



**ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN MENORES DE 5 AÑOS, SU
RELACIÓN FISIOPATOLÓGICA Y RESPUESTA INFLAMATORIA
FRENTE AL SARS-COV-2: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Presentado por:

Daniel Arturo Cárdenas Ángel

**UNIVERSIDAD CES
UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DEL ROSARIO
Bogotá D.C.
Mayo de 2025**



ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN MENORES DE 5 AÑOS, SU RELACIÓN FISIOPATOLÓGICA Y RESPUESTA INFLAMATORIA FRENTE AL SARS-COV-2: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

**Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:
Magister en Epidemiología**

Daniel Arturo Cárdenas Ángel

daniel.cardenas@urosario.edu.co

Asesora Metodológica

Dra. María Cristina Ospina Medina

mcospina@ces.edu.co

**UNIVERSIDAD CES
UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DEL ROSARIO
Bogotá D.C.
Mayo de 2025**

“La Universidad Ces y la Universidad del Rosario, no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Dedicatoria

A

La búsqueda del sentido, al deseo de progresar, aprender y querer lo que
hacemos.

A la determinación con la que me crie y al trayecto lleno de dudas que me permitió
crecer.

A la necesidad de aprender, cerrar ciclos y avanzar
con un propósito hacia lo desconocido.

A las personas que están ahí y permiten que todo sea posible.

A mi compromiso con la infancia, porque en el cuidado de los pequeños encontré
también la
fuerza para cuidarme.

Agradecimientos

A mi madre, por su infinito amor e incondicional, su ejemplo de fortaleza y su constante apoyo a lo largo de este camino. Gracias por enseñarme el verdadero significado del esfuerzo.

A la Doctora María Cristina Ospina Medina por su orientación académica, su rigurosidad metodológica y su disposición constante frente al desarrollo de este trabajo. Su acompañamiento fue clave para la solidez científica del proyecto.

Al Doctor Carlos Trillos por su acompañamiento académico, el estar presente y por fomentar un ambiente de excelencia e investigación rigurosa a lo largo de este proceso formativo.

A la Universidad del Rosario y a la Universidad del CES, por brindarme las herramientas académicas, científicas y humanas necesarias para desarrollar este trabajo, y por su compromiso con la formación de profesionales íntegros y críticos que aportan a la sociedad.

A todas aquellas personas que de una u otra forma contribuyeron a la realización de este trabajo.

LISTA DE SIGLAS

COVID-19: Enfermedad por Coronavirus de 2019

EK: Enfermedad de Kawasaki

IgA: Inmunoglobulina A

MeSH: Medical Subject Heading Terms

MIS-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta- Analyses

Elementos de Informe Preferidos para Revisiones Sistemáticas y
Metanálisis

RS: Revisión Sistemática

SARS- CoV-2: Síndrome Respiratório Agudo Severo 2

AC: Aneurisma de las arterias Coronarias

IgIV: Inmunoglobulina Intravenosa

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

TABLA DE CONTENIDO

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	13
1.1. Planteamiento del Problema.....	13
1.2. Justificación	14
1.3. Pregunta de Investigación	15
2. OBJETIVOS.....	16
2.1. Objetivo General.....	16
2.2. Objetivo Específicos	16
3. MARCO TEÓRICO	17
3.1. Introducción a la enfermedad de Kawasaki.....	17
3.2. Epidemiología y fisiopatología de la enfermedad de Kawasaki.....	18
3.3. Estudios en animales en la Enfermedad de Kawasaki	19
3.4. Enfermedad de Kawasaki incompleta y Shock sistémico en la EK (EKSS) 20	
3.5. Anomalías de la arteria coronaria y la enfermedad de Kawasaki	21
3.6. SARS-CoV-2 y contexto de pandemia.....	22
3.7. Implicaciones genéticas de la infección por SARS-CoV-2 en la Enfermedad de Kawasaki	23
3.8. MIS-C: Definición y características clínicas	25
3.9. Diferencias, similitudes entre MIS-C y EK teniendo en cuenta el contexto del SARS-CoV-2	26
3.10. Inmunopatogenicidad entre KD y MIS-C en un contexto del SARS-CoV-2 ...	28
3.11. Tratamiento comparativo	30
4. HIPÓTESIS	32
5. METODOLOGÍA	33
5.1. Enfoque metodológico de la investigación	33
5.2. Búsqueda Inicial	34
5.3. Búsqueda Sistemática	34
5.4. Diagrama de Flujo Prisma.....	37
5.5. Criterios de elegibilidad	38
5.5.1. Criterios de Inclusión	38

5.5.2.	Criterios de Exclusión.....	39
5.5.3.	Control de errores y sesgos	40
5.5.4.	Consideraciones éticas	42
6.	RESULTADOS	44
7.	DISCUSIÓN	46
7.1.	Limitaciones	49
8.	CONCLUSIÓN	50
9.	RECOMENDACIONES	53
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
11.	ANEXOS	56
	Anexo 1. Estudio en Murinos con Enfermedad de Kawasaki	55
	Anexo 2. Función de distintas moléculas en la hiperreactividad de la EK	56
	Anexo 3. Tabla Comparativa: Kawasaki Completa, Incompleta, EKSS y MIS-C... ..	57
	Anexo 4. Comparación Inmunológica entre Enfermedad de Kawasaki y MIS-C ..	58
	Anexo 5. Tabla de artículos bibliográficos según el criterio de Cochrane	
	Nomenclatura.....	1

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Diagrama de flujo prisma.	38
Tabla 2. Diagrama de flujo prisma.	38

LISTA DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Descripción de los componentes Pico.....	34
--	----

