

¿Qué sabemos de la enfermedad de Kawasaki y COVID 19?

What do we know about Kawasaki disease and COVID-19?

Jeffrey James William Alberto Hernandez Arias^{a,b}, Rosa Elena Herrera de la Hoz^b,
Pedro Luis Lequerica Segrera^c

^aUnidad de Urgencias, ESE Hospital San Juan de Dios. Rionegro, Colombia

^bUniversidad de Cartagena. Cartagena, Colombia

^cDepartamento de Pediatría, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia

Recibido: 30 de junio de 2020; Aceptado: 6 de octubre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La relación entre la enfermedad de Kawasaki y COVID-19 es un tema de interés creciente entre los profesionales de la salud, y los conocimientos hasta la fecha son escasos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se hace una revisión de la literatura y compila la información hasta la fecha sobre enfermedad de Kawasaki y COVID-19, dejando en evidencia la definición de un nuevo síndrome.

Resumen

Adicional a la ya existente preocupación generada durante el actual brote pandémico por el COVID-19 en adultos, vemos como esta patología afecta de igual forma a la población pediátrica. Varios países han declarado alertas sanitarias por un nuevo síndrome que ocurre de manera tardía en niños expuestos a COVID-19, denominado “síndrome inflamatorio multisistémico”, quienes manifiestan síntomas similares a la enfermedad de Kawasaki, pero en edades poco frecuentes, siendo considerado como la forma de manifestación de una tormenta de citoquinas en niños. El objetivo de esta revisión es presentar la información disponible sobre COVID-19 y su relación con la enfermedad de Kawasaki, además de explicar la hipótesis vigente de este nuevo síndrome, su fisiopatología, presentación clínica, diferencias claves con la enfermedad de Kawasaki y sus posibles intervenciones terapéuticas.

Palabras clave:

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Enfermedad de
Kawasaki;
Síndrome Inflamatorio
Multisistémico;
Pediátrico

Abstract

In addition to the existing concern generated during the current COVID-19 pandemic outbreak in the adult population, we see how this pathology affects the pediatric population in the same way. Several countries have declared health alerts for a new syndrome that occurs late in children exposed to COVID-19, called “multisystem inflammatory syndrome”. These patients manifest symptoms similar to Kawasaki disease, but at rare ages, and it is considered as the cytokine storm manifestation in

Keywords:

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Kawasaki Disease;
Multisystem
Inflammatory
Syndrome;
Pediatric

Correspondencia:
Jeffrey James William Alberto Hernandez A.
Jeffreyha95@gmail.com

children. The objective of this review is to present the available information on COVID-19 and its relationship with Kawasaki's disease, as well as to explain the current hypothesis of this new syndrome, its physiopathology, clinical presentation, key differences with Kawasaki's disease, and its possible therapeutic interventions.

Introducción

En el contexto de la actual coyuntura sanitaria, donde nos encontramos en medio de una pandemia causada por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), vemos como ésta no es ajena a ningún grupo etario y se ha expandido globalmente. Aun así, el camino para su total entendimiento está comenzando, puesto que el personal de la salud, investigadores, epidemiólogos y demás, están en simultáneo atendiendo pacientes afectados por esta enfermedad en la primera línea, a la vez que están tratando de caracterizarla.

La enfermedad por coronavirus se define como la enfermedad infecciosa causada por el coronavirus que ha sido más recientemente descubierto (enfermedad COVID-19), mientras el patógeno es llamado SARS-CoV-2 (anteriormente 2019-nCoV)¹. Se conoce de la presentación de casos desde asintomáticos a críticamente enfermos, siendo los síntomas más comunes fiebre, síntomas respiratorios altos, tos seca, disnea, fatiga, mialgias, vómitos e incluso diarrea¹.

A nivel mundial la población pediátrica se ve menos afectada, con una incidencia menor del 4%², soliendo cursar con un espectro de enfermedad más leve³. En Colombia, a la fecha, van 53.063 casos confirmados, de los cuales 12,2% corresponde a pacientes menores de 19 años según el Instituto Nacional de Salud. Aunado a esto, varios países han declarado con preocupación el aumento de cuadros parecidos a enfermedad de Kawasaki, en el contexto de pacientes pediátricos hospitalizados por COVID-19⁴.

