

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños atendidos en un centro hospitalario de Yucatán

Miguel A. Gamboa y Gamboa,^{1*}  Cecilia C. Polanco-Cab¹ y Fortino Solórzano-Santos² 

¹Departamento de Pediatría, Clínica de Mérida, Mérida, Yucatán; ²Unidad de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, Ciudad de México. México

Resumen

Antecedentes: El síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) no ha sido descrito en el sureste de México. **Objetivo:** Reportar los aspectos clínicos y epidemiológicos del MIS-C en un hospital privado en Mérida, Yucatán. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, de una serie de casos consecutivos en menores de 18 años, atendidos de enero de 2021 a marzo de 2024. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de MIS-C. A los pacientes se les realizó prueba de PCR, prueba serológica o se conoció su exposición a un familiar con COVID-19. Se realizó análisis con estadística descriptiva; prueba de χ^2 . **Resultados:** Se incluyeron 70 pacientes: 59 (84%) fueron hospitalizados y 11 (16%) seguidos en la consulta externa; todos con diagnóstico de MIS-C, mediana de edad 48 meses (4-192), 44 (74.58%) fueron < 5 años ($p < 0.001$) y predominio del sexo masculino con 36 (61%). En los casos hospitalizados, 40 (67.79%) tuvieron fenotipo de MIS-C y 19 (32.2%) de enfermedad de Kawasaki y MIS-C. El MIS-C predominó en ≤ 60 meses. Predominaron los síntomas gastrointestinales en el 68.5% y cardiovascular en el 68.5%. Hubo 6 casos con aneurismas coronarios (8.5%). **Conclusiones:** Los casos fueron más frecuentes en < 5 años, predominando síntomas gastrointestinales y cardiovasculares. La presencia de aneurismas coronarios fue baja.

PALABRAS CLAVE: Síndrome inflamatorio multisistémico en niños. SARS-CoV-2. Aneurismas coronarios. Enfermedad de Kawasaki.

Multisystem inflammatory syndrome in children treated at a hospital in Yucatan

Abstract

Background: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) has not been described in southeastern Mexico. **Objective:** To report the clinical and epidemiological aspects of MIS-C in a private hospital in Mérida, Yucatán. **Material and methods:** Retrospective, descriptive, consecutive case series study in children under 18 years of age, treated from January 2021 to March 2024. Patients diagnosed with MIS-C were selected. Patients underwent PCR testing, serological testing, or had known exposure to a family member with COVID-19. Descriptive statistics were analyzed with the χ^2 test. **Results:** Seventy patients were included: 59 (84%) were hospitalized and 11 (16%) were followed up in the outpatient clinic, all with a diagnosis of MIS-C, median age 48 months (4-192), 44 (74.58%) were < 5 years old ($p < 0.001$) and predominance of males with 36 (61%). Of the hospitalized cases, 40 (67.79%) had the MIS-C phenotype and 19 (32.2%) had Kawasaki disease and MIS-C. MIS-C predominated in those aged ≤ 60 months. Gastrointestinal symptoms predominated in 68.5% of cases, and cardiovascular symptoms in 68.5%. There were 6 cases with coronary aneurysms (8.5%). **Conclusions:** Cases were most frequent in those aged < 5 years, with gastrointestinal and cardiovascular symptoms predominating. The presence of coronary aneurysms was low.

KEYWORDS: Multisystem inflammatory syndrome in children. SARS-CoV-2. Coronary aneurysms. Kawasaki disease.

*Correspondencia:

Miguel A. Gamboa y Gamboa
E-mail: magamboa@yahoo.com

Fecha de recepción: 13-01-2025

Fecha de aceptación: 19-03-2025

DOI: 10.24875/GMM.25000010

Gac Med Mex. 2025;161:311-317

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2025 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C, *multisystem inflammatory syndrome in children*) asociado en temporalidad con la infección por SARS-CoV-2 fue descrito por primera vez en 2020 como una respuesta patológica multisistémica mediada por el sistema inmunitario en respuesta a la infección. Las manifestaciones clínicas suelen aparecer entre 2 y 6 semanas después de la infección viral inicial, principalmente con fiebre, choque, inflamación sistémica grave y afectación de al menos dos sistemas orgánicos (corazón, pulmones o tubo digestivo), así como trastornos de la coagulación. Con mayor frecuencia se afectan las mucosas y el tracto gastrointestinal.

