



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 790

CONCLUSIONES

Evidencia de muy baja calidad proveniente de series de casos no permite determinar la eficacia ni la seguridad del tratamiento con inmunoglobulinas, corticoides y agentes biológicos inmunomoduladores en pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19.

A pesar de la falta de evidencia directa, dada la similitud de esta enfermedad con otras entidades clínicas como presentaciones atípicas de la enfermedad de Kawasaki, algunas sociedades de pediatría en el mundo recomiendan en sus guías de práctica clínica el manejo interdisciplinario de esta entidad, así como considerar el tratamiento con gammaglobulina, corticoides e inmunomoduladores en pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. Ni la Organización Mundial de la Salud ni el Ministerio de Salud de Argentina emitieron recomendaciones sobre el tratamiento de esta patología. El centro europeo de prevención de enfermedades el menciona que el tratamiento con IGIV ha sido la principal opción terapéutica utilizada.

Debido a la urgencia en la realización de este documento relacionado con la pandemia por COVID-19, este documento difiere de los usualmente disponibles en su proceso, formato y tiempos de consulta pública.

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Perelli L, Augustovski F, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Alcaraz A, Bardach A, García Martí S. **Tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 790, Buenos Aires, Argentina. 18 de Agosto de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

1. Contexto clínico

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés *Coronavirus Disease 2019*) es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta el 11 de agosto, su circulación se ha reportado en más de 200 países reportándose más de 6.336.862 casos activos a la fecha y más de 13,209,798 de casos cerrados de los cuales el 5% de estos falleció (739.862 casos).²

El período de incubación de la infección por SARS-CoV-2 es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen persona a persona, siendo altamente transmisible.³ La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y distrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales.³ Según datos observacionales de China, del 87,9% de los casos que fueron hospitalizados por fiebre, el 15,7% desarrolló un cuadro de neumonía severa.⁴ El departamento de medicina interna del Hospital de Brigham de la escuela de medicina de Harvard ha postulado una clasificación clínico-terapéutica de la enfermedad que divide el curso de la misma en diferentes etapas y a su vez identifica dos subconjuntos patológicos superpuestos pero diferentes entre sí, desencadenados el primero de ellos por el virus y el segundo por la respuesta del huésped al virus.⁵ El compromiso pulmonar grave con la insuficiencia respiratoria aguda es la complicación más común del COVID-19 en los adultos, pero muchos tienen complicaciones en múltiples órganos, que coincide temporalmente con el desarrollo de la respuesta inmunológica al virus.⁶

Por otra parte, la mayoría de los niños y adolescentes con infección por SARS-CoV-2 tienen cuadros leves que no requiere intervención médica.⁷ A finales de abril, médicos del Reino Unido informaron de un grupo de ocho niños previamente sanos que presentaban shock, fiebre y signos de inflamación sistémica en asociación con COVID-19. A partir de allí se generó un alerta y se han reportado múltiples casos de pacientes pediátricos con fiebre y manifestaciones mucocutáneas similares a las de la enfermedad de Kawasaki, mientras que en otros pacientes se han visto características similares al síndrome de shock tóxico o al síndrome de activación de macrófagos.

La mayoría de los pacientes con el síndrome inflamatorio multisistémico (SIMP) presentan fiebre, compromiso cutáneo con rash, eritema palmar y exantema polimorfo, conjuntivitis no purulenta, edema en las extremidades e irritabilidad. Los síntomas gastrointestinales ocurren antes del comienzo del resto de los síntomas como dolor abdominal agudo asociado a vómitos y diarrea.⁸ Con la evolución aparecen signos de miocarditis, que a veces puede acompañarse de pericarditis y shock. Además, se han reportado algunos casos que presentan características de síndrome de activación macrofágica con ferritina elevada. Al igual que la enfermedad de Kawasaki, el SIMP es un síndrome con una serie de diferentes presentaciones clínicas y ausencia de hallazgos patognomónicos o pruebas de diagnóstico. Sin embargo, a diferencia de la enfermedad de Kawasaki, se ha sugerido en los primeros informes que el SIMP afecta predominantemente a los adolescentes y niños mayores de 5 años de edad y que se asocia más frecuentemente con complicaciones cardiovasculares.

