

REPORTE DE CASOS

Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños asociado a infección por SARS-CoV-2 (MIS-C): serie de casos, revisión de tema

Multisystem Inflammatory Syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection (MIS-C): case series, and review

Ortega-López María Claudia,¹ Gutiérrez-Ariza Jenny Paola,² Molina-Sabogal Francis Pamela³.

1. Médica Pediatra, Inmunóloga Alergóloga Clínica. Hospital Infantil Universitario de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud Bogotá D.C, Colombia
2. Residente de Pediatría. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá D.C, Colombia
3. Residente de Medicina Familiar. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - Hospital Infantil Universitario de San José, Bogotá D.C, Colombia

Resumen

El Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C) es una nueva patología asociada a la infección por SARS-CoV-2 que ha logrado gran importancia clínica por su curso, morbilidad, complicaciones y mortalidad en la población pediátrica.

El presente estudio realizó el análisis de las historias clínicas y evolución de 5 niños con diagnóstico de MIS-C que previamente tuvieron contacto con pacientes con COVID-19 y en quienes se confirmó la enfermedad con prueba de proteína C reactiva (PCR) para SARS-CoV-2 en un hospital universitario de Bogotá D.C. Colombia.

Los pacientes fueron hospitalizados durante el primer semestre de 2021. Toda la información se diligenció en plantillas estandarizadas con datos demográficos, clínicos, de laboratorio, reportes de ecocardiograma y seguimiento de cada hospitalización en el piso o en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Los resultados ecocardiográficos iniciales se analizaron por el grupo de cardiología pediátrica. Luego del alta, se citaron para control clínico y seguimiento ecocardiográfico por la consulta externa.

Recibido:
Enero 21, 2022

Aceptado:
Julio 26, 2023

Correspondencia:
mcol19@yahoo.com

DOI: 10.56050/01205498.2279

En la actualidad, todos los pacientes están vivos y continúan en vigilancia por el grupo de pediatría.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus; Pediatría; Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico; MIS-C asociado con Covid-19

Abstract

The Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) is a new pathology associated with SARS-CoV2 infection that has achieved great clinical importance due to its course, morbidity, complications, and mortality in the pediatric population.

The present study carried out the analysis of the medical records and evolution of 5 children diagnosed with MIS-C who previously had contact with patients with COVID-19 and in whom the disease was consolidated with a C-reactive protein (PCR) test for SARS-CoV2 in a University Hospital in Bogotá D.C. Colombia.

The patients were hospitalized during the first half of 2021. The information was filled out, in standardized templates with demographic, clinical, laboratory data, and echocardiogram reports. Each hospitalization or in the pediatric intensive care unit (PICU) was followed up. The pediatric cardiology group analyzed the initial echocardiographic results. After discharge, they were called to the Hospital for clinical control and echocardiographic follow-up by the outpatient clinic.

Currently, all patients are alive and are under surveillance by the pediatric group.

Keywords: Coronavirus Infeccio; /Pediatrics/MIS-C associated with Covid-19; Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Síndrome Inflamatorio Multisistémico (MIS-C) en niños y adolescentes con enfermedad por SARS-CoV-2 se manifiesta como cuadro clínico consistente en fiebre alta de 3 días de evolución o más, en la población pediátrica de 0 a 19 años y síntomas como erupción cutánea, conjuntivitis, hipotensión, características de disfunción miocárdica, coagulopatía y problemas gastrointestinales agudos entre otros, con marcadores inflamatorios elevados y prueba para SARS-CoV-2

positiva o contacto previo con un enfermo con COVID-19 (1).

En el informe conjunto entre la Academia Americana de Pediatría y la Asociación de Hospitales de Niños, se confirmó que para julio de 2021 en los Estados Unidos habían aproximadamente 4 millones de casos pediátricos confirmados con COVID-19 mediante una prueba molecular, basados en el diagnóstico clínico; lo que representó el 10,9% de todos los casos de la enfermedad. El 7,2% de estos

niños requirió manejo hospitalario por manifestaciones clínicas y complicaciones caracterizadas por un estado de hiperinflamación grave, semejante a la Enfermedad de Kawasaki (EK), el Síndrome de Choque Tóxico (TSS) y/o el Síndrome de Activación de Macrófagos (MAS) (2).

