

Riesgos para el niño con diagnóstico de mastocitosis ante la infección por COVID-19

Risks for the child diagnosed with mastocytosis in the face of COVID-19 infection

Katuska Tamayo Mariño¹ <https://orcid.org/0000-0002-0197-5518>

Yordania Velázquez Ávila^{2*} <https://orcid.org/0000-0002-2846-3432>

Carmen Rosa Rodríguez Valenciano³ <https://orcid.org/0000-0001-6141-7780>

¹Policlínico Docente “Aquiles Espinosa”. Las Tunas, Cuba.

²Hospital Pediátrico Provincial Docente “Mártires de Las Tunas”. Las Tunas, Cuba.

³Departamento provincial de genética médica. Las Tunas, Cuba.

* Autor de correspondencia: yordaniacuba@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La mastocitosis se caracteriza por la acumulación de mastocitos en varios órganos, especialmente en la piel, con alteración de la respuesta inmune. En Las Tunas, representa 5,17 % de las genodermatosis. La COVID-19, producida por el virus SARS-CoV-2, muestra alta letalidad en el mundo y afecta también a la población pediátrica. Los casos que evolucionan hacia la forma complicada de la enfermedad son aquellos que presentan comorbilidades asociadas y trastorno del sistema inmune.

Objetivo: Compilar información sobre los principales riesgos para el niño con diagnóstico de mastocitosis y la infección COVID-19.



Métodos: Se revisó la literatura disponible en Scopus, SciELO, Pub Med Central, MedlinePlus, Clinicalkey, LILACS, Orphanet, OMIM, OMS, OPS y MINSAP. Los descriptores utilizados fueron genética médica, enfermedades dermatológicas genéticas, mastocitosis, coronavirus humano, SARS-CoV-2, COVID-19. Durante el proceso de revisión se consultaron 5 libros y 21 artículos publicados en los últimos 5 años.

Análisis y síntesis de la información: A partir de la etiopatogenia y manifestaciones clínicas de la mastocitosis y de la COVID-19, se exponen los principales riesgos para el niño con diagnóstico de mastocitosis como manifestaciones urticariformes, anafilaxia y síndrome de activación de mastocitos que pueden llevar al niño a desarrollar cuadros graves de COVID-19. Se refieren elementos a tener en cuenta para tratar estos pacientes.

Conclusiones: En los infantes con diagnóstico de mastocitosis existen riesgos de desarrollar complicaciones por infección de COVID-19, reconocerlos, permite mejorar su atención.

Palabras clave: genodermatosis; mastocitosis; coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Mastocytosis is characterized by the accumulation of mast cells in various organs, especially in the skin, with alteration of the immune response. In Las Tunas province, it represents 5.17% of genodermatoses. COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, shows high lethality in the world and also affects the pediatric population. Cases that evolve into the complicated form of the disease are those with associated comorbidities and immune system disorders.

Objective: To compile information on the main risks for children diagnosed with mastocytosis and COVID-19 infection.

Methods: The literature available in Scopus, SciELO, PubMed Central, MedlinePlus, Clinicalkey, LILACS, Orphanet, OMIM, WHO, PAHO, and MINSAP was reviewed. The descriptors used were: medical genetics, genetic dermatological diseases, mastocytosis, human coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19. During the review process, 5 books and 21 articles published in the last 5 years were consulted.



Analysis and synthesis of information: Based on the etiopathogenesis and clinical manifestations of mastocytosis and COVID-19, the main risks for the child diagnosed with mastocytosis are shown, such as urticarial manifestations, anaphylaxis and mast cell activation syndrome that can lead the child to develop severe COVID-19. Elements to take into account to treat these patients are included.

Conclusions: In infants diagnosed with mastocytosis there are risks of developing complications due to COVID-19 infection, and recognizing them, allows improving their care.

Keywords: genodermatosis; mastocytosis; coronavirus; SARS-CoV-2; COVID-19.

