

ARTÍCULO DE REVISIÓN

COVID-19 pediátrico: respuesta inmune y cuadro clínico

Yarimi Rodríguez Moldón^{1*} , Regla Cristina Valdés Cabodevilla¹ , María de los Ángeles Leyva Montero¹ 

¹Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

*Yarimi Rodríguez Moldón. yari7706@gmail.com

Recibido: 31/10/2021 - Aprobado: 06/01/2022

RESUMEN

Introducción: la COVID-19 afecta menos a los niños que a las personas adultas. La respuesta inmune innata y adaptativa juega un papel importante en el control de la infección por el SARS-CoV-2.

Objetivo: describir las características de la respuesta inmune en los niños con la COVID-19 y los principales síntomas clínicos.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica, se seleccionaron los descriptores COVID-19 y SARS-CoV-2, se buscaron artículos completos en inglés y español en Google Académico, PubMed Central y SciELO. Se revisaron artículos de revistas y páginas de organizaciones internacionales reconocidas.

Desarrollo: se analiza el papel de la respuesta inmune innata y adquirida en la resistencia de la población pediátrica a la infección al SARS-CoV-2. La primera línea de defensa la aporta la inmunidad innata a nivel de las mucosas, luego actúan la inmunidad humoral con la síntesis por los linfocitos B (activados a células plasmáticas) de anticuerpos o inmunoglobulinas contra el virus y la inmunidad celular con la activación de los linfocitos T.

Conclusiones: a diferencia de las infecciones de las vías respiratorias causadas por otros virus, el SARS-CoV-2 tiene un menor impacto en la salud de los niños en comparación con los adultos; sin embargo, se han observado casos de enfermedad grave. El resultado favorable de la infección por SARS-CoV-2 en los niños sugiere que una respuesta inmunitaria innata robusta y temprana podría desempeñar un papel importante. La experiencia adquirida con la COVID-19 será muy importante para la prevención y la atención de otras infecciones que afectan a los niños y para los patógenos que causarán futuras pandemias.

Palabras clave: Covid-19; respuesta inmune; sintomatología; síndrome inflamatorio multisistémico

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 affects children less than adults. The innate and adaptive immune response plays an important role in the control of SARS-CoV-2 infection.

Objective: to describe the characteristics of the immune response in children with COVID-19 and the main clinical symptoms.

Methods: a literature review was performed, the descriptors COVID-19 and SARS-CoV-2 were selected, full articles in English and Spanish were searched in Google Scholar, PubMed Central and SciELO. Journal articles and pages of recognized international organizations were reviewed.

Development: the role of the innate and acquired immune response in the resistance of the pediatric population to SARS-CoV-2 infection is analyzed. The first line of defense is provided by innate immunity at mucosal level, followed by humoral immunity with the synthesis by B lymphocytes (activated to plasma cells) of antibodies or immunoglobulins against the virus and cellular immunity with the activation of T lymphocytes.

Conclusions: in contrast to respiratory tract infections caused by other viruses, SARS-CoV-2 has less impact on the health of children compared to adults; however, cases of severe disease have been observed. The favorable outcome of SARS-CoV-2 infection in children suggests that a robust early innate immune response may play an important role. The experience gained with Covid-19 will be very important for the prevention and care of other infections affecting children and for pathogens that will cause future pandemics.

Key words: Covid-19; immune response; symptomatology; multisystem inflammatory syndrome

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), enfermedad viral altamente contagiosa, causada por el coronavirus 2, del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), comenzó a finales de 2019 en Wuhan, Provincia de Hubei, China; y rápidamente se expandió por todo el mundo.^(1,2)

La tasa de incidencia mundial de COVID-19 pediátrica oscila entre un uno y un 5% de todos los casos,⁽³⁾ lo que pudiera explicarse, en parte, por el hecho de que a los niños se les diagnostica con menos frecuencia una infección por el SARS-CoV-2 por tener menos síntomas que los adultos y ser aparentemente menos susceptibles a la infección, lo que tiene importancia en la transmisión de la enfermedad a personas no infectadas.^(4,5,6,7,8)

La presentación clínica en los niños suele ser inespecífica e indistinguible de otras infecciones por virus respiratorios porque los síntomas más frecuentes son la fiebre y la tos y hasta el 15% presentan también síntomas gastrointestinales, mientras que la anosmia está presente en menos del 1% de los casos; una proporción muy pequeña desarrolla una enfermedad grave, lo que representa solo el 1,5% de todos los ingresos hospitalarios por COVID-19.^(9,10,11)

La mortalidad asociada a la COVID-19 en niños representa solo el 0,08%.⁽⁴⁾ En abril de 2020 se describió un síndrome hiperinflamatorio grave parecido a la enfermedad de Kawasaki (EK) o al síndrome de choque tóxico varias semanas después del diagnóstico de la infección por el SARS-CoV-2.⁽³⁾ El síndrome fue denominado síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) por los Centers for Disease Control (CDC) y la OMS.⁽⁴⁾

No está claro por qué los niños son menos susceptibles a la COVID-19 y por qué algunos desarrollan MIS-C, pero la identificación de las formas graves de la enfermedad es importante para tomar medidas terapéuticas adecuadas.⁽¹²⁾

En cuanto a la menor susceptibilidad se han propuesto varias hipótesis, pero los datos que apoyan estas posibilidades no son concluyentes.^(13,14)

Es probable que los niños desarrollen una respuesta inmunitaria más eficiente frente al SARS-CoV-2. Este perfil de respuesta implica el entrenamiento de la inmunidad innata por la exposición a vacunas y patógenos en la infancia que genera memoria inmunológica para la protección inmune inespecífica.⁽¹¹⁾ Es necesario caracterizar la respuesta inmunitaria al SARS-CoV-2 en los niños para comprender los mecanismos del MIS-C y definir los mecanismos inmunológicos que controlan la transmisión viral que pueden ser objeto de vacunación.

