

Anemia microangiopática y síndrome inflamatorio multisistémico asociado con COVID-19 en paciente pediátrico cubano

Microangiopathic anemia and multisystem inflammatory syndrome associated to COVID-19 in a Cuban pediatric patient

Amauri Lázaro Noda Albelo^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4634-6563>

Lisette del Rosario López González² <https://orcid.org/0000-0003-0991-8629>

Berta Lidia Castro Pacheco² <https://orcid.org/0000-0002-8595-1379>

Vivian Kourí Cardellá³ <https://orcid.org/0000-0001-7878-7542>

José Modesto Hernández Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-0636-1064>

Roberto Cañete Villafranca⁴ <https://orcid.org/0000-0002-6490-4514>

Lázaro Arturo Vidal Tallet² <https://orcid.org/0000-0001-6462-9316>

Ana Beatriz Pérez Días³ <https://orcid.org/0000-0002-0468-0213>

¹Hospital Provincial Pediátrico Docente “Eliseo Noel Caamaño”. Matanzas, Cuba. ²Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”. La Habana, Cuba.

³Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”. La Habana, Cuba.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas, Dirección Provincial de Salud. Cuba.

* Autor para la correspondencia: amaurin.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 son menos frecuentes y graves en el niño que en el adulto, sin embargo, recientes publicaciones sugieren la posibilidad de un cuadro clínico severo secundario a la infección por este coronavirus, denominado síndrome inflamatorio multisistémico en el niño. Este síndrome tiene un carácter posinfeccioso y su fisiopatología probablemente resulte de una activación anormalmente organizada del sistema inmune, en un contexto genético de predisposición y activada por la peculiar biología del SARS-CoV-2.

Objetivo: Describir el primer caso cubano con criterios de síndrome multisistémico

asociado a COVID 19.

Presentación del caso: Paciente masculino de 2 años de edad, previamente sano, con evidencias clínicas y de laboratorio de anemia microangiopática, hiperinflamación sistémica y disfunción múltiple de órganos y sistemas, asociado con evidencias serológicas de infección previa por SARS-CoV-2.

Conclusiones: El correcto abordaje de casos como el notificado en este trabajo, requiere mantener un alto nivel de alerta clínica, con una definición clara de los casos sospechosos, la participación multidisciplinaria y la instauración temprana de una estrategia terapéutica adecuada que resultaría trascendental en la reducción de la extensión del daño de órganos y sistemas, así como incrementar la posibilidad de revertir la disfunción establecida.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; síndrome inflamatorio multisistémico; shock; anemia microangiopática.

ABSTRACT

Introduction: Clinical manifestations of the infection by SARS-CoV-2 are less frequent and severe in children than in adults; however, recent publications suggest the possibility of a severe clinical scenario secondary to the infection by this coronavirus called multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). This syndrome has a post-infection nature and its physiopathology is probably the result of an abnormally organized activation of the immune system in a genetic context of predisposition, and activated by the particular biology of SARS-CoV-2.

Objective: To describe the first Cuban case with criterion of multisystemic syndrome associated to COVID-19.

Case presentation: 2 years old male patient, previously healthy, with clinical and laboratory evidences of microangiopathic anemia, systemic hyperinflammation and organs and systems' multiple dysfunction, associated with serologic evidences of previous infection by SARS-CoV-2.

Conclusions: The proper approach to cases as the above mentioned in this work requires to keep a high level of clinical alert, with a clear definition of suspicious cases, multidisciplinary participation and the early establishment of and adequate therapeutic strategy that will be significant in the reduction of systems and organs damage's extension; as well as increasing the chance to improve the dysfunction.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; multisystem inflammatory syndrome; shock; microangiopathic anemia.