Recibido: 12/09/2022

Aceptado: 02/10/2022

Introducción

El término mastocitosis (ORPHA98292, OMIM 154800) se refiere a un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizado por la proliferación y acumulación de células mastocíticas en tejidos de varios órganos, especialmente en la piel y órganos hematopoyéticos.^(1,2,3) Presenta baja incidencia, que ronda los 2 300 000 pacientes al año, más frecuente en edades pediátricas.⁽⁴⁾

No se encontraron estudios poblacionales, que muestren la prevalencia de la enfermedad en Cuba, sin embargo en Las Tunas, provincia oriental cubana, *Velázquez* y otros, en un estudio de 30 años de las genodermatosis exponen que la mastocitosis representa 5,17 % de los casos,⁽⁵⁾ con una tasa de prevalencia de 2,4 por 100 000.⁽⁶⁾ Esto permite inferir que aunque no existen bases de datos precisas sobre esta enfermedad, se demuestra su presencia en la población cubana.

Los mastocitos tienen una función clave en la respuesta inflamatoria del sistema inmunitario ante agentes patógenos (parásitos, virus, hongos y algunas bacterias), son células que se originan en la



médula ósea y forman parte del sistema inmune. Abundan en la piel, en los pulmones, en las mucosas de las vías aéreas y del tracto digestivo.⁽⁷⁾ Las infecciones representan un factor de riesgo importante que predispone al paciente con mastocitosis a desarrollar complicaciones como el síndrome de activación de mastocitos, que en grados más severos puede producir anafilaxias.

En diciembre de 2019, un brote de neumonía clasificada inicialmente como “neumonía de etiología desconocida”, de evolución mortal en muchas ocasiones., hizo presencia en la Ciudad de Wuhan, China. El 7 de enero de 2020 las autoridades sanitarias de la nación asiática informaron que el brote infeccioso estaba producido por un nuevo coronavirus (nCoV-19).^(8,9) Dada su coincidencia en 79,5 % con la secuencia genética del coronavirus SARSCoV, el virus fue renombrado SARS-CoV-2.^(10,11) En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó COVID-19 (del inglés *Coronavirus Disease of 2019*) a la infección por SARS-CoV-2.⁽¹²⁾ y la declara como pandemia el 11 de marzo de 2020.⁽¹³⁾

Actualmente, hasta el cierre del 12 de julio de 2021, la COVID-19 tiene presencia en 190 países de todos los continentes y se describen 186 411 011 casos confirmados y 4 031 425 fallecidos en el mundo según OMS;⁽¹⁴⁾ 73 961 555 casos confirmados y 1 943 311 fallecidos en la región de las Américas, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS)⁽¹⁵⁾ y en Cuba, 244 914 casos confirmados y 1579 fallecidos, según el Ministerio de Salud Pública (MINSAP).⁽¹⁶⁾

En la población pediátrica cubana hasta el 27 de mayo de 2021, se acumulan 18 249 casos confirmados con el virus, de los cuales 983 (5,39 %) son menores de un año.⁽¹⁷⁾ En una pequeña proporción de pacientes ocurre infección grave por SARS-CoV-2. En este grupo de pacientes, la respuesta inmune/inflamatoria transcurre de manera no controlada,⁽¹⁸⁾ como puede ocurrir en los pacientes con mastocitosis, favorecida por su patogenia.

Debido a la pandemia de COVID-19 que están enfrentando muchas naciones, entre ellas Cuba, se decidió realizar el trabajo con el objetivo de compilar información sobre los principales riesgos del niño con diagnóstico de mastocitosis, ante la infección COVID-19.

Métodos

Revisión de la literatura disponible en Scopus, SciELO, PubMed Central, MedlinePlus, Clinicalkey, LILACS, en las bases de datos Orphanet y OMIM, en documentos de la OMS, OPS y MINSAP. Los descriptores utilizados fueron genética médica, enfermedades dermatológicas genéticas, mastocitosis, coronavirus humano, SARS-CoV-2, COVID-19. Durante el proceso de revisión, se seleccionaron artículos, 36 se citaron en las referencias bibliográficas de este trabajo, de ellos, 5 son libros y 31 artículos publicados en los últimos 5 años, con 75 % de actualización.