Los primeros casos de Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociados con COVID-19 en niños y adolescentes fueron reportados en abril de 2020, en el sur este de Inglaterra, posterior en Francia, Suiza y Nueva York. La mayoría de los niños estaban previamente sanos y el promedio de edad fue de 10 años. Al inicio no era claro el riesgo de desarrollar MIS-C por la etnia. Sin embargo, después se reportaron casos en niños afroamericanos y latinos.

Para enero de 2021 había 2.737 casos con MIS-C en 17 países de la región de las Américas, en su mayoría niños entre 0 y 9 años, encabezando estadísticas datos de Estados Unidos, Brasil y Chile con 1.659, 631 y 151 casos respectivamente (3).

En Colombia, para el 21 de enero de 2021 el Instituto Nacional de Salud (INS) indicó que existían en el territorio 3 casos confirmados de Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños secundario a COVID-19, cifra que aumentó de manera progresiva con el paso del tiempo.

Los casos clínicos que se presentan en el artículo fueron diagnosticados entre la semana epidemiológica 23 a la 26 del año 2021, momento en el que se presentaba uno de los picos más altos de contagio en Colombia, con cerca de 14.550 casos en 24 horas y con mayores porcentajes en el departamento de Cundinamarca y en Bogotá D.C.

Para este periodo, se empezaron a dilucidar los criterios diagnósticos del Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a COVID-19 en niños a nivel nacional (1).

Marco conceptual

Definiciones

Se plantean las siguientes definiciones y caracterís-

ticas clínicas relevantes de enfermedades inflamatorias infantiles asociadas a SARS-CoV-2.

“MIS-C TAC” asociado temporalmente con SARS-CoV-2. Fiebre persistente, inflamación expresada por neutrofilia, PCR elevada y linfopenia. Disfunción de uno o varios órganos; choque, trastorno cardíaco, respiratorio, renal, gastrointestinal o neurológico con características adicionales en las que se pueden incluir niños que cumplan con los criterios totales o parciales de EK. Dentro de esa definición se excluye cualquier otra causa microbiana, incluida la sepsis bacteriana, los síndromes de choque estafilocócico o estreptocócico o infecciones asociadas con miocarditis por enterovirus. La prueba de PCR del SARS-CoV-2 puede ser positiva o negativa (4).

Enfermedad de Kawasaki (EK) típica, asociada temporalmente con SARS-CoV-2. Criterios clásicos para la EK acompañados de evidencia de infección o exposición al SARS-CoV-2. La PCR del SARS-CoV-2 puede ser positiva o negativa, al igual que los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (5).

Síndrome inflamatorio febril, asociado temporalmente con SARS-CoV-2. Niños febriles con marcadores sanguíneos inflamatorios; PCR elevada, neutrofilia, linfopenia, dímero D elevado, ferritina, en los que no se pueden identificar otras causas infecciosas o inflamatorias. El SARS-CoV-2 puede ser positivo o negativo por PCR y/o por anticuerpos (2).

Patogénesis

El mecanismo fisiopatológico de la enfermedad aún no es claro. Estudios han indicado que existe un fenómeno pos-infeccioso relacionado con el aumento de anticuerpos IgG que median la respuesta inflamatoria. Se ha detectado que el virus se replica más fácilmente en el tracto gastrointestinal de los niños, razón por la que puede presentarse con sín-

tomas gastrointestinales más que con síntomas respiratorios. La patogénesis del MIS-C secundario a COVID-19 tiene características superpuestas con la Enfermedad de Kawasaki, lo que sugiere vasculitis y posible etiología autoinmune. Aunque tanto la EK como el MIS-C pueden tener afectación cardíaca, los mecanismos de afectación pueden diferir entre los dos síndromes (6,7). La disfunción miocárdica es una manifestación extrapulmonar importante del COVID-19 que se ha asociado con un aumento de la mortalidad en adultos. Los aneurismas de las arterias coronarias son una característica común de la EK, situación clínica que afecta aproximadamente a una cuarta parte de los pacientes dentro de los 21 días posteriores al inicio de la infección por SARS-CoV-2 (8, 9).