RESUMEN

Objetivo: Presentar evidencia científica basada en una revisión sistemática de la literatura (PRISMA) que evalúe la asociación de Enfermedad de Kawasaki (EK) y COVID-19 en niños menores de 5 años teniendo en cuenta la respuesta inflamatoria y su fisiopatología. **Métodos:** Para la selección de estudios se utilizó una combinación basada en los Medical Subject Heading Terms (MeSH), Junto a las bases de datos Medline (Pubmed), SciELO y COCHRANE. **Resultados:** Se recuperaron 71 artículos con potencial de inclusión, de los cuales 21 cumplieron con los criterios de inclusión revisados hasta el año 2024 y la pregunta orientadora que consistió en evaluar la asociación de la enfermedad de Kawasaki, como un factor predisponente, para COVID-19 en niños menores de cinco años. **Conclusión:** La evidencia científica revisada demuestra una relación entre la enfermedad de Kawasaki (EK) y la infección por SARS-CoV-2 en niños menores de cinco años, mediada por mecanismos inmunológicos e inflamatorios comunes. Los estudios incluidos señalan que la hiperreactividad inmunitaria propia de la EK — particularmente el desbalance entre las vías Th17 y Treg, la activación de inflammasomas, y la liberación excesiva de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-17A y TNF- α — puede compartir similitudes fisiopatológicas con el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C). Se puede establecer una relación causal indirecta, los hallazgos respaldan la hipótesis de que la EK podría actuar como un factor predisponente o de riesgo inmunológico ante infecciones virales como la COVID-19. Es necesario continuar con investigaciones clínicas y moleculares más amplias y longitudinales que confirmen esta asociación y permitan comprender con mayor precisión el vínculo entre estas dos entidades clínicas.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus; Niño; Vasculitis; Enfermedad de Kawasaki; COVID-19; MIS- C.

ABSTRACT

Objective: To present scientific evidence based on a systematic review of the literature (PRISMA) evaluating the association between Kawasaki disease (KD) and COVID-19 in children under five years of age, considering the inflammatory response and its pathophysiology. **Methods:** For the selection of studies, a combination of Medical Subject Heading Terms (MeSH) was used, along with searches in the Medline (PubMed), SciELO, and Cochrane databases. **Results:** A total of 71 articles with potential for inclusion were retrieved, of which 21 met the inclusion criteria up to the year 2024. The guiding research question focused on evaluating the association between Kawasaki disease as a predisposing factor for COVID-19 in children under five years of age. **Conclusion:** The scientific evidence reviewed suggests a relationship between Kawasaki disease (KD) and SARS-CoV-2 infection in children under five years of age, mediated by shared immunological and inflammatory mechanisms. The included studies indicate that the immune hyperreactivity characteristic of KD —particularly the imbalance between Th17 and Treg pathways, inflammasome activation, and the excessive release of pro-inflammatory cytokines such as IL-6, IL-17A, and TNF- α — shares physiopathological similarities with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Although a direct causal relationship cannot be established, the findings support the hypothesis that KD may act as a predisposing or immunological risk factor in the face of viral infections such as COVID-19. Further clinical and molecular research, preferably longitudinal, is needed to confirm this association and better understand the connection between these two clinical entities.

Keywords: Coronavirus infections; Child; Vasculitis; Kawasaki disease; COVID-19; MIS- C.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del Problema

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica aguda de etiología aún desconocida, que afecta principalmente a niños menores de cinco años. Se caracteriza por fiebre prolongada, erupciones mucocutáneas, linfadenopatía cervical y, en casos graves, por el desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias. Desde su descripción original en 1967 por el Dr. Tomisaku Kawasaki, se ha ido avanzando en el estudio y entendimiento de la enfermedad en especial frente a la identificación de su presentación clínica. ⁽¹⁾

Desde la aparición de la pandemia por el SARS- CoV- 2 en el 2020, se han ido generando nuevos campos de investigación y se han intensificado todos los estudios relacionados con dicha enfermedad dando aparición al síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), una entidad con características clínicas e inmunológicas que en muchos aspectos se solapan con la EK. El MIS-C ha puesto de manifiesto una posible conexión con el SARS-CoV-2 y la exacerbación de respuestas inmunes sistémicas en pacientes genéticamente predispuestos. Esto ha ampliado la discusión sobre el papel de los agentes virales como desencadenantes de la EK (algo que en su momento ya se había planteado previamente) y ha incentivado la exploración de sus bases inmunopatológicas comunes. ^(15; 6)

Ambas enfermedades, la EK y el MIS-C, comparten hallazgos relevantes como la activación de la inmunidad innata, el desequilibrio entre células Th17 y T reguladoras (Treg), y la sobreproducción de citocinas proinflamatorias como la IL-6, IL-17A y TNF- α . Estos mecanismos coinciden en generar daño vascular y compromiso multiorgánico. ⁽²⁾

En este contexto, resulta de gran interés evaluar si la hiperreactividad inmunológica observada en la enfermedad de Kawasaki podría representar un factor predisponente frente a infecciones virales como el SARS-CoV-2, principalmente en niños menores de cinco años. Comprender esta posible relación con el COVID-19 permitiría no solo mejorar los criterios diagnósticos diferenciales entre EK y MIS-C, sino también optimizar el manejo clínico y terapéutico de ambos cuadros.

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión sistemática de la literatura científica que explore los mecanismos fisiopatológicos, inmunológicos y genéticos compartidos entre la enfermedad de Kawasaki y la infección por COVID-19, y evaluar la hipótesis de una respuesta inmunitaria exacerbada como posible mecanismo común en pacientes pediátricos menores de cinco años.

1.2. Justificación

La enfermedad de Kawasaki representa una de las principales causas de cardiopatía adquirida en la infancia y su etiología aún no ha sido identificada en su total claridad. La aparición del SAR- CoV- 2 durante la pandemia ha permitido que se generen nuevos estudios con el objetivo de entender mejor la EK, dado su prioridad en menores de 5 años y con una edad media de 2.5 años de los pacientes con EK es necesario agrupar la mayor cantidad de información que se ha encontrado en los últimos años desde la aparición de la pandemia.