El objetivo de esta revisión es describir las características de la respuesta inmune en los niños con COVID-19 y los principales síntomas clínicos. La comprensión de estos temas es importante para explicar la fisiopatología y el cuadro clínico de los pacientes afectados y entender las terapias empleadas.

La COVID-19 es una enfermedad nueva que se investiga mucho por sus importantes implicaciones clínicas y económicas y sus mecanismos de respuesta inmune no se conocen bien, en especial en la población pediátrica, por lo que es probable que surjan nuevos aportes y aparezcan nuevas contradicciones.

MÉTODOS

En DeCS -Descriptores en Ciencias de la Salud- se seleccionaron los descriptores COVID-19 y SARS-CoV-2. Las bases de datos seleccionadas fueron Google Académico, PubMed Central y SciELO.

Se revisaron las publicaciones disponibles a texto completo en español e inglés, sin restricciones en cuanto al tipo de artículos, revistas revisadas por pares y páginas de organizaciones internacionales reconocidas. Cada autor realizó la búsqueda por separado en un período de cuatro meses.

Al final, por consenso, se aprobaron las referencias, luego de que cada autor propusiera un número similar de trabajos publicados.

DESARROLLO

Ciclo de vida del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus envuelto de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario y de sentido positivo con un genoma de 30 kb que codifica 14 marcos de lectura abiertos (ORF).⁽¹⁵⁾ Sus ORFs codifican cuatro proteínas estructurales: de espiga o de espícula (S), nucleocápside (N), envoltura (E) y membrana (M), 16 proteínas no estructurales y 9 proteínas accesorias putativas (ORF3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 9c y 10).^(16,17)

La proteína S se inserta en la membrana del virión y le da una apariencia de corona. La proteína S es escindida en dos subunidades S1 y S2 por convertasas proproteínas como furina en las células productoras del virus.⁽¹⁷⁾

La subunidad S1 se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la subunidad S2 ancla la proteína S a la membrana.⁽¹⁸⁾

En particular, la entrada del SARS-CoV-2 en las células huésped está mediada por la proteína S a través de la unión a la ACE2, su receptor específico.^(16,19) La ACE2 promueve la liberación de péptidos antiinflamatorios vasoactivos y es el receptor del SARS-CoV-2 en las células del corazón, el intestino, los riñones, el endotelio y las células alveolares tipo II.⁽²⁰⁾

Por lo tanto, la proteína S del SARS-CoV-2 es un objetivo crítico para el diagnóstico de las infecciones virales y las vacunas antivirales.⁽¹⁶⁾ Se ha demostrado que la proteína S del SARS-CoV-2 se une al receptor ACE2 con mayor afinidad que la proteína S del SARS-CoV, lo que indica que el SARS-CoV-2 tiene una mayor tasa de transmisión que otros coronavirus.⁽¹⁶⁾

Tras la infección por el SARS-CoV-2 la inmunidad humoral específica contra este virus desempeña un papel esencial en su eliminación.⁽¹⁶⁾ Además, la respuesta inmunitaria humoral mediada por anticuerpos desempeña un papel importante en el desarrollo y la progresión del COVID-19 tras la infección.

Aunque aún es muy limitado el conocimiento sobre respuesta humoral en la infección por el SARS-CoV-2, la evidencia muestra que las respuestas específicas de los linfocitos T son importantes para el reconocimiento del virus y, a su vez, en la destrucción de las células infectadas, particularmente en los pulmones.⁽²¹⁾

El SARS-CoV-2 también induce una respuesta celular, la producción de anticuerpos específicos contra el virus y la memoria inmunológica. La respuesta humoral contra el SARS-CoV-2 está dirigida, principalmente, contra las proteínas S y N del virus.^(22,23)

Respuesta inmunitaria efectiva a la infección en niños

Los niños tienden a ser menos susceptibles a las infecciones respiratorias graves que los adultos, lo que podría atribuirse a una sólida respuesta inmunitaria, a vías respiratorias más sanas, a menor exposición a contaminantes ambientales y al humo del tabaco, a los efectos protectores de ACE2, a las cargas virales más bajas con una respuesta inflamatoria menos intensa, al papel de nutrientes y a la baja prevalencia de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus o enfermedades crónicas pulmonares.^(24,25,26)

Se ha sugerido que las personas asintomáticas tienen una más débil respuesta inmune a la infección al SARS-CoV-2, mientras los niños infectados tienen una más efectiva respuesta inmune humoral que los adultos, lo que pudiera relacionarse con el comportamiento clínico de la COVID-19.⁽¹⁶⁾

Entender por qué los niños son menos propensos a desarrollar una COVID-19 grave podría ayudar a definir los mecanismos inmunitarios de protección contra el SARS-CoV-2 en la población general. La forma en que los niños responden al SARS-CoV-2 es algo inusual porque la gravedad de las infecciones por muchos otros virus respiratorios, como la gripe, suele ser mayor en los niños.⁽²⁷⁾

La ACE2 tiene efectos protectores en los pulmones al limitar la fuga capilar y la inflamación mediada por la angiotensina-2 de acuerdo a modelos animales y pacientes pediátricos.^(13,14) La gran actividad de ACE2 en niños podría proteger a los pulmones de la COVID-19 con una enfermedad menos severa.⁽¹⁴⁾ En algunas investigaciones la expresión de la ACE2 en la cavidad nasal y los pulmones era menor en los lactantes y aumentaba con la edad, aunque se informan resultados contradictorios.⁽¹⁴⁾

Las células del sistema inmunitario innato pueden ser entrenadas por infecciones pasadas, vacunas o componentes microbianos para mejorar las respuestas inmunitarias a futuros desencadenantes;⁽³⁾ este efecto se conoce

como inmunidad entrenada, que se ha demostrado después de la vacunación o en determinadas infecciones virales.^(3,11)

Debido a que la mayoría de las vacunas se aplican en la infancia, la inmunidad entrenada puede contribuir a una inhibición más eficaz de la replicación viral y a explicar las diferencias relacionadas con la edad en el espectro clínico de la COVID-19;⁽³⁾ sin embargo, su papel en la infección por el SARS-CoV-2 requiere más investigación.