El centro para el control de enfermedades de Estados Unidos estableció una definición de caso para el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19 si cumplen los siguientes tres criterios⁹:

1. Personas de menos de 21 años que presente fiebre durante más de 24 hs, pruebas de laboratorio de inflamación y pruebas de una enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización, con afectación de múltiples órganos (cardíacos, renales, respiratorios, hematológicos, gastrointestinales, dermatológicos o neurológicos).
2. Sin diagnósticos plausibles alternativos.
3. Positivo para una infección actual o reciente de SARS-CoV-2 por RT-PCR, serología o prueba de antígeno; o exposición a COVID-19 dentro de las 4 semanas anteriores al inicio de los síntomas.

Además, en este documento aclaran que, si bien algunos pacientes pueden cumplir total o parcialmente con los criterios de la enfermedad de Kawasaki, deben ser reportados si cumplen con los criterios de SIMP y que se debe considerar este diagnóstico en cualquier muerte pediátrica con evidencia de infección por SARS-CoV-2.⁹

2. Tecnología

Los glucocorticoides (GCS) son una familia de medicamentos antiinflamatorios e inmunomoduladores que se utilizan en el tratamiento de diversas patologías cuyo principal componente etiopatogénico es la inflamación. Dentro de los mecanismos de acción propuestos se encuentran: inhibición de citoquinas inflamatorias (IL-1 y IL-2), inhibición de la migración de leucocitaria, inhibición de la desgranulación de mastocitos, depleción linfocitaria (principalmente linfocitos T), incremento de citoquinas anti-inflamatorias (IL-10). Dentro de las alternativas para la administración sistémica se pueden mencionar a la hidrocortisona, dexametasona, betametasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona y deflazacort. Todos ellos difieren principalmente en el grado de actividad mineralocorticoides y vida media.

La Inmunoglobulina G humana normal (IVIG) es un derivado de plasma humano que se utiliza para el tratamiento de reposición en hipogammaglobulinemias, síndromes de inmunodeficiencia con producción de anticuerpos deteriorados, trombocitopenia inmune primaria, síndrome de Guillain barré y enfermedad de Kawasaki.¹⁰

Los agentes biológicos inmunomoduladores son una clase de fármacos utilizados para reducir la respuesta inmune del organismo, frecuentemente utilizados en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea o la enfermedad inflamatoria intestinal.¹¹ Dentro de esta familia de productos elaborados mediante ingeniería genética se encuentran anticuerpos monoclonales o proteínas recombinantes que interactúan con citoquinas, factores de crecimiento, proteínas de fusión o sus respectivos receptores. Ejemplos de estos fármacos son anakinra que es un antagonista del receptor de la interleuquina-1 (IL-1) y el infliximab, un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad de los tratamientos propuestos del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID 19 en pacientes pediátricos.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas y guías de práctica clínica (GPC) y recomendaciones de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en *medRxiv* en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19.
Intervención	Tratamiento con: Corticoides Gammaglobulina Inhibidores de citoquinas
Comparador	Cuidados usuales
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida, días de internación, días en unidad de cuidados intensivos, días de ventilación mecánica invasiva, requerimiento de oxigenación extracorpórea. Seguridad: incidencia de eventos adversos graves
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, series de casos, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica.

5. Resultados

No se encontró evidencia acerca de la efectividad comparativa (ya sea contra medidas de soporte/placebo o entre diversos tratamientos activos entre sí) del tratamiento con inmunoglobulinas, corticoides o agentes biológicos inmunomoduladores en pacientes pediátricos con síndrome de inflamación multisistémica asociado a COVID-19. Se incluyeron estudios observacionales y/o recomendaciones, acerca del tratamiento de esta patología en niños, niñas y adolescentes. Solo se encontró un ensayo clínico en curso para evaluar el tratamiento con células del estroma mesenquimal a los que previamente se les administrará corticoides (hidrocortisona) y difenhidramina en esta población.¹² Se describe a continuación información proveniente de cuatro series de casos y se incluyen cinco guías de práctica clínica donde mencionan las alternativas terapéuticas en el tratamiento del SIMP.