Con la aparición pos pandemia del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS- C) se ha evidenciado un posible solapamiento fisiopatológico con la EK, creando incertidumbre diagnóstica y en un inicio errores constantes frente al manejo y diferenciación entre las dos enfermedades especialmente en menores de 5 años; dado lo anterior se crea una necesidad mayor de explorar sistemáticamente esta asociación para así comprender mejor la hiperreactividad inmunitaria de la EK.

Por las razones planteadas anteriormente se considera que esta revisión es relevante tanto para la práctica clínica como para el diseño de estrategias de salud pública y vigilancia epidemiológica, orientadas a una atención más oportuna y diferenciada de estas entidades que afectan a la población pediátrica.

1.3. Pregunta de Investigación

¿La hiperreactividad inmunológica característica de la enfermedad de Kawasaki se asocia con una mayor respuesta inflamatoria frente al SARS-CoV-2 en niños menores de cinco años?

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Realizar una revisión sistemática de la enfermedad Kawasaki en menores de 5 años y su relación con la aparición del SARS-CoV-2 teniendo en cuenta la respuesta inflamatoria y su fisiopatología.

2.2. Objetivo Específicos

- Explorar la evidencia científica disponible sobre la posible asociación entre la enfermedad de Kawasaki y la infección por SARS-CoV-2 en la población pediátrica.
- Identificar las manifestaciones clínicas y demográficas de la enfermedad de Kawasaki en niños menores de 5 años.
- Describir los mecanismos fisiopatológicos e inmunológicos involucrados en la enfermedad de Kawasaki y su relación con procesos inflamatorios por SARS-CoV-2.
- Evaluar la hipótesis de una respuesta inmunitaria exacerbada como posible mecanismo común entre Kawasaki y SARS-CoV-2 en niños menores de 5 años.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Introducción a la enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki (EK), también llamada síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos fue descrita por primera vez en 1967 en Japón por el Dr. Kawasaki quien publicó una serie de casos detallada de 50 niños que desarrollaron dicho síndrome. No fue reconocido hasta la década de 1970 cuando estudios posteriores lo describieron como una vasculitis febril. Es una enfermedad aguda que generalmente afecta las arterias musculares de mediano y pequeño calibre en particular las arterias coronarias y se ha evidenciado con mayor frecuencia en menores de 5 años de edad, con 239,6 casos por cada 100.000 niños en la región asiática. (1,13)

En 1980 se establecieron estándares de atención frente a la EK posterior a la introducción de la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) a dosis altas como método de tratamiento, en el 2004, la Asociación Americana del Corazón (AHA) publicó directrices específicas para el tratamiento; hasta la fecha de pandemia en el 2020 se habían registrado más de 300.000 niños diagnosticados y tratados por la EK, aun así se ha evidenciado dificultades en el diagnóstico, conocimiento y tratamiento de dicha enfermedad. (13)

Se ha sugerido la participación de agentes infecciosos (*Yersinia*, *Candida*, *Lactobacillus* y virus como el de Epstein-Barr entre otros) como posibles desencadenantes de la enfermedad de Kawasaki, mostrando entre otras cosas: que inducen a una activación inmunológica intensa caracterizada por la infiltración de células plasmáticas productoras de IgA, inflamación vascular y daño endotelial mediado por mecanismos como la piroptosis y la activación inmunitaria innata. (11)

3.2. Epidemiología y fisiopatología de la enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki tiene una incidencia de 10 a 30 veces más alto en países del noreste de Asia que en Estados Unidos y Europa, aunque se ha evidenciado un aumento continuo en los últimos años llegando en Estados Unidos a un estimado de 17.5 y 20.8 por 100.000 niños menores de 5 años, en Canadá es de 19.6 por 100.000. ⁽³⁾ Se ha llegado a observar que las mujeres se ven afectadas dos tercios menos que los hombres, y los bebés menores de 4 meses rara vez son diagnosticados, aun así no se ha encontrado si existe una relevancia en el apartado étnico, se han encontrado más casos en Asia al ver que Japón muestra una incidencia de 243.1 por cada 100.000 pacientes. ⁽¹⁾ Loubna Et al. por medio de un Meta- análisis refiere que solo se hallaron dos estudios que reportan datos de un grupo donde la ascendencia tiene una importancia, aunque en dichos estudios si se observaron recuentos de leucocitos ligeramente más altos y plaquetas significativamente más bajos que los controles, niveles más bajos de albúmina sérica y niveles más altos de proteína C reactiva (PCR). ⁽⁸⁾

Existen unos criterios que se fueron haciendo para la identificación de la Enfermedad de Kawasaki; estos tienen como base la vasculitis febril hiperinflamatoria en menores de 5 años y que cumpla con cuatro de los siguientes signos/síntomas clínicos: erupciones cutáneas (>90%), inyección conjuntival bilateral (>90%), cambios en la mucosa oral (>90%), cambios periféricos en las extremidades y linfadenopatía cervical (de al menos 1,5 cm de diámetro), que puede aparecer semanas después de un síntoma respiratorio o gastrointestinal leve. ⁽²⁾

La respuesta inmunitaria de la EK consiste en fases desencadenantes y adquiridas impulsada por antígenos externos como se pudo ver en el estudio realizado por Loubna Et al., en esta respuesta inmunitaria cuando se genera una reacción en exceso se puede provocar inflamación sistémica y daño tisular. La fase aguda de la EK se asocia con la hiperactivación de la inmunidad innata, acompañada de una

respuesta inmunitaria relacionada con Th17 y una fuerte inhibición de la mayoría de las respuestas de linfocitos T y B14. ⁽¹¹⁾

