



## Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico Pediatric inflammatory multisystem syndrome



<sup>1</sup>**Dra. Michelle Pamela Fung Fallas**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-0664-6059>

<sup>2</sup>**Dra. Amanda Vargas Guzmán**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-2093-1385>

<sup>3</sup>**Dra. Stephanie Paola León Quirós**

Investigador independiente, Heredia, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-4464-9501>

Recibido  
04/03/2021

Corregido  
20/03/2021

Aceptado  
20/04/2021

### RESUMEN

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico es un síndrome clínico descrito en los últimos meses en niños y adolescentes, asociado a una infección activa o reciente por SARS-CoV-2, el virus que causa COVID-19. Se caracteriza por fiebre persistente, valores elevados de marcadores de inflamación y disfunción de uno o múltiples órganos. Puede incluir características sugestivas del síndrome de Kawasaki o síndrome de shock tóxico. El diagnóstico se basa en factores clínicos, de laboratorio, ecocardiográficos y epidemiológicos. Los pacientes con enfermedad leve pueden tratarse de forma conservadora, mientras que los pacientes con una enfermedad más grave deben recibir inmunoglobulina intravenosa. La mayoría de los pacientes responden rápidamente al tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome; inflamación; coronavirus; pediatría; niño; adolescente.

### ABSTRACT

Pediatric multisystem inflammatory syndrome is a clinical syndrome described in recent months in children and adolescents, associated with an active or recent SARS-CoV-2 infection, the virus that causes COVID-19. It is characterized by persistent fever, elevated levels of inflammation markers, and single or multiple organ dysfunction. It can include features suggestive of Kawasaki syndrome or toxic shock syndrome. The diagnosis is based on clinical, laboratory, echocardiographic, and epidemiological factors. Patients with mild disease can be



treated conservatively, while patients with more severe disease should receive intravenous immune globulin. Most patients respond quickly to treatment.

**KEYWORDS:** syndrome; inflammation; coronavirus; pediatrics; child; adolescent.

<sup>1</sup>Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR), cód. MED16824. Correo: [mfungf@gmail.com](mailto:mfungf@gmail.com)

<sup>2</sup>Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). cód. MED16540. Correo: [amandavargas93@gmail.com](mailto:amandavargas93@gmail.com)

<sup>3</sup>Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). cód. MED16835. Correo: [spleon12@hotmail.com](mailto:spleon12@hotmail.com)

## INTRODUCCIÓN

Se ha descrito que las manifestaciones clínicas en infección por COVID-19 (causada por el SARS-CoV-2), generalmente son más leves en la población pediátrica en comparación con los adultos. Sin embargo, desde mayo del 2020, se han descrito casos de niños y adolescentes con infección activa o reciente por SARS-CoV-2 que presentan un síndrome inflamatorio sistémico de expresividad variable, con características similares a las observadas en la enfermedad de Kawasaki y el síndrome de shock tóxico, quienes requieren hospitalización e ingreso a unidades de cuidados intensivos. Dicho síndrome ha sido denominado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) como “síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico” (o “MIS-C”, por sus siglas en inglés), por el Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) de Reino Unido como “síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con COVID-19” (o “PIMS”, por sus siglas en inglés), mientras que en Europa se conoce como “síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con la infección por SARS-CoV-2” (“SIM-PedS” o “PIMS-TS”, por sus siglas en inglés) (1–4). Dado que se trata de un síndrome hiperinflamatorio que puede conducir a insuficiencia multiorgánica y shock, es fundamental caracterizarlo, determinar sus factores de riesgo, comprender la causalidad

y conocer las opciones de tratamiento y seguimiento (1).

Tomando en cuenta lo anterior, el objetivo del presente artículo es brindar un compendio de la literatura existente sobre el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, incluyendo las posibles presentaciones y hallazgos a encontrar tanto en clínica como en pruebas complementarias, con el fin de poder establecer un diagnóstico temprano y así ofrecer un abordaje y respuesta terapéutica de calidad ante estos casos.

## MÉTODO

Para elaborar este artículo, se buscó bibliografía de las bases de datos Clinical Key, PubMed, Google Scholar y Science Direct, la misma publicada entre mayo del 2020 y febrero del 2021. Se utilizaron los términos “síndrome inflamatorio multisistémico”, “pediatría”, “inflammatory multisystem syndrome”, “children” y “MIS-C”. La búsqueda se enfocó en la información más actualizada y en los artículos que tuvieran mayor relevancia y vigencia con el contenido a exponer en este trabajo.

