



Enfermedad de Kawasaki y Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico. ¿Cuál es la situación postpandemia?

Kawasaki Disease and Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome in the Aftermath of the Pandemic

Franco Díaz^{a,b,c}

^aUnidad de Paciente Crítico Pediátrico, Hospital El Carmen de Maipú. Santiago, Chile.

^bUnidad de Investigación y Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina. Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

^cLaRED Network.

Recibido: 02 de julio de 2024; Aceptado: 24 de febrero de 2025

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Luego de los primeros meses de la pandemia COVID-19, surgió el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (MIS-C) como una enfermedad asociada a la infección viral. La presentación clínica es heterogénea, resemblando otras enfermedades previamente descritas, siendo una de ellas la Enfermedad de Kawasaki.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

MIS-C fue una patología muy infrecuente durante la pandemia y muchos factores han hecho que actualmente su incidencia sea excepcional. Debido a su gravedad, es necesario incorporar sus distintos fenotipos a la aproximación diagnóstica y terapéutica de enfermedades y síndromes pediátricos conocidos. Específicamente, revisamos las diferencias y similitudes del fenotipo Enfermedad de Kawasaki de MIS-C (fEK-MISC) y enfermedad de Kawasaki, y cómo compatibilizarlos en la aproximación clínica.

Resumen

Tras los primeros meses de la pandemia de COVID-19, se identificó el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (MIS-C) como una entidad asociada a la infección por SARS-CoV-2. Diversos factores, junto con el cambio epidemiológico viral, han contribuido a que el MIS-C sea una condición excepcional en la actualidad. Su similitud con otras enfermedades previamente descritas en la población pediátrica ha dificultado su abordaje clínico en la era postpandemia. No obstante, dada su potencial gravedad, es fundamental incorporar sus distintos fenotipos en la aproximación diagnóstica y terapéutica de patologías y síndromes pediátricos frecuentes, con el fin de minimizar tanto el subdiagnóstico como el sobretratamiento. El fenotipo enfermedad de Kawasaki de MIS-C (fEK/MIS-C) y enfermedad de Kawasaki (EK) requieren una atención especial, dado que comparten múltiples características clínicas. Mientras que la evidencia actual sobre la EK es sólida en términos de tratamiento, gravedad y seguimiento ambulatorio, el abordaje

Palabras clave:

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

del MIS-C se basa casi exclusivamente en recomendaciones de expertos. Es importante reconocer los elementos claves en común y distintivos de estas dos entidades, para optimizar el diagnóstico, identificar grupos de riesgo e individualizar la terapia en el periodo agudo y también en el periodo ambulatorio. No obstante, las implicancias a largo plazo aún no se han esclarecido completamente en *f*EK/MIS-C.

Abstract

Following the initial months of the COVID-19 pandemic, Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) was identified as an entity associated with SARS-CoV-2 infection. In addition to the viral epidemiological shift, many factors contributed to MIS-C being exceptionally rare today. The similarities to other diseases previously described in the pediatric population have made its clinical management challenging in the post-pandemic era. However, given its potential severity, it is essential to incorporate the different phenotypes into the diagnostic and therapeutic approach to common pediatric diseases and syndromes to minimize both underdiagnosis and overtreatment. The Kawasaki disease phenotype of MIS-C (*f*KD/MIS-C) and Kawasaki disease (KD) require special attention, as they share multiple clinical and pathophysiological characteristics. While the current evidence on KD is robust regarding treatment, severity, and outpatient follow-up, MIS-C management relies predominantly on expert recommendations. It is crucial to recognize the key common and distinctive features of these entities to optimize diagnosis, identify at-risk groups, and improve therapy during the acute phase and outpatient follow-up. Nonetheless, the long-term implications of *f*KD/MIS-C have not yet been fully elucidated.

Keywords:

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Multisystem
Inflammatory Disease
in Children;
Kawasaki Disease

Introducción

Los primeros casos reportados de Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños (MIS-C, por su acrónimo en inglés *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*), también llamado Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (PIMS, *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*) fueron en abril-mayo 2020, y cuatro años después aún persisten muchas incógnitas sobre su presentación clínica, su fisiopatología y consecuencias a mediano y largo plazo¹⁻³. La similitud de MIS-C con entidades descritas previamente en niños, ha hecho difícil su enfrentamiento clínico en la era postpandemia³⁻¹⁰. Peña-Busto et al.¹¹, publicaron en Andes pediátrica un artículo interesante sobre las diferencias entre enfermedad de Kawasaki (EK) típica y Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico con fenotipo EK (*f*EK/MIS-C), entregando información relevante a lo publicado sobre COVID-19 en Andes Pediátrica durante la pandemia, y al conocimiento general de MIS-C, en la situación epidemiológica actual.

Catalogamos a MIS-C dentro del grupo de enfermedades caracterizadas por hiperinflamación y compromiso multisistémico agudo, tales como la EK, el síndrome de shock tóxico y el síndrome de activación macrofágica (MAS, *macrophage activation syndrome*)^{4,8-12}. La intensa investigación multisectorial permitió no solo caracterizar clínicamente el MIS-C, sino también realizar estudios avanzados, como análisis de proteó-

mica y genética, estableciendo vías moleculares comunes y distintivas respecto a otras enfermedades^{6,13-15}. Tenemos que entender MIS-C no como una patología única, sino como una miríada de entidades con características que se superponen^{3,5,11,12,16-19}. A modo de ejemplo, la descripción epidemiológica que propuso a MIS-C como un síndrome post-infeccioso relacionado con la autoinmunidad ha sido complementado con la descripción de otros mecanismos, como la identificación de la subunidad S1 de *Spike protein* de SARS-CoV-2 como superantígeno en casos de hiperinflamación, y la presencia extendida de partículas virales en tejidos como el corazón, cerebro, intestino y pulmón en casos de MIS-C con desenlace fatal^{14,15,20}.

Para poner en perspectiva, MIS-C es muy infrecuente. En Chile durante el año 2020 se notificaron 171 casos, 244 casos durante 2021, 81 casos en 2022 y 18 casos durante 2023²¹. Esta disminución progresiva de la frecuencia también fue acompañada de una disminución de sus manifestaciones más graves. Estos cambios epidemiológicos han sido observados globalmente, probablemente debido a una serie de factores, como la exposición viral previa en niños susceptibles, cambios genéticos de SARS-CoV-2, y el uso de vacunas^{1,22-26}.