El MIS-C es poco frecuente (1-4%), pero es una afección grave, con una letalidad aproximada del 1.9%.¹⁻³ El Council of State and Territorial Epidemiologists y los Centers for Disease Control and Prevention de los Estados Unidos de América desarrollaron una nueva definición de los pacientes con MIS-C en 2022, la cual se recomienda actualmente para la vigilancia epidemiológica. En ella se incluyen cuatro cambios importantes, que son: 1) no se requiere una duración de la fiebre subjetiva o medida; 2) requisito de proteína C reactiva ≥ 3.0 mg/dl para indicar inflamación sistémica; 3) ajustes a los criterios de afectación del sistema orgánico para incluir la adición de *shock* como una categoría separada y la eliminación de criterios respiratorios, neurológicos y renales; y 4) nuevos requisitos sobre el momento de la prueba de laboratorio positiva para SARS-CoV-2 en relación con la MIS-C. Se recomienda que, en caso de que se transforme en una enfermedad de notificación obligatoria, los casos se reporten como criterios confirmados, probables o sospechosos de la definición.⁴

La complejidad en el abordaje clínico estriba en que puede parecerse a la enfermedad de Kawasaki y otros trastornos inflamatorios multisistémicos.⁵ Los estudios actuales no han permitido establecer de manera clara los procesos fisiopatológicos ni la causa subyacente que conducen al MIS-C. Se han sugerido diversos factores, incluyendo genéticos y ambientales, así como la intervención de algunas proteínas específicas.⁶ En la inmunopatología del MIS-C se considera una hiperinflamación caracterizada por una tormenta de citocinas y la activación del sistema inmunitario tanto innato como adaptativo, lo que finalmente conduce a una insuficiencia

multiorgánica. Se requieren más estudios para conocer los efectos a largo plazo del MIS-C y el impacto de la infección por SARS-CoV-2 en el sistema inmunitario de los niños, ya que hasta ahora no se sabe por qué algunos niños con COVID-19 se recuperan y alrededor del 0.06-0.4 % progresan a MIS-C.^{7,8}

En nuestro país se tienen reportes de MIS-C,⁹⁻¹³ la mayoría correspondientes a hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. En este estudio se presenta la información clínica y epidemiológica de casos de niños atendidos en un hospital privado del Estado de Yucatán, que agrega información sobre la presentación de este padecimiento en un área geográfica diferente, para sumarse a la información nacional.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, de casos consecutivos atendidos en un hospital privado de Mérida, Yucatán. El hospital cuenta con 100 camas censables para adultos y niños, donde se atienden los tres niveles de atención. Se incluyeron los pacientes hospitalizados de enero de 2021 a marzo de 2024. Se seleccionaron los menores de 18 años que cumplieron criterios para diagnóstico de MIS-C; para el análisis se separaron aquellos incluidos como MIS-C pero que tenían criterios fenotípicos de enfermedad de Kawasaki. Se realizó una revisión de los expedientes y en una base de datos se incluyeron los principales datos generales y demográficos, las características clínicas y de laboratorio, el desenlace y el tratamiento. Se utilizó la definición de 2022 para catalogar los casos de MIS-C.⁴ Para el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki se utilizaron los signos clínicos que han sido aceptados internacionalmente y los datos incluidos en la clasificación de 2022 para MIS-C.¹⁴ A todos los pacientes se les realizaron prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polimerase chain reaction*) o pruebas serológicas (IgG e IgM para SARS-CoV-2), y se buscó intencionadamente la exposición a COVID-19 con un familiar cercano en las 3 semanas previas. Se consideraron en el análisis los estudios de laboratorio realizados durante las primeras 72 h de ingreso. Como parte del protocolo de estudio, a la mayoría de los pacientes hospitalizados se les realizó un ecocardiograma. Un grupo de pacientes que reunieron criterios para MIS-C no contaban con recursos económicos para ser ingresados al hospital, y por sus condiciones estables se les ofreció vigilancia como externos con visitas cada 24 h y con cita abierta en caso de presentar datos de gravedad; de estos pacientes, solo a dos

se les realizó ecocardiograma. Se definieron como síntomas gastrointestinales el dolor abdominal, el vómito, la diarrea, las náuseas, la hepatomegalia y la intolerancia a la vía oral. Como síntomas cardiovasculares se consideraron la pericarditis, el derrame pericárdico, la miocarditis, la dilatación de arterias coronarias y la alteración de la troponina o del fragmento N terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP).