Presentación Clínica

Los signos y síntomas más comunes en niños y adolescentes son fiebre y tos, seguidos de dolor de cabeza, de garganta, mialgias, dificultad para respirar, náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea (9). Otras características clínicas renales, cutáneas, olfativas, gustativas, neurológicas y oculares se informan con poca frecuencia en las poblaciones pediátricas con COVID-19. La leucopenia, linfopenia y el aumento de marcadores inflamatorios son anomalías de laboratorio notificadas con más frecuencia en estos pacientes (10, 11).

La mayor prevalencia de MIS-C sugiere una respuesta hiperinmune retardada a la infección por SARS-CoV-2. Se desconoce la incidencia exacta del MIS-C después de una infección asintomática o levemente sintomática por SARS-CoV-2. El virus afecta a múltiples órganos simultáneamente y conduce a una alta tasa de morbilidad y mortalidad en todos los grupos etáreos. El sistema cardiovascular es uno de los principales sistemas afectados. Varios mecanismos, incluida la lesión miocárdica directa, contribuyen a las manifestaciones cardíacas de los pacientes con COVID-19 (12). El virus SARS-CoV-2 se asocia con una prevalencia de lesión aguda renal (AKI) superior a la basal en niños

críticamente enfermos. La prevalencia y gravedad de la AKI en el contexto de una infección viral son similares a las de los niños con sepsis. Algunos de los casos notificados comparten características con síndromes inflamatorios bien conocidos como la EK, el síndrome de activación de macrófagos/linfocitosis hemofagocítica y el síndrome de choque tóxico.

La relación temporal de MIS-C y COVID-19 sugiere una desregulación inmunitaria pos-infecciosa. Los pacientes con MIS-C, especialmente aquellos con disfunción cardíaca y/o shock, deben ser tratados preferiblemente en cuidados intensivos pediátricos (13, 14). Este síndrome es una complicación poco frecuente de COVID-19. Sin embargo, puede llegar a un desenlace fatal, razón suficiente para sospecharlo tempranamente, hacer el reconocimiento clínico pertinente, vigilancia y detección de los casos probables.

Metodología

En Colombia, según el Boletín Epidemiológico Semanal publicado por el Instituto Nacional de Salud, INS, el 3 de julio de 2021, se habían reportado 2.638.304 casos confirmados acumulados por SARS-CoV-2 y 60.222 muertes, los casos activos fueron procedentes de Bogotá en el 41%.

Para este momento epidemiológico, describimos cinco casos con diagnóstico clínico y de laboratorio de niños con MIS-C en un hospital infantil universitario de Bogotá D.C. Colombia. Durante el curso de la enfermedad se requirió hospitalización en piso o en UCIP e intervención médica multidisciplinaria. Se revisaron las historias clínicas de ingreso y evolución, los conceptos de especialistas y del grupo de cardiología que realizó el control ecocardiográfico de cada paciente. El seguimiento ambulatorio se hizo por pediatría, cardiología y reumatología pediátrica durante un año después del egreso, con evolución de síntomas y controles ecocardiográficos.

Los indicadores de mortalidad por COVID-19 distribuidos por edad, durante la semana epidemio-

lógica 23 a 26 -momento en que se hospitalizan nuestros los pacientes-, se definieron por grupos de edad. en el grupo de 0 a 4 años no se reportaron fallecidos, 3 niños fallecieron en el grupo de 5 a 11 años con 15.687 casos, y 16 muertes en el grupo de 12 a 19 años con 39.942 casos reportados que correspondió al 0,1% del total de muertes del período nacional. Las variantes circulantes reportadas en el mundo y en el territorio colombiano fueron *Alfa*, *Beta*, *Gamma* y *Delta* en el corte epidemiológico de la semana 26 (15).