MIS-C carece de exámenes confirmatorios específicos, por lo que su diagnóstico recae en criterios clínicos, de laboratorio y epidemiológicos, que han sido actualizados y ampliamente revisados^{5,27} (tabla 1). Sin embargo, tal como fue descrito por Alvarado-Gamarrá

Tabla 1. Definiciones de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C)²⁷ y Enfermedad de Kawasaki⁶⁸

MIS-C (2023)	Enfermedad de Kawasaki (2024)
< 21 años y Criterios clínicos y Laboratorio o Criterios clínicos y epidemiológico o Estadísticas vitales	≥ 4 días de fiebre
1. Criterios Clínicos Fiebre ≥ 38°C Gravedad que requiere hospitalización Inflamación sistémica (PCR ≥ 3,9 mg/dL) Alteración aguda en 2 más categorías	1. Completo: ≥ 5 días de fiebre y 4/5 criterios clínicos • Exantema • Adenopatía Cervical • Inyección conjuntival bilateral • Cambios en Mucosa oral • Alteraciones en extremidades • Sin otra causa atribuible de fiebre
1. Cardíaco: LVEF < 55%; dilatación coronaria o troponinas elevadas 2. Mucocutáneo: Exantema o inflamación de mucosa oral o conjuntivitis o alteraciones en extremidades 3. Shock 4. Gastrointestinal: Dolor Abdominal o vómitos o diarrea 5. Hematológico: Plaquetas < 150.000 cel/ microL o RAL < 100 cel/microL	2. Incompleto o Atípico No cumple definición de completo y Alteraciones coronarias
2. Criterios de Laboratorio - Detección de RNA de SARS-CoV-2 hasta 60 días o durante hospitalización - Detección de Antígeno específico de SARS-CoV-2 hasta 60 días o durante hospitalización - Detección de Anticuerpos específicos de SARS-CoV-2 en suero, plasma o sangre	3. Sospecha de incompleto ≥ 5 días de fiebre y 2-3 criterios clínicos
3. Criterios Epidemiológicos Contacto Estrecho con un caso confirmado o probable de COVID-19 durante 60 días previo a la hospitalización	4. Casos especiales: Menores de 6m Fiebre ≥ 7 días y Laboratorio o Ecocardiograma compatible, incluyendo
4. Estadísticas vitales Certificado de defunción con diagnóstico de MIS-C como causa de muerte o condición que contribuye a fallecimiento	Criterio de laboratorio: PCR ≥ 3 mg/dL o VHS ≥ 40 y ≥ 3 de los siguientes • Anemia para la edad • Trombocitosis ≥ 450.000 cel/mm ³ después del día 7 de fiebre • Albuminemia ≤ 3 g/dL • Alanino transferasa elevada • Leucocitosis ≥ 15.000 cel/mm ³ • Leucocituria ≥ 10 cel/hpf
	Criterio Ecocardiográfico Z-score ≥ 2,5 de coronaria izq. descendente o derecha Si ≥ 3 alteraciones de laboratorio, ecocardiograma con disfunción ventricular o regurgitación mitral o derrame pericárdico o coronarias con Z-scores de 2,5

PCR, proteína C reactiva; LVEF, fracción de eyección de ventrículo izquierdo; RAL, recuento absoluto de linfocitos; VHS, velocidad de eritrosedimentación.

G et al.¹² y Yagnam F et al.²⁸ en Andes pediátrica, los fenotipos de MIS-C son heterogéneos. En la actualidad, se han consensado 3 grupos para su aproximación clínica: fiebre/hiperinflamación, shock y fEK/MIS-C, pero sus delimitaciones no son del todo claras para el clínico al lado de la cama del enfermo.

Hay que recalcar que dentro del espectro de COVID-19 crítico, MIS-C tiene características distintivas²⁹. La enfermedad grave por SARS-CoV-2 en niños es poco frecuente y habitualmente se manifiesta como neumonía e insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con morbilidades crónicas.^{18,19,29-31} En su forma más grave lo denominamos Síndrome de Distrés

Respiratorio Agudo Pediátrico asociado a COVID-19 (C-PARDS). El compromiso del sistema respiratorio en MIS-C es menos frecuente, pero puede producir hipoxemia grave^{12,17-19}. Como fue analizado por Domínguez J et al.³², C-PARDS está asociado a una disminución de la distensibilidad pulmonar, similar a otras causas de PARDS, mientras que cuando la falla respiratoria está asociada a MIS-C, las alteraciones en los componentes de mecánica pulmonar son discretos, sugiriendo otros elementos fisiopatológicos causantes de hipoxemia severa. En dicha cohorte, destaca que la gravedad de C-PARDS es superior, con una mortalidad cuatro veces más alta.

Por otro lado, el diagnóstico de EK también recae principalmente en criterios clínicos (tabla 1), y muchos de ellos se superponen con la definición de MIS-C (tabla 2)^{5,27}. De hecho, cohortes internacionales grandes han determinado que entre 30% y 60% de los casos de MIS-C tienen una presentación como EK típico, diferenciables exclusivamente por la exposición confirmada o sospechada a SARS-CoV-2^{11,12,18,23,33}.

Considerando las semejanzas clínicas, de laboratorio y la terapia inicial de EK y el fEK/MIS-C, podemos preguntarnos desde una perspectiva epistemológica ¿es necesario distinguir entre ambos?

A pesar de las similitudes clínicas, los estudios de vías moleculares han determinado que existen diferencias entre los fenotipos de MIS-C, así como de fEK/MIS-C y EK, posicionándolas como 2 entidades distintas desde este punto de vista (tabla 2)^{13-15,29,33-36}.