## DEFINICIONES

Varias organizaciones internacionales han establecido definiciones para este síndrome, las cuales difieren ligeramente entre sí. Las mismas se describen al final del artículo en **tabla 1**.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en hallazgos clínicos, epidemiológicos, de laboratorio e imágenes.

## 1. Hallazgos clínicos

Dentro de los hallazgos encontrados tanto en historia clínica como en examen físico, se han descrito (según sistemas y orden de porcentaje de casos) (2–8):

- **Fiebre** (cerca del 100%): fiebre  $\geq 3$  días o más, puede ser muy alta ( $\geq 40^{\circ}\text{C}$ ).
- **Sistemas dermatológico y linfático** (66%): exantema (eritrodermia escarlatiniforme, eritema multiforme, livedo reticularis) en palmas y plantas, conjuntivitis no purulenta, mucosa oral seca y enrojecida (labios fisurados, lengua de fresa), edemas en extremidades, linfadenopatías cervicales palpables.
- **Sistema gastrointestinal** (>50%): dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea no sanguinolenta (puede ser profusa).
- **Sistema cardiovascular** (50%): shock, taquicardia, hipotensión, hipoperfusión, dolor torácico.
- **Sistema respiratorio** (30-60%): tos, disnea.
- **Sistema neurológico** (10-20%): cefalea, meningismo, alteración del estado mental (confusión, somnolencia), síncope.

No todos los niños presentan los mismos signos y síntomas. La clínica puede comenzar semanas después de que un niño se infecta con SARS-CoV-2, por lo que es posible que el paciente se haya infectado por un contacto asintomático y que los cuidadores desconozcan que se han infectado. Los signos y síntomas pueden no aparecer

simultáneamente, pero pueden evolucionar durante varios días (2,4).

## 2. Hallazgos epidemiológicos

Dentro de los factores de riesgo y asociaciones se encuentran (1,2,7–11):

- Infección activa o reciente por SARS-CoV-2 (4 a 5 semanas después del diagnóstico).
- Edad entre 0 y 19 años (según la OMS), o <21 años (según los CDC).
- Los niños se han visto más afectados que las niñas.
- Pacientes con ascendencia africana, afrocaribeña e hispana poseen mayor incidencia de casos.

## 3. Hallazgos de laboratorio e imágenes

Como causa del cuadro clínico, se deben descartar otras causas infecciosas y no infecciosas (12). A continuación, se enumeran las alteraciones más comunes encontradas en pruebas complementarias:

### 3.1. Pruebas complementarias no vinculadas a SARS-CoV-2 (2–6,13–15):

- **Hemograma:** leucocitosis ( $< 20.000 / \text{mm}^3$ ) con neutrofilia y linfopenia, puede haber anemia y trombocitopenia leve ( $> 50.000 / \text{mm}^3$ ).
- **Marcadores de inflamación:** elevación de PCR, VES, ferritina, fibrinógeno, LDH e IL-6. PCT normal o elevada (en ausencia de infección bacteriana).
- **Coagulación:** elevación de fibrinógeno, dímero D, TP y TTPa.
- **Bioquímica:** hiponatremia, hipoalbuminemia. Elevación de transaminasas (ALT, AST), creatinina, BUN y creatinina quinasa.
- **Marcadores cardiacos:** NT-pro-BNP muy elevado ( $> 200$ )

ng/l), elevación de enzimas miocárdicas (troponina-I, CPK-MB).

- **Hemocultivos:** generalmente negativos.
- **Líquido cefalorraquídeo:** en pacientes que se han sometido a punción lumbar por posible meningitis, se ha documentado pleocitosis leve.