La enfermedad de Kawasaki por su parte, esta descrita como una rara vasculitis sistémica, predominantemente de vasos medianos y pequeños, que afecta típicamente a niños prescolares, provocando que sus vasos sanguíneos se inflamen y congestionen⁵. Los síntomas típicos incluyen fiebre, exantema, ojos rojos, labios o boca seca o agrietada, enrojecimiento de palmas de manos y plantas de pies, y ganglios inflamados⁶. Si bien su etiología es incierta, se cree que algún agente infeccioso puede desencadenar esta condición en individuos con cierta predisposición genética, siendo ésta una entidad rara vez mortal, si se trata adecuadamente⁷.

Nuestro objetivo fue presentar una revisión con la información disponible sobre COVID-19 y su relación con la enfermedad de Kawasaki, además de explicar la hipótesis de un nuevo síndrome, su fisiopatología, pre-

sentación clínica y diferencias claves de la enfermedad de Kawasaki.

Metodología

Se realizó una búsqueda de artículos en PUBMED, MEDLINE, Preprint Server, EBSCO usando los términos "COVID-19", "SARS-CoV-2" "KAWASAKI DISEASE", "INFLAMMATORY MULTISYSTEM DISEASE", "CHILDREN", "PAEDIATRIC". Los artículos científicos fueron seleccionados e incluidos de acuerdo a la relevancia sobre pandemia de COVID-19 en pediatría y síntomas similares a enfermedad de Kawasaki publicados hasta la fecha 31 de mayo de 2020. Se analizaron 12 publicaciones resultado de la búsqueda bibliográfica, de las cuales 11 fueron incluidas y sólo 1 se excluyó, dado que no arrojaba información pertinente sobre los casos reportados (tabla 1).

COVID-19

COVID-19 es una enfermedad declarada epidemia por Organización Mundial de la Salud (OMS) el 30 de enero de 2020, causada por el SARS-CoV-2, un virus de la familia Coronaviridae, que infecta a humanos y animales, y causa enfermedades respiratorias, gastrointestinales, hepáticas y neurológicas. Existen 4 subfamilias de Coronavirus (CoVs): α , β , γ y δ , perteneciendo SARS-CoV-2 a la subfamilia β -CoVs. Perteneció a los 6 Coronavirus humanos (HCoV), compuesto por los α y β -CoVs⁸. Es un virus RNA de cadena simple envuelto, que comparte más de 70% de su genoma con el SARS-CoV, y tiene 96% de concordancia con el genoma de un coronavirus aislado en murciélagos, por lo que se supone este es el hospedero original y que, a través de diversos hospederos intermedios y mutaciones, se transmitió a los humanos. Se ha demostrado que su transmisión es de humano a humano, a través de contacto y gotas respiratorias⁹ y posiblemente por aerosoles^{8,10}. Se ha aislado el virus en las heces de pacientes confirmados para COVID-19, pero aún no se demuestra transmisibilidad por vía fecal-oral. En cuanto a las manifestaciones clínicas, existe un amplio rango de presentación que va desde los casos asintomáticos, casos leves, moderados, severos e incluso fulminantes¹.

Basado en la evidencia actual, comparado con

Tabla 1. Publicaciones incluidas en el análisis, las cuales identifican asociación entre COVID-19 y Enfermedad de Kawasaki

Estudio	Autor	Año	Doi
1. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19.	Ye Q, Wang B, Mao J.	2020	doi: 10.1056/NEJMc2004973
2. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case.	Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al.	2020	doi: 10.1542/hpeds.2020-0123
3. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study.	Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al.	2020	doi: 10.1016/S01406736(20)31103-X
4. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic.	Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P.	2020	doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
5. Incomplete Kawasaki Disease in a Child with Covid-19.	Rivera-Figueroa E, Santos R, Simpson S, Garg P	2020	doi: 10.1007/s13312-020-1900-0
6. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic.	Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al	2020	doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
7. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic.	Viner RM, Whittaker E	2020	doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6.
8. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children.	Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al	2020	doi: 10.1542/peds.2020-1711
9. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children.	Mahase E.	2020	doi: 10.1136/bmj.m1710
10. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children during the COVID-19 pandemic: a case series.	Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al.	2020	doi: 10.1093/jpids/piaa069
11. COVID-19 and Kawasaki disease: finding the signal in the noise.	Schroeder AR, Wilson KM, Ralston SL.	2020	doi: 10.1542/hpeds.2020-000356.