Resultados

Se revisaron las historias clínicas de cinco pacientes pediátricos hospitalizados en piso y en la UCIP. Cuatro eran lactantes y un paciente adolescente temprano; la mayoría provenía de Bogotá D.C. (3/5). Todos habían tenido contacto con pacientes COVID-19 positivo y cursaron con cuadro de fiebre alta persistente y síntomas respiratorios altos;

tres pacientes con síntomas gastrointestinales, diarrea y dolor abdominal.

En los paraclínicos, todos los pacientes tenían antígeno SARS-CoV-2 positivo o anticuerpos IgG SARS-CoV-2 positivo, asociados a valores de dinero D muy elevados. Todos tuvieron ecocardiograma inicial, dos presentaron dilatación aneurismática de las coronarias, dos presentaron hipertensión pulmonar y dos tuvieron derrame pericárdico. A los pacientes hospitalizados en la UCIP se les administró Inmunoglobulina Humana Intravenosa a dosis única inmunomoduladora.

Cuando se realizaron los controles ambulatorios después del egreso, dos de los pacientes tuvieron valoración por cardiología pediátrica y ecocardiograma transtorácico con disminución importante del tamaño de los aneurismas coronarios y desaparición del derrame pericárdico. Los pacientes continuaron en controles por pediatría.

Paciente	1	2	3	4	5
Datos Demográficos	8 meses <ul style="list-style-type: none"> Bogotá Femenino 	11 años <ul style="list-style-type: none"> Bogotá Masculino 	10 meses <ul style="list-style-type: none"> Bogotá Femenino 	2 años <ul style="list-style-type: none"> Cundinamarca Masculino 	8 meses <ul style="list-style-type: none"> Meta Masculino
Características Clínica	<ul style="list-style-type: none"> Fiebre disfonía e hiporexia desaturación Síndrome nefrótico, anemia trombocitopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Fiebre cefalea, tos, adinamia desaturación Dolor a la palpación abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> Fiebre dificultad respiratoria, hiporexia, edema en cara y manos Rash puntiforme generalizado no pruriginoso 	<ul style="list-style-type: none"> Fiebre diarrea, dolor abdominal, hiporexia habones en piel 	<ul style="list-style-type: none"> Fiebre diarrea deshidratación grado II
Paraclínicos	<ul style="list-style-type: none"> Acs IgM COVID19 Negativo Acs IgG Positivo Dímero D 1114 Ferritina 303,8 Linfocitos: 1630 	<ul style="list-style-type: none"> Antígeno COVID19 Positivo Dímero D 678.0 Ferritina 171.5 Linfocitos: 870 	<ul style="list-style-type: none"> Antígeno COVID19 Positivo Dímero D 6635 Fibrinógeno 175 Linfocitos: 2400 	<ul style="list-style-type: none"> Acs IgM COVID19 Negativo Acs IgG Positivo Dímero D 1322 Ferritina 89 Linfocitos: 6290 	<ul style="list-style-type: none"> Acs IgM COVID19 Negativo Acs IgG Positivo Dímero D: 1110 Ferritina 239.1 Linfocitos: 4300

Paciente	1	2	3	4	5
Ecocardiograma Transtorácico inicial	<ul style="list-style-type: none"> • Derrame pericárdico sin restricción llenado ventricular (pericarditis) • Buena función sistólica biventricular • Discreta dilatación arteria coronaria derecha, tronco coronaria izquierda, arteria circunfleja 	<ul style="list-style-type: none"> • Leve hipertensión pulmonar PSAP 35 mmHg • Dilatación ligera cavidades derechas • Buena función sistólica biventricular 	<ul style="list-style-type: none"> • Derrame pericárdico • (pericarditis) distancia pericárdica 2 mm Buena función sistólica biventricular 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia mitral leve • Hipertensión pulmonar leve Buena función sistólica biventricular 	<ul style="list-style-type: none"> • Compromiso coronario ectasia y dilatación aneurismática de coronarias coronaria derecha diámetro mayor cercano a 10 mm y z score (mayor a +10))
Inmuno Globulina IGIV	Si	No	No	Si	Si
Dosis IGIV	17 gr Dosis única	--	--	17 gr Dosis única	14 gr Dosis única
Estancia en UCIP	Si	No	No	Si	Si

Tabla 1. resumen de características clínicas y ayudas diagnósticas.