Las deficiencias de micronutrientes como la vitamina D, el zinc y el selenio se han asociado a una mayor gravedad de la enfermedad en estudios observacionales. La vitamina D desempeña un papel importante en la prevención de las infecciones víricas al suprimir la replicación viral.⁽³⁾ Aunque existe interés por el papel de la vitamina D en la respuesta inmunitaria durante la infección por el SARS-CoV-2, no hay pruebas claras de que su administración reduzca el riesgo o la gravedad de la COVID-19.

Un estudio retrospectivo mostró que los niños con COVID-19 tenían títulos de vitamina D más bajos en comparación con los que no tenían la enfermedad.⁽³⁾

Entre los niños con infección por el SARS-CoV-2 también hubo una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y la fiebre. Se sugiere que los niveles de vitamina D podrían utilizarse como un biomarcador predictivo de la SIM-C.

Se describe con más detalles la respuesta inmune innata y adaptativa (humoral y celular) en niños con infección por el SARS-CoV-2.

Inmunidad innata

La primera línea de defensa contra los patógenos es la inmunidad innata. Cuando el SARS-CoV-2 infecta inicialmente las vías respiratorias superiores se activa la respuesta inmunitaria de la mucosa de la nasofaringe, incluidas las amígdalas y el adenoides.⁽³⁾

Aunque los anticuerpos participan en la inmunidad humoral, por la importancia de la IgA en la protección de la mucosa del tracto respiratorio al eliminar la replicación viral y reducir el riesgo de reinfección, se tratará en este acápite de inmunidad innata.

Tampoco se puede desconocer la importancia de la IgA secretora en los tejidos linfoides. En un estudio de 173 participantes del 15% al 20% de los pacientes seronegativos con enfermedad leve tenían anticuerpos IgA con actividad neutralizadora en las lágrimas, el líquido nasal y la saliva.⁽³⁾ Se detectó una correlación negativa significativa entre los títulos de IgA y la edad.

La elevación de los niveles de IgA circulantes en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 se asocia a peor pronóstico y a aumento de la mortalidad.⁽³⁾ Curiosamente, en los pacientes con MIS-C, los títulos de IgA permanecieron elevados en la fase de convalecencia de la enfermedad con niveles comparables a los de la fase aguda.

Los niños y los adolescentes se caracterizan por un aumento del tejido linfoide asociado a los bronquios (BALT) que a menudo se activa por las infecciones, pero que rara vez se encuentra en los adultos.⁽³⁾ Debido a que los niños con COVID-19 suelen tener manifestaciones clínicas leves, el papel del BALT en la infección por el SARS-CoV-2 y en la evolución de la enfermedad requiere más investigación.

Las células del sistema inmunitario innato son capaces de identificar patrones moleculares específicos (patrones moleculares asociados a patógenos, PAMPs)

de los microorganismos a través de varias proteínas denominadas receptores de reconocimiento de patrones (PRRs).⁽³⁾ Estos PAMPs, como el ARN y las proteínas virales, son reconocidos por los PRRs transmembrana, los receptores tipo Toll (TLR), que se expresan en las células del sistema inmunitario innato como los monocitos, los macrófagos, las células epiteliales, los neutrófilos y las células dendríticas.⁽²⁸⁾

Los TLR que juegan un papel importante en la patogénesis de la COVID-19 son TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR7, TLR8 y TLR9, principalmente activados por la estimulación de las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- α .⁽³⁾ La proteína S del SARS-CoV-2, tras unirse a la ACE2, activa una vía de señalización inflamatoria mediante la estimulación de los TLR.

La activación de los PRRs estimula la secreción de citocinas.⁽³⁾ Se considera que los interferones (IFN) de tipo I/III inducidos por los PRRs desempeñan un papel crucial en la defensa inicial al SARS-CoV-2. Curiosamente ciertos subtipos de IFN de tipo I, el IFN- β 1a y el IFN- β 1b intervienen eficazmente en la inhibición del SARS-CoV *in vivo* y en la confrontación del SARS-CoV-2 *in vitro*; sin embargo, los coronavirus presentan mecanismos de evasión mediante la inhibición de la estimulación del PRRs y la señalización del IFN.⁽³⁾ En la Figura 1 aparece una representación esquemática del complejo proceso de la inmunidad innata frente al SARS-CoV-2.