Existen varios microorganismos que pueden ser partícipes en el desencadenamiento de los procesos inflamatorios vasculares como lo pueden ser el SARS-CoV-2 y la *Yersinia pseudotuberculosis*. El SARS-CoV-2 específicamente llega a infectar las células endoteliales, inmunitarias y muchas otras mediante el receptor de la enzima convertidora de angiotensina generando una apoptosis y piroptosis. En cuanto a la *Yersinia pseudotuberculosis* se han creado postulaciones como un agente que puede llegar a producir EK teniendo frecuencia en 12% al 35% de pacientes que se identificaron en Japón según menciona Hara Et al. en su artículo y también mostrando que dicha incidencia va en aumento, aunque al igual que con el SARS-CoV-2 no se ha demostrado ni confirmado. ⁽¹¹⁾

3.3. Estudios en animales en la Enfermedad de Kawasaki

Frente a la fisiopatología de la EK Hara et al. ha realizado un estudio en murinos representativos de la enfermedad donde se introdujo factores predisponentes para la generación de sintomatología similar a la de EK por medio de la administración de: la fracción hidrosoluble de *Candida albicans* (CAWS), el extracto de pared celular de *Lactobacillus casei* (LCWE) y el ligando de la proteína 1 que contiene el dominio (NOD1). Al momento de revisar la CAWS resulta que este funciona como un ligando Dectin -2 (moléculas que se unen a un receptor y activan o inhiben su función) induciendo vasculitis cardíaca bifásica sin requerimiento de células T y B por medio de la activación de NLRP3 para la reacción de TNF e IL-1 generando de esa manera un proceso inflamatorio vascular. ⁽¹¹⁾

Con el modelo LCWE se evidenció que este depende de la activación de TLR2, TLR4 (receptores del tipo toll que reconocen patógenos y crean respuesta inflamatoria) y de células T. Para lograr esto se ven involucradas citocinas como el TNF, IL-1 α e IL-1 β y la acción de macrófagos CD11c+. Los oxidantes como el NO

y el peroxinitrito funcionan como péptidos patógenos y patrones asociados al daño (DAMP) que promueven la inflamación y siendo el proceso más cercano clínicamente al humano. ⁽¹¹⁾

Por último, se encuentra el modelo NOD1 que utiliza un ligando sintético que activa la vía de NOD produciendo una molécula de reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), creando una activación endotelial y reclutamiento de monocitos que se diferencia en macrófagos CD11c+ y funcionan como inclusión dado que en este caso hay ausencia de células T y B. ⁽¹¹⁾

Cada modelo muestra un enfoque diferente y una conclusión asertiva frente a la enfermedad de Kawasaki: I) CAWS es útil para estudiar mecanismos innatos de vasculitis coronaria independientemente de la inmunidad adaptativa; II) LCWE es el modelo más cercano al EK humano, aunque con diferencias en la población celular involucrada. III) NOD1 permite estudiar cómo los receptores de inmunidad innata inducen arteritis coronaria sin necesidad de inmunidad adaptativa. Todo se entiende de manera complementaria por medio del **Anexo 1 y 2** que se encuentra en el apartado de anexo.

3.4. Enfermedad de Kawasaki incompleta y Shock sistémico en la EK (EKSS)

Cuando la enfermedad de Kawasaki no cumple con cuatro de los cinco criterios mencionados previamente, se considera una enfermedad de Kawasaki incompleta o atípica. Están asociados a diagnósticos y tratamientos tardíos con una presentación de fiebre persistente de al menos 5 días y es más común en lactantes menores de seis meses. El diagnóstico se apoya en hallazgos de laboratorio (como elevación de la proteína C reactiva, VSG, anemia, trombocitosis, hipoalbuminemia, entre otros) y en estudios de imagen como el ecocardiograma, especialmente si se identifican anomalías coronarias. ^(1,2)

Existe una variación directa de la enfermedad de Kawasaki que es el Shock Sistémico por Enfermedad de Kawasaki (EKSS) afectando también a niños de 5 años; en la EKKS se genera una vasculitis inmune y puede resultar en aneurismas de arteria coronaria, su característica principal es que generan cuadros más complicados en el paciente llegando a requerir en muchas ocasiones UCI; este tipo de EK suceden alrededor de un 1-7% de casos entre todos los pacientes con enfermedad de Kawasaki. También puede generar afecciones como: afectación cerebral (p. ej., meningitis aséptica, accidente cerebrovascular cerebral), afectación renal (p. ej., proteinuria, hematuria, insuficiencia renal), afectación gastrointestinal (p. ej., diarrea, vómitos, dolor abdominal), afectación hepática (enzimas hepáticas elevadas) y otros órganos. ⁽⁸⁾ Revisar **Anexo 3** para identificar con mayor claridad la diferencia entre cada enfermedad.

3.5. Anomalías de la arteria coronaria y la enfermedad de Kawasaki

Es el tipo de complicaciones más preocupante por EK y pueden detectarse en un plazo de dos semanas durante la fase de convalecencia, identificándose mediante ecocardiográficas; las anomalías de la arteria coronarias (AC) se observan en el 25% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki no tratadas y se reduce a un 4% tras el uso de IgIV. ⁽¹³⁾

Las AC se componen de tres fases: I) La arteritis necrosante en la fase aguda donde existe una destrucción de la pared por neutrófilos y lleva a una formación de un aneurisma; II) La vasculitis subaguda/crónica que involucra linfocitos T, células B y macrófagos que infiltran la pared vascular; III) La proliferación miofibroblástica luminal que involucra a los miofibroblastos que contribuyen en la estenosis arterial y por lo cual los pacientes con AC graves no presentan síntomas cardíacos en la fase aguda sino que generan manifestaciones tardías de isquemia miocárdica o muerte súbita cardíaca secundaria al aumento de la trombosis. ⁽¹³⁾