Análisis y síntesis de la información

Mastocitosis (ORPHA98292, OMIM 154800)

El término mastocitosis incluye a un grupo de procesos que se caracterizan por una hiperplasia de mastocitos funcionalmente normales, que infiltran diferentes tejidos.⁽¹⁹⁾ Se considera una genodermatosis autosómica dominante⁽²⁰⁾ y su patogenia se centra en alteraciones en la estructura y actividad de la tirosinasa (KIT), receptor transmembrana expresado en la superficie de los mastocitos, cuya activación induce su crecimiento y previene la apoptosis celular. Mutaciones somáticas del gen que codifica para KIT producirían una activación constitutiva de este, con la consiguiente hiperplasia de los mastocitos. Gran parte de las mutaciones se encuentran en el codón D816 del gen que codifica la KIT.^(19,20,21)

La primera referencia bibliográfica de estos procesos data de 1869, de *Nettleship* y *Tay*, citados por *Ustáriz*,⁽¹⁹⁾ que describen en un niño la presencia de lesiones cutáneas de color marrón que desarrollaban edema e inflamación de la piel cuando se rascaba. *Ehrlich* en 1878, citado por *Valdés* y *Solís*,⁽⁴⁾ describe los mastocitos del tejido conectivo y postula, con gran acierto, que estas células podrían estar relacionadas con la inflamación tisular, los vasos sanguíneos, los nervios y los focos neoplásicos. En 1949 *Ellis*, citado por *Valdés* y *Solís*,⁽⁴⁾ demuestra, por primera vez, la afectación sistémica de la mastocitosis.⁽⁴⁾



Las diferentes formas clínicas se clasifican según la OMS en:

- Mastocitosis cutáneas: mastocitosis máculo-papulosas (urticaria pigmentosa), mastocitomas cutáneo solitario, mastocitosis cutánea difusa y *telangiectasia macularis eruptiva perstans*.
- Mastocitosis sistémicas: mastocitosis indolentes, mastocitosis agresivas asociadas a otra hematopatía monoclonal, leucemia mastocitaria, sarcoma mastocitario y mastocitoma extracutáneo.⁽²²⁾

La mastocitosis cutánea puede aparecer durante el periodo neonatal, la infancia o la adolescencia, aunque entre 60 y 80 % de los pacientes desarrolla la enfermedad antes del año de edad.⁽²¹⁾ La urticaria pigmentosa es esporádica, caracterizada por maculas, pápulas, o nódulos, raramente asociado con la enfermedad sistémica y que aclaran en la pubertad. En el examen dermatológico el signo patognomónico es el de Darier, que consiste en la formación de una roncha si la lesión macular es frotada (Fig.1).^(2,22)



Fig. 1 - Urticaria pigmentosa en un lactante.

Un mastocitoma solitario puede ocurrir en la niñez con una tendencia a la involución espontánea, como una pápula, placa o nódulo únicos, de pequeño tamaño, sobreelevado, de coloración pardo-amarillenta y discretamente infiltrado al tacto y puede aparecer en cualquier localización (Fig.2).⁽²³⁾



Fig. 2 - Mastocitoma solitario.

La mastocitosis cutánea difusa es la forma menos frecuente, pero la más grave dentro de las mastocitosis cutáneas, aparece desde el nacimiento. Existe una infiltración difusa de mastocitos en la dermis. Clínicamente aparece un engrosamiento progresivo de la piel, prurito y afectación sistémica por degranulación de mastocitos.⁽²⁴⁾

La telangiectasia macularis eruptiva perstans es casi exclusiva de adolescentes y adultos, se observan eritema, pápulas, telangiéctasias y máculas de color marrón, acompañado de prurito y dermatografismo.⁽²⁰⁾

La mastocitosis sistémica se caracteriza por inestabilidad vascular, incremento de la permeabilidad vascular, fibrosis, eosinofilia, infiltración linfocitaria, anticoagulación local, hiperplasia mastocitaria, caquexia. Se manifiesta con cuadros urticariformes, pruriginosos en la piel, hipersecreción gástrica y dolor abdominal en el tracto gastrointestinal, broncoconstricción,

secreciones y edema pulmonar en el sistema respiratorio, remodelado óseo y osteoporosis en el sistema esquelético.⁽¹⁹⁾