Se realizó análisis con estadística descriptiva. Las variables categóricas se informaron como frecuencias y las variables continuas como medianas y rangos intercuartílicos. Se emplearon la prueba χ^2 o exacta de Fisher para las variables categóricas y la prueba t de Student para las variables continuas. Los valores $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

En el análisis se incluyeron 70 pacientes, de los cuales 59 (84%) fueron hospitalizados y 11 (16%) se mantuvieron en evaluación estrecha como externos, con seguimiento diario en la consulta externa (tres en 2021, seis en 2022 y dos en 2023). Tuvieron una mediana de edad de 48 meses (rango: 4-192), 52 (74.58%) eran menores de 5 años ($p < 0.001$), predominó el sexo masculino con 42 (60%), el 45.5% tenían un peso adecuado y el 17% presentaban sobrepeso u obesidad (Tabla 1). Un paciente tenía como comorbilidad agregada microcefalia y retraso psicomotor. Ningún paciente estaba vacunado. De los 70 pacientes, 48 (68.5%) (40 hospitalizados y 8 no hospitalizados) cumplieron criterios de MIS-C, predominando el MIS-C en los menores de 60 meses ($p < 0.001$); 19 (27.1%) de los hospitalizados y 3 (4.2%) de los no hospitalizados tuvieron fenotipo de enfermedad de Kawasaki; en 65 (92.8%) se obtuvieron pruebas serológicas positivas, en 22 (31%) PCR positiva y en 28 (40%) hubo contacto con un familiar positivo a COVID-19 en las 3 semanas previas a que acudieran al hospital. Se consideraron 65 casos confirmados y 5 probables.⁴

Por distribución anual, el 75.7% (53) de los casos se presentaron en 2022, 11 (15.7%) en 2021, 5 (7.1%) en 2023 y uno en 2024. Por temporalidad, la mayoría de los casos se presentaron entre abril y septiembre formando parte de la cuarta y la quinta olas de COVID-19 en el país (Fig. 1).¹⁵

De los 59 pacientes hospitalizados, 55 (93.2%) tenían fiebre de más de 3 días de evolución que persistía al ingreso (promedio: 5 días) y 4 (7%) tuvieron fiebre de más de 3 días previo al ingreso que no fue confirmada a su llegada al hospital; 47 (79.6%) tuvieron síntomas

Tabla 1. Características generales de los niños (n = 70) con síndrome inflamatorio multisistémico hospitalizados y no hospitalizados

Características	Hospitalizados (n = 59) n (%)	No hospitalizados (n = 11) n (%)
Sexo masculino	36 (61)	6 (54.5)
Sexo femenino	23 (39)	5 (45.4)
Edad, promedio (rango)	48 meses (4-192)	51 meses (5-174)
< 5 años	44 (74.58)	7 (63.6)
5-12 años	11 (18.64)	3 (27.2)
13-18 años	4 (6.78)	1 (0.9)
Peso	Sexo masculino (n = 42)	Sexo femenino (n = 28)
Bajo peso	10 (14.2)	6 (8.4)
Peso Saludable	18 (26.1)	12 (17.14)
Sobrepeso	3 (4.7)	2 (2.8)
Obesidad	3 (4.7)	2 (2.8)
Sin datos	8 (11.4)	6 (8.4)

gastrointestinales (dolor abdominal en 22, diarrea en 19, vómitos en 15 y náuseas en 7) y algunos tuvieron más de un síntoma; se detectaron alteraciones cardiovasculares en 39 (66.1%), consistentes en miocarditis en 34 (57.6%; de ellos, 16 con fenotipo Kawasaki), derrame pericárdico en 14 (23.7%) y dilataciones coronarias en 6 6/59 (10.1%). cinco con fenotipo Kawasaki; hubo alteraciones respiratorias y neurológicas en 12 (20.3%) pacientes, respectivamente; en 10 (16.9%) se presentaron manifestaciones mucocutáneas (predominando en fenotipo Kawasaki) y 16 (27%) tuvieron manifestaciones respiratorias (Tabla 2).