3.6. SARS-CoV-2 y contexto de pandemia

El coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV- 2) fue identificado por primera vez en diciembre de 2019 en la provincia de Hubei Wuhan, China; en enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) la nombró como COVID-19 y fue oficialmente declarada pandemia el 11 marzo de 2020. El virus pertenece a la familia Coronaviridae y tiene un genoma de ARN monocatenario (ARNmc) rodeado por una membrana extracelular. (7, 14) Estos datos obtenidos en la población china con el tiempo mostraron que la enfermedad era propensa a cualquiera de los dos sexos, Folga Et al. hace referencia a estudios realizados por Bhuiyan et al. se evidenciaron que el 53% de los pacientes con COVID-19 confirmados eran varones mientras el 47% eran mujeres y aunque hay sugerencias frente al tipo de raza no hay nada consolidado. (9)

La presentación clínica del COVID 19 varía desde una asintomática hasta el síndrome de dificultad respiratorio aguda o la insuficiencia multiorgánica, se ha llegado a identificar que, en poblaciones pediátricas, las manifestaciones clínicas como fiebre y tos son menos frecuentes y no llegan a tener un impacto tan fuerte como en poblaciones adultas principalmente de la tercera edad. (7)

Un estudio realizado en el 2020 por Verdoni L, et al, expone que los efectos pro inflamatorios del SARS-CoV-2 puede llegar a generar una tormenta de citoquinas que puede afectar en gran medida a pacientes con EK, generando la hipótesis de que la respuesta inmunitaria al SARS-COV-2 es responsable de enfermedades similares a Kawasaki donde se puede incluir el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C). (4) Así mismo Roh D. Et al. compararon casos de EK diagnosticados en el 2020 en un pico de pandemia frente a años anteriores (2018-2019) demostrando que en la época post COVID existía un predominio inflamatorio más intenso y una mayor lesión miocárdica que los pacientes con EK clásica. Este estudio también evidenció que posterior al COVID una media de niños con EK de 7.5 años, mientras que previo a la pandemia era de 2.5 años. (6)

A partir de la pandemia causada por el COVID-19, se ha podido ir identificando similitudes sintomáticas entre la enfermedad de Kawasaki y la infección generada por el SARS- CoV-2 en poblaciones pediátricas llegando a generar confusiones al momento del diagnóstico diferencial, existen distintos síntomas que pueden ser generados tanto en una enfermedad como en la otra. Aun así, en la enfermedad de Kawasaki se pueden identificar signos característicos como labios agrietados, linfadenopatía cervical y la lengua en “fresa”; Por su parte el COVID- 19 muestra síntomas respiratorios o como síntomas característicos la pérdida del gusto o el olfato que no son comunes en la EK (4).

La infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos puede clasificarse como grave si el paciente presenta una frecuencia respiratoria elevada (≥ 30 veces/min), una saturación de oxígeno $< 93\%$ en reposo o una presión arterial de oxígeno (PaO₂) /concentración de oxígeno (FiO₂) ≤ 300 mmHg. Los pacientes críticos desarrollan insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica y presentan síntomas de choque séptico o insuficiencia orgánica que requieren monitorización y tratamiento en UCI. (15)

3.7. Implicaciones genéticas de la infección por SARS-CoV-2 en la Enfermedad de Kawasaki

El polimorfismo del sistema angiotensina toma relevancia frente al factor genético con respecto al SARS-CoV-2 debido a que este determina la actividad enzimática; el virus utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA) para entrar en la célula, un polimorfismo de delección de la ECA2 elimina un marcador de 287 pares de bases en el intron 16 del cromosoma 17 en el gen de la enzima convertidora de angiotensina siendo responsable de la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en determinados grupos étnicos; aunque la delección no se genera en una región no codificante si llega a conllevar efectos secundarios (15)

Tras la unión del virus al receptor ECA2, este se regula a la baja y como mecanismo compensatorio el sistema renina-angiotensina (RAS) se estimula excesivamente, lo

que contribuye a la disfunción de los órganos diana, esta es una característica distintiva de la infección grave por SARS-CoV-2. Identificar este tipo de procesos ha contribuido a reconocer ciertos grupos étnicos que son más proclives a contraer COVID-19 debido a la sobreexpresión de RAS contribuyendo a la disfunción del órgano diana. (15)

Según nuevas investigaciones, se ha demostrado que los ViP (Virus Identification Pipeline) están implicadas en la enfermedad de Kawasaki, el síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) y la COVID-19 representando la respuesta del huésped frente a la infección viral e induciendo un aumento en el riesgo de desarrollar aneurismas coronarios gigantes (AAC). (15)

Frente a los estudios previos genéticos de la EK se ha encontrado que los hermanos de los pacientes presentan un riesgo 30 veces mayor de desarrollar este tipo de vasculitis frente a la población sana, también se ha visto que existen polimorfismos específicos en la predisposición de EK aunque aún no se entiende como es la forma en que se heredan. Uno de estos polimorfismos es el del gen ITPKC (importante en la respuesta de iónica de calcio a las señales extracelulares) que es resultado de la sustitución de C a G en un intron entre los dos primeros exones del gen ITPKC, alterando el empalme contribuyen también en una mayor activación de células T. Folga et al. menciona estudios donde se llegó a postular que la disminución de los niveles de ARNm de ITPKC resultaban en un mayor número de células T proinflamatorias, lo que causa una mayor gravedad de la enfermedad de Kawasaki. (15)

Teniendo en cuenta lo mencionado anteriormente, es posible entender como un solo cambio en la secuencia del genoma ocasionado por mutación pueden llegar a contribuir en algo tan importante como lo es la activación de células T. Cabe mencionar así mismo que los pacientes con el polimorfismo del gen ITPKC también han mostrado resistencia a la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) que es el tratamiento principal para la enfermedad de Kawasaki.