### 3.2. Pruebas complementarias vinculadas a SARS-CoV-2 (2–6,11,13):

- La prueba de SARS-CoV-2 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serologías) es positiva en la mayoría de los casos, por una infección aguda o reciente.
- En todo paciente con sospecha de MIS-C se recomienda realizar mínimo la realización de una prueba RT-PCR. En caso de resultar negativa, y si existe una sospecha clínica elevada, se recomienda repetir en las siguientes 24-48 horas.
- Se recomienda realizar siempre serología independientemente de la RT-PCR. En caso de RT-PCR negativa con serología negativa y alta sospecha clínica, se recomienda repetir serología a las 3-4 semanas del ingreso.
- Se pueden detectar anticuerpos a partir de los 10-15 días desde el contagio.
- Es importante tomar en cuenta que cualquier prueba serológica debe realizarse antes de administrar inmunoglobulina intravenosa u otro tratamiento con anticuerpos exógenos.

### 3.3. Pruebas de imagen (3–7,13):

- **Radiografía de tórax:** indicada en caso de sintomatología respiratoria o para localizar dispositivos (tubo endotraqueal o catéter central).

Puede mostrar infiltrados unilaterales o bilaterales, condensaciones parcheadas, en vidrio esmerilado o patrón intersticial, atelectasias o derrame pleural.

- **Tomografía computarizada torácica:** no se recomienda de rutina, excepto en neumonía complicada, mala evolución o en paciente inmunocomprometido.
- **Ecocardiograma:** se recomienda en todos los pacientes con MIS-C. Puede revelar características generales de miocarditis (disfunción sistólica del ventrículo izquierdo) o cambios de la enfermedad de Kawasaki (dilatación de las arterias coronarias, valvulitis, derrame pericárdico). Otros hallazgos como la dilatación o aneurismas de las arterias coronarias pueden desarrollarse durante el curso de la enfermedad.
- **Ecografía abdominal:** indicada si existe clínica indicativa de abdomen agudo. Puede revelar hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, edema de la pared intestinal, ascitis o ileocolitis.

### 3.4. Pruebas funcionales (4,5):

- **Electrocardiograma:** puede mostrar bloqueo cardíaco (primer, segundo o tercer grado), arritmias supraventriculares y ventriculares, alteraciones indicativas de afectación miocárdica (aumento del intervalo QT, intervalo QTc prolongado, elevación del segmento ST, anomalías de onda T).

## 4. Diagnósticos diferenciales

En el diagnóstico diferencial se deben considerar los siguientes padecimientos (4):

- Enfermedad de Kawasaki no relacionada con SARS-CoV-2: los pacientes con MIS-C pueden presentar sintomatología típica de la

enfermedad de Kawasaki; fiebre  $\geq 5$  días, asociada a erupción polimorfa en piel, conjuntivitis no purulenta, cambios en la mucosa orofaríngea, edema/eritema/descamación en las extremidades y linfadenopatía cervical (16). Sin embargo, existen hallazgos encontrados en MIS-C, no típicos de la enfermedad clásica de Kawasaki, entre ellos niveles más elevados de marcadores inflamatorios (PCR, ferritina, troponina, citocinas inflamatorias, NT-pro-BNP y dímero D), alteraciones en hemograma (trombocitopenia, anemia y linfopenia), el dolor abdominal es predominante y con mayor gravedad en MIS-C. Por último, la media de edad en MIS-C es de 7-11 años, mientras que la enfermedad de Kawasaki generalmente se presenta en menores de 5 años (8,10,11,15,17-20).

- Síndrome de shock tóxico estreptocócico o estafilocócico: tanto en MIS-C como en shock tóxico puede presentarse fiebre, eritema, síntomas gastrointestinales, disfunción miocárdica, afectación del sistema nervioso central, elevación del Dímero D, linfopenia y trombocitopenia. En el síndrome de shock tóxico son más frecuentes la hipotensión y la insuficiencia renal, y el edema es generalmente difuso y no se limita a manos y pies. El MIS-C presenta habitualmente mayor elevación de marcadores inflamatorios (21).
- Infecciones víricas (adenovirus, enterovirus, rubeola, sarampión en no inmunizados).
- Sepsis de causa bacteriana, shock séptico.
- Fiebre escarlatina.

- Miocarditis por otros microorganismos.
- Reacción de hipersensibilidad a fármacos (síndrome de Stevens Johnson).
- Abdomen agudo.
- Linfocitosis hemofagocítica primarias o secundarias (SAM).
- Otras enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis idiopática juvenil sistémica y otras enfermedades autoinmunes).