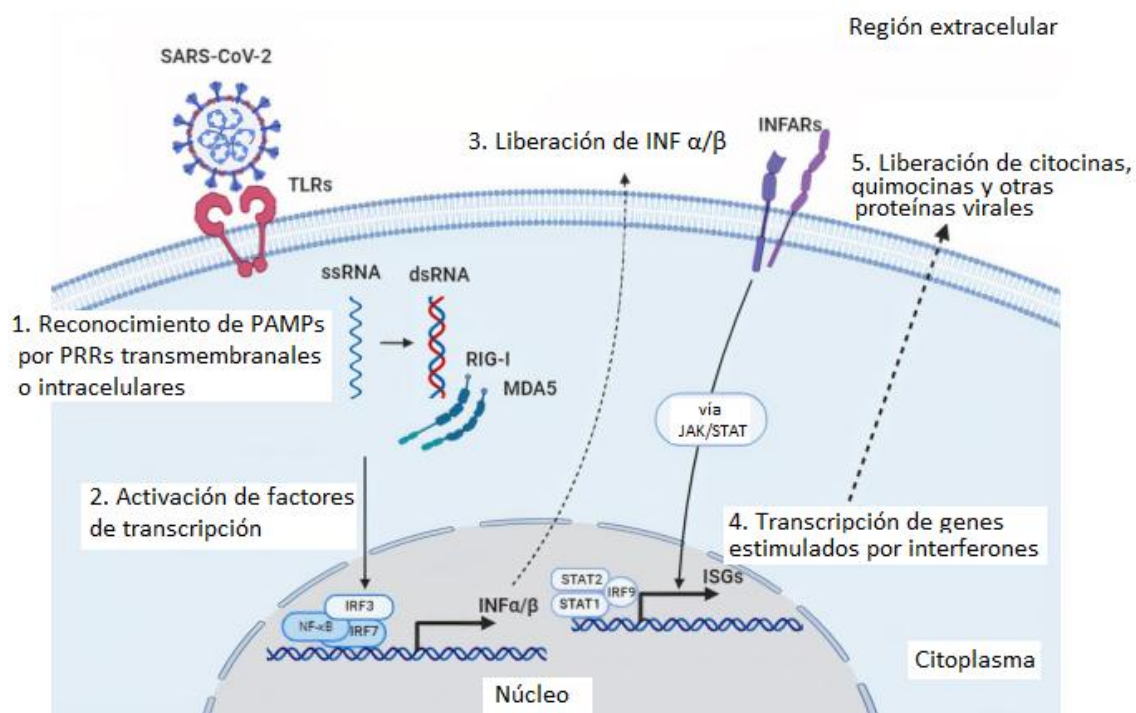


Figura 1. Inmunidad innata al SARS-CoV-2⁽³⁾

PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos; PRRs: receptores de reconocimiento de patrones; ssRNA: ARN de una cadena; dsRNA: ARN de dos cadenas; INF- α/β : interferon-alfa/beta; RIG-I: gen I indicible por ácido retinoico; MDA5: protein 5 asociada a la diferenciación del melanoma

Estudios anteriores han encontrado el bloqueo de la producción de IFN a través del antagonismo de las respuestas de IFN tipo I y tipo III en varios pacientes con SARS-CoV y también se han descrito estrategias de evasión comparables por el SARS-CoV-2.⁽³⁾ Los pacientes con COVID-19 grave se caracterizan por la supresión de los IFN de tipo I y III. *In vitro* la infección por SARS-CoV-2

presenta una mayor susceptibilidad a los IFN de tipo I en comparación con el SARS-CoV.

Los niños tienen una respuesta inmunitaria innata nasal más intensa, incluidos niveles más altos de IFN γ e IFN α , en comparación con los adultos, lo que sugiere que pueden desarrollar respuestas antivirales más elevadas en la mucosa en una fase temprana de la infección.⁽⁴⁾ Una respuesta de IFN potente y eficiente puede, por lo tanto, contribuir a la protección de los niños contra la COVID-19.

La enfermedad grave se asocia a una menor respuesta inicial de IFN, seguida de una inflamación incontrolada y persistente.⁽⁴⁾ Una pregunta clave es, por tanto, si los niños presentan una respuesta inflamatoria menos intensa que da lugar a síntomas más leves o si tienen una respuesta innata más eficaz para controlar la replicación viral. Se detectan niveles más bajos de citocinas inflamatorias en los pulmones de niños que sufren el síndrome de dificultad respiratoria aguda que en los adultos.

Estudios iniciales informaron que los parámetros inflamatorios eran bajos en niños con COVID-19; aunque, posteriormente se observaron niveles sistémicos similares o más altos de citocinas en niños y adultos hospitalizados.⁽⁴⁾ Por otra parte, se observaron altos niveles de citocinas inflamatorias en casos graves de COVID-19 pediátrico y también en niños con enfermedad leve.

Los pacientes pediátricos se caracterizan por tener respuestas inmunitarias innatas robustas debido a la elevada producción de células NK en comparación con los pacientes de mayor edad.⁽³⁾ En los niños las células NK producen IL-17A en las primeras fases de la infección, una citocina que desempeña un papel inmunológico protector contra el daño pulmonar.

Inmunidad humoral específica

Se dispone de poca información sobre la inmunidad humoral al SARS-CoV-2.⁽¹⁶⁾ Los anticuerpos neutralizantes se detectan entre el 40% y el 70% de los individuos infectados; al menos el 30% de los pacientes no tienen niveles de anticuerpos detectables y menos del 15% alcanzan altos títulos de neutralización *in vitro*.⁽²⁹⁾ Se asocia el título de anticuerpos neutralizantes y la gravedad de la COVID-19; los que tienen síntomas leves o son asintomáticos generan una menor respuesta neutralizante.⁽²⁹⁾

Estudios anteriores han informado la presencia de inmunidad humoral protectora en niños infectados por el SARS-CoV-2, incluida la presencia de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 y células B de memoria.⁽¹⁶⁾ Además, la respuesta inmunitaria de las células B en los niños infectados por el virus fue más activa que en niños no infectados a las dos o tres semanas del inicio de la enfermedad.