3.8. MIS-C: Definición y características clínicas

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) es una enfermedad que se presenta como una vasculitis sistémica aguda y autolimitada que afecta a población pediátrica. Su fisiopatología está mediada por monocitos, macrófagos, linfocitos T y citosina proinflamatorias como la interleucina 6 (IL6). Este proceso inflamatorio debilita la pared vascular provocando aneurismas de las arterias coronarias. Por este motivo se ha ido relacionando las enfermedades cardíacas con esta nueva enfermedad. ⁽⁷⁾ El primer caso de MIS-C se notificó a principios de abril de 2020 y el 14 de mayo de 2020 los centros para el control y la prevención de enfermedades empezaron a crear unos boletines de alerta donde se mencionan los criterios para MIS-C. ⁽¹⁰⁾

Actualmente se desconoce la incidencia exacta del MIS-C per se estima que es de 5.1 por cada 100.000 niños con una edad promedio de 8 años, otros estudios sugieren que está presente en el 1% de todos los casos confirmados con COVID-19 infantil y mostrando que 3/4 de los pacientes eran niños hispanos o afroamericanos y un fallecimiento de 1.82% de los casos confirmados ⁽¹⁾. Al igual que con la EK estos datos no son determinantes para definir que existe un vínculo étnico frente a estas enfermedades.

Ante el diagnóstico del MIS-C Quintero Et al. hace referencia de que el MIS-C se caracteriza por fiebre de tres días o más y que cumpla uno de los dos siguientes criterios: I) erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea; II) hipotensión o shock; III) características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de troponina o proBNP); IV) evidencia sugestiva de coagulopatía; V) síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal); VI) niveles elevados de marcadores inflamatorios sin una causa microbiana aparente de inflamación en pacientes con infección previa por SARS-CoV-2. ⁽⁷⁾

Normalmente este síndrome se presenta en infecciones tardías por COVID-19 y en general se evidencian IgG e IgM positivas, pero PCR negatividad para SARS-CoV-2 creándose también como un criterio en ocasiones para identificar el MIS-C. A pesar de su incidencia baja, algunos casos resultan en muerte y principalmente en niños con diagnóstico previo de EK que cumplían también criterios que había establecido la Asociación Americana del Corazón en 2017 y que eran similares a los mencionados en el párrafo anterior como la fiebre mayor a 5 días, erupciones cutáneas o síntomas gástricos entre otros. (9)

La fisiopatología del MIS-C aún no está completamente aclarada, pero se ha identificado que involucra una respuesta inmune humoral y celular secundaria a la infección por SARS-CoV-2. Esta respuesta parece estar mediada por un fenómeno de mimetismo molecular (similitud entre antígenos extraños y antígenos propios), donde anticuerpos y células T reconocen autoantígenos, formando complejos inmunes que desencadenan inflamación sistémica. Se ha observado la activación de inflamomas que inducen muerte celular por piroptosis y una cascada de citocinas, destacando la participación de la interleucina 1 (IL-1), con efectos inflamatorios sobre el endotelio de las arterias coronarias. Además, la activación del interferón gamma (IFN- γ) promueve una mayor expresión del antígeno leucocitario humano (HLA), intensificando la respuesta inmunitaria. Este proceso estimula linfocitos T citotóxicos CD8+, que migran al corazón y otros órganos, generando daño tisular, supresión viral de la médula ósea y activación plaquetaria. (7,1)

3.9. Diferencias, similitudes entre MIS-C y EK teniendo en cuenta el contexto del SARS-CoV-2

El papel del coronavirus como posible desencadenante de la enfermedad de Kawasaki se ha propuesto en distintas ocasiones debido a que se ha observado como pacientes con COVID-19 se exacerban síntomas similares a los de la EK, esto se debe a que el coronavirus es un virus de ARN de sentido positivo y su

genoma es propenso a la mutación y derivación genética generando cambios en proteínas viral como ha quedado evidenciado durante el presente trabajo; esto afecta el reconocimiento del virus por el sistema inmune y al poseer el coronavirus fragmentos antígenos que se asemejan a los autoantígenos del propio cuerpo se generan anticuerpos o células T ataquen tejidos propios (como el endotelio vascular), lo que es un posible mecanismo fisiopatológico en la enfermedad de Kawasaki y también del MIS-C. (13)

Aunque la enfermedad de Kawasaki no es contagiosa si se han asociado a ella muchos tipos de infecciones como lo es el rinovirus, coronavirus, enterovirus o virus de Epstein-Barr (EB) y alrededor del 40% de los casos presentan eritema cutáneo y reactivo asociado al patógeno con el que esté interactuando y siendo un indicador de la reacción hiperinflamatoria en la EK, este patógeno también puede ser el SARS-CoV-2 (11). No es la primera vez que se relaciona un coronavirus Humano (HCoV) con la enfermedad de Kawasaki; en 2005 Esper et al. informaron una nueva cepa denominada coronavirus humano New HAVEN (HCoV—NH) teniendo una asociación mediante la detección de RT-PCR siendo positivo 8/11 en dicho estudio. El problema estuvo en que no se pudo replicar en distintas regiones. (17)