Recibido: 21/06/2020

Aceptado: 21/08/2020

Introducción

El nuevo coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo 2(SARS-CoV-2), ha provocado la enfermedad conocida como COVID-19. Este virus causa una neumonía atípica asociada a síndrome de distrés respiratorio agudo, fallo respiratorio agudo, y otras complicaciones sistémicas potencialmente letales, relacionadas probablemente con el incremento descontrolado de la liberación de citocinas al torrente sanguíneo.^(1,2)

La infección aguda por SARS-CoV-2, generalmente, provoca en niños una enfermedad no grave de evolución mucho más benigna que en el adulto.^(3,4) Diferentes autores, en diferentes áreas geográficas, han notificado la existencia de pacientes con edad pediátrica y sintomatología variada y severa, que en muchos aspectos se solapa con las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de shock tóxico (SST) y el síndrome de liberación de citocinas, con la peculiaridad de que esa sintomatología clínica se asocia a evidencias de laboratorio, que sugieren una infección presente o pasada por SARS-CoV-2.^(5,6,7,8)

La disfunción y el daño endotelial probablemente desempeña un papel central en los eventos fisiopatológicos del nuevo síndrome inflamatorio multisistémico, caracterizado por hiperinflamación sistémica con fiebre y disfunción de diferentes órganos y sistemas. Este síndrome ha recibido la denominación de síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C por sus siglas en inglés).⁽⁹⁾

En este artículo se expone el primer caso cubano con evidencias clínicas y de laboratorio de anemia microangiopática, hiperinflamación sistémica y disfunción múltiple de órganos y sistemas, asociado con evidencias serológicas de infección previa por SARS-CoV-2. El objetivo propuesto es, describir el primer caso cubano con criterios de síndrome multisistémico asociado a COVID 19.

Presentación del caso

Motivo de ingreso: Fiebre, vomitos y diarreas líquidas.

Centro de asistencia: Hospital Provincial Pediátrico Docente Eliseo Noel Caamaño. Matanzas, Cuba.

Historia de la enfermedad actual:

Paciente masculino de 2 años de edad, previamente sano, que acude al servicio de emergencias del hospital después de 48 horas con fiebre alta (39-39,5 °C) de difícil control, vómitos y diarreas líquidas sin sangre ni flemas.

La noche anterior a la consulta de emergencia, la familia refiere que las orinas del niño eran de color oscuro, que apreciaban una coloración amarilla en su piel y la presencia de lesiones que describieron como hematomas. En el tercer día del inicio de los síntomas el deterioro del estado físico del paciente determina la asistencia al departamento de emergencias del hospital.

El examen físico revela palidez cutánea, presencia de petequias, tinte subictérico, mucosas secas e hipocoloreadas, frecuencia respiratoria de 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno de 96% sin oxígeno suplementario, frecuencia cardiaca de 125 latidos por minutos, tensión arterial de 120/80 mmHg y se palpa hepatomegalia de aproximadamente 1,5 cm por debajo del borde costal. El niño está obnubilado, oligúrico, con pupila sisocóricasy reactivas, sin signos de irritación meníngea y escala de Glasgow 15 puntos.

Los médicos responsables deciden administrar fluidos (30 ml/kg solución salina fisiológica) y oxígeno por catéter nasal.

Los resultados de laboratorio mostraron elementos de hiperinflamación sistémica: eritrosedimentación acelerada (80 mm/h), valores de proteína C-reactiva elevada (estudio semicuantitativo), hipertrigliceridemia (4 mmol/L), hipoalbuminemia 2.5 g/dl; valores elevados de creatinina (95mmol/L), de aspartatoaminotransferasa (91 U/L), gamma glutamiltranspeptidasa (136 U/L), y lactato deshidrogenasa (558 U/L). Se comprobó también la activación del sistema de complemento y la coagulación ya que se detectaron concentraciones bajas de C3 y C4 (C3, 30mg/dl; C4, 10mg/dl) así como concentraciones elevadas de dímero-D (estudio semicuantitativo), y tiempo de protrombina prolongado (25 segundos, control 15 segundos).

En el examen de la orina se detectó hematuria y proteinuria. El estudio de lámina periférica describe elementos patognomónicos de anemia severa (45 g/l) microangiopática

(fragmentocitos), y trombocitopenia severa ($48 \times 10^9/L$). Estudios moleculares en sangre total mostraron exuberante expresión de genes codificantes para quimiocinas CCL2 (proteína quimioatrayente de monocitos 1) y CCL3 (proteína inflamatoria de macrófago 1 alfa), y su receptor CCR1 (CD191).