De los 11 pacientes no hospitalizados, todos tuvieron fiebre de más de 3 días de evolución (mediana: 4 días) en su valoración inicial; 9 (81%) presentaron síntomas gastrointestinales (dolor abdominal en 9, vómitos en 8, diarrea en 8, náuseas en 7 e intolerancia a la vía oral en 4), 7 (63%) tuvieron síntomas respiratorios y 5 (45.4 %) síntomas neurológicos; 5 (45.4 %) desarrollaron exantema y 1 paciente tuvo alteraciones mucocutáneas; y 1 paciente presentó dilatación de coronarias.

A 45 (76%) de los 59 niños hospitalizados se les realizó evaluación ecocardiográfica durante la hospitalización, 34 (57.6%) de ellos con datos de miocarditis, 25 (55%) con pericarditis, 14 (31%) con derrame pericárdico y 6 (13%) con aneurismas coronarios. Del

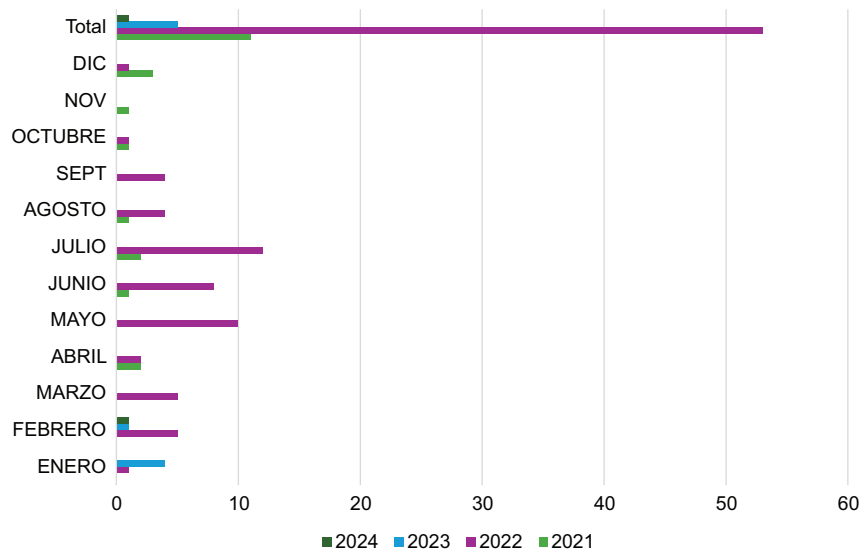


Figura 1. Distribución de los casos en los años del estudio. Se observa un predominio de casos en 2022, en los meses de mayo, junio y julio.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los 70 niños con síndrome inflamatorio multisistémico

Manifestaciones clínicas	n	%
Fiebre	66	94.3
Gastrointestinales	48	68.50
Cardiovasculares	48	68.5
Miocarditis	34	48.5
Derrame pericárdico	14	20.0
Hiperemia conjuntival	24	34.2
Respiratorias	19	27.1
Neurológicas	18	25.7
Exantema	17	24.2
Linfadenopatía	16	22.8
Inflamación mucocutánea	11	15.7
Hematológicas	5	7.1
Renales	4	5.7
Hipotensión o <i>shock</i>	2	2.8

total de los hospitalizados, 7 (11.86%) tuvieron la troponina elevada y 12 (20.34%) el NT-proBNP. Solo a dos niños externos se les realizó ecocardiograma y uno mostró aneurismas coronarios.

Dos de los niños presentaron estado de choque al ingreso. Trece pacientes requirieron atención en la

unidad de cuidados intensivos pediátricos. Hubo dos fallecimientos: una niña de 6 años por choque y un niño de 1 año (con microcefalia y retraso psicomotor) con choque hipovolémico por coagulación intravascular diseminada; la letalidad fue del 3.3%.

Con relación al tratamiento, se administraron combinación de esteroides, anticoagulantes e inmunoglobulina intravenosa (IVIG) (en el 50.8% esteroides, anticoagulantes e IVIG; en el 72% esteroides y anticoagulantes; y en el 54% IVIG y anticoagulantes). No se hizo un análisis sobre la efectividad del tratamiento, pero en todos excepto dos hubo remisión de los síntomas y signos.