los pacientes adultos, las manifestaciones clínicas del COVID-19 en niños pueden ser menos severas^{3,11}, con un mejor pronóstico². En una cohorte de 2143 pacientes pediátricos en China, se evidenció que los casos severos y crítico constituyeron solo el 5,9%, frente a lo encontrado en adultos de 18,5%. Además, se reportó una mayor gravedad en niños más pequeños, particularmente los lactantes, que constituían un 10,6% de casos severos y críticos. En otra serie más amplia, evidenciaron que los pacientes más comprometidos fueron en su mayoría lactantes menores (53,8%), los cuales requirieron mayor admisión a UCI². Los síntomas más frecuentes fueron la tos (43-49%), fiebre (43-47%) dolor de garganta (20-36%) y síntomas gastrointestinales (7-17%)^{2,3}. Los niños de todas las edades pueden ser susceptibles a SARS-CoV-2 y la transmisión en la población pediátrica ocurre de persona a persona¹¹, con un periodo de incubación de 2 a 14 días², no identificándose hasta el momento transmisión vertical y ni tampoco por lactancia materna.

La enzima convertidora angiotensina 2 (ACE2), es un receptor funcional por el cual SARS-CoV-2 entra a las células. ACE2 es una proteína de membrana tipo I expresada en pulmón, corazón, riñones, e intestinos,

ampliamente asociada con enfermedades cardiovasculares. Esta enzima también provee un sitio de unión directo para la proteína S de CoVs. Las proteínas S de los SARS-CoV-2 probablemente se unan a la ACE2 con una afinidad aumentada de 10 a 20 veces respecto al SARS-CoV, donde evidencia reciente sugiere que el complejo ACE2-B0AT1 (transportador de aminoácidos neutros dependientes de sodio B (0) AT1) puede ligar 2 proteínas S simultáneamente⁸. Se presume que la replicación viral primaria ocurre en el epitelio mucoso de las vías respiratorias altas, con una multiplicación más extensa en la vía respiratoria baja y mucosa gastrointestinal, dando una viremia leve. Muchos de los pacientes expresan síntomas no-respiratorios como lesión hepática aguda, lesión cardíaca, falla renal, diarrea, entre otras implicando que hay participación de múltiples órganos. Así, la ACE2 es ampliamente expresada en mucosa nasal, bronquios, pulmón, corazón, esófago, riñones, estómago, vejiga e íleon, siendo estos órganos más vulnerables al SARS-CoV-2⁸.

La tormenta de citoquinas es considerada una de las mayores causas de Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla multiorgánica en adultos. La desregulada y excesiva respuesta inflamatoria me-

diada por citoquinas juega un rol importante en la inmunopatología durante la infección viral. Evidencia reciente sugiere que la respuesta proinflamatoria juega un rol en la patogénesis de los HCoV. Esta elevación de los niveles de citoquinas está dada por macrófagos derivados de monocitos y células dendríticas en sangre periférica, por inducción retrasada. El interferón de tipo 1 (IFN-1) es una molécula clave que juega un rol antiviral en la fase temprana de las infecciones por estos microorganismos. La rápida elevación de citoquinas y quimioquinas, como la interleucina-6 (IL-6), atrae muchas células inflamatorias, resultando en una excesiva infiltración de los tejidos. Además, esto induce la apoptosis de tejido epitelial pulmonar y células endoteliales, que se manifiesta como daño en la microvasculatura, generando una extravasación vascular, edema pulmonar, y conduciendo eventualmente a hipoxemia. La tormenta de citoquinas es además un factor clave en propiciar el curso clínico de la falla multiorgánica extra pulmonar, debido a que, como se sabe hoy en día, el aumento inusitado de las citoquinas inflamatorias es la causa del daño de los múltiples tejidos y órganos comprometidos, como corazón, hígado, intestino y riñones¹².

La hipótesis hasta el momento que podría explicar por qué hay una menor susceptibilidad de los niños al SARS-CoV-2 es por la menor maduración y función de las ACE2 respecto a los adultos^{2,3,11}, y a que el sistema inmune aún está en desarrollo, llevando a responder a patógenos de manera diferente que los adultos. Otra razón fundamental es que a estas edades hay una exposición a muchas variedades de virus, planteándose que puede existir una posible inmunidad cruzada entre estos y el SARS-CoV-2^{2,11}.