## ABORDAJE Y TRATAMIENTO

### 1. Criterios de hospitalización

De acuerdo con el American College of Rheumatology, debe considerarse hospitalización (preferiblemente en hospital con UCI pediátrica) para todo paciente que cumpla con los criterios de MIS-C o que aún esté en evaluación, que se presente con alguna de las siguientes circunstancias (12):

- Signos vitales anormales (taquipnea, taquicardia, hipotensión).
- Dificultad respiratoria de cualquier severidad.
- Déficits neurológicos o alteración del estado mental de cualquier severidad.
- Disfunción hepática o renal (aunque sea leve).
- Elevación evidente de marcadores inflamatorios (PCR  $\geq 10$  mg/dL).
- Electrocardiograma anormal o marcadores séricos de lesión cardíaca (troponina, NT-pro-BNP).

A nivel latinoamericano, se han ingresado niños por causas como: presencia de síntomas respiratorios o evidencia radiológica de neumonía por COVID-19, síndrome de distrés respiratorio agudo, afecciones médicas preexistentes y afecciones inmunológicas con terapias inmunosupresoras (22).

### 2. Tratamiento hospitalario



Se deben aplicar medidas de aislamiento por contacto y gotas. El personal sanitario que esté en contacto con el paciente debe ser el mínimo necesario y utilizar mascarilla, bata desechable, guantes y protección ocular hasta al menos una segunda RT-PCR negativa. El paciente debe estar en una habitación individual y solo con un acompañante, cada uno con equipo de protección individual (4).

Se recomienda manejo por parte de un equipo multidisciplinario que incluya: pediatría general, cardiología, inmunología, reumatología, infectología, UCI pediátrica, hematología y nefrología, con evaluación dos veces al día como mínimo (23).

Se debe realizar monitorización continua del paciente con pulsioximetría, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, presión arterial, diuresis y escalas de alerta; hasta que los valores se estabilicen y mejoren (3,4,12).

Se recomienda una valoración cardíaca que incluya: marcadores de lesión cardíaca (CK-Mb, troponina, NT-pro-BNP), electrocardiogramas seriados (al menos cada 48 horas) y ecocardiogramas durante la fase aguda (3–5,13).

Dentro del tratamiento de soporte, se incluye (2,4):

- **Antitérmicos.**
- **Fluidoterapia:** debe titularse con cuidado, debido al riesgo de insuficiencia miocárdica (24).
- **Oxigenoterapia.**
- **Tratamiento inmunomodulador:** se usa de forma escalonada, constituyendo la primera línea la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) o los corticoides sistémicos. En casos graves o sin respuesta, se recomienda combinarlos (4,6,7,12).
  - La **IGIV** se utiliza en pacientes que cumplen criterios de enfermedad de Kawasaki o de síndrome de shock tóxico (3,4,6,7,24), o bien, niños que no

cumplen los criterios pero que tienen manifestaciones graves de MIS-C, que incluyen: miocarditis, shock, fiebre persistente y marcadores inflamatorios elevados u otros indicadores clínicos de enfermedad grave (5,12,13). La mayoría de los pacientes responden rápidamente a una dosis única de inmunoglobulina, sin embargo, se puede producir resistencia, por lo que una segunda dosis - con o sin metilprednisolona - suele ser eficaz (7,25).

- Se debe considerar el uso precoz de **corticoides** por vía intravenosa ante factores de riesgo para la presencia de aneurismas coronarios o criterios analíticos compatibles con SAM (4,7).
- **Heparina y aspirina:** se debe utilizar aspirina en pacientes que cumplen con los criterios de la enfermedad de Kawasaki. Deben recibir anticoagulación terapéutica además de aspirina, los pacientes con aneurismas, trombosis documentada o fracción de eyección inferior al 35% (2,4,12,16).
- **Antibioticoterapia:** en los pacientes en los que no se ha descartado sepsis causada por otros patógenos, se recomienda comenzar antibioticoterapia empírica mientras se esperan los resultados de estudios microbiológicos (2,4,24).
- **Antivirales/antimaláricos:** dado que el MIS-C parece ser una respuesta inflamatoria postinfecciosa, por lo general no se ha iniciado la terapia antiviral (3). No se recomienda el uso de hidroxiquina ni su combinación con azitromicina (4).
- **Otros tratamientos** que se han asociado con resultados aparentemente exitosos incluyen infliximab (anti TNF- $\alpha$ ),

anakinra (anti IL-1) y tocilizumab (anti IL-6), sin embargo, los datos son escasos y no comparativos (4–6,13).