Se realizó ecocardiograma y radiografía de tórax, ambos estudios no mostraron alteraciones inicialmente. Evolutivamente los exámenes ultrasonográficos determinaron la presencia de líquido ascítico y derrame pleural bilateral. El estudio ecocardiográfico evolutivo mostró deterioro progresivo de la función miocárdica y signos de regurgitación mitral, se estableció un distrés respiratorio que determinó la necesidad de ventilación mecánica. En el transcurso de las primeras 36 horas del ingreso hospitalario, se establece deterioro evolutivo de la función biventricular que alcanzó una fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) de 29%.

Se realiza electrocardiograma que muestra alteración del patrón eléctrico con supradesnivel del segmento ST en derivación DII, DIII y aVF, de V4 a V6 infradesnivel del segmento ST, en V1 y V2 onda T negativa. Se utilizaron drogas de apoyo adrenérgico (se utilizó inicialmente dobutamina 20mcg/kg/minuto y epinefrina 0,005 mcg/kg/minuto), posteriormente se utilizó milrinone que se llegó hasta 7,5 mcg/kg/minuto).

Desde el ingreso se indicó tratamiento antimicrobiano, ceftriaxona 100/mg/kg/día combinado con linezolid 30 mg/kg/día. Se transfundieron glóbulos y plaquetas, pero el conteo de plaquetas y la hemoglobina continúa en descenso, así como el deterioro clínico. Aproximadamente a las 50 horas del ingreso, se decide terapia inmunomoduladora; se indica gammaglobulina humana normal para uso endovenoso (Intacglobin®, Cuba) 2 g/kg en una sola dosis y metilprednisolona 30 mg /kg día por 3 días.

Inmediatamente después de la terapéutica inmunomoduladora se inició la recuperación del conteo de plaquetas, se estabilizó la hemoglobina, cesó la progresión del deterioro renal y regresaron o estabilizaron la mayoría de los parámetros proinflamatorios. La disfunción cardiovascular mostró una notable mejoría: de una FEVI en 29%, se alcanzaron valores de 60% en aproximadamente 5 días y de 80% 10 días después. La función renal se restableció totalmente en aproximadamente 15 días. Durante el curso de los primeros 10 días de la enfermedad presentó edema en dorso de manos y pies, inyección conjuntival, inyección en mucosas oral y labios fisurados, al final de la segunda semana de evolución presentó descamación de piel periungueal en miembros superiores e inferiores y en la región lateral del tronco.

Todos los cultivos microbiológicos (hemocultivo, urocultivo, y coprocultivo) realizados resultaron negativos, test de leptospira negativo, estudios para 16 virus respiratorios (influenza A y B, VSR A y B, PIV 1-4, rinovirus, metapneumovirus, bocavirus, enterovirus, y los cuatro coronavirus endémicos HKU1, NL65, OC43 y 229E). El PCR-TR para los genes E y P del SARS-CoV-2 resultaron negativos, sin embargo la detección de anticuerpos IgG para SARS-CoV-2 resultó positiva (Antibody Test Kit [Colloidal Gold]Anhui Deepblue Medical TechnologyCo,LTD), además se realizó estudio UMELISA SARS-CoV-2 IgG(LAB SUMA, Cuba), que resultó también positiva la IgG para este virus.

Discusión

Posterior a la alerta emitida por médicos del Reino Unido de Inglaterra (de Gran Bretaña) e Irlanda del Norte, a finales del mes de abril de 2020, se ha incrementado el número de niños afectados por MIS-C probablemente vinculado a infección por SARS-CoV-2⁽¹⁰⁾ En los países donde se ha notificado MIS-C, el pico de incidencia de infección aguda por SARS-CoV-2 (COVID-19), precede a la aparición del síndrome en 3 a 4 semanas, lo que puede estar justificado por la posible naturaleza de complicación posinfecciosa por SARS-CoV-2 del MIS-C.^(5,6,7,8)

El caso que se presenta, aporta evidencias que favorecen dicha hipótesis, PCR-TR para SARS-CoV-2 negativo, IgM anti-SARS-CoV-2 negativo, IgG anti-SARS-CoV-2 positivo. Con ese patrón serológico y molecular es de suponer que el paciente se expuso al virus en un periodo de al menos 4 semanas.