Eficacia y seguridad

Feldstein y cols publicaron el 2 de Julio de 2020 una serie de 186 casos de pacientes con SIMP en 26 estados de Estados Unidos. La edad media fue de 8,3 años, 115 pacientes (62%) eran varones, 135 (73%) habían estado previamente sanos, 131 (70%) fueron positivos para el SARS-CoV-2 por RT-PCR o prueba de anticuerpos y en el resto se comprobó asociación epidemiológica con pacientes con

COVID-19. Los pacientes presentaron compromiso gastrointestinal en 171 casos (92%), cardiovascular en 149 (80%), hematológico en 142 (76%), mucocutáneo en 137 (74%) y respiratorio en 131 (70%). La duración media de la hospitalización fue de 7 días (rango intercuartil, 4 a 10); 148 pacientes (80%) recibieron cuidados intensivos, 37 (20%) recibieron ventilación mecánica, 90 (48%) recibieron apoyo vasoactivo, y 4 (2%) murieron. Se documentaron aneurismas de arteria coronaria en 15 pacientes (8%), y se documentaron características similares a la enfermedad de Kawasaki en 74 pacientes (40%). La mayoría (171 [92%]) tenían elevaciones en al menos cuatro biomarcadores que indicaban inflamación. En relación al tratamiento, se aplicaron empíricamente terapias inmunomoduladoras en la mayoría de los casos, usando inmunoglobulina intravenosa en 144 (77%), glucocorticoides en 91 (49%), e inhibidores de interleucina-6 o 1 en 38 casos (20%).

Defort y cols publicaron el 23 de julio de 2020 una serie de casos de pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica asociado a COVID-19. Reportaron 95 casos confirmados por laboratorio y 4 pacientes con sospecha que cumplían criterios clínicos y epidemiológicos, pero sin confirmación de COVID-19 por laboratorio. De estos pacientes, 53 eran varones; 31 eran afroamericanos y 31 hispanos. Un total de 31 pacientes tenían de 0 a 5 años de edad, 42 tenían de 6 a 12 años de edad, y 26 tenían de 13 a 20 años de edad. Todos se presentaron con fiebre, el 97% tenía taquicardia, el 80% tenía síntomas gastrointestinales, el 60% tenía sarpullido, el 56% tenía conjuntivitis no purulenta y el 27% mucositis. Se encontraron niveles elevados de proteína C reactiva, dímero d y troponina en el 100%, 91% y 71% de los pacientes, respectivamente; el 62% requirió de vasopresores, el 53% tenía evidencia de miocarditis, el 80% fue admitido en una unidad de cuidados intensivos y 2 murieron. La duración media de la estancia en el hospital fue de 6 días. En total, 79 pacientes (80%) fueron ingresados cuidados intensivos y 10 recibieron ventilación mecánica. La mediana del tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en el hospital fue de 4 días (RIQ 3 - 6). Un total de 69 pacientes recibieron inmunoglobulina intravenosa (IGIV), 63 recibieron glucocorticoides sistémicos; 48 recibieron tanto glucocorticoides sistémicos como IGIV.