Una evaluación detallada de la situación epidemiológica, elementos clínicos, como los síntomas gastrointestinales, insuficiencia respiratoria y disfunción cardiovascular; de laboratorio, como la trombocitopenia, la linfopenia, la hiperferritinemia, y la elevación de troponinas y pro-péptido natriurético tipo B (Pro-BNP), son relevantes en una aproximación inicial para distinguir fEK/MIS-C y EK (tabla 2)^{9,11,17,33,37}. En ambas entidades, la presencia de shock es un signo ominoso, observándose hasta en 40% de los casos de fEK/MIS-C¹⁶⁻¹⁸, mientras que en EK es entre 1 y 3%^{33,37-44}. Por tanto, ante la sospecha de fEK/MIS-C, es necesario el ingreso rápido a terapia intensiva, identificación de disfunción hemodinámica y otras fallas de órganos, para

un inicio precoz de soporte vital. Es muy importante esta aproximación inicial, ya que es la responsable de la baja mortalidad en áreas de medianos y altos ingresos, con acceso expedito a terapia avanzada de nivel terciario^{16,19,26,28,30,32}. El análisis de una cohorte multinacional latinoamericana de más de mil casos MIS-C, demostró una mortalidad cercana al 5%, significativamente mayor que los reportes en otras regiones. Es muy relevante destacar que en ese estudio, el grupo de pacientes con un diagnóstico inicial errado tuvo una mortalidad 2,7 veces mayor⁴³.

En EK, el tratamiento oportuno con gammaglobulina endovenosa (GGiv) ha logrado reducir la morbilidad a largo plazo, disminuyendo la aparición de aneurismas coronarios de un 20-25% a alrededor del 5%, disminuyendo también su severidad^{37,42-44}. Es importante destacar que los mecanismos mediante los cuales GGiv protege de las lesiones coronarias no están del todo claro, siendo una limitante para estudiar y respaldar su uso en otras patologías⁴⁵. El fracaso de la terapia inicial es de 15 a 20%, denominado EK resistente a GGiv, siendo un factor de riesgo importante para desarrollar aneurismas coronarios^{40,42,44-46}. A pesar de ser relativamente frecuente, aún no hay consenso en las terapias de rescate, que van desde una segunda dosis de GGiv, su combinación con corticoides, ciclosporina y biológicos como infliximab, etanercept o anakinra⁴⁵.

Por sus similitudes con EK y shock tóxico estrep-tocócico, desde un comienzo la GGiv fue propuesta como terapia inicial en MIS-C, utilizándose en más del 90% de los casos, frecuentemente asociado a cor-

Tabla 2. Características Clínicas, de laboratorio y fisiopatológicas en común y distintivas de Enfermedad de Kawasaki y Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (MIS-C)

	Enfermedad de Kawasaki	Compartidas	MIS-C
Clínica	Pre-escolares	Fiebre	Escolares
	Mayor en sexo masculino	Síntomas muco-cutáneos	Síntomas gastrointestinales
	Alteraciones Coronarias	Compromiso Cardíaco	Disfunción sistólica predominante
	Shock infrecuente		Shock frecuente
Laboratorio	Trombocitosis (tardía)	Leucocitosis	Trombocitopenia
	Neutrofilia	VHS elevada	Linfopenia
	Hipoalbuminemia	PCR elevada	BNP elevado
		Ferritina elevada	
Inmunológico	Aumento de IL-6, IL-8, IL-18 y IL-17	IL-1, IFN- γ , y TNF- α	Antígenos SARS-CoV-2 gatillantes
	Trampas extracelulares de neutrófilos (NET, Neutrophil Extracellular Traps)	Activación de neutrófilos	Expansión y sesgo de receptores de células T (TCR, T cell receptors)
			Activación macrofágica

IL, interleukina; IFN, interferon; TNF, factor de necrosis tumoral; BNP, péptido natriurético tipo B; TCR, T-Cell receptors; PCR, proteína C reactiva; VHS, velocidad de eritrosedimentación

ticoides^{26,30,47,48}. La evidencia que sustenta la elección y combinación de inmunomoduladores es débil para la terapia inicial y también para los casos refractarios, pero las series internacionales dan cuenta de una baja mortalidad independiente de los fármacos utilizados, reforzando la importancia del diagnóstico precoz e inicio de soporte vital adecuado^{49,50}. Se requieren de estudios colaborativos intersectoriales de calidad, como por ejemplo estudios aleatorizados no ciegos o grupos de cohortes adaptativas y *crossover* (grupos cruzados), idealmente realizados en los periodos de mayor incidencia, considerando que es una patología pediátrica que abarca múltiples especialidades⁵¹.

Actualmente, podemos armonizar la terapia inmunomoduladora para MIS-C saliendo de un proto-

colo rígido (“*one size fits all approach*”) gracias a una definición más restrictiva y el análisis de clústeres clínicos^{2,5,27,46}. Dentro del espectro tenemos en un extremo *f*EK/MIS-C cuya terapia inicial podría ser GGiv y en el otro extremo fenotipo hiperinflamación- activación macrofágica (*f*MAS/MIS-C) cuya terapia inicial podría ser individualizada a corticoides (figura 1). El tercer grupo correspondería a la existencia de compromiso cardiovascular, con miocarditis, disfunción cardíaca e inestabilidad hemodinámica, asociados en gran parte a la gravedad y resultados clínicos desfavorables. Ante la situación clínica de deterioro rápido en MIS-C, frecuentemente se utiliza terapia asociada, GGiv y esteroides (inmunomodulación intensificada), postulando una ventana terapéutica breve, es-