De estar relacionada la infección por SARS-CoV-2 con el MIS-C, teniendo en cuenta los hallazgos clínicos, humorales, y epidemiológicos notificados en diferentes artículos,^(5,6,7,8) esta relación causal pudiera ser explicada de 3 maneras diferentes: 1) la respuesta inmune anormalmente organizada contra el virus, en un contexto genético particular resulta en una respuesta tardía responsable de la sintomatología descrita; 2) la infección por el SARS-CoV-2 entrena y modula la respuesta inmune innata o adaptativa y crea susceptibilidad a una respuesta exuberante no modulada ante un segundodaño por un agente diferente y 3) en algunos casos, la respuesta inmune no modulada puede ser la desencadenada contra el virus presente en el organismo pero en un sitio no demostrable por el estudio común de PCR-TR en secreciones respiratorias.

En el caso descrito se destacan las manifestaciones de anemia hemolítica microangiopática

(AHMA). La AHMA es un término descriptivo para una forma de hemólisis no inmune, que resulta de la fragmentación intravascular de los hematíes (apreciación de fragmentocitos en la lámina de sangre periférica), debido a anomalías en la microvasculatura, incluidas arteriolas y capilares, generalmente secundario a daño endotelial con formación intravascular de trombos de fibrina y plaquetas.⁽¹¹⁾

Existen evidencias, que justifican la relación de causalidad directa o indirecta (mediada inmunológicamente) de la infección por SARS-CoV-2 con disfunción endotelial severa, que implica profunda perturbación en la tromboresistencia fisiológica endotelial con pérdida de trombomodulina, sobre expresión de factor tisular, exocitosis de P-selectina y multímeros de factor de von Willebrand, lo que favorece la adhesión, agregación plaquetaria y fenómenos microangiopáticos.⁽¹²⁾

Dada la naturaleza inmunológica de los posibles eventos fisiopatológicos implicados en la activación/daño endotelial, que pueden incluir formación de complejos antígeno-anticuerpos, mimetismo molecular, expresión de autoantígenos crípticos en células dañadas y activación del complemento con liberación de C5a; estos fenómenos pueden trascurrir tardíamente en relación con la infección por SARS-CoV-2^(13,14) y pueden explicar la AHMA, la trombocitopenia, el daño glomerular, los valores elevados de dímero-D, la prolongación del tiempo de protrombina, y la posible perturbación sistémica microvascular descrita en el caso que se presenta.

Resulta sospechoso la ausencia de reportes de MIS-C en Asia, dado que China fue el país donde se originó la actual pandemia, esto puede tener varias explicaciones que pueden incluir desde las relacionadas con patrones genéticos (más frecuentes en afrodescendientes e hispanos, y menor incidencia en individuos de origen asiático)^(5,6,7,8) o explicaciones que implican directamente la biología viral. Recientemente se identificó en cepas europeas de SARS-CoV-2, una nueva mutación que determina una secuencia de aproximadamente 20 aminoácidos, situados en la región de clivaje S1/S2 de la proteína S (spike) que presenta un alto grado de similitud con la enterotoxina B de estafilococo,⁽¹⁵⁾ un conocido superantígeno (SAGs) implicado en la patogenia del SST. Estas estructuras calificadas como SAGs son robustos activadores de los linfocitos T, se unen e interactúan con moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad clase II y con los receptores de linfocitos T (CD4+ y CD8+), evaden el principio de especificidad antigénica de estos receptores y resulta en una activación difusa del repertorio de linfocitos T,⁽¹⁶⁾ además, algunas evidencias justifican inferir que estos posibles SAGs de SARS-CoV-2 al igual que la enterotoxina B de

estafilococo pueden interactuar con el CD28⁽¹⁷⁾ (conocido receptor coestimulante de linfocito T). De conjunto los eventos desencadenados por SAGs conducen a activación exuberante del repertorio de linfocitos T, liberación masiva de mediadores proinflamatorios, hipercitocinemia e hiperinflamación sistémica que conducen al MIS-C.⁽¹⁵⁾ El hecho de que esta mutación se ha descrito en cepas europeas del virus y no en las que previamente circularon en Asia, puede tener implicaciones que justifique, al menos parcialmente, la actual distribución geográfica del MIS-C.^(5,6,7,8)

Además de la AHMA, el cuadro clínico del paciente es dominado por las manifestaciones de disfunción cardiovascular que eventualmente condujo al paciente al shock cardiogénico. Este cuadro clínico severo estuvo precedido por manifestaciones gastrointestinales, esta peculiar cronología se ajusta al patrón clínico de MIS-C descritos por otros autores.^(5,6,7,8) Las manifestaciones clínicas registradas del MIS-C presentan un espectro variado, pero dentro de esta sintomatología, resulta prominente las manifestaciones gastrointestinales y cardiovasculares,^(18,19) características presentes en el caso que aquí exponemos.