Posteriormente, cardiología ordena alta por evolución clínica y ecocardiográfica satisfactoria con mejoría estructural. Uno de los pacientes no regresó a control por especialista ni a control ecocardiográfico. Ningún paciente presentó fiebre, síntomas respiratorios, hospitalizaciones o infecciones en el último año.

Discusión

Esta serie de casos describe la historia de 5 pacientes pediátricos gravemente enfermos, con el fin de

evaluar las características clínicas, reportes de laboratorio, signos ecocardiográficos e intervenciones en el contexto de infección por SARS-CoV-2 durante la pandemia declarada por la OMS desde marzo de 2020 (1).

Los casos clínicos fueron diagnosticados como Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a Infección por SARS-CoV-2 en un periodo de pandemia con pico epidemiológico significativo para Colombia y momento en el que se identificó la entidad a nivel mundial por primera vez en la población pediátrica (3). Como indicador epidemio-

lógico relevante se confirmó que todos los niños de esta serie de casos presentaron los síntomas clínicos semanas después de haber estado en contacto estrecho con un caso índice de COVID-19. Todos tenían resultados de anticuerpos positivos IgG para COVID-19 o antígeno SARS-CoV-2 positivo, elevación de dímero D, fibrinógeno, PCR, Ferritina y VSG. En los hallazgos ecocardiográficos se encontró que un paciente tuvo compromiso importante con dilatación aneurismática de las coronarias y dos presentaron derrame pericárdico con discreta dilatación coronaria, hallazgos descritos en otras publicaciones.

Los pacientes que cursan con Síndrome Inflamatorio Multisistémico tienen alta probabilidad de ingresar a la UCIP por cuadros asociados con linfopenia, disfunción multiorgánica, choque, trastorno cardíaco, respiratorio, renal y gastrointestinal, como se documentó en 3 de los casos presentados, quienes a su vez fueron intervenidos con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) a dosis de inmunomodulación, presentando mejoría de los síntomas y estancias más cortas (4).

El Síndrome Multisistémico Inflamatorio por COVID-19 responde bien a los protocolos de terapia intensiva implementados a partir de dosis altas de IGIV y de corticosteroides sistémicos y de medicamentos con propiedades sobre la inhibición de la interleucina 1(IL-1) y anticoagulación con aspirina. Se han publicado múltiples algoritmos de enfoque de tratamiento; a la fecha, la mayoría de los pacientes descritos en otras series son dados de alta sin complicaciones mayores con esteroides orales y aspirina, logrando suspenderlos en pocas semanas, una vez la función cardíaca fuera normalizada (16).

Las vacunas contra COVID-19 son fundamentales en la población pediátrica, han mostrado seguridad, eficacia y adecuada tolerabilidad. Se recomienda la vacunación en todos los niños desde los 6 meses de vida y adolescentes para protegerlos contra una posible infección y contribuir de manera simultánea al logro de la inmunidad colectiva (17, 18, 20).

Nuestros pacientes continúan en vigilancia clínica periódica por el grupo transdisciplinario de pedia-

tría, su evolución clínica ha sido favorable y se ha documentado resolución de los cambios estructurales arteriales por hallazgos ecocardiográficos con respecto a las imágenes iniciales. No han desarrollado complicaciones cardíacas, renales o neurológicas después de un año de control ambulatorio.

Conclusiones

La infección por SARS-CoV-2 en la segunda década del siglo XXI ha sido un reto para la ciencia desde la perspectiva médica clínica, epidemiológica y de salud pública; un desafío para las instituciones y sus gobernantes, para cada ser humano vulnerable, indefenso, desproveído de la suficiencia absoluta inmunológica como para pasar inadvertida su presencia y capacidad de daño. Nuestros niños en el planeta no fueron la excepción.