En lo que respecta a los paraclínicos, se constató mayormente leucopenia (21% de los casos), elevación de procalcitonina (41%), elevación de biomarcadores cardíacos como CK-MB (27%), lo que sugiere que

la lesión cardíaca es más probable que ocurra dentro de la población pediátrica³. Respecto a estas últimas, recientemente Estados Unidos, Italia, Reino Unido y Francia emitieron una alerta por el aumento de casos atípicos de enfermedad de Kawasaki y un síndrome inflamatorio multisistémico en el brote de la pandemia de COVID-19⁴.

Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki o síndrome mucocutáneo linfo-nodular, fue descrita por primera vez por el pediatra japonés Tomisaku Kawasaki, del cual recibe su nombre en 1967⁷. Es una vasculitis febril cuyo diagnóstico se basa en signos y síntomas, con soporte en hallazgos de laboratorio⁷. Es una enfermedad multisistémica que afecta arterias de mediano y pequeño calibre, especialmente las arterias coronarias¹³. Compromete mayormente a niños menores de 5 años con mayor riesgo en hombres frente a mujeres, con una relación 1,5:1⁷. Su incidencia es mayor en invierno, lo que plantea la existencia de agentes desencadenantes de transmisión aérea, que entran en contacto con el tracto respiratorio y genera la respuesta inmune⁷. La enfermedad de Kawasaki es un reto clínico, dado que tiene una gran variedad de presentaciones clínicas y es similar a muchas enfermedades bacterianas y virales^{7,13}. La presentación típica se basa en fiebre prolongada, que no responde a antipiréticos o antibióticos, más 4 de 5 otros síntomas (tabla 2)^{6,7,13}. La enfermedad de Kawasaki incompleta se define como menos de 4 signos positivos, más fiebre y paraclínicos anormales, mientras que la enfermedad de Kawasaki atípica se refiere a pacientes que presentan síntomas raros, como deterioro de la función renal^{7,13}. Tiene una predilección por complicaciones cardiovasculares como valvulitis, miocarditis, pericarditis y síndrome de shock por enfermedad de Kawasaki⁷.

La etiología de la enfermedad de Kawasaki es incierta. Se plantea que es debido a una interacción entre susceptibilidad genética y un desencadenante infeccioso, seguido de una respuesta inmune anormal. Se ha descrito al momento polimorfismos en genes como ITPKC, CASP3, BLK, CD40 Y HLA dentro de pacientes con enfermedad de Kawasaki⁷. Todos estos polimorfismos inducen un incremento de la activación de células T, con aumento de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias^{6,7}. En cuanto a los desencadenantes infecciosos, se ha observado una incidencia mayor en las estaciones de invierno y primavera, siendo auto resuelta en 1 a 3 semanas. Se presenta predominantemente en el rango de edad de 6 meses a 5 años, quienes son el subgrupo etario más susceptibles a infecciones dentro de la población pediátrica^{7,13}. Se cree que algu-

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki⁶

Fiebre prolongada de ≥ 5 días mas al menos 4 de los siguientes signos clínica que no se explique por otro proceso patológico:

1. Inyección conjuntival bilateral
2. Cambios en las membranas mucosas orofaríngeas (incluya ≥ 1 de los siguientes síntomas: inyección o fisura labios, lengua de fresa, inyección faríngea)
3. Cambios en las extremidades periféricas, incluyendo eritema o edema en las manos y los pies o descamación periungueal
4. Rash polimórfico, primeramente, en tronco, no vesicular
5. Linfadenopatías cervical: nodo linfático cervical anterior de al menos 1,5 cm de diámetro

Traducido y modificado de: Sundel RP. Kawasaki disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(1):63-73. doi: 10.1016/j.rdc.2014.09.010.

nos superantígenos bacterianos puedan estar relacionados como causa de la enfermedad de Kawasaki, tales como TSST-11 y toxina piógena estreptocócica^{6,7,13}. También, se ha planteado que sea secundaria a una infección viral del sistema respiratorio, reportándose agentes como *Mycoplasma pneumoniae*, citomegalovirus, adenovirus, rinovirus, enterovirus, bocavirus, e incluso otros coronavirus^{6,7,13,14}.