Tras la infección por el SARS-CoV-2 la mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos séricos detectables contra el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S a partir de los cuatro u ocho días siguientes a la aparición de los síntomas. Estas respuestas consisten en la producción inicial de IgM, seguida de un aumento de IgA e IgG en la circulación.⁽³⁾

La mayoría de los estudios epidemiológicos se referían a pacientes adultos con infección aguda, por lo que la duración exacta de la respuesta de los anticuerpos contra el SarS-CoV-2 en los niños requiere más investigación.⁽³⁾ Esta duración depende, probablemente, de la gravedad de la infección y de la

carga viral. Hay indicios de respuestas humorales entre tres y cinco meses del inicio de los síntomas.

En un estudio poblacional en unos 2 000 niños y adolescentes se detectó una seropositividad del 1,35%; cabe destacar que el 46,2% de los niños seropositivos eran asintomáticos.⁽³⁾ El título de anticuerpos era bajo en comparación con el de los adultos, aunque el 92,3% de los niños producían anticuerpos con capacidad neutralizante, lo que puede protegerlos de la reinfección.

Garrido y colaboradores,⁽³⁰⁾ en 69 niños y adolescentes con infección asintomática o leve por el SARS-CoV-2, detectaron respuestas de IgM, IgG e IgA a una amplia gama de antígenos del SARS-CoV-2 al inicio y de dos a cuatro meses de la infección aguda.⁽³⁰⁾ Además, las respuestas de anticuerpos y la actividad neutralizadora en los sueros de niños y adolescentes eran comparables o superiores a las observadas en sueros de adultos con infección leve. Esto indica que los niños y los adolescentes con infección leve o asintomática generan respuestas humorales duraderas que protegen contra la reinfección.⁽³⁰⁾

Inmunidad celular específica

Las respuestas de las células T desempeñan un papel importante en la eliminación de las infecciones virales, ya sea neutralizando directamente las células infectadas o generando memoria inmunológica.⁽³⁾ La memoria inmunológica contra otros coronavirus es tan fuerte que puede durar varios años. A pesar de la disminución de los niveles de anticuerpos séricos en los pacientes que se recuperaron del SARS o del MERS, la inmunidad mediada por células estaba presente al menos 10 años después de la infección.

Se detectaron células T CD4+ y CD8+ específicas para el SARS-CoV-2 en un 100% y un 70%, respectivamente, en pacientes adultos convalecientes de COVID-19 contra varios epítomos virales, incluidas las proteínas S, N y M.⁽³⁾ La detección de células T CD4+ reactivas al SARS-CoV-2 en individuos no expuestos sugiere una reacción cruzada de epítomos de antígenos comunes entre los coronavirus.

En la COVID-19 moderada y grave la migración de células dendríticas, de monocitos y de linfocitos desde los tejidos periféricos al sistema respiratorio inferior se asoció con aumento de marcadores inflamatorios, mayores hallazgos radiográficos pulmonares y mal pronóstico.⁽³⁾

A diferencia de otros virus, el virus del SARS-CoV-2 suprime la actividad de las células T mediante la inducción de una linfopenia grave y el agotamiento de las células T, lo que sugiere una importante alteración de la respuesta inmunitaria adaptativa. Los adultos con infección grave presentan disminución de los recuentos de linfocitos, incluido el número total de CD4+, CD8+ y células T reguladoras, lo que es indicativo de la mala evolución de la enfermedad.⁽³⁾

La linfopenia es un marcador de enfermedad grave también en la COVID-19 pediátrica, aunque es poco frecuente.⁽³⁾ En un metaanálisis la linfocitosis y la leucopenia fueron las anomalías de laboratorio más comunes en pacientes hospitalizados.⁽³⁾ A diferencia de los adultos, que expresan principalmente una respuesta inflamatoria Th1, CD25+ e IFN- γ , los niños se caracterizan por una respuesta inmunitaria Th2 y Th17.⁽³⁾

Cuadro clínico

Los síntomas de la COVID-19 en la población pediátrica son variables, moderados e inespecíficos.^(8,11,28) Algunos estimados de infección asintomática oscilan entre el 13% y el 50% de los casos pediátricos; incluso mayores.^(25,31,32) De los casos sintomáticos en las dos terceras partes se produce cefalea y tos y fiebre en un tercio; los síntomas gastrointestinales, el ardor de garganta y la rinorrea son raros, excepto en pacientes graves.⁽³¹⁾

En una serie de casos de 171 niños con infección por el SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR los síntomas incluían tos (48,5%), eritema faríngeo (46,2%), fiebre (41,5%), respiración rápida (28,7%), diarrea (8,8%), rinorrea (7,6%), fatiga (7,6%) y vómitos (6,4%).⁽⁶⁾ La frecuencia de infección asintomática, de infección del tracto respiratorio superior y de neumonía fue del 15,8%, el 19,3% y el 64,9%, respectivamente; en este estudio un niño murió.

Una serie de 2 143 pacientes informó de un 34% de casos confirmados y un 66% de casos sospechosos.⁽⁶⁾ Entre los casos confirmados el por ciento de infecciones asintomáticas, leves, moderadas, graves y en estado crítico fue del 12,9%, el 43,1%, el 41%, el 2,5% y el 0,4%, respectivamente. Los niños con diagnóstico confirmado tuvieron un curso clínico más leve, lo que indica que la COVID-19 es más leve que otras infecciones respiratorias agudas. Los lactantes eran más vulnerables a la infección grave. La mortalidad estimada en pacientes chinos de los grupos de edad de cero a nueve años y de 10 a 19 años fue del 0% y el 0,18%, respectivamente.⁽⁶⁾

Una revisión sistemática encontró que el 14,2% eran asintomáticos, el 36,3% eran leves, el 46,0% eran moderados, el 2,1% eran graves y el 1,2% eran críticos.⁽³³⁾ Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (47,5%), tos (41,5%), síntomas nasales (11,2%), diarrea (8,1%) y náuseas/vómitos (7,1%). El 36,9% de los niños presentaron neumonía y el 10,9% infecciones de vías respiratorias superiores.⁽³³⁾ El 12,9% presentó linfopenia, se notificó una muerte y se concluyó que las manifestaciones clínicas de los niños con la COVID-19 difieren mucho de los adultos; la fiebre y los síntomas respiratorios no deben considerarse una característica distintiva de la COVID-19 pediátrica.