Pouletty y cols publicaron el 11 junio de 2020 una serie de casos sobre síndrome de inflamación multisistémica asociado a COVID-19 en París. Se incluyeron dieciséis pacientes con una mediana de edad de 10 años RIQ: 4-7 a 12.5. Se detectó el SARS-CoV-2 en 12 casos (69%), mientras que en otros tres casos se había documentado un contacto reciente con un individuo con PCR positiva (19%). La afectación cardíaca incluyó miocarditis en el 44% (n=7) de los casos. Los factores asociados al que requerimiento de cuidados intensivos (n=7) fueron la edad superior a 5 años y la ferritinemia >1400 µg/L. En cuanto al tratamiento, quince pacientes (93%) fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa (IVIg) y cuatro pacientes (25%) recibieron corticoides sistémicos como segunda línea de tratamiento y dos pacientes recibieron terapia con inhibidores de interleuquinas (12,5%). En esta serie de casos, todos los pacientes recibieron terapia antiagregante con aspirinas.

Riphagen y cols publicaron en mayo de 2020 la primera serie de casos en la que expusieron la probable asociación de casos de shock inflamatorio con características similares a un síndrome de Kawasaki atípico en niños en el contexto de la pandemia por COVID-19. Expusieron características de ocho pacientes con este síndrome, cuatro de ellos con antecedente de exposición a COVID-19 pero

solo dos con resultados positivos. De estos ocho pacientes, uno falleció. A todos se les realizó tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y cinco de ellos recibieron corticoterapia sistémica.

5.3 Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas

A continuación, se detalla el contenido de las guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países del mundo.

La Sociedad Argentina de Pediatría recomienda que si bien en la actualidad no se cuenta con guías estandarizadas de tratamiento para el síndrome inflamatorio multisistémico de los niños se reporta, como tratamiento propuesto para lograr un efecto antiinflamatorio, la administración de inmunoglobulina intravenosa en dosis única 2 gr./kg asociada a aspirina 3-5 mg./kg /día combinados con corticosteroide oral 2-10 mg/k/día. Mencionan también el uso de agentes biológicos como el infliximab (anti-TNF alfa) y la anakinra (anti-IL1) como potenciales alternativas terapéuticas.⁸ Cabe destacar que el Ministerio de Salud de Argentina brinda una definición de caso, pero no establece lineamientos terapéuticos.¹³

La guía interina de la Academia Estadounidense de Pediatría establece que los clínicos que sospechen la presencia de SIMP en un niño deben utilizar un enfoque multidisciplinario que incluya varias especialidades pediátricas, entre ellas, cardiología, infectología, inmunología, hematología, reumatología y cuidados intensivos, para guiar el tratamiento de cada paciente. En cuanto a las alternativas farmacológicas aclara que los pacientes con SIMP han sido tratados con IGIV, 1 a 2 gramos/kg; corticoides (entre 2 y 30 mg/kg/día de metilprednisolona, dependiendo de la gravedad de la enfermedad) y agentes biológicos (por ejemplo, anakinra, 2 a 10 mg/kg/día, por vía subcutánea o intravenosa, divididos cada 6 a 12 horas). Dada la necesidad de una intervención temprana y la necesidad de iniciar un tratamiento para múltiples posibles etiologías, muchos pacientes han recibido una terapia antibiótica simultánea. Además, recomienda la consulta de hematología para evaluar el riesgo de coagulación y el tratamiento/profilaxis (por ejemplo, una dosis baja de aspirina, como mínimo, para los pacientes con el síndrome similar a la enfermedad de Kawasaki o la enoxaparina en los pacientes con trombosis).¹⁴

El centro para el control y prevención de enfermedades de Estados Unidos no brinda recomendaciones con respecto al tratamiento del SIMP y aclara que no hay estudios que comparen la eficacia de las diversas opciones de tratamiento.¹⁵ Sin embargo, describe que los tratamientos que se han utilizado en diversas instituciones han consistido principalmente en cuidados de soporte y terapias dirigidas contra el proceso inflamatorio subyacente. Las medidas de apoyo han incluido resucitación con fluidos, inotrópicos, ventilación mecánica y de forma infrecuente, la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Las medidas antiinflamatorias han incluido el uso frecuente de inmunoglobulina intravenosa y corticoesteroides. El uso de otros medicamentos antiinflamatorios y el uso de tratamientos anticoagulantes han sido variables. La aspirina se ha utilizado comúnmente debido a la preocupación por la afectación de las coronarias, y se utilizan habitualmente antibióticos para tratar la posible sepsis mientras se esperan los cultivos bacterianos. Reporta, además, que se han notificado muy pocos casos de muerte en pacientes hospitalizados.