Enfermedad de Kawasaki y COVID-19

El primer caso reportado de enfermedad de Kawasaki y COVID-19 fue un paciente de meses de edad, que cursó con fiebre de 2 días de evolución, rash persistente, conjuntivitis que respetaba la zona límbica, labios secos y quebrados, linfadenopatías, elevación de reactantes de fase aguda, anemia normocítica, leucocitosis con desviación a la izquierda, hiponatremia e hipoalbuminemia, con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2, sin síntomas respiratorios ni signos de infección focal¹⁵. Ulteriormente, varias series de casos han sido publicadas.

La serie italiana, incluyó 10 casos reportados durante el pico de la pandemia en la ciudad de Bérgamo, comparándola con una cohorte pre-pandemia. La incidencia fue de 10 casos/mes, con una edad promedio de 7,5 años, y 7 días de fiebre. El 50% de los casos cursaron con enfermedad de Kawasaki incompleta, el 50% cursó además con evidencia bioquímica de síndrome de activación de macrófagos (MAS, por sus siglas en inglés). El 40% presentó signos clínicos propios del síndrome de shock por enfermedad de Kawasaki, y 70% tuvo resistencia a inmunoglobulina intravenosa (IVIG), lo que sugiere un curso más severo de la enfermedad. El 80% con tuvo serología IgG positiva para SARS-CoV-2, solo un 20% positivos para hisopado y 30% para IgM; sugiriendo un inicio de síntomas de Kawasaki tardío a la infección por SARS-CoV-2. Se evidenció un incremento en la incidencia de hasta 30 veces respecto a 5 años previos a la pandemia¹⁶.

En el Reino Unido reportaron 8 casos de niños con shock hiperinflamatorio, con características similares a la enfermedad de Kawasaki atípica, síndrome de shock por enfermedad de Kawasaki o síndrome de shock tóxico. La presentación clínica fue similar, con fiebre, rash variable, conjuntivitis, edema periférico, dolor generalizado en extremidades, y síntomas gastrointestinales. El 87,5% requirió soporte ventilatorio y cardiovascular. Adicionalmente tenían derrame pleural, pericárdico y ascitis, sugiriendo proceso inflamatorio difuso, con reactantes de fase aguda elevados y paraclínicos que sugirieron infección o inflamación. Todos tuvieron resultado negativo para SARS-CoV-2 en aspirado bronco alveolar, y no se realizaron pruebas

serológicas, aunque todos tuvieron exposición a este virus¹⁷.

En Estados Unidos reportaron un caso de enfermedad de Kawasaki incompleto con resultado positivo de SARS-CoV-2. Se trató de un paciente de 5 años de edad, afroamericano, con fiebre de 8 días, rash, inflamación en plantas y palmas, conjuntivitis, diarrea, disuria y dolor abdominal, buscándose la explicación del problema con una prueba rápida para antígeno estreptocócico. Hallazgos clínicos principales, labios eritematosos secos y quebrados, conjuntivitis no exudativa, linfadenopatías cervicales, edema escrotal con criterios de enfermedad de Kawasaki incompleta. Paraclínicos que mostraron leucocitosis, trombocitopenia, elevación de marcadores inflamatorios, hiponatremia, piuria, hipoalbuminemia, enzimas hepáticas y cardíacas elevadas. RT-PCR para SARS-CoV-2 fue positivo en hisopado nasofaríngeo. Dicho paciente fue trasladado a Unidad de cuidados intensivos (UCI) por hipotensión, cursando con síndrome de shock por enfermedad de Kawasaki¹⁸.

En todos los casos reportados hasta la fecha, los signos clínicos se superponen con la enfermedad de Kawasaki, siendo otra característica fundamental las destacadas manifestaciones gastrointestinales, pudiéndose explicar quizás por la infección en enterocitos que manifiestan ACE2. Los pacientes vistos están en un grupo etario mayor que en la clásica enfermedad de Kawasaki con una media de edad de 9 años⁴.