### **Criterios de alta**

Para considerar egreso, el paciente de cumplir con los siguientes criterios (4):

- Afebril por 48 horas.
- Mejoría clínica y analítica.
- No necesidad de oxígeno.
- Normalidad de función cardiaca.
- Ausencia de complicaciones graves.
- Valorar el ambiente epidemiológico y riesgo de contagio. Se considera que los pacientes con RT-PCR negativa y serología IgG positiva no son infecciosos. A su vez, la presencia de serología IgG positiva con RT-PCR positiva o positividad de esta prueba tras previas negativas se interpreta como detección de restos virales sin capacidad infectiva.

### **SEGUIMIENTO**

Se recomiendan ecocardiogramas a las 2 y 6 semanas después del alta, por el riesgo desarrollar aneurismas de arterias coronarias (3–5,13,25).

### **COMPLICACIONES**

Se ha documentado el desarrollo de aneurismas coronarios al final del curso de la enfermedad o después de una aparente mejoría, además de alto riesgo de trombosis de grandes vasos (5,10,13,16).

### **PRONÓSTICO**

La mayoría de los pacientes ha obtenido una recuperación con resolución del shock y función orgánica. Sin embargo, se han informado varias muertes y se desconoce el pronóstico a largo plazo (20).

### **CONCLUSIONES**

Mediante esta revisión se determinó que el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico es una de las patologías actuales más desafiantes que encuentra el personal de salud, en el cual no se tiene una presentación específica y la sintomatología no se presenta de manera simultánea, lo que dificulta su diagnóstico y posterior manejo. No obstante, existen recomendaciones a seguir con respecto a los hallazgos encontrados en clínica y pruebas complementarias, donde se resaltan puntos clave para una identificación temprana y un adecuado abordaje. Para un correcto diagnóstico se deben tomar en cuenta tanto hallazgos clínicos como epidemiológicos, de laboratorio e imágenes.

Con base en lo anterior, los profesionales de salud deben saber abordar los casos de MIS-C y ofrecer una respuesta básica de calidad, ya que el mismo implica afectación y secuelas de distintos órganos, por lo que una intervención integral al paciente favorece un mejor pronóstico y previene la morbi - mortalidad. Por otro lado, también se debe concientizar a la población sobre las medidas preventivas para evitar la infección con SARS-CoV-2, con el fin de disminuir los contagios.

**Los autores declaran no tener conflicto de interés.**

<b>Tabla 1. Definiciones de MIS-C por la OMS, los CDC y el RCPCH</b>	
<b>Organización Mundial de la Salud (OMS)</b>	<p>1. Paciente &lt;19 años con fiebre <math>\geq 3</math> días y 2 de los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies).</li> <li>Hipotensión o shock.</li> <li>Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-pro-BNP).</li> <li>Evidencia de coagulopatía (alteración de TP, TTPa o valores elevados de dímeros D).</li> <li>Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).</li> </ol> <p>2. Y elevación de marcadores inflamatorios (VES, PCR o PCT).</p> <p>3. Y ninguna otra causa microbiológica evidente de inflamación, incluida sepsis bacteriana y síndromes de shock tóxico estafilocócico o estreptocócico.</p> <p>4. Y evidencia de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o contacto probable con un caso de COVID-19.</p>
<b>Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)</b>	<p>1. Paciente &lt;21 años con fiebre <math>\geq 24</math> h y signos de respuesta inflamatoria (elevación de PCR, VES, fibrinógeno, PCT, dímero D, ferritina, LDH, IL-6, neutrofilia, linfopenia, descenso de albúmina) y evidencia de enfermedad grave que precise hospitalización con afectación de &gt;2 órganos o sistemas (cardíaco, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico).</p> <p>2. Y exclusión de otros diagnósticos alternativos.</p> <p>3. Y evidencia de COVID-19 reciente o actual (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o con contacto con caso de COVID-19 en las últimas 4 semanas.</p>
<b>Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH)</b>	<p>1. Fiebre persistente y signos de respuesta inflamatoria (neutrofilia, PCR elevada y linfopenia) y evidencia de disfunción orgánica o multiorgánica (shock, cardíaca, respiratoria, renal, gastrointestinal o neurológica), con características adicionales. Puede incluir diagnóstico de enfermedad de Kawasaki completa o incompleta.</p> <p>2. Y exclusión de otras causas infecciosas, incluyendo sepsis bacteriana, shock tóxico estreptocócico o estafilocócico e infecciones asociadas a miocarditis como enterovirus.</p> <p>3. La RT-PCR para COVID-19 puede ser positiva o negativa.</p>
<p><b>Abreviaturas:</b> IL-6: interleucina 6; LDH: lactato deshidrogenasa; NT-pro-BNP: porción N-terminal del péptido natriurético tipo B; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; VES: velocidad de sedimentación.</p>	
<p><b>Fuentes.</b> (1) World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19: Scientific Brief 15 May 2020. WHO. 2020;10(May):1–9. (2) Center for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). 2021. (3) Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020.</p>	



## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19: Scientific Brief 15 May 2020. *Who*. 2020;10(May):1-9.
2. Center for Disease Control and Prevention. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). 2021.
3. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020.
4. García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralto García G, Gómez Cortés B, Tagarro A, et al. Spanish consensus document on diagnosis, stabilisation and treatment of pediatric multisystem inflammatory syndrome related to SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *An Pediatr*. 2021;94(2):116.e1-116.e11. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.09.005>
5. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(3):259-69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>
6. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
7. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-46. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021680>
8. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, Chow EJ, Koumans EH, Bryant B, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *J Pediatr*. 2020;226:45-54.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.003>
9. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>
10. Brodsky NN, Ramaswamy A, Lucas CL. The Mystery of MIS-C Post-SARS-CoV-2 Infection. *Trends Microbiol*. 2020;28(12):956-8. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.10.004>
11. Carter MJ, Shankar-Hari M, Tibby SM. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 Infection: An Overview. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):90-3. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06273-2>
12. American College of Rheumatology MIS-C and COVID-19 Related Hyperinflammation Task Force. Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. *Am Coll Rheumatol*. 2020;0(0):1-5.
13. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(3):393-8. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa069>
14. Sethuraman U, Kannikeswaran N, Ang J, Singer A, Miller J, Haddad R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with novel coronavirus SARS-CoV-2: Presentations to a pediatric emergency department in Michigan. *Am J Emerg Med*. 2021;39:164-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.10.035>
15. Zou H, Lu J, Liu J, Wong JH yuen, Cheng S, Li Q, et al. Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis. *Int J Infect Dis*. 2021;102:319-26. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.145>
16. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(11):e276-88. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4)
17. Loke YH, Berul CI, Harahsheh AS. Multisystem inflammatory syndrome in children: Is there a linkage to Kawasaki disease? *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(7):389-96. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.07.004>
18. Rowley AH. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Two Different Illnesses with Overlapping Clinical Features. *J Pediatr*. 2020;224(April 2020):129-32. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.057>
19. Yeo WS, Ng QX. Distinguishing between typical Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020;144(August 2020):110263. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110263>
20. Carlin RF, Fischer AM, Pitkowsky Z, Abel D, Sewell TB, Landau EG, et al. Discriminating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Requiring Treatment from Common Febrile Conditions in Outpatient Settings. *J Pediatr*. 2021;229:26-32.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.10.013>

21. Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, Bahar I, Arditi M. COVID-19–associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A novel disease that mimics toxic shock syndrome—the superantigen hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):57–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.008>
22. Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Uribe AF, Arteaga-Menchaca E, Lavariega-Saráchaga M, Salcedo-Lozada P, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;40(1):1–6. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002949>
23. White M, Tiesman B, Handforth J, Kenny J. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): The Evelina Experience. *Arch Dis Child.* 2020;105(11):1025–7. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319554>
24. Nijman RG, De Guchtenaere A, Koletzko B, Ross Russell R, Copley S, Titomanlio L, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Statement by the Pediatric Section of the European Society for Emergency Medicine and European Academy of Pediatrics. *Front Pediatr.* 2020;8(August):1–10. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00490>
25. Dove ML, Jaggi P, Kelleman M, Abuali M, Ang JY, Ballan W, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Survey of Protocols for Early Hospital Evaluation and Management. *J Pediatr.* 2021;229:33–40. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.10.026>