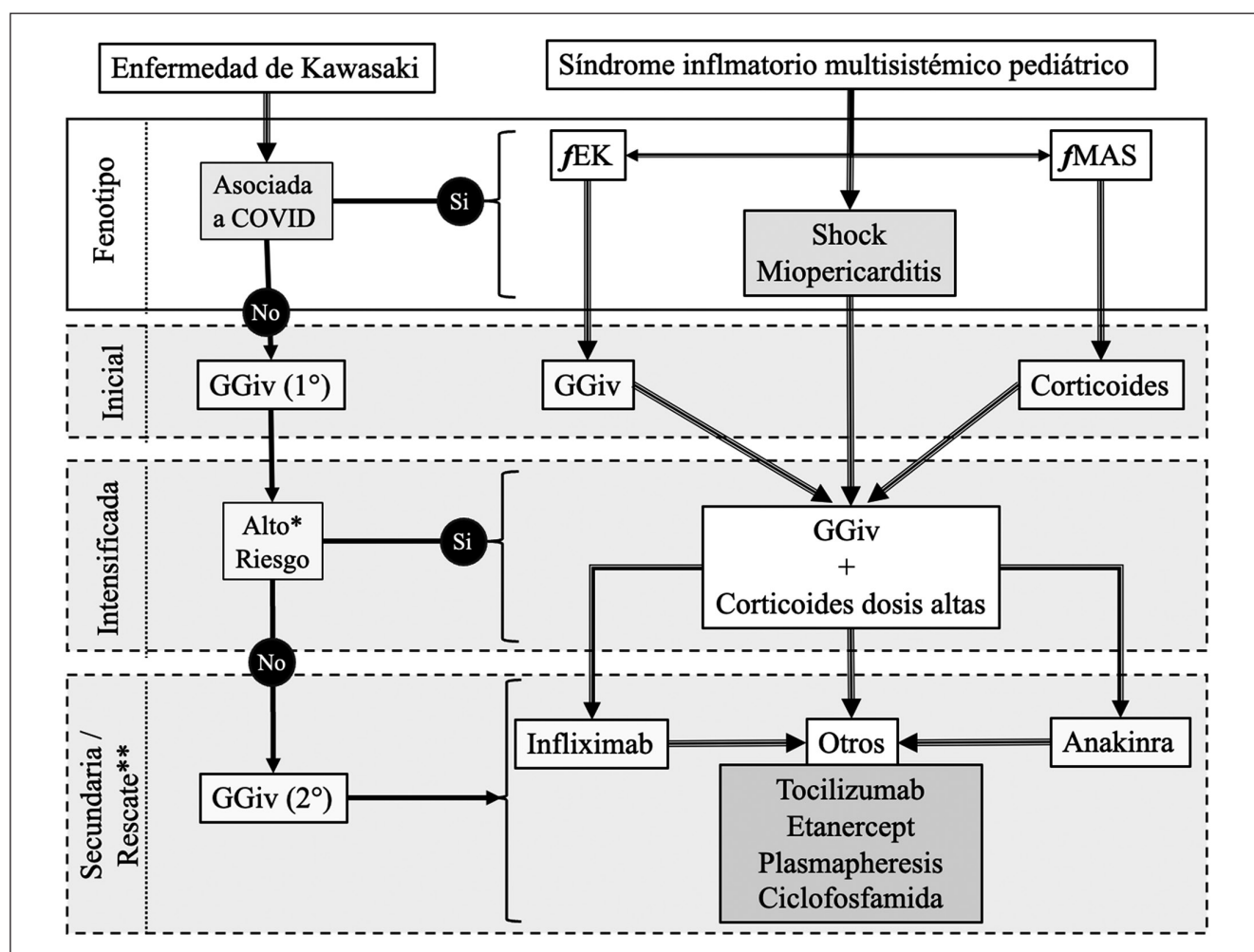


Figura 1. Esquema de terapia inmunomoduladora para síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (MIS-C) según análisis de clústeres clínicos/fenotipos Enfermedad de Kawasaki (*f*EK) y síndrome de Hiperinflamación - activación macrofágica (*f*MAS), e incorporación de enfermedad de Kawasaki típica/atípica según etapa de inmunomodulación (inicial, intensificada, secundaria y rescate). Modificado de Henderson et al.² y Jose J. et al.⁴⁶. *En condiciones especiales como lactante menor, inestabilidad hemodinámica, ecocardiograma inicial con aneurismas coronarios, se sugiere terapia intensificada inicial⁴⁵. **La terapia de rescate debe ser discutida por equipo multidisciplinario, ajustado a cada caso^{45,46}. COVID-19, Enfermedad por Coronavirus 2019; *f*EK, MIS-C fenotipo Enfermedad de Kawasaki; *f*MAS, MIS-C fenotipo hiperinflamación - activación macrofágica; GGiv, Gammaglobulina humana endovenosa.

pecialmente en casos de shock y falla orgánica múltiple^{2,47,52-55}. Metaanálisis recientes han demostrado la utilidad de la terapia inicial intensificada en estos casos^{47,55,56}. Las cohortes retrospectivas heterogéneas probablemente dan cuenta de los resultados contradictorios según la frecuencia relativa de cada uno de los clústeres en cuanto a efectividad de tratamientos, requerimiento de terapias secundarias y complicaciones. La frecuencia de no-respondedores a GGiv y su efectividad específicamente en fEK/MIS-C no ha sido establecida^{12,28,48}.

El uso de anticoagulación en MIS-C ha sido frecuente, especialmente durante la primera ola de la pandemia, llegando hasta el 50% la indicación de aspirina, predominantemente en casos con clínica EK-símil y alteraciones coronarias; y hasta el 70% el uso de heparina de bajo peso molecular, principalmente ante disfunción del ventrículo izquierdo y miocardiitis^{53,57}. Esto se explica por las similitudes clínicas con EK, pero también por la evidencia de una coagulopatía protrombótica en COVID-19 en adultos. La guía más actualizada del colegio americano de reumatología (*American College of Rheumatology*) sugiere el uso de dosis baja aspirina, 3-5 mg/kg/día (dosis máxima 81 mg/día, en casos sin complicaciones hemorrágicas ni trombocitopenia moderada o grave) hasta descartar aneurismas coronarios en el seguimiento a las 2 a 4 semanas². La tromboprofilaxis debe considerarse en pacientes con factores de riesgo, que incluyen presencia de catéter venoso central, edad mayor a 12 años, ingreso a UCI y Dímero D elevado 5 veces el límite superior^{2,58}. Aquellos pacientes con compromiso cardíaco y una fracción eyección baja (menor a 35%) se sugiere uso de aspirina (dosis baja) y anticoagulación, en forma transitoria hasta recuperar función sistólica.² En los casos de aneurismas coronarios es razonable seguir las indicaciones de antiagregantes plaquetarios y anticoagulación de las guías de EK. Estas sugerencias deben ser discutidas con los equipos multidisciplinarios, ya que han sido reportados casos de complicaciones hemorrágicas graves en MIS-C, especialmente en lactantes y preescolares².