Un último estudio publicado en la American Heart Association (AHA), llevado a cabo en Francia y Suiza, recopiló 35 casos de niños con falla cardíaca y fiebre con exposición previa a SARS-CoV-2¹⁹. La mediana de edad fue de 10 años, concordando con los casos previamente publicados. En total 88,5% de los casos fueron confirmados para infección por SARS-CoV-2, y 86% tuvo anticuerpos positivos. Todos presentaron fiebre y astenia, y 80% síntomas gastrointestinales. Las características clínicas sugerían enfermedad de Kawasaki incompleta (rash cutáneo, queilitis, adenopatía cervical, meningismo). Los síntomas de falla cardíaca aparecieron al 6º día. El 82,8% fueron admitidos inmediatamente a UCI y, dentro de las primeras 24 horas, la totalidad. De estos últimos, el 80% requirió soporte inotrópico para manejar shock cardiogénico, 2/3 soporte de ventilación mecánica y 28% oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Los paraclínicos mostraron un estado inflamatorio severo, con elevaciones de la PCR, dímero D e IL-6, y una disminución de la función sistólica ventricular, un 28% de los pacientes evidenció una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVi) < 30%, y el 82,8% entre 30-50%. Solo 17% de los pacientes cursaron con dilatación de las arterias coronarias. En cuanto al manejo, el 71% recibió inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), y 34,8%

esteroides intravenosos. La evolución de esta cohorte fue favorable.

Se asume entonces que en esta nueva entidad se traslapan características de enfermedad de Kawasaki, síndrome de shock toxico y síndrome de shock por enfermedad de Kawasaki, siendo una enfermedad post-infecciosa, con una instauración entre 2-4 semanas después de la infección por el SARS-CoV-2, en pacientes con predisposición genética, con edades comprendidas entre 6 meses y 17 años⁴, mediada por anticuerpos o complejos inmunes²⁰. En adultos, los efectos proinflamatorios del SARS-CoV-2 que se han reportado son mayormente las complicaciones respiratorias severas^{12,16}. Muchos de estos pacientes tuvieron una constelación de características clasificadas bajo el término de tormenta de citoquinas^{4,12}, tales como fiebre, linfopenia, elevación de transaminasas, lactato deshidrogenasa (LDH), Dímero D y ferritina, concordante con el MAS. La positividad de IgG sugiere una instauración tardía de la enfermedad comparado con la infección primaria, debido a la respuesta inmune del huésped^{4,19}. Esto soportaría la hipótesis que la respuesta inmune exagerada al SARS-CoV-2 es responsable de una enfermedad similar al Kawasaki en pacientes susceptibles¹⁶, que vendría siendo la manifestación en pediatría de la tormenta de citoquinas observada en adultos⁴. Ésta desencadena una respuesta desequilibrada por factores proinflamatorios y regulatorios de células T^{12,19}, con aumento de la migración e infiltración de neutrófilos y monocitos en órganos dianas del SARS-CoV-2^{8,12}, llegando a causar daños en múltiples órganos¹². También se sugiere la hipótesis de un tropismo capilar del SARS-CoV-2, causando infección viral directa en el endotelio, que desencadena inflamación endotelial difusa con la subsecuente inflamación capilar. Esto produciría micro vasculopatía, con ulterior extravasación capilar y acumulación de líquido en cavidades corporales, como ocurre en la peritonitis infecciosa felina (síndrome hiperinflamatorio causado por coronavirus felino en gatos)²¹.

Estos casos han tenido en común una sobreposición de características de síndrome de shock toxico y enfermedad de Kawasaki atípica con parámetros sanguíneos consistentes con COVID-19 severo en niños^{19,22}. Este estado inflamatorio multisistémico es una presentación clínica donde muchas de las citoquinas producidas conducen a extravasación sanguínea, causando hipotensión y acumulación de fluidos en pulmones y otros órganos, requiriendo soporte UCI²².