Los mecanismos implicados en un cuadro clínico tan heterogéneo y severo como el que caracteriza el MIS-C son probablemente complejos, y aunque aun parcialmente comprendidos, se sospecha que pueden conducir a una peculiar activación descontrolada del sistema inmune innato y adaptativo que conduce, entre otros, a la activación de la cascada del complemento a través de inmunocomplejos, daño mediado por anticuerpos no neutralizantes potenciadores de deterioro, y a un síndrome de secreción de citocinas proinflamatorio, caracterizado por activación, disfunción, y daño endotelial, mediado por elevadas concentraciones plasmáticas de citocinas, incluyendo IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-alfa, interferón gamma, CCL2, CCL3. Ello resulta en hiperpermeabilidad y fuga vascular, disminución de la resistencia periférica vascular, disfunción/daño/depresión miocárdica, daño glomerular, enteropatía exudativa, isquemia intestinal asociada a fenómenos procoagulantes y de vasculitis, niveles reducidos de C3 y C4, hipoalbuminemia e hiponatremia, daño orgánico múltiple y shock.^(20,21)

El MIS-C probablemente resulte de una respuesta inmune anormalmente organizada contra el SARS-CoV-2, como ya mencionamos anteriormente, en un contexto genético particular. Las manifestaciones sistémicas que caracterizan el MIS-C dependen de la perturbación inmune desencadenada. Los casos más severos del síndrome clínico y humoralmente asemejan el síndrome de shock en la enfermedad de Kawasaki (SSEK) o SST.^(22,23) Los eventos que conducen a una activación aberrada del sistema inmune por el SARS-CoV-2

que pueden conducir al MIS-C (que pudieran explicar las diversas y severas manifestaciones clínicas descritas en este reporte) no están esclarecidos. Los factores implicados pudieran incluir polimorfismos génicos en genes de inmuno-respuesta, cuya función está relacionada con el desencadenamiento y control de la respuesta inmune, y los mecanismos empleados por el SARS-CoV-2 para evadir y subvertir el sistema inmune. Estos factores pueden conducir a eventos fisiopatológicos similares a los propuestos en la enfermedad de Kawasaki,^(24,25) en particular, para las formas graves de esta entidad, como el SSEK, que se asocia con marcadores inflamatorios más severos y mayor riesgo de aneurisma de la arteria coronaria, mitral y depresión miocárdica.⁽²⁶⁾

Es de destacar la excelente y rápida respuesta a la terapéutica con inmunoglobulina para uso intravenoso (Intacglobin®, Cuba) y la metilprednisolona, lo que justifica la naturaleza inmunológica implicada en las manifestaciones clínicas y humorales del paciente tratado. La terapéutica inmunomoduladora precoz adecuada, puede evitar la progresión del daño tisular sistémico, en este paciente resultó en una reversión total de la respuesta inmune/inflamatoria y comportamiento de la enfermedad como un proceso monofásico. con recuperación de disfunción hematológica, renal, respiratoria y recuperación cardiovascular progresiva hasta la recuperación total de todas las funciones orgánicas.

Según la definición de caso establecida por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), así como por la Organización Mundial de la Salud (OMS),^(9,27) y teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas multisistémicas, los resultados de laboratorio que justifican plantear una respuesta inmune/inflamatoria exuberante, el contexto epidemiológico nacional e internacional, los resultados serológicos positivos para SARS-CoV-2 y que no existe un diagnóstico alternativo que explique el escenario clínico/humoral de este paciente, el equipo médico responsable de la atención a ese paciente, lo clasificó como un síndrome inflamatorio multisistémico MIS-C.

Esta afección constituye una entidad grave, al parecer posinfecciosa, asociada a infección por SARS-CoV-2, que se presenta con signos y síntomas que mimetizan un shock séptico o un síndrome de shock tóxico, en el presente caso incluyó manifestaciones de AHMA.