Con esta serie de casos hacemos un llamado a pediatras, médicos de familia, médicos generales, educadores, padres de familia para que se haga *énfasis en un indicador epidemiológico significativo* que puede cambiar el curso y gravedad de la enfermedad:

“En todo niño que presente fiebre alta persistente, y semanas antes hubiese estado en contacto estrecho con un caso índice de COVID-19, debería sospecharse Síndrome Inflamatorio Febril asociado temporalmente con SARS-CoV-2 o Enfermedad de Kawasaki asociada temporalmente con SARS-CoV-2 y según evolución, MIS-C asociado temporalmente con SARS-CoV-2.

Consideraciones éticas

De acuerdo con lo establecido en la resolución 8430 de 1993 (19) el presente estudio se considera una investigación sin riesgo, se trata de la recopilación de información de historias clínicas guardando confidencialidad absoluta de los datos de identificación de los pacientes. La información ha sido verídica, no se ha inducido hacia alguna propuesta de manejo o seguimiento en especial y es manejada de tal forma

que se reconozcan los derechos de autor usando la bibliografía exacta de cada artículo en el momento de la redacción del documento final.

Limitación

Las principal limitación de esta serie de casos es el número de pacientes estudiados en un estudio descriptivo retrospectivo que no permite realizar asociaciones estadísticas por la ausencia de un grupo comparativo.

Conflicto de Interés

Las autoras no tienen ningún conflicto de interés para declarar.

Financiación

No hubo ninguna fuente de apoyo financiero.

Referencias

1. Organización mundial de la salud OMS. Síndrome multisistémico inflamatorio en niños y adolescentes con COVID-19. 2020. p. 3.
2. Esposito S, Principi N. Multisystem inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2. *Pediatric Drugs*. 2021;23(2):119-29.
3. Instituto Nacional de Salud. Coronavirus COVID-19 en Colombia Colombia: Instituto Nacional de Salud Colombia; 2021 [cited 2022. Available from: <https://www.ins.gov.co/Paginas/Inicio.aspx>.
4. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *European journal of pediatrics*. 2021;180(7):2019-34.
5. Martelli Júnior H, Machado RA, Martelli DRB, Barbosa MC, Bonan PRF, Coletta RD. Potential link between SARS-CoV-2 and Kawasaki disease: importance of dentists for the diagnosis. *Brazilian oral research*. 2021;35.
6. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(8):453-4.
7. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem

inflammatory syndrome in children with COVID-19. Cell. 2020;183(4):968-81.

8. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):334-46.
9. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta paediatrica*. 2020;109(6):1088-95.
10. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(18):2000600.
11. Giustino G, Pinney SP, Lala A, Reddy VY, Johnston-Cox HA, Mechanick JI, et al. Coronavirus and cardiovascular disease, myocardial injury, and arrhythmia: JACC focus seminar. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(17):2011-23.
12. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children*. 2020;7(7):69.
13. Basu RK, Bjornstad EC, Gist KM, Starr M, Khandhar P, Chanchlani R, et al. Acute kidney injury in critically ill children and young adults with suspected SARS-CoV2 infection. *Pediatric research*. 2021:1-10.
14. Dasgupta K, De P, Finch SE. The Present State of Understanding of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 Infection-A Comprehensive Review of the Current Literature. *SD Med*. 2020:510-9.
15. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal. Semana Epidemiológica 23 a 26 2021. In: Dirección, Pública dVýAdReS, editors. Colombia2021.
16. Bukulmez H. Current Understanding of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Following COVID-19 and Its Distinction from Kawasaki Disease. *Current Rheumatology Reports*. 2021;23(8):1-11.17.
17. Thomson H. Covid-19 vaccines for kids. Elsevier; 2021.
18. Center for disease control and prevention. COVID-19 vaccines for children and teens. 2021.
19. Colombia. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993, Octubre 4, por la cual se establecen las normas científico técnicas y administrativas para la investigación en salud. Ministerio de salud; 1993.
20. Invima 24 Ene, 2023.