Además, el mecanismo de falla cardiaca que se presenta en este nuevo síndrome no es consistente con daño miocárdico, como se ve en adultos, sino a “aturdimiento” o edema miocárdico producto de la reacción inflamatoria¹⁹. Esta manifestación post-infecciosa del COVID-19 es un síndrome hiperinflamatorio distinto a la forma clásica de la enfermedad de Kawasaki, y ocurre después de la recuperación a la infección aguda por SARS-CoV-2. Otras diferencias con la enfermedad de Kawasaki son la presencia de trombocitopenia^{18,21,23}, disfunción sistólica ventricular izquierda asociado a hipotensión sistólica, edema o aturdimiento miocárdico evidenciado por elevación de troponina y péptido natriurético cerebral (BNP)²³, una edad de presentación distinta (mayores de 5 años)¹⁹, hiponatremia²³, elevación de marcadores de inflamación (PCR, PTC, ferritina-IL-6)^{17-19,21,23}, síntomas gastrointestinales^{17-19,21,23} y neurológicos²³. Para diferenciarlo de la enfermedad de Kawasaki clásica, distintas sociedades científicas sugieren llamar a esta constelación de características clínicas y paraclínicas, como “síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico temporalmente asociado a SARS-CoV-2” (PIMS-TS, por sus siglas en inglés) o síndrome multisistémico inflamatorio en niños (MIS-C), hasta dilucidar claramente su fisiopatología, con futuros estudios prospectivos^{20,24}.

Conclusión

En vista del actual brote mundial de la entidad COVID-19, y los distintos estudios respecto a ella, con diferentes asociaciones e implicaciones a otras patologías, se sugiere que la respuesta inmune exagerada al SARS-CoV-2 es responsable de una enfermedad similar al Kawasaki, que sería la manifestación pediátrica de la tormenta de citoquinas descrita en pacientes adultos.

Se hace fundamental caracterizar cuidadosamente este nuevo síndrome, comprender la causalidad y describir las posibles intervenciones de tratamiento a partir de futuros estudios con una metodología robusta, que diluciden el rol patogénico que juega el SARS-CoV-2 en el hasta ahora llamado PIMS-TS.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis.* 2020; 94:44-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.004.
2. Mustafa NM, Selim LA. Characterisation of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Virol.* 2020. 128:104395. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104395.
3. Cui X, Zhang T, Zheng J, Zhang J, Si P, Xu Y, et al. Children with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review of Demographic, Clinical, Laboratory and Imaging Features in 2,597 Pediatric Patients. *J Med Virol.* 2020. [Epub ahead of print]. doi: 10.1002/jmv.26023
4. Fabre A, Morand A, Urbina D. COVID-19 and Kawasaki Like Disease: The Known-Known, the Unknown-Known and the Unknown-Unknown. Preprint. 2020. DOI: 10.20944/preprints202005.0160.v1
5. Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki disease. *Front pediatr.* 2018;6:198. doi: 10.3389/fped.2018.00198.
6. Sundel RP. Kawasaki disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(1):63-73. doi: 10.1016/j.rdc.2014.09.010.
7. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert rev clin immunol.* 2017;13(3):247-58. doi: 10.1080/1744666X.2017.1232165.
8. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020;12(4):372. doi: 10.3390/v12040372.
9. Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020. 16(3):240-6. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5.
10. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-7. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
11. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* Preprint. 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0702 .
12. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J infect.* 2020;80(6):607-13. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
13. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki disease. *Pediatr Rev.* 2018;39(2):78-90. doi: 10.1542/pir.2016-0182.
14. Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, Jone P-N, Glodé MP, Dominguez SR. Concurrent respiratory viruses and Kawasaki disease. *Pediatrics.* 2015;136(3):e609-e14. doi: 10.1542/peds.2015-0950.
15. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr.* 2020;10(6):537-40. doi: 10.1542/hpeds.2020-0123
16. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, 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.* 2020;395(10239): 1771-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X
17. Riphagen S, Gómez X, González-Martínez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet.* 2020; 395(10237):1607-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
18. Rivera-Figueroa E, Santos R, Simpson S, Garg P. Incomplete Kawasaki Disease in a Child with Covid-19. *Indian pediatr.* 2020; 57(7):680-681. doi: 10.1007/s13312-020-1900-0.
19. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. Online ahead of print.
20. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020; 395(10239):1741-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6.
21. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics.* 2020; 146(2):e20201711. doi: 10.1542/peds.2020-1711.
22. Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ.* 2020; 369:m1710. doi: 10.1136/bmj.m1710.
23. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children during the COVID-19 pandemic: a case series. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020; 9(3):393-8. doi: 10.1093/jpids/piaa069.
24. Schroeder AR, Wilson KM, Ralston SL. COVID-19 and Kawasaki disease: finding the signal in the noise. *Hosp Pediatr.* 2020; hpeds.2020-000356. doi: 10.1542/hpeds.2020-000356. Online ahead of print.