Discusión

De acuerdo con la información existente, el MIS-C parece ser el resultado de una respuesta inmunitaria innata y adaptativa exagerada, caracterizada por una tormenta de citocinas y probablemente desencadenada por la exposición previa al SARS-CoV-2.¹⁶ Aunque la etiología no es clara y se considera multifactorial, las infecciones (principalmente virales) parecen tener un papel relevante. En la mayoría de los casos, las pruebas serológicas son positivas (detección de anticuerpos) para SARS-CoV-2 y con menor frecuencia la PCR, lo que sugiere la naturaleza posinfecciosa de este síndrome.¹⁷ En nuestra serie de casos, todos los niños tuvieron infección por SARS CoV-2 y ninguno había recibido previamente vacuna

contra la COVID- 19, puesto que en la nación no estaba autorizada la vacunación para menores de 5 años y durante los años 2021 y 2022 no se aplicó en población pediátrica en general. Debido a las variaciones en frecuencia en diversos países, se ha especulado sobre una mayor susceptibilidad o variación genómica en cada población, y quizá esto explique por qué en los niños de Yucatán la frecuencia fue mayor en menores de 5 años, a diferencia de lo reportado en otras series, incluyendo un estudio multicéntrico en cuatro Estados de nuestro país, en los que predominaron los niños escolares.¹² En uno de los estudios iniciales que involucraron varios centros en los Estados Unidos de América, analizando 1526 pacientes menores de 21 años, el 37.6% fueron menores de 5 años.¹⁸ En la mayoría de los estudios existe predominio del sexo masculino en la población pediátrica, hallazgo similar al nuestro; hay evidencia reciente de que la respuesta inmunitaria es mayor y diferente en este grupo.¹⁹ En general, clínicamente los pacientes con MIS-C presentan síntomas abdominales y neurológicos, marcadores inflamatorios elevados, una evolución más grave de la enfermedad y una mayor incidencia de muerte.^{9-12,20} En nuestra serie, el 68.5% tuvieron manifestaciones gastrointestinales y el 68.5% alteraciones cardiovasculares, y el 25.7% neurológicas, con una letalidad del 2.8%. En población mexicana se reportó previamente que la presencia de síntomas gastrointestinales en niños parece ser un factor de riesgo para formas graves.⁹⁻¹³ Con relación a las alteraciones cardiovasculares, hay variabilidad en las series, con frecuencias entre el 35% y el 87%; se observan con mayor proporción disfunción ventricular izquierda, alteraciones electrocardiográficas, aneurismas coronarios y alteraciones en los marcadores cardíacos.^{21,22} En el grupo estudiado predominaron la miocarditis, la pericarditis y el derrame pericárdico, con frecuencias semejantes a las reportadas en otros estudios; la frecuencia de aneurismas coronarios fue baja en esta serie (10%), como ha sido referido por otros autores,²³ aunque quizá influya el tamaño muestral.

En un 16% de los pacientes identificados a su llegada al hospital, por cuestiones de falta de recursos económicos, los familiares solicitaron manejo ambulatorio. Se estableció una colaboración estrecha con los familiares para que acudieran a revisión diaria, se dieron recomendaciones sobre signos de alarma y se estableció un grupo de pediatras y cardiólogos para su atención. La evolución en todos los casos fue favorable y ninguno requirió hospitalización. En

general, estos pacientes presentaron formas moderadas y durante su seguimiento no se encontraron otros cuadros infecciosos que explicaran el curso febril o las manifestaciones agregadas. En un estudio publicado en octubre de 2021 se encontraron tres conglomerados de formas clínicas de MIS-C en menores de 21 años, mostrando que hay un grupo de pacientes que tiene una forma clínica no grave.¹⁸ Consideramos una gran limitante el número de casos manejados en forma ambulatoria para sugerir que algunos pacientes pudieran recibir manejo como externos; esta fue una conducta debida a la realidad social en nuestro país. Para los familiares, esta atención les ofreció la ventaja de un menor costo en la atención, menos riesgo de adquirir infecciones relacionadas con la atención de la salud, menos estrés del paciente y la familia, mejor colaboración de los familiares en el seguimiento en la consulta externa, y mejor ambiente para su atención y recuperación. Se requiere una adecuada coordinación de los médicos que den seguimiento a los pacientes como externos, y la selección deberá ser siempre individualizada, ponderando el riesgo-beneficio.