El centro europeo de prevención de enfermedades elaboró un documento de evaluación rápida sobre SIMP donde mencionan que el tratamiento con IGIV ha sido la principal opción terapéutica dado que la enfermedad de Kawasaki era parte del diagnóstico diferencial.¹⁶ Mencionan también que en el manejo de esta patología se han utilizado antibióticos, corticosteroides (metil-prednisolona), heparina y agentes antiinflamatorios (por ejemplo, tocilizumab). Comentan además que en algunos casos de pacientes con SIMP se requirió apoyo de cuidados intensivos con vasopresores y ventilación mecánica y, en raras ocasiones, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

El Colegio de Pediatría del Reino Unido elaboró una guía de práctica clínica sobre el SIMP donde no explicitan ninguna terapia farmacológica específica y en donde recomiendan que el uso de inmunomoduladores sea evaluado caso por caso con especialistas e idealmente, sean utilizados en el contexto de un ensayo clínico.¹⁷

La guía de la Sociedad Canadiense de Pediatría recomienda el inicio de terapia con corticoesteroides +/- IVIG en casos de SIMP con evidencia de miocarditis, shock, síndrome de activación macrofágica o tormenta de citoquinas.¹⁸

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva y a la Sociedad Argentina de Pediatría.

Informe de Respuesta Rápida

Tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19

Fecha de realización: 18 de Agosto del 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 14 de Agosto de 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(Coronavirus[Mesh] OR Spike protein, SARS-CoV-2 [Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19*[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR Coronavir*[tiab] OR Coronovir*[tiab] OR Virus Corona[tiab] OR Corono Virus[tiab] OR HCov*[tiab] OR CV19*[tiab] OR CV-19[tiab] OR N Cov[tiab]) AND (((("multisystem"[All Fields] OR "multisystemic"[All Fields]) OR "multisystems"[All Fields]) AND ("inflammatories"[All Fields] OR "inflammatory"[All Fields])) AND "syndrome"[MeSH Terms])

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

BIBLIOGRAFÍA

1. Reina J. Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter.* 2020;(April):37201. doi:10.37201/req/098.2020
2. Worldometer. Coronavirus Cases. Worldometer.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19).
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.* February 2020:2020.02.06.20020974. doi:10.1101/2020.02.06.20020974
5. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
6. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet (London, England).* 2020;395(10223):514-523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
7. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;179(7):1029-1046. doi:10.1007/s00431-020-03684-7
8. Dermatología comite de. Sociedad Argentina de Pediatría. doi:10.1016/j.ajem.2020.05.1171
9. CDC. Emergency Preparedness and Response Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019. doi:10.1016/S0140-6736(20)31094
10. ANMAT. Inmunoglobulina G humana normal. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2017/Dispo_1317-17.pdf. Accessed August 18, 2020.
11. Hicar MD. Antibodies and Immunity During Kawasaki Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:94. doi:10.3389/fcvm.2020.00094
12. Intermediate-size Expanded Access Program (EAP), Mesenchymal Stromal Cells (MSC) for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease (COVID-19) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456439?cond=Multisystem+Inflammatory+Syndrome&draw=2&rank=1>. Accessed August 11, 2020.
13. Definición de caso | Argentina.gob.ar. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>. Accessed August 18, 2020.
14. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance . <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-interim-guidance/>. Accessed August 11, 2020.
15. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) | CDC. <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>. Accessed August 18, 2020.
16. Ecdc. *European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome and SARS-CoV-2 Infection in Children Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome and SARS-CoV-2 Infection in Children.*; 2020.
17. *Guidance: Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with COVID-19.*
18. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 | Canadian Paediatric Society. <https://www.cps.ca/en/documents/position/pims>. Accessed August 11, 2020.