Si queremos comparar EK y MIS-C debiéramos considerar sus distintos fenotipos, por ejemplo, subgrupo de EK-shock vs. fEK/MIS-C con shock. Si bien EK con shock es infrecuente, este grupo presenta un desafío importante, que requiere una aproximación diagnóstica y terapéutica diferente, ya que la resistencia a GGiv puede llegar al 50%, tiene una mayor morbilidad residual cardíaca y una mortalidad entre 1 y 3%^{40,42,44}. Al comparar estos 2 subgrupos, a pesar de su frecuencia relativa diferente, las características clínicas, de laboratorio y deterioro de función cardíaca tienen una mayor similitud. A modo de ejemplo, en EK-shock se han reportado síntomas gastrointes-

tinales en alrededor de 70% de los casos y disfunción grave de múltiples órganos entre 40 y 50%. La necesidad de soporte ventilatorio es 90% en fEK/MIS-C con shock, y en EK con shock se ha reportado hasta en un 40%^{40,42,44}.

Las alteraciones cardíacas y coronarias son frecuentes en fEK/MIS-C llegando hasta un 60%, pero en su mayoría son leves^{11,56,59,60}. El seguimiento clínico da cuenta de la resolución rápida de las alteraciones casi en su totalidad en el primer mes post-alta^{39,61}. Sin embargo, la presencia de miocardiitis en el periodo agudo y lesiones coronarias se asocian a morbilidad post-alta¹. Los síntomas cardiovasculares persistentes posterior a COVID-19 grave en niños más frecuentes son difíciles de distinguir de otras condiciones subagudas como el COVID prolongado (*Long-COVID*) o síndrome post-UCI, que incluyen fatigabilidad, intolerancia al ejercicio y taquicardia sinusal en reposo sin causa aparente^{62,63}. Una condición para destacar, que ha aumentado su frecuencia en adolescentes y que debe ser evaluado por especialista, es la hipotensión ortostática y los síndromes de taquicardia ortostática (POTS, del inglés *postural orthostatic tachycardia syndrome*). En cuanto a los aneurismas coronarios se reportan alrededor de 5% en MIS-C, y fEK/MIS-C tiene una incidencia levemente mayor a pesar de la terapia inmunomoduladora. Entonces, es necesario reforzar que MIS-C sin fenotipo EK, también requiere seguimiento por cardiólogo hasta 4-6 semanas desde su presentación, para descartar alteraciones coronarias. Sin embargo, un análisis robusto y detallado de fenotipos clínicos y morbilidad a largo plazo es inexistente^{2,63}. En cohortes pequeñas, en el seguimiento durante el primer año de MIS-C se han identificado alteraciones glicometabólicas en hasta un 40% y lesiones microvasculares periféricas asociadas pérdida de la elasticidad de la pared vascular, que ponen en alerta sobre complicaciones a largo plazo^{64,65}.

Junto con disminuir la hiperinflamación, el objetivo de la terapia en EK es precisamente evitar el desarrollo de aneurismas coronarios, que se ha determinado como un factor de riesgo para desarrollar eventos adversos mayores de causa cardíaca (MACE, del inglés *major adverse cardiac events*) hasta una década posterior a la presentación. Si bien los MACE son infrecuentes, 0,12 por 1.000 años/persona, aumenta a 1,3 por 1.000 años/persona en el seguimiento de pacientes con EK, siendo de gran riesgo la presencia de aneurismas coronarios que aumenta 13 veces el riesgo de eventos en el primer año post EK. Hay datos contradictorios en los pacientes con EK sin aneurismas coronarios, pero en este grupo el riesgo de MACE se ha determinado en 2,5 veces mayor en el primer año post EK, 1,9 veces más en la primera década y equiparándose con los pacientes sin EK a los 13 años

post diagnóstico⁷. Entonces, el seguimiento a largo plazo probablemente refleja un abanico de alteraciones que van más allá de los aneurismas coronarios. Debido a esto, los expertos proponen intensificación de la terapia inicial en casos de alto riesgo, como son los menores de 6 meses y un ecocardiograma inicial alterado^{7,37,40,45}.

Las recomendaciones de seguimiento en MIS-C tienen bajo nivel de evidencia, pero un alto consenso entre expertos². Los cuidados ambulatorios deben ser multidisciplinarios y ajustados individualmente según morbilidad residual, que son poco frecuentes, y van desde síntomas osteomusculares a neuropsiquiátricos, especialmente en adolescentes. Desde el punto de vista cardiológico, el seguimiento ecocardiográfico luego del diagnóstico se sugiere a los 7 días y luego a las 4 a 6 semanas. En el caso de alteraciones coronarias, el seguimiento demuestra una regresión de las lesiones en casi el 80% de los casos a los 3 meses^{68,69}.

En los pacientes con miopericarditis y alteración significativa de la función sistólica en la etapa aguda, se sugiere programar un año de seguimiento por cardiólogo. Aquellos pacientes con lesiones residuales de función o alteraciones coronarias deben seguir su tratamiento y controles por especialista, evaluando estudios complementarios como resonancia magnética cardíaca, electrocardiograma ambulatorio continuo de 24hr, test tolerancia a ejercicio, entre otros.

En suma, las características de los fenotipos de MIS-C y específicamente de fEK-MIS-C, aún no son del todo comprendidas, especialmente en los casos graves con shock. Las comparaciones con EK muestran características distintivas, pero al realizar un análisis más específico, como EK-shock y fEK/MIS-C con shock, estas diferencias tienden a desaparecer. Debido a la baja frecuencia de EK-shock, no ha sido posible una comparación detallada, clínicamente significativa, y tiende a ser subestimado.

A pesar de la fisiopatología diferente de fEK/MIS-C y EK, la presencia de shock es ominosa, siendo la terapia inicial intensificada con corticoides y GGiv una alternativa plausible. A pesar de las características y gravedad fEK/MIS-C y EK con shock pueden ser similares, el pronóstico es mejor y la morbilidad a mediano y largo es menor en fEK/MIS-C.