Un meta-análisis reveló que el 17,4% de los niños tenían una infección asintomática. La fiebre (51,2%) y la tos (37%) fueron los síntomas más frecuentes.⁽¹⁰⁾ La prevalencia de enfermedad grave o crítica fue casi nula. Los resultados de laboratorio anormales más frecuentes fueron la leucopenia/linfopenia (28,9%) y el aumento de la creatinina sérica (20,1%). Los autores concluyeron que los niños tienen un menor riesgo de desarrollar la COVID-19, aunque se necesitan más investigaciones.

En una serie de 2 135 pacientes pediátricos con la COVID-19, en China, el 55% no tenían síntomas o tenían síntomas leves.⁽³⁴⁾ En un informe de los CDC el 73% de los casos pediátricos de la COVID-19 presentaban fiebre, tos o dificultad respiratoria en comparación con el 93% de los adultos de 18 a 64 años durante el mismo tiempo, y solo el 6% de los casos pediátricos requirieron hospitalización.⁽³⁴⁾ Una serie en Italia informó 1,8% de infecciones graves.⁽³²⁾

Una revisión sistemática mostró ligeros (42,5%) y moderados (39,6%) signos de infección, alrededor del 2% de los niños fueron ingresados en cuidados intensivos, los síntomas más frecuentes fueron fiebre (51,6%) y tos (47,3%) y

la mortalidad fue de 0,08%.⁽³⁵⁾ Otros estudios realizados han evidenciado resultados similares en cuanto a la severidad de la enfermedad en la población pediátrica.^(36,37)

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C)

Para CDC el MIS-C se define como (1) una persona <21 años que presenta fiebre, pruebas de laboratorio de inflamación y evidencia de enfermedad clínicamente grave que requiere hospitalización con afectación multisistémica de órganos; (2) en ausencia de diagnósticos alternativos y (3) con una asociación temporal con la COVID-19 demostrada por una prueba de reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa (RT-PCR) del SARS-CoV-2, actual o reciente, serología o prueba de antígeno o exposición a la COVID-19 en las cuatro semanas anteriores a la aparición de los síntomas.^(38,39,40)

Los criterios de la OMS son algo diferentes: de cero a 19 años de edad con fiebre \geq tres días, afectación multisistémica (≥ 2) de órganos (mucocutáneos, hipotensión/ shock, cardíaco, gastrointestinal) y sin causa microbiana de inflamación, incluidos los síndromes de choque bacteriano, estafilocócico o estreptocócico.⁽⁴¹⁾ El vínculo epidemiológico SARS-CoV-2 se basa en la RT-PCR, la prueba del antígeno o el contacto serológico positivo o probable con pacientes con el SARS-CoV-2.

Clínicamente, los niños con el MIS-C presentan síntomas más heterogéneos que la enfermedad de Kawasaki (EK) porque la mayoría presentan fiebre persistente, inflamación sistémica, shock y afectación de múltiples órganos.⁽⁴⁾ Las manifestaciones gastrointestinales se observan en el 50 y hasta el 80% de los casos del MIS-C, a veces con características de dolor abdominal agudo. También se presentan con frecuencia erupciones cutáneas y síntomas neurológicos con características de meningitis y encefalitis. Además, presentan disfunción cardíaca, con la aparición de dilatación de las arterias coronarias en el cuatro y hasta el 20% de los niños.

Los pacientes suelen presentar shock o inestabilidad hemodinámica; del 60 al 80% requiere hospitalización en una unidad de cuidados intensivos (UCI).⁽⁴⁾ Este síndrome suele resolverse rápidamente con corticosteroides e inmunoglobulinas intravenosas. La tasa de mortalidad se estima en un uno y hasta un 2%.

La respuesta inflamatoria en los niños con MIS-C se caracteriza por aumento de los niveles de proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, troponinas, péptido natriurético cerebral (BNP), ferritina y citocinas, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, IFN- γ y TNF, asociadas a unas profundas linfopenia y neutrofilia.⁽⁴⁾ La mayoría de los pacientes tienen al menos cuatro marcadores inflamatorios aumentados.⁽⁴¹⁾

No se comprende la fisiopatología del MIS-C.⁽⁴⁾ Los marcadores inflamatorios como la PCR, la velocidad de sedimentación globular, la procalcitonina y las citocinas parecen más elevados en el MIS-C en comparación con otros casos pediátricos de la COVID-19; sin embargo, la respuesta inflamatoria es más intensa en MIS-C en comparación con los niños con EK y el perfil de citocinas es diferente, en EK hay un aumento de IL-7A que no se observa en el MIS-C. Por el contrario, en el MIS-C aumenta IL-1.

La respuesta humoral en los pacientes con el MIS-C parece ser diferente a la de los niños con COVID-19 no complicada, aunque los datos son limitados.⁽⁴⁾ Los pacientes con MIS-C producen anticuerpos neutralizantes y tienen niveles más bajos de IgM y niveles más altos de IgA e IgG anti-S. Todos los niños también tenían IgM contra el RBD, lo que sugiere una infección reciente. Los títulos de RBD IgG se correlacionaron con la gravedad, la hospitalización y la estancia en la UCI.