Con relación al comportamiento anual de casos, hubo un franco predominio en 2022, con una disminución significativa en 2023 y siendo ya esporádicos en 2024, siendo de igual manera baja la gravedad de los casos. Lo anterior genera un gran reto para la identificación y el tratamiento de este síndrome en la actualidad. A pesar de los esfuerzos realizados para elaborar modelos clínicos de predicción del MIS-C,²⁴ la sospecha diagnóstica se vuelve más difícil por la presentación esporádica que se está dando, la vacunación realizada en población infantil, la exposición a la infección natural previa y la presentación subaguda de algunos casos. Por otra parte, lo que observamos en nuestro centro hospitalario en Yucatán, con predominio del MIS-C en menores de 5 años, obliga a mantener una mayor alerta sobre la presentación de esta patología en este grupo de edad.

En la actualidad todavía hay importantes limitaciones en el abordaje del MIS-C:

- No están totalmente claras la etiología, la patogénesis ni las posibles secuelas a largo plazo.
- Hay otras enfermedades con un comportamiento clínico semejante, siendo el diagnóstico probable realizado de acuerdo con criterios predominantes (pero no definitivos).
- El pronóstico es incierto en las etapas iniciales y aún más a largo plazo.

- El tratamiento empírico se dirige básicamente al control de la respuesta inmunitaria e inflamatoria, sin haber un tratamiento definitivo.

Es importante mencionar que la última revisión sobre la definición de caso de MIS-C⁴ está destinada principalmente a la vigilancia de la salud pública, al establecer criterios clínicos, de laboratorio y epidemiológicos para la notificación de casos de MIS-C confirmados, probables o sospechosos asociados a la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, esta definición de caso de vigilancia podría no abarcar todas las presentaciones del MIS-C y no se desarrolló como criterio diagnóstico para la enfermedad, por lo que no pretende sustituir el juicio clínico ni fundamentar las decisiones sobre el manejo de los pacientes.⁴

Para el sistema de salud se tendrá un reto muy importante por la probablemente esporádica presentación del MIS-C en las temporadas posteriores, lo que conduce a tener una mayor vigilancia y sospecha de esta grave complicación. Además, apenas recientemente se ha aprobado una vacuna contra el SARS-CoV-2 para menores de 5 años, lo que mantiene aún un importante riesgo en este grupo de edad.

Conclusiones

En este estudio hubo una mayor frecuencia de MIS-C en niños menores de 5 años, quizá debido a una mayor susceptibilidad por variación genómica en la población. Lo anterior debe alertar sobre posibles cambios en la edad de presentación.

Por necesidades familiares se manejaron algunos casos en forma ambulatoria, cuyo comportamiento clínico fue benigno. Esta estrategia deberá ser valorada con precaución, a pesar de que internacionalmente se ha identificado un grupo de evolución moderada.