Finalmente, otro punto a considerar es la situación epidemiológica actual, en que se ha reportado una mayor frecuencia de enfermedad invasora por

S. pyogenes en el periodo postpandemia. Es importante recordar que la clínica puede ser similar entre MIS-C y shock tóxico, pero la frecuencia de MIS-C actualmente es muy baja. Estas consideraciones son de suma importancia, ya que el pronóstico de shock tóxico estreptocócico depende de un tratamiento adecuado, rápido y precoz. Si bien el diagnóstico de shock tóxico estreptocócico requiere la identificación microbiológica de este agente, este puede ser lento. La similitud entre estas patologías ya fue observada en los primeros casos de MIS-C, pero mientras la circulación de COVID-19 sea baja, es fundamental volver a una aproximación diagnóstica diferencial similar a la prepandemia.

Una estrategia innovadora para el abordaje clínico de la EK en la postpandemia ha sido propuesta recientemente por Jose J. et al. y el *International Kawasaki Disease Registry* (IKDR)⁴⁶. Este enfoque clasifica la EK, tanto típica como atípica, según su asociación con COVID-19, distinguiendo entre casos positivos y negativos (figura 1). Con esta clasificación, sugieren que la morbilidad residual, el seguimiento ambulatorio cardiológico y el riesgo de complicaciones mayores podrían individualizarse de manera más precisa. Sin embargo, será la evaluación prospectiva de cohortes en las próximas décadas lo que podría proporcionar respuestas definitivas. Es fundamental que la comunidad pediátrica y los cardiólogos que atienden a adultos jóvenes consideren el MIS-C como un posible factor de riesgo para eventos cardiológicos graves, dado que los procesos fisiopatológicos subyacentes aún permanecen, en gran parte, poco comprendidos.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Uso de inteligencia artificial

La herramienta Handwriting Tool de ChatGPT 4.1 fue utilizada como asistente de edición y redacción, sin participación en contenidos del manuscrito de la investigación.

La herramienta ChatGPT 4.1 fue utilizada para editar el formato de las referencias según lo requerido por Andes Pediátrica.

Referencias

- Caorsi R, Consolaro A, Speziani C, et al. The HyperPed-COVID international registry: Impact of age of onset, disease presentation and geographical distribution on the final outcome of MIS-C. *J Autoimmun.* 2024;147:103265. doi: 10.1016/j.jaut.2024.103265
- Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(4):e1-e20. doi: 10.1002/art.42062
- Hernandez Arias JJWA, Herrera de la Hoz RE, Lequerica Segre PL. ¿Qué sabemos de la enfermedad de Kawasaki y COVID 19? *Andes Pediatr.* 2021;92(2):281-7. doi: 10.32641/andespediatr.v92i2.2786
- Godfred-Cato S, Abrams JY, Balachandran N, et al. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *Pediatric Infect Dis J.* 2022; 41(4):315-23. doi: 10.1097/INF.0000000000003449
- Day-Lewis M, Berbert L, Baker A, et al. Updated Case Definition of MIS-C and Implications for Clinical Care. *Pediatrics.* 2024;153(2). doi: 10.1542/peds.2023-063259
- Ronan V, Kane JM. The Importance of Differentiating MIS-C From Other Hyperinflammatory Conditions. *Pediatrics.* 2024;154(6):e2024068657. doi: 10.1542/peds.2024-068657
- Day-Lewis M, Son MBF, Lo MS. Kawasaki disease: contemporary perspectives. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2024;8(10):781-792. doi: 10.1016/s2352-4642(24)00169-x
- Hernández-García M, Roldan-Berengue E, Guitart C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and sepsis differentiation by a clinical and analytical score: MISSEP score. *Eur J Pediatr.* 182(11):5109-18. doi: 10.1007/s00431-023-05168-w
- Yener GO, Kisaarslan AP, Ulu K, et al. Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis: a comparative study. *Rheumatol Int.* 2022;42:879-89. doi: 10.1007/s00296-021-04980-7
- Buda P, Strauss E, Januszkiewicz-Lewandowska D, et al. Clinical characteristics of children with MIS-C fulfilling classification criteria for macrophage activation syndrome. *Front Pediatr.* 2022;10:981711. doi: 10.3389/fped.2022.981711
- Bustos LP, Sarmiento CO, Rojas MCR, et al. Enfermedad de Kawasaki versus Síndrome Inflamatorio Multisistémico COVID-19 con fenotipo enfermedad de Kawasaki. *Andes Pediatr.* 2024;95:174-82. doi: 10.32641/andespediatr.v95i2.4888
- Alvarado-Gamarrá G, Aguila OD, Dominguez-Rojas J, et al. Fenotipos clínicos del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 (SIM-C). *Andes Pediatr.* 2022;93:841-50. doi: 10.32641/andespediatr.v93i6.4084
- Rivas MN, Arditi M. Kawasaki Disease and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Common Inflammatory Pathways of Two Distinct Diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 2023;49(3):647-59. doi: 10.1016/j.rdc.2023.03.002
- Bodansky A, Mettelman RC, Sabatino JJ, et al. Molecular mimicry in multisystem inflammatory syndrome in children. *Nature.* 2024;632(8025):622-9. doi: 10.1038/s41586-024-07722-4
- Sacco K, Castagnoli R, Vakkilainen S, et al. Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(5):1050-62. doi: 10.1038/s41591-022-01724-3
- Snooks K, Scanlon MC, Remy KE, et al. Characteristics and Outcomes of Critically Ill Children With Multisystem Inflammatory Syndrome. *Pediatr Crit Care Me.* 2022;23:e530-5. doi: 10.1097/PCC.0000000000003054
- Bustos R, Jaramillo-Bustamante JC, Vasquez-Hoyos P, Cruces P, Díaz F. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37:44-47. doi: 10.1097/PEC.0000000000002306
- Auger N, Côté-Corriveau G, Kang H, et al. Multisystem inflammatory syndrome in 1.2 million children: longitudinal cohort study of risk factors. *Pediatr Res.* 2024;95(1):325-33. doi: 10.1038/s41390-023-02633-y
- Wegner A, Fernández PC, Paredes PA, et al. Experiencia en COVID-19 en pacientes hospitalizados en unidades de paciente crítico pediátrico durante el periodo pandémico. *Andes Pediatr.* 2023;94(5):616-27. doi: 10.32641/andespediatr.v94i5.4527
- Dolhnikoff M, Ferranti JF, Monteiro RA, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020;4(10):790-4. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1
- Situación Epidemiológica Síndrome Inflamatorio Multisistémico, Chile, enero 2024. Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud, Chile. Disponible en: https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/01/SITUACION_EPIDEMIOLOGICA_SIM_25012024.pdf, accedido 11/06/24.
- Lopez L, Burgner D, Glover C, et al. Lower risk of Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) with the omicron variant. *Lancet Reg Health West Pac.* 2022;27:100604. doi: 10.1016/j.lanwpc.2022.100604
- Molloy MJ, Auger KA, Hall M, et al. Epidemiology and Severity of Illness of MIS-C and Kawasaki Disease During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics.* 2023;152(5):e2023062101. doi: 10.1542/peds.2023-062101
- Villena R, Izquierdo G, Wilhelm J, et al. Dynamics of Multisystem inflammatory syndrome in children associated to COVID-19 in Chile: Epidemiologic trends during pandemic, before and after children vaccination. *Vaccine.* 2024;42(22):126015. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.05.063
- Levy N, Koppel JH, Kaplan O, et al. Severity and Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During 3 SARS-CoV-2 Pandemic Waves in Israel. *JAMA.* 2022;327:2452-4. doi: 10.1001/jama.2022.8025
- Ward JL, Harwood R, Kenny S, et al. Pediatric Hospitalizations and ICU Admissions Due to COVID-19 and Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporarily Associated With SARS-CoV-2 in England. *JAMA Pediatr.* 2023;177(9):947-55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.2357
- Son MBF, Burns JC, Newburger JW. A New Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics.* 2023;151(3):e2022060302. doi: 10.1542/peds.2022-060302
- Yagnam R F, Izquierdo C G, Villena M R, González M C, Drago-T M. Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome Temporarily associated with COVID-19: Clinical characteristics and management in a Pediatric Critical Care Unit. *Andes Pediatr.* 2021;92(3):395-405. doi: 10.32641/andespediatr.v92i3.3333
- Gurlevik SL, Ozsurekci Y, Sağ E, et al. The difference of the inflammatory milieu in MIS-C and severe COVID-19. *Pediatr Res.* 2022;92(6):1805-14. doi: 10.1038/s41390-022-02029-4
- Gonzalez-Dambrauskas S, Vasquez-Hoyos P, Camporesi A, et al. Paediatric critical COVID-19 and mortality in a multinational prospective cohort. *Lancet Reg Health Am.* 2022;12:100272. doi: 10.1016/j.lana.2022.100272
- Alonso de la Hoz J, Vidal Esteban A, de Las Heras Ibarra S, Galán Del Río P,