Una aclaración necesaria

A pesar de los resultados controversiales la mayoría de las investigaciones indican que se produce una disfunción inmune en los pacientes pediátricos afectados por la COVID-19; por tanto, se deben considerar algunos aspectos que representan potenciales variables de confusión:

- La respuesta inmune es muy compleja y diversa según la condición fisiológica o patológica de los niños y adolescentes
- La edad es un factor que influye en el comportamiento de la COVID-19 en edades pediátricas, así las formas más graves se observan con más frecuencia en recién nacidos y lactantes
- La medición de la respuesta inmune en la práctica médica utiliza diferentes métodos de laboratorio y diferentes criterios diagnósticos, lo que dificulta la comparación de numerosos estudios
- Sobre el pronóstico de la COVID-19 actúan factores genéticos que determinan la susceptibilidad genética a la enfermedad, muchos aún en estudio
- Además, en el desenlace a la infección por el SARS-CoV-2 intervienen factores no genéticos como enfermedades asociadas, carga viral, contaminantes ambientales, humo del tabaco y estado nutricional (malnutrición por exceso o por defecto)
- Estos factores genéticos y ambientales se relacionan por una compleja y no bien comprendida red de vínculos que dificulta la evaluación precisa del papel de cada factor por separado
- Las mutaciones que sufre el SARS-CoV-2 originan variantes genéticas que potencialmente pueden evadir las defensas inmunes del organismo, lo que genera preocupación en la comunidad científica por su probable afectación en el cuadro clínico y el tratamiento de la COVID-19
- La COVID-19 es una enfermedad reciente que, por su carácter de pandemia, se estudia mucho en todo el mundo, lo que probablemente determine cambios en el conocimiento de la fisiopatología y, en particular, de la respuesta inmune al SARS-CoV-2 en niños y adolescentes.

CONCLUSIONES

A diferencia de las infecciones de las vías respiratorias causadas por otros virus el SARS-CoV-2 tiene un menor impacto en la salud de los niños en comparación con los adultos; sin embargo, se han observado casos de enfermedad grave (incluido el MIS-C) y el COVID-19 puede ser mortal en niños previamente sanos.

Se han propuesto varias hipótesis para explicar el resultado favorable de la infección por SARS-CoV-2 en los niños. Los estudios sugieren que una respuesta inmunitaria innata robusta y temprana podría desempeñar un papel importante, aunque la inmunidad adaptativa también juega un rol básico junto a otros factores.

La experiencia adquirida con la pandemia de la COVID-19 será muy importante para la prevención y la atención de otras infecciones que afectan a los niños y para los patógenos que causarán futuras pandemias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Salem W, Moraga P, Ghazi H, Madad S, Hotez PJ. The emergence and transmission of COVID-19 in European countries, 2019-2020: a comprehensive review of timelines, cases and containment. *Int Health* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];13(5):383-398. Disponible en: <https://academic.oup.com/inthealth/article/13/5/383/6333378>. <https://doi.org/10.1093/inthealth/ihab037>
2. Díaz-Armas MT, Sánchez-Artigas R, Matute-Crespo TZ, Llumiquinga-Achi RA. Proteína de la espícula del virus SARS-CoV-2 y su relación con la enzima convertidora de angiotensina-2. *Rev Inf Cien* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];100(5):e3633. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3633/4918>
3. Filippatos F, Tatsi EB, Michos A. Immune response to SARS-CoV-2 in children: A review of the current knowledge. *Pediatr Investig* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];5(3):217-228. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8441939>. <https://dx.doi.org/10.1002/ped4.12283>
4. Blanchard-Rohner G, Didierlaurent A, Tilmanne A, Smeesters P, Marchant A. Pediatric COVID-19: Immunopathogenesis, Transmission and Prevention. *Vaccines* (Basel) [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];9(9):1002. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8473426/>. <https://dx.doi.org/10.3390/vaccines9091002>
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];145(6):e20200702. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179660/>. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
6. Sankar J, Dhochak N, Kabra SK, Lodha R. COVID-19 in Children: Clinical Approach and Management. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];87(6):433-442. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183927/>. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03292-1>
7. Wiedenmann M, Goutaki M, Keiser O, Stringhini S, Tanner M, Low N. The role of children and adolescents in the SARS-CoV-2 pandemic: a rapid review. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];151:w30058. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34546012/>. <https://doi.org/10.4414/smw.2021.w30058>
8. Melo Martins M, Prata-Barbosa A, de Magalhães-Barbosa MC, Ledo Alves da Cunha AJ. Clinical and laboratory characteristics of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];39:e2020231. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7669216/>. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2021/39/2020231>

