publicado por Lee Z y su equipo,<sup>15</sup> quienes de forma retrospectiva revisaron las historias de 280 pacientes con la EK, de 2005 a 2017, y encontraron que 74% recibió antimicrobianos. En ambas patologías el uso de antibióticos es común antes de hacer el diagnóstico, debido al cuadro de fiebre prolongada, marcadores inflamatorios y similitud con el choque por estafilococo.

En cuanto al curso clínico, encontramos que los pacientes con MIS-C fueron más propensos a presentar choque (principalmente cardiogénico), ingreso a la unidad de cuidados intensivos/intermedios, requerimiento de inotrópicos, así como ventilación mecánica invasiva y no invasiva, estos hallazgos son similares a los descritos por otros autores.<sup>6,7,16</sup> No hubo fallecimientos en ninguno de los dos grupos.

Se obtuvo un resultado de ecocardiograma normal de los pacientes a los cuales se les pudo realizar un seguimiento (11 del grupo con MIS-C y ocho del grupo con EK). A los pacientes que no alcanzaron un año de seguimiento se les tomó ecocardiogramas antes (uno, tres, seis o nueve meses).

En cuanto a la EK, Wang y colegas<sup>17</sup> sugieren que la duración óptima del seguimiento ecocardiográfico puede ser de un mes en pacientes sin aneurismas coronarios iniciales y un z-score < 2 al mes, ya que las anomalías de las arterias coronarias observadas después de un mes son raras y en su mayoría benignas en esta categoría de pacientes.

El seguimiento de los pacientes con MIS-C es menos conocido, dado que se trata de una patología reciente, no hay estudios ecocardiográficos después de un año del diagnóstico. Capone y su equipo<sup>18</sup> realizaron un seguimiento de seis meses a 50 pacientes, y encontraron que a las ocho semanas todos los pacientes de su cohorte tenían función sistólica normal, resolución de aneurismas y dilataciones coronarias.

**Fortalezas:** encontramos que es el primer estudio comparativo entre el MIS-C y la EK en Colombia, además es de carácter prospectivo, con el objetivo de un seguimiento ecocardiográfico hasta el año luego del diagnóstico.

**Limitaciones:** el tamaño de muestra no fue grande y se perdieron pacientes en el seguimiento.

## CONCLUSIONES

1. El MIS-C y la EK pueden ser dos entidades difíciles de distinguir.

2. Pacientes con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 o serología positiva para SARS-CoV-2, que presenten compromiso gastrointestinal, choque, niveles elevados de marcadores inflamatorios y cardíacos, así como linfopenia y trombocitopenia, tienen más probabilidades de tener MIS-C.
3. Pacientes con la EK suelen tener una mediana de edad menor a cinco años, mayor compromiso mucocutáneo y menor predisposición de disfunción cardíaca y miocarditis.
4. Tanto los pacientes con la EK como con el MIS-C que presentaron alguna alteración cardiovascular (disfunción sistólica, miocarditis, dilatación coronaria o insuficiencia valvular) tuvieron un resultado de ecocardiograma normal luego de un año o antes.

## REFERENCIAS

1. Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324 (3): 259-269.
2. Nakra N, Blumberg D, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children*. 2020; 7 (7): 69.
3. Jiang L, Tang K, Irfan O, Li X, Zhang E, Bhutta Z. Epidemiology, clinical features, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents-a live systematic review and meta-analysis. *Curr Pediatr Rep*. 2022; 10 (2): 19-30.
4. Shi H, Weng F, Li C et al. Overweight, obesity and coronary artery lesions among Kawasaki disease patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021; 31 (5): 1604-1612.
5. De La Cruz C, Herbst K, Davalos D et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a comparison study between cohorts from different geographic locations. *Infecto*. 2022; Suppl. 4.
6. Godfred-Cato S. Distinguishing multisystem inflammatory syndrome in children from COVID-19, Kawasaki disease and toxic shock syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2022; 41: 315-323.
7. Zhang QY, Xu BW, Du JB. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr*. 2021; 17 (4): 335-340.
8. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39: e340-346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888.
9. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004; 364: 533-544. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16814-1.
10. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014. *Pediatr Int*. 2018; 60 (6): 581-587.

11. Tiwari V, Daniel AA. Multisystem inflammatory syndrome in children: a year in review. *Eur J Rheumatol.* 2022; 9 (3): 167-175.
12. De Grae N, Groot N, Ozen S et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease- The SHARE initiative. *Rheumatology.* 2019; 58: 672-682.
13. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J et al COVID-19-Associated multisystem inflammatory syndrome in children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (32): 1074-1080. doi: 10.15585/mmwr.mm6932e2. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (35): 1229.
14. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW 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 (17): e927-e999.
15. Lee ZM, Chu CL, Chu CH et al. Multiple intravenous antibiotics usage is associated with intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Pediatr Neonatol.* 2022; 63 (2): 117-124.
16. Lee MS, Liu YC, Tsai CC, Hsu JH, Wu JR. Similarities and differences between COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease. *Front Pediatr.* 2021; 9: 640118.
17. Wang Q, Morikawa Y, Akahoshi S et al. Follow-up duration of echocardiography in patients with Kawasaki disease with no initial coronary aneurysms. *J Pediatr.* 2022; 244: 133-138.e1.
18. Capone CA, Misra N, Ganigara M et al. Six month follow-up of patients with multi-system inflammatory syndrome in children. *Pediatrics.* 2021; 148 (4): e2021050973.

*Correspondencia:*

**Daniel Santiago González-Restrepo**

E-mail: danielgonzalez87@hotmail.com