Se concluye que el correcto abordaje de casos como el notificado en este trabajo, requiere mantener un alto nivel de alerta clínica, con una definición clara de los casos sospechosos, la participación multidisciplinaria y la instauración temprana de una estrategia terapéutica adecuada que resultaría trascendental en la reducción de la extensión del daño de órganos y sistemas, así como incrementa la posibilidad de revertir la disfunción establecida.

Referencias Bibliográficas

1. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, *et al.* SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet*. 2020;395(10228):949-50.
2. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome, *Lancet RespirMed*. 2020;8(4):420-2.
3. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2(SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMAPediatr*. 2020;1467doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467
4. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jian F, Jian K, *et al.* Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020 [acceso: 05/06/2020];145(6):e20200702. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/145/6/e20200702>
5. Riphagen S, Gomez X, González-Martínez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395:1607.
6. Jones VG, Mills M, Suárez D, Hogan CA, Yeh D, Segal B, *et al.* COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel virus and novel case. *HospPediatr*. 2020;10(6):537-540.
7. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, *et al.* An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395:1771.
8. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, Bell M, Smith K, Pershad J, *et al.* Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, D. C. Metropolitan Region. *J Pediatr*. 2020;(20)30581-3.
9. Centers for Disease Control and Prevention Health Alert Network (HAN): Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2020 [acceso 01/06/2020]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
10. Mahase E. Covid-19: concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ*. 2020;369:m1710.doi: 10.1136/bmj.m1710
11. Trachtman H. HUS and TTP in Children. *PediatrClin N Am*. 2013;60:1513-26.
12. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020;190:62.

13. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. 2020;24:353 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>
14. Noris M, Benigni A, Remuzzi G. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Internat*.2020;98(2): 314–322. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.013>
15. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Arditi M, BaharI. An insertion unique to SARS-CoV-2 exhibits superantigenic character strengthened by recent mutations. *bioRxiv* (2020) <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.109272>.
16. Krakauer T. Staphylococcal superantigens: pyrogenic toxins induce toxic shock. *Toxins*. 2019;11:178.
17. Arad G, Levy R, Nasie I, Hillman D, Rotfogel Z, BarashU, *et al*. Binding of superantigen toxins into the CD28 homodimer interface is essential for induction of cytokine genes that mediate lethal shock. *PLoS Biol*. 2011;9:e1001149.
18. Miller J, Cantor A, Zachariah P, Ahn D, Martinez M, Margolis K. Gastrointestinal symptoms as a major presentation component of a novel multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) that is related to COVID-19: a single center experience of 44 cases. *Gastroenterology*. 2020;(20)34753-3. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.079>.
19. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, AbakkaS, *etal*. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;;142:429–436. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
20. Park S, Youngmin L, Hong Kim J. Relationship between serum sodium level and coronary artery abnormality in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2017;60(2):38-44.
21. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al*. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*.2020;395(10234):1417-8.
22. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, *et al*. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009;123(5):e783-9.
23. DeVries AS, Leshner L, Schlievert PM, Rogers T, Villaume LG, Danila R, *et al*. Staphylococcal toxic shock syndrome 2000-2006: epidemiology, clinical features, and molecular characteristics. *PLoS One*.2011;6:e22997.
24. Yeung RS. Kawasaki disease update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*.2010;22:551.
25. Menikou S, Langford PR, Levin M. Kawasaki Disease: The Role of Immune Complexes

Revisited. Front Immunol. 2019;10:1156.

26. Chen PS, Chi H, Huang FY, Peng CHCH, Chen MR, Chiu NCH. Clinical manifestations of Kawasaki disease shock syndrome: A case-control study. J Microbiol Immunol Infect. 2015;48:43-50.

27. World Health Organization. Scientific Brief: Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. Geneva: WHO; 2020

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Declaración de contribución autoral

El autor principal, *Amauri Lázaro Noda Albelo*, recopiló la información necesaria y realizó el 60 % de la redacción del manuscrito. Aprobó la versión final del documento.

Los otros autores participaron en la redacción del manuscrito, en la búsqueda de información, en la revisión crítica y aprobación de la versión final del documento.