COVID-19

El SARS-CoV-2, causante de la infección COVID-19, utiliza como principal receptor celular a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2.⁽²⁵⁾ Este receptor funcional se encuentra en tejidos, incluye el epitelio alveolar del pulmón, endotelio arterial y venoso, músculo liso, epitelio tubular renal y epitelio del intestino delgado, lo que explica en gran medida la presentación clínica de los pacientes. El virus se transmite mediante la inhalación de las denominadas gotas de Flügger, producidas por la tos y el estornudo, que pueden depositarse en alguna superficie, luego, cualquier persona puede tocar dicha superficie y contagiarse al tocar su boca, nariz u ojos.⁽²⁶⁾

Los pacientes sintomáticos manifiestan principalmente fiebre, astenia, tos seca leve, mialgia, dolor de cabeza, mareos, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos.⁽²⁷⁾ En casos severos, la enfermedad puede progresar rápidamente y causar el síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock séptico, acidosis metabólica irreversible y trastornos de la coagulación en cuestión de días.⁽²⁸⁾

En la mayoría de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, la infección es eficientemente controlada. La respuesta inmune adaptativa conformada por los linfocitos T CD4 y CD8 en actividad sinérgica, debe garantizar la neutralización de la infección viral, con la lisis de células infectadas por el virus por actividad citotóxica de los linfocitos T CD8, mientras los T CD4 con las citocinas de su subpoblación Th1 estimulan la actividad microbicida del macrófago y de los propios linfocitos T CD8 citotóxicos mientras las citocinas del Th2 proporcionan la estimulación de linfocitos B para la producción de anticuerpos neutralizantes.⁽²⁹⁾

La infección por SARS-CoV-2, generalmente, provoca en niños una enfermedad no grave de evolución mucho más benigna que en el adulto, sin embargo, recientemente, una serie de publicaciones documentan casos en los que la sintomatología presentada se solapa con la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de shock tóxico y el síndrome de liberación de citocinas,



con la peculiaridad de que esta sintomatología clínica se asocia a resultados de laboratorio, que justifican pensar en infección presente o pasada por SARS-CoV-2. El síndrome descrito se denomina, entre otras, síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID 19 (SIMS-C). Este síndrome probablemente resulte de una respuesta inmune anormalmente organizada contra el virus, en un contexto genético particular. Las manifestaciones sistémicas que caracterizan el SIMS-C dependen de la perturbación inmune desencadenada.⁽³⁰⁾

También se han descrito manifestaciones no respiratorias en la COVID-19 entre las que se encuentran las manifestaciones gastrointestinales, neurológicas y cutáneas. La incidencia de las manifestaciones cutáneas en relación con la COVID-19 aún no está bien establecida, la mayoría de las publicaciones solamente se refieren a datos o series de pocos casos. En España se condujo un estudio más amplio con 375 casos, sin centrarse en la población pediátrica⁽³¹⁾ y en un estudio realizado en Lombardía, región de Italia, determinaron que el 20,4 % de los pacientes presenta lesiones en piel.⁽³²⁾ Hasta el presente año 2022, se describen cinco patrones cutáneos frecuentes en la enfermedad, ellos son: erupción máculo-papular (47 %), urticaria (19 %), lesiones acrales tipo perniciosas (19 %), erupción vesicular (9 %) y raramente livedoreticularis (6 %).⁽³¹⁾

En Cuba, se describen manifestaciones cutáneas en población pediátrica atendida en Villa Clara, en la que 23,8 % de los infantes presentaron manifestaciones cutáneas y en una serie de 10 casos pediátricos con estas manifestaciones predominaron las lesiones con patrones eritematopapulosos y urticariformes.⁽³³⁾

Riesgos del paciente con diagnóstico de mastocitosis ante la infección de COVID-19

El paciente con mastocitosis dada la patogenia de su enfermedad, si se enfrenta a focos infecciosos como la COVID-19, experimentan incremento de la liberación de mastocitos en la piel, con mayor riesgo de desarrollar lesiones cutáneas de tipo urticariformes y anafilácticas. Las formas cutáneas difusas y las mastocitosis sistémicas, pueden desarrollar el síndrome de activación de mastocitos.