Cómo apartado adicional en abril de 2020 un grupo de expertos en EK publicaron una carta de advertencia de un diagnóstico tardío o no realizado de EK en medio de la crisis pandémica por COVID-19, ya sea por falta de evidencia, pero se cree que fue principalmente por el resguardo de los padres de que su hijo fuera hospitalizado por COVID-19 generando que muchos diagnósticos no se hicieron a tiempo. Así mismo con la aparición de MIS-C se creó al inicio como una confusión llegando a pensar que era parte del EKSS debido a que este síndrome mostraba las mismas afecciones en estado de shock sistémico y una reacción hiperinmunitaria, pero diferenciándose principalmente en que el MIS-C tiene una relación más estrecha con COVID-19 y la población que afecta es levemente mayor llegando a ser entre 5-15 años. (8)

En niños con MIS- C se ha observado que existe un síndrome que es el de la activación macrófaga (SAM), con una incidencia del 3 % al 50 %, pudiendo provocar disfunción multiorgánica y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad. La dificultad respiratoria es poco frecuente en pacientes con enfermedad de Kawasaki, mientras que en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) entre el 12 % y el 46 % de los pacientes reciben oxígeno o ventilación mecánica. Ambas pueden presentar miocarditis y dilatación y aneurisma de la arteria coronaria (AAC), la cual es más persistente a un posterior tratamiento con IgIV en pacientes con MIS-C generando que exista una tasa mayor de niños que pueden presentar disfunción ventricular frente al EK. (10) Estas diferencias se podrán ver evidenciado en la tabla 3 de la sección de anexos.

A diferencia de los adultos, las poblaciones pediátricas en el transcurso de EK o MIS-C presentan lesiones miocárdicas y vascular con una elevación de troponinas; estos marcadores inflamatorios se asocian a desarrollo de miocarditis, de ahí que sea importante el uso de ecocardiografía, angiografía por TC, resonancia magnética o electrocardiografía. Además, la ausencia de marcadores paraclínicos que identifiquen el desarrollo de aneurisma requiere un seguimiento estricto durante la estancia hospitalaria y durante 2 a 6 semanas después del alta. (7)

3.10. Inmunopatogenicidad entre KD y MIS-C en un contexto del SARS-CoV- 2

Existen dos tipos de sustancias que pueden generar procesos inflamatorios: I) La que proviene del patógeno incluyendo toxina y patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), II) Las que provienen de células huésped lesionadas o infectadas, incluyendo proteínas patógenas, péptidos patógenos y patrones asociados al daño (DAMP) como puede ser el SARS-CoV-2, en este último se pueden alterar respuestas inmunitarias y se ha evidenciado que existe una reacción proinflamatoria en la fase aguda de ambas enfermedades pero principalmente en el MIS-C. (2)

Las diferencias entre la EK y el MIS-C se pueden explicar por los estados de colonización de los patógenos y un desequilibrio de las células T CD4 reactivas al SARs-CoV-2. En la enfermedad de Kawasaki, las respuestas inmunitarias están influenciadas por el equilibrio entre las células T reguladoras (Treg) y las células Th17. Un perfil de polarización Th2 con altos niveles de IL-5 y eosinófilos se asocia con una buena respuesta al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV), mientras que niveles bajos de IL-4, IL-5 y eosinófilos se relacionan con resistencia al tratamiento. (2)

En contraste, la polarización Th17, caracterizada por niveles elevados de IL-6, IL-17A y G-CSF, se vincula con inflamación más severa, mayor relación neutrófilo-linfocito y complicaciones como arteritis coronaria. Esta respuesta inflamatoria también se observa en COVID-19 grave y MIS-C, aunque en MIS-C destacan niveles más altos de IL-10 y TNF- α . (2)

También se ha identificado un desequilibrio entre Th17 y Treg en pacientes con EK y MIS-C, promovido por la acción de IL-6 y la disminución del factor regulador FoxP3. Este desequilibrio podría estar influido por factores genéticos (como polimorfismos en genes de la vía TGF- β) y epigenéticos (como hipometilación del ADN). Antes del tratamiento con IgIV, se ha observado una activación inmunitaria marcada en los leucocitos de pacientes con EK, con hipometilación y sobreexpresión de genes relacionados con inmunidad innata, como los receptores tipo Toll (TLR), IL-10 y S100A8, lo cual sugiere un estado inflamatorio predisponente (2), todo lo mencionado anteriormente se puede evidenciar en la **Anexo 4**.

La prueba de laboratorio que más se usa para identificar MIS-C y diferenciar de la EK es la misma que confirma la infección por SARS-COV-2, es decir, el RT-PCR de ADN para SARS-COV-2 o una prueba de anticuerpos positivos; según como menciona Zhang Et al. hasta un (75%-100%) de pacientes con MIS-C tienen dichas pruebas positivas, dando a entender que estos pacientes presentan anticuerpos IgG para SARS-COV-2. (10) Sugiriendo que el MIS-C no ocurre mientras el paciente está

enfermo de manera activa por COVID-19 sino que es común ver esta patología después de que el virus ya pasó; por lo tanto, lo que sucede es que el virus SARS-COV-2 activa de forma exagerada el sistema inmune y este descontrol es lo que causa el daño y no directamente el virus. Esto se confirma dado que se ha evidenciado que el MIS-C empieza a aparecer de forma tardía después del pico de contagios por COVID-19 apoyando dicha teoría.