9. Manti S, Licari A, Montagna L, Votto M, Leonardi S, Brambilla I, et al. SARS-CoV-2 infection in pediatric population. *Acta Biomed* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];91(Suppl 11):e2020003. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8023063/>. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-s.10298>
10. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical Characteristics of Children With COVID-19: A Meta-Analysis. *Front Pediatr* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];8:431. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350605/>. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00431>
11. Han X, Li X, Xiao Y, Yang R, Wang Y, Wei X. Distinct Characteristics of COVID-19 Infection in Children. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];9:619738. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7969512/>. <https://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.619738>
12. Schneider JG, Relich RF, Datta D, Bond C, Goings M, Hall D, et al. Identifying Risk Factors That Distinguish Symptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection From Common Upper Respiratory Infections in Children. *Cureus* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];13(2):e13266. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7948314/>. <https://doi.org/10.7759/cureus.13266>
13. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];53(3):371-372. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102573/>. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.011>
14. Dhochak N, Singhal T, Kabra K, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];87(7):537-546. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7221011/>. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03322-y>
15. Poland GA, Ovsyannikova IG, Croke SN, Kennedy RB. SARS-CoV-2 Vaccine Development: Current Status. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];95(10):2172-2188. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7392072/>. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.021>
16. Zheng J, Deng Y, Zhao Z, Mao B, Lu M, Lin Y, et al. Characterization of SARS-CoV-2-specific humoral immunity and its potential applications and therapeutic prospects. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2022 [citado 29/10/2021];19:150-157. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41423-021-00774-w>. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00774-w>
17. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2022 [citado 29/10/2021];23(1):3-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8491763/>. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>
18. Mehmood I, Ijaz M, Ahmad S, Ahmed T, Bari A, Abro A, et al. SARS-CoV-2: An Update on Genomics, Risk Assessment, Potential Therapeutics and Vaccine Development. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];18(4):1626. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7915969/>. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041626>
19. De P, Chakraborty I, Karna B, Mazumder N. Brief review on repurposed drugs and vaccines for possible treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];898:173977. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7905377/>.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173977>
20. Borrelli M, Corcione A, Castellano F, Nastro FF, Santamaria F. Coronavirus Disease 2019 in Children. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];9:668484. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8193095/>.
<https://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.668484>
21. Pastrian-Soto G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int J Odontostomat* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];14(3):331-337. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2020000300331>
22. Suárez Reyes A, Villegas Valverde CA. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19. *Rev Fac Med (Méx)* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];63(4):7-18. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422020000400007. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.4.02>
23. Lozada-Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];37(2):312-319. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2020.v37n2/312-319/>.
<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.5490>
24. Sethi SK, Rana A, Adnani H, McCulloch M, Alhasan K, Sultana A, et al. Kidney involvement in multisystem inflammatory syndrome in children: a pediatric nephrologist's perspective. *Clin Kidney J* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];14(9):2000-2011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8083308/>.
<https://doi.org/10.1093/ckj/sfab073>
25. Nikolopoulou GB, Maltezos HC. COVID-19 in children: where do we stand? *Arch Med Res* [Internet]. 2022 [citado 29/10/2021];53(1):1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8257427/>.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.07.002>
26. Williams PCM, Howard-Jones AR, Hsu P, Palasanthiran P, Gray PE, McMullan BJ, et al. SARS-CoV-2 in children: spectrum of disease, transmission and immunopathological underpinnings. *Pathology* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];52(7):801-808. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7437539/>.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2020.08.001>
27. Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in Children: Initial Characterization of the Pediatric Disease. *Pediatrics* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];145(6):e20200834. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179659/>. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0834>
28. Acosta Torres JR, Pérez Cutiño M, Rodríguez Prieto M, Morales González A. COVID-19 en pediatría: aspectos clínicos, epidemiológicos, inmunopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];92(suppl. 1):e1152. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000500007
29. Silva-Ayarza I, Bachelet VC. Lo que sabemos y no sabemos sobre SARS-CoV-2 y COVID-19. *Medwave* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];21(4):e8198. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/8198.act>.
<https://doi.org/10.5867/medwave.2021.04.8198>

30. Garrido C, Hurst JH, Lorang CG, Aquino JN, Rodriguez J, Pfeiffer TS, et al. Asymptomatic or mild symptomatic SARS-CoV-2 infection elicits durable neutralizing antibody responses in children and adolescents. *JCI Insight* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];6(17):e150909. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8492306/>. <https://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.150909>
31. Case SM, Son MB. COVID-19 in Pediatrics. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];47(4):797-811. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8292034/>. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2021.07.006>
32. Loconsole D, Caselli D, Centrone F, Morcavallo C, Campanella S, Aricò M, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children in Southern Italy: A Descriptive Case Series. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];17(17):6080. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/17/6080>. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176080>
33. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];55(8):1892–1899. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7300659/>. <https://doi.org/10.1002/ppul.24885>
34. Galindo R, Chow H, Rongkavilit C. COVID-19 in Children: Clinical Manifestations and Pharmacologic Interventions Including Vaccine Trials. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];68(5):961-976. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8130516/>. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2021.05.004>
35. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiolo A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2020 [citado 29/10/2021];179(7):1029-1046. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7234446/>. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03684-7>
36. Rodríguez-Sandeliz B, Pérez-Marrero FE, De-la-Torre-Pérez JC, Machado-Díaz M, López-González LR. Caracterización epidemiológica de pacientes pediátricos con COVID-19 atendidos en la Provincia de Villa Clara. *Acta Med Centro* [Internet]. 2021 [citado 31/10/2021];15(4):561-569. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/1460>
37. Díaz-Brito A, Hernández-Monzón V, Fernández-Urquiza M, Martín-Rosales Y, Cruz-González C, Mantecón-Ledo M. Caracterización de pacientes en aislamiento por COVID-19 en la Universidad de Ciencias Médicas. Cienfuegos, 2021. *Medisur* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];19(5):807-813. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5213/3593>
38. Suksatan W, Chupradit S, Yumashev AV, Ravali S, Shalaby MN, Mustafa YF, et al. Immunotherapy of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) following COVID-19 through mesenchymal stem cells. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];101:108217. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8487784/>. <https://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108217>
39. Wu EY, Campbell MJ. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];23(11):168. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8486157/>. <https://dx.doi.org/10.1007/s11886-021-01602-3>
40. Neale H, Hawryluk EB. COVID-19 Pediatric Dermatology. *Dermatol Clin* [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];39(4):505-519. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8165089>.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.det.2021.05.012>

41. Giacalone M, Scheier E, Shavit I. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a mini-review. Int J Emerg Med [Internet]. 2021 [citado 29/10/2021];14(1):50. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8432439/>.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12245-021-00373-6>

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no refieren presentar conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

YRM: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Validación, Visualización, Redacción – borrador original, Redacción – revisión y edición.

RCVC: Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Validación, Visualización, Redacción – revisión y edición.

MÁLM: Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Validación, Visualización, Redacción – revisión y edición.