Este término se refiere a manifestaciones sistémicas secundarias a una descarga de mediadores, que puede o no tener una etiología conocida, frecuentemente asociada con el incremento de anticuerpos IgE y concentraciones aumentados de la enzima tryptasa. Incluyen síntomas moderados dados por prurito intenso, y en casos severos complicaciones gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea), síntomas cognitivos y anafilaxias.⁽⁷⁾ Esto conlleva al niño con mastocitosis a cuadros graves de la COVID-19 ante la infección por el SARS-CoV-2.

Diagnóstico y tratamiento de un paciente con mastocitosis ante infección de COVID-19

La presencia del virus se puede identificar por reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR). Para cada caso, las muestras a analizar deben provenir de las vías respiratorias inferiores, como el líquido de lavado bronquial / alveolar y el esputo profundo. Además, las muestras de suero deben recogerse tanto al inicio de los síntomas como después de 14 días.⁽²⁸⁾

En el momento del inicio de la pandemia no existía una vacuna. Ante la situación epidemiológica mundial muchos países comenzaron a desarrollar vacunas cuya finalidad es preparar al sistema inmunológico para detectar y combatir el virus. Según la OMS, existen distintas vacunas que los países han comenzado a administrar en tres plataformas: Coronovac de Sinovac, Pfizer-BioNTech, Ad26.CoV2.S de Janssen, Oxford/AstraZeneca (AZD1222), vacuna Moderna contra la COVID-19 (ARNm-1273), todas con alta efectividad, pero ninguna tiene aplicación en la población menor de 18 años.⁽³⁴⁾

En Cuba, el MINSAP, respaldado por el artículo 64 de la ley 41 “Ley de la Salud Pública”, y el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) aprueban el primer ensayo clínico a ejecutarse en el país en población pediátrica con el candidato vacunal contra la COVID-19, desarrollado por el Instituto Finlay de Vacunas FINLAY-FR- 2



(Soberana 02), aplicado en dos dosis y una dosis de FINLAY-FR-1A (Soberana Plus), separadas por intervalos de 28 días.⁽¹⁷⁾

La OMS aconseja, que estar vacunados no significa abandonar las medidas preventivas, sobre todo porque todavía se desconoce el grado en que las vacunas protegen no solo contra la enfermedad sino también contra la infección y la transmisión.⁽³⁴⁾

Para el tratamiento de pacientes con COVID-19 aún no está identificada una droga antiviral totalmente eficaz, no obstante, el protocolo cubano de actuación nacional para la COVID-19 para la atención del paciente pediátrico grave recomienda: administrar prevengovir, en mayores de 3 años de alto riesgo (enfermedad crónica asociada) se usará interferón alfa R liofilizado (alfa 2b humano recombinante). En el grupo de edad de 12 a 18 años (sin enfermedades crónicas asociadas) se usará nasalferón. Uso de oxígeno suplementario si lo requiere, antibioticoterapia si presenta infección.⁽³⁵⁾

En la atención a un paciente con mastocitosis, en cualquiera de sus formas, se debe tener en cuenta la educación del paciente en la importancia de evitar los factores que puedan inducir la liberación de mediadores de mastocitos como agentes físicos (calor, frío, presión cutánea, rascado), factores emocionales (ansiedad, situaciones estresantes), drogas o medicamentos (ácido acetilsalicílico, antitusígenos, alcohol, relajantes musculares, anestésicos, venenos), agentes patógenos.⁽³⁶⁾ Es importante vigilar los signos de anafilaxia. El uso de antihistamínicos H1 no sedantes se utilizan con el objetivo de mejorar el prurito, la crisis de enrojecimiento, el edema, el mal estado general, el dolor abdominal y el desarrollo de ampollas. En casos de síntomas gastrointestinales resulta útil el uso de cimetidina o ranitidina. La terapia transitoria con corticoides sistémicos está indicada en aquellos pacientes con formas agresivas de mastocitosis o síntomas de mala absorción, usualmente prednisona a 1-2 mg/kg al día. Un estudio reciente demuestra la utilidad de la ciclosporina asociada con metilprednisolona en dosis baja, para controlar formas agresivas de las mastocitosis sistémicas. Se ha usado en mastocitosis sistémica el uso de interferón alfa 2b.^(19,20)