- Alonso Bermejo C, Rivero Martín MJ. Caracterización clínica y epidemiológica de la infección por SARS-CoV-2 en menores de 16 años. *Andes Pediatr.* 2022;93(2):167-73. doi: 10.32641/andespediatr.v93i2.3756
32. Domínguez-Rojas J, Coronado Muñoz A, Luna-Delgado Y, et al. Lung mechanics in pediatric acute respiratory distress syndrome associated to acute COVID-19 and MIS-C: implications for therapies and outcomes. *Andes pediatr.* 2023;94(3):350-3. doi: 10.32641/andespediatr.v94i3.4616
33. Harahsheh AS, Shah S, Dallaire F, et al. Kawasaki Disease in the Time of COVID-19 and MIS-C: The International Kawasaki Disease Registry. *Can J Cardiol.* 2024;40(1):58-72. doi: 10.1016/j.cjca.2023.06.001
34. Chen M-R, Kuo H-C, Lee Y-J, et al. Phenotype, Susceptibility, Autoimmunity, and Immunotherapy Between Kawasaki Disease and Coronavirus Disease-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Front Immunol.* 2021;12:632890. doi: 10.3389/fimmu.2021.632890
35. Hicar MD. Antibodies and immunity during Kawasaki disease. *Frontiers Cardiovasc Medicine* 2020;7:94. doi: 10.3389/fcvm.2020.00094
36. Wang Y, Li T. Advances in understanding Kawasaki disease-related immuno-inflammatory response and vascular endothelial dysfunction. *Pediatr Investig.* 2022;6(4):271-9. doi: 10.1002/ped4.12341
37. Netea SA, Biesbroek G, Stijn D van, et al. Kawasaki Disease Diagnosis and Treatment in over 1000 Patients: A Continuum of Dysregulated Inflammatory Responses. *Biomedicines.* 2024;12(9):2014. doi: 10.3390/biomedicines12092014
38. Kanegaye, J, T Kanegaye JT, Wilder MS, et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics.* 2009;123(5):e783-9. doi: 10.1542/peds.2008-1871
39. Alvarado-Gamarra G, Estupiñan-Vigil M, Garcés-Ghilardi R, et al. Short-, mid-, and long-term complications after multisystem inflammatory syndrome in children over a 24-month follow-up period in a hospital in Lima-Peru, 2020-2022. *Front Pediatr.* 2023;11:1232522. doi: 10.3389/fped.2023.1232522
40. Conte C, Sogni F, Rigante D, Esposito S. An Update on Reports of Atypical Presentations of Kawasaki Disease and the Recognition of IVIG Non-Responder Children. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(8):1441. doi: 10.3390/diagnostics13081441
41. Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, et al. Kawasaki disease shock syndrome: Unique and severe subtype of Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2018;60:781-90. doi: 10.1111/ped.13614
42. Narayan HK, Lizcano A, Lam-Hine T, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Kawasaki Disease in Children From Latin America: A Multicenter Observational Study from the REKAMLATINA Network. *J Pediatrics.* 2023;263:113346. doi: 10.1016/j.jpeds.2023.02.001
43. García-Silva J, Ulloa-Gutiérrez R, Ivankovich-Escoto G, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children across 16 Latin American countries: A multicenter study from the REKAMLATINA Network. *IJID Reg.* 2024;12:100419. doi: 10.1016/j.ijregi.2024.100419
44. Liang Y-C, Chang C-H, Lin M-T, Kao F-Y, Huang S-K, Wu M-H. Shock and unresponsiveness to repeated courses of intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease: a nationwide database study. *Pediatr Res.* 2020;87(5):961-6. doi: 10.1038/s41390-019-0668-1
45. Tsoi SK, Burgner D, Ulloa-Gutiérrez R, Phuong LK. An Update on Treatment Options for Resistant Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2025;44(1):e11-e15. doi: 10.1097/INF.0000000000004561
46. Jose J, Tierney ESS, Harahsheh AS, et al. COVID-19 Positive Versus Negative Complete Kawasaki Disease: A Study from the International Kawasaki Disease Registry. *Pediatr Cardiol.* 2023;44(6):1373-81. doi: 10.1007/s00246-023-03109-w
47. Jonat B, Geneslaw AS, Capone CA, et al. Early Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics.* 2023;152(3):e2023061297. doi: 10.1542/peds.2023-061297
48. Fuller CC, Cosgrove A, Shinde M, et al. Treatment and care received by children hospitalized with COVID-19 in a large hospital network in the United States, February 2020 to September 2021. *PLoS One.* 2023;18:e0288284. doi: 10.1371/journal.pone.0288284
49. DeBiasi RL. Immunotherapy for MIS-C-IVIG, Glucocorticoids, and Biologics. *N Engl J Med.* 2021;385:74-5. doi: 10.1056/NEJMe2108276
50. Ouldali N, Son MBF, McArdle AJ, et al. Immunomodulatory Therapy for MIS-C. *Pediatrics.* 2023;152(1):e2022061173. doi: 10.1542/peds.2022-061173
51. Edición temática SARS-CoV-2. Recomendaciones en pediatría. *Andes Pediatr* 2020; 91(7). Disponible en <https://www.revistachilenadepediatrica.cl/index.php/rchped/issue/view/111>, accedido 12.11.24.
52. Rao S, Jing N, Liu X, et al. Spectrum of severity of multisystem inflammatory syndrome in children: an EHR-based cohort study from the RECOVER program. *Sci Rep.* 2023;13(1):21005. doi: 10.1038/s41598-023-47655-y
53. Channon-Wells S, Vito O, McArdle AJ, et al. Immunoglobulin, glucocorticoid, or combination therapy for multisystem inflammatory syndrome in children: a propensity-weighted cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2023;5(4):e184-99. doi: 10.3390/children10081366
54. Avrusin IS, Abramova NN, Belozero KE, et al. Determination of Risk Factors for Severe Life-Threatening Course of Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in Children. *Children (Basel).* 2023;10(8):1366. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00029-2
55. Collaborative Group. Immunomodulatory therapy in children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS, MIS-C; RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Child Adolesc Health.* 2024;8(3):190-200. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00316-4
56. Andre MC, Carlos S, Sabrina BD, et al. Cardiac assessment and inflammatory markers in children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV2 (PIMS-TS) treated with methylprednisolone versus intravenous immunoglobulins: 6-month follow-up outcomes of the randomised controlled Swissped RECOVERY trial. *eClinicalMedicine.* 2024;67:102358. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102358
57. Harahsheh AS, Shah S, Dallaire F, et al. Kawasaki Disease in the Time of COVID-19 and MIS-C: The International Kawasaki Disease Registry. *Can J Cardiol.* 2024;40(1):58-72. doi: 10.1016/j.cjca.2023.06.001
58. Pegoraro F, Lasagni D, Trapani S, et al. Anticoagulation and Thrombotic Events in the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Experience of a Single-center Cohort and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2023;45(5):256-61. doi: 10.1097/MPH.0000000000002590
59. Briones Diaz Y, Fritis Lattus A, Aravena Morales D, Agurto Diaz P. Compromiso cardiológico y marcadores inflamatorios en niños con Síndrome Inflamatorio Multisistémico relacionado a la infección por COVID-19. *Andes Pediatr*, 2022;93(6):807-14. doi: 10.32641/andespediatr.v93i6.3807
60. Alvarado-León J, Cifuentes-Silva E, Encalada-Parra A, Bueno-Buker D. Evaluación y seguimiento de funcionalidad en pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico

- asociado a COVID-19 (SIM-C). *Andes Pediatrica* 2022;93(5):648-57. doi: 10.32641/andespediatr.v93i5.4094
61. Davies P, du Pre P, Lillie J, Kanthimathinathan HK. One-year out-comes of critical care patients post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children. *JAMA Pediatr.* 2021;175(12):1281-3. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.2993
62. Gross RS, Thaweethai T, Kleinman LC, et al. RECOVER-Pediatrics Consortium; RECOVER-Pediatrics Group Authors. Characterizing Long COVID in Children and Adolescents. *JAMA.* 2024;332(14):1174-88. doi: 10.1001/jama.2024.12747
63. Rao S, Gross RS, Mohandas S, et al. Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 in Children. *Pediatrics.* 2024;153(3):e2023062570. doi: 10.1542/peds.2023-062570
64. Hufnagel M, Armann J, Jakob A, et al. A comparison of pediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily-associated with SARS-CoV-2 and Kawasaki disease. *Sci Rep.* 2023;13(1):1173. doi: 10.1038/s41598-022-26832-5
65. Boever J, Nussbaum C, Arnold L, et al. Long-Term Microvascular Changes in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA Pediatr.* 2024;178(3):304-6. doi: 10.1001/jamapediatrics.2023.6022
66. D'Auria E, Bova SM, Dallapiccola AR, et al. Long-term health outcome and quality of life in children with multisystem inflammatory syndrome: findings from multidisciplinary follow-up at an Italian tertiary-care paediatric hospital. *Eur J Pediatr.* 2024;183(11):4885-95. doi: 10.1007/s00431-024-05706-0
67. Cantarutti N, Battista V, Stagnaro N, et al. Long-Term Cardiovascular Outcome in Children with MIS-C Linked to SARS-CoV-2 Infection-An Italian Multicenter Experience. *Biology.* 2022;11:1474. doi: 10.3390/biology11101474
68. Jone, P-N, Tremoulet A, Choueïter N, et al. Update on Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2024;150: e481-e500. doi: 10.1161/CIR.0000000000001295
69. Matsubara D, Chang J, Kauffman HL, et al. Longitudinal Assessment of Cardiac Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19 Infections. *J Am Hear Assoc: Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 2021;11:e023251. doi: 10.1161/JAHA.121.023251.