Los cambios epidemiológicos posteriores a las oleadas de COVID-19 y la implementación de la vacuna en el ámbito nacional incluyendo a niños mayores de 5 años condicionarán probablemente que los casos de MIS-C sean más esporádicos, generando una mayor dificultad para su diagnóstico.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria y anonimizados, por lo que no fue necesario el consentimiento informado. Se han seguido las recomendaciones pertinentes.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19: scientific brief. Geneva: WHO; May 15, 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
2. US Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Atlanta, GA: CDC; May 14, 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6932e2.htm>
3. Rubens JH, Akindele NP, Tschudy MM, Sick-Samuels AC. Acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ*. 2021;372:n385.
4. Melgar M, Lee EH, Miller AD, Lim S, Brown CM, Yousaf AR, et al. Council of State and Territorial Epidemiologists/CDC Surveillance Case Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection — United States. *MMWR Recomm Rep*. 2022;71:1-14.
5. Sancho-Shimizu V, Brodin P, Cobat A, Biggs CM, Toubiana J, Lucas CL, et al. SARS-CoV-2-related MIS-C: a key to the viral and genetic causes of Kawasaki disease? *J Exp Med*. 2021;218:e20210446.
6. Opoka-Winiarska V, Grywalska E, Morawska-Michalska I, Korona-Głowniak I, Kądziołka O, Gosik K, et al. Programmed cell death protein-1 regulation in response to SARS-CoV-2 in paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Int J Mol Sci*. 2024;25:5968.
7. Aghbash PS, Eslami N, Shamekh A, Entezari-Maleki T, Baghi HB. SARS-CoV-2 infection: the role of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 axis. *Life Sci*. 2021;270:119124.
8. van den Berg S, Sun T. Describing elephants: an update on the immunopathology of multisystem inflammatory syndrome in children. *Immunol Invest*. 2024;53:962-74.
9. Menchaca-Aguayo H, Alpizar-Rodríguez D, Ramos-Tiñini P, Fauquier-Fuentes E. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: data from a Mexican national referral children's hospital. *Front Pediatr*. 2022;10:949965.
10. García-Domínguez M, Anaya-Enríquez N, Luque-Vega L, Canizales-Muñoz S, Flores R, Tostado-Morales E, et al. Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children. Differences, and similarities in a pediatric center in Mexico. *Rev Alerg Mex*. 2023;70:80-8.
11. Barroso-Santos J, Robledo-Martínez AI, Espinosa-Padilla SE, Hurtado del Ángel RG, Arteaga-García F, Langerica-Bulos M, et al. Multisystemic inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 in a regional pediatric hospital from México. *Pediatr Rep*. 2023;15:341-8.
12. Yamazaki-Nakashimada MA, Márquez-González H, Miranda-Novales G, Neme Díaz GA, Prado Durán SA, Luévanos Velázquez A, et al. Characteristics and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children: a multicenter, retrospective, observational cohort study in Mexico. *Front Pediatr*. 2023;11:1167871.
13. Jaramillo-Esparza CM, Vázquez-Frías R. Risk of pediatric inflammatory multi-system syndrome (PIMS or MIS-C) in pediatric patients with COVID-19 presenting with gastrointestinal symptoms. *Front Pediatr*. 2022;10:904793.

14. Singh S, Jindal AK, Piloni RK. Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018;21:36-44.
15. Muñoz-Torres AV, Moreno Altamirano A. La quinta ola de la COVID-19 en México. *Boletín COVID-19 Salud Pública* Núm. 28; 2. (Consultado el 12-10-2024.) Disponible en: <https://dsp.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2022/02/COVID-19-No.28-06-La-quinta-ola-de-la-COVID-19-en-Mexico-1.pdf>.
16. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:413-4.
17. Rowley AH, Shulman ST, Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest.* 2020;130:5619-21.
18. Geva A, Patel MM, Newhams MM, Young CC, Son MBF, Kong M; Overcoming COVID-19 Investigators. Data-driven clustering identifies features distinguishing multisystem inflammatory syndrome from acute COVID-19 in children and adolescents. *EClinicalMedicine.* 2021;40:101112.
19. Rajamanickam A, Kumar NP, Venkataraman A, Varadarajan P, Selladurai E, Sankaralingam T, et al. Sex-specific differences in systemic immune responses in MIS-C children. *Sci Rep.* 2024;14:1720.
20. Jiju P, Mataliotakis M, Lane S, Wong W, Hedrich CM, Pain CE. Demographic, clinical and laboratory differences between paediatric acute COVID-19 and PIMS-TS — results from a single centre study in the UK. *Front Pediatr.* 2023;11:1219654.
21. Khan RS, Ordog T, Hong SD, Schmitz AH, Thattaliyath B, Sharathkumar AA. Evolution of cardiovascular findings in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) across COVID-19 variants: common trends and unusual presentations. *Pediatr Cardiol.* 2024;45:552-9.
22. Oragui CC. Cardiovascular manifestations of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19. *Cureus.* 2023;15:e41950.
23. Jose JT, Tierney ESS. Outpatient pediatric cardiology follow-up of patients with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a single-institution, medium-term follow-up study. *Pediatr Cardiol.* 2024;45:401-9.
24. Starnes LS, Starnes JR, Stopczynski T, Amarin JZ, Charnogursky C, Hayek H, et al. Clinical prediction model: multisystem inflammatory syndrome in children versus Kawasaki disease. *J Hosp Med.* 2024;19:175-84.