Conclusiones

Se concluye que en los infantes con diagnóstico de mastocitosis existen riesgos de desarrollar complicaciones por infección de COVID-19, reconocerlos, permite mejorar la atención de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Sperr W, Kundi M, Alvarez I, Van B, Oude J, Gorska A *et al.* International prognostic scoring system for mastocytosis (IPSM): a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2019 [acceso 25/07/2020];6(12):638-49 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7115823/>
2. Azaña J, Torrelo A, Matito A. Actualización en mastocitosis. P2: categorías, pronóstico y tratamiento. *Actas dermosifilográficas*, 2016 [acceso 01/08/2020];107(1):15-22 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731015004081?via%3Dihub>
3. Micheletti R, James W, Dirk E, McMahon P. *Andrews' Diseases of the Skin. Clinical Atlas.* 2nd ed. New York: Elsevier; 2018 [acceso 03/11/2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/andrews'-diseases-of-the-skin-clinical-atlas/978-0-323-79013-0>
4. Valdés J, Solís U. Mastocitosis cutánea. Un caso singular. *Rev habanera cien. méd.* 2016 [acceso 27/07/2020];15(1):64-71. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2016000100008&lng=es
5. Velázquez Y, Morales M, Torres J. Caracterización de los pacientes en genodermatosis en Las Tunas 30 años de estudio. *Ciencia innovación tecnológica.* La Habana: Ed Universitaria; 2019 [acceso 27/07/2020];VII. Disponible en: <http://edacunob.ult.edu.cu/xmlui/handle/123456789/106>



6. Velázquez Y, Valenciano C. Genodermatoses in Las Tunas province, Cuba, 1989-2019. MEDICC Review. 2021 [acceso 12/07/2021];23(2). Disponible en: <https://mediccreview.org/wp-content/uploads/2021/04/MRApril2021-velazquez-genodermatoses-tunas-cuba.pdf>
7. González D, Matito A, Orfao A, Escribano L. Advances in the understanding and clinical management of mastocytosis and clonal mast cell activation syndromes. F1000Res. 2016;2666(5):3-14. DOI: [10.12688/f1000research.9565.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.9565.1)
8. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, *et al.* Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020 [acceso 28/07/2020];92(4):424-32 Disponible en: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmv.25685>
9. Hui D, Azhar E, MadaniT A, Ntoumi F, Kock R, Dar O, *el at.* The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health. The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Int. J. Infect. Dis. 2020 [acceso 28/07/2020];91:264-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31953166/>
10. Zhou P, Yang X, Wang XG, Zhang L, Zang W, Si HR, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020 [acceso 28/07/2020];579:270-3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>
11. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565-74. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
12. World Health Organization. Coronavirus press conference 11 February, 2020. Geneva: WHO; 2020. [acceso 30/07/2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/transcripts/who-audio-emergencies-coronavirus-full-press-conference-11feb2020-final.pdf?sfvrsn=e2019136_2
13. Valdés K, Chao C. La COVID-19: un reto para la Salud mundial. Rev Cubana Medicina. 2020 [acceso 30/07/2020];56(1):1320 Disponible en: <http://www.revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/1320>



14. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19). Geneva: WHO; 2021 [acceso 12/07/2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
15. Pan American Health Organization. Cumulative confirmed and probable COVID-19 cases reported by countries and territories in the region of the Americas. Washington, D. C.: PAHO; 2021 [acceso 12/07/2021]. Disponible en: <https://ais.paho.org/hip/viz/COVID19Table.asp>
16. Ministerio de Salud Pública. Coronavirus en Cuba. Información oficial del Ministerio. Sitio oficial del gobierno. La Habana: MINSAP; 2021 [acceso: 12/07/2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/category/covid-19/>
17. Ministerio de Salud Pública. Aprueba el CECMED ensayo clínico fase I/II con el candidato vacunal Soberana en población pediátrica. Sitio oficial del gobierno. La Habana: MINSAP; 2021 [acceso: 12/07/2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/aprueba-el-cecmec-ensayo-clinico-fase-i-ii-con-el-candidato-vacunal-soberana-en-poblacion-pediatrica/>
18. Cañete R, Noda L, Ferreira V, Brito K, García A. SARS-CoV-2, el virus emergente que causa la pandemia de COVID-19. Rev Med Electrón. 2020 [acceso 01/08/2020];42(3). Disponible en: http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3844/pdf_779
19. Ustáriz C. Las mastocitosis. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2011 [acceso 01/08/2020];24(2):196-211. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v27n2/hih04211.pdf>
20. Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 7ma ed. México, D. F: Representación McGraw-Hill Interamericana; 2019 [acceso 29/05/2020]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=2775>
21. Zegpi Trueba MS, Hasbún Acuña P, Beerroeta Mauriziano D. Mastocitosis cutánea: reporte de un caso. Rev chil pediatr. 2016 [acceso 01/08/2020];87(3) Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062016000300010
22. Sánchez Muñoz L, Morgado L, Álvarez Twose I, Matito A, García Montero A, Teodosio C, *et al.* Diagnosis and classification of mastocytosis in non-specialized versus reference centre: a Spanish network on Mastocytosis (REMA) study on 122 patients. British J Haematol. 2016 [acceso 01/08/2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/bjh.13789>



-
23. Puig Sanz L. Linfomas, histiocitosis y mastocitosis. En: Puig Sanz L, editor. Ferrandiz's Dermatología clínica. Barcelona: Elseiver. España; 2014.
24. Selva Folch B, López Almaraz R, Sánchez González R, Martínez de las Heras B. Mastocitosis cutánea difusa. Presentación de 3 casos y revisión de su manejo terapéutico. An Pediatr. 2016 [acceso 01/08/2020];84(59) Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-mastocitosis-cutanea-difusa-presentacion-3-articulo-S1695403315002817>
25. Serrano Barrera OR. Análisis filogenético del receptor humano del coronavirus SARS-CoV-2 e implicaciones en la biología de la infección. Rev electrón "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta". 2020 [acceso 31/07/2020];45(3). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2249>
26. Acosta Torres J, Pérez Cutiño M, Rodríguez Prieto M, Morales González A. COVID-19: aspectos clínicos, epidemiológicos, inmunopatogenia, diagnóstico y tratamiento. Rev Cubana Pediatr. 2020 [acceso 27/07/2020];92(supl.especial):e1152. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1152>
27. Díaz Colina JA, Interian Morales MT, López Hernández IC, Yanes Morales CD, Peregrín Baquero DP. Aspectos epidemiológicos en 36 niños cubanos con COVID-19. Rev Cubana Pediatr. 2020 [acceso 13/07/2021];92(Supl.especial):e1261. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1261/645>
28. Wang Z. The coronavirus prevention handbook. New York: Skyhorse Publishing; 2020.
29. Reyes E. Inmunopatogenia en la evolución del paciente grave por la COVID-19. Rev electrón "Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta". 2020 [acceso 31/07/2020];45(3). Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2274>
30. Noda A, Castro B, López L, Robaina G. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. Rev Cubana. Pediatr. 2020 [acceso 27/07/2020];92(supl. Especial):e1202. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1202/558>
-

31. Galván C, Catalá A, Carretero G. Classification of the Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Rapid Prospective Nationwide Consensus Study in Spain With 375 Cases. *Br J Dermatol*. 2020 [acceso 27/07/2020];183(1):71-77. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
32. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5). DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>
33. Granados L, Broche L, Pérez L, López V. Manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos infectados por el coronavirus SARS-CoV-2. *Rev Cubana.Pediatr*. 2020 [acceso 27/07/2020];92(Supl. Especial):e1171. Disponible en:<http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1171>
34. World Health Organization. COVID-19 vaccines. Geneva: WHO; 2021 [acceso 12/07/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
35. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Versión 1.6. La Habana: MINSAP; 2021.
36. Conejos M, Álvarez I, Gil M, Sevilla I. Mastocitosis: actualización y aspectos de interés para el médico de atención primaria. P1. SEMERGEN. *Medicina de familia*. 2010 [acceso 27/07/2020];36(5):283-289. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semergen.2009.02.001>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