3.11. Tratamiento comparativo

El tratamiento en base para la EK y el MIS- C es la inmunoglobulina intravenosa (IgIV), esta bloquea los complejos inmunes que se desarrollan y reduce el daño al epicardio y el riesgo de aneurisma de las arterias coronarias ⁽⁸⁾, este manejo se toma como criterio de inclusión en muchos de los artículos leídos para el tratamiento de dichas enfermedades que junto a la aspirina son 98.8% del tratamiento de este tipo de paciente. Mientras los corticoides sólo se usaban en un 36.7% según menciona Lobuna Et al. ⁽¹⁾

La EK la IgIV se ha visto asociada a ácido acetilsalicílico (AAS) a una dosis de (30-50 mg/kg/día) en la fase febril aguda, con posterior cambio a una dosis más baja (3-5 mg/kg/día); mientras que en el tratamiento de primera línea para el MIS-C es una combinación de IgIV de 2 g/kg y metilprednisolona IV de 1-2 mg/kg/día y recomendando AAS en dosis bajas de (3-5 mg/kg/día) en todos los pacientes sin aumento del riesgo de sangrado. ⁽¹²⁾

En el MIS-C existen pacientes con fiebre persistente que pueden afectar significativamente los órganos diana después de 24 horas del tratamiento inicial, para ellos la intensificación del tratamiento incluye glucocorticoides en dosis altas (10-30 mg/kg), anakinra o infliximab; esto es una diferencia frente a la EK donde no se recomienda una segunda dosis de IgIV o tratamientos añadidos dado su baja eficacia sino seguir siendo manejado con AAS incluso posterior a la fiebre. ⁽¹²⁾

El uso de inmunoterapia temprana con tocilizumab en pacientes sin complicaciones cardíacas o infliximab en pacientes con hallazgos ecocardiográficos positivos evitó la necesidad de terapia de soporte de membrana extracorpórea, demostrando que la inmunoterapia previene intervenciones de soporte adicionales en pacientes con MIS-C. (7) Por último la IgIV debe administrarse dentro de los 10 días posteriores al inicio de la fiebre para reducir el riesgo de lesiones en las arterias coronarias, cuando aún persiste la fiebre o niveles elevados de proteína C reactiva y VSG se debe de continuar con el mismo manejo. (1)

A partir del análisis detallado de la fisiopatología, manifestaciones clínicas, modelos experimentales y mecanismos inmunológicos de la enfermedad de Kawasaki y del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), se reconoce un patrón común de disfunción inmunitaria caracterizado por la activación de vías inflamatorias como Th17, una desregulación de las células T reguladoras (Treg), y una producción excesiva de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-17A y TNF- α . Asimismo, la evidencia sugiere que infecciones virales, entre ellas el SARS-CoV-2, pueden actuar como desencadenantes inmunológicos en individuos predispuestos, generando reacciones hiperinflamatorias similares en ambas condiciones. Este contexto respalda la hipótesis de que la hiperreactividad inmunológica provocada por la enfermedad de Kawasaki podría constituir un factor predisponente para el desarrollo de manifestaciones inmunomediadas graves frente a la infección por SARS-CoV-2, especialmente en niños menores de cinco años.

4. HIPÓTESIS

La hiperreactividad inmunológica característica de la enfermedad de Kawasaki, marcada por un desbalance entre las vías Th17 y Treg, la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias (como IL-6, IL-17A y TNF- α) y la activación de inflamasomas, podría predisponer a los pacientes pediátricos que han desarrollado esta enfermedad a una respuesta inmunitaria exagerada frente a la infección por SARS-CoV-2, facilitando así el desarrollo de formas graves de COVID-19 o del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C).

5. METODOLOGÍA

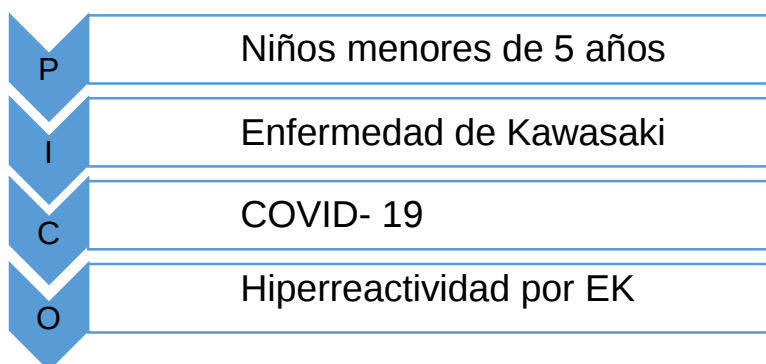
5.1. Enfoque metodológico de la investigación

La presente tesis corresponde a una **revisión sistemática**, debido a que fue diseñada para responder una pregunta de investigación específica, con criterios de selección claramente definidos, una estrategia de búsqueda estructurada, y una evaluación formal de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo en los estudios incluidos. Además, se emplearon herramientas reconocidas como ROBINS-E para valorar el sesgo en estudios observacionales, aplicativos como Robvis, y se utilizó la clasificación GRADE para jerarquizar la calidad de la evidencia, elementos característicos de una revisión sistemática rigurosa. ⁽¹⁶⁾

Si bien existen revisiones de alcance que permiten mapear el cuerpo de literatura sobre un tema amplio, al responder preguntas delimitadas en el presente estudio y realizar análisis detallados de calidad o síntesis crítica de resultados se considera una revisión sistemática. Adicionalmente la estructura metodológica, los objetivos planteados y el nivel de análisis realizado se alinean de forma precisa con los principios de una revisión sistemática, tal como lo establece la guía metodológica de Munn et al. ⁽¹⁶⁾

Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo a las recomendaciones PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses) por medio de una búsqueda detallada realizada por un único investigador usando datos tomados de Medline (Pubmed) y ScienceDirect, usando como palabras: Infecciones por coronavirus; Niño; Vasculitis; Enfermedad de Kawasaki; COVID-19. La investigación se estructuró y se organizó siguiendo la metodología PICO mostrada en la Ilustración I.

Ilustración 1. Descripción de los componentes Pico



5.2. Búsqueda Inicial

La primera búsqueda se realizó en noviembre del 2022 tomando como base de datos principal para la revisión PUBMED y ScienceDirect de donde usando como palabras claves “COVID-19” y “Desease Kawasaki” se encuentran 1.403 artículos relacionados para la primera y 1.492 para ScienceDirect; es importante tener en cuenta que PUBMED solo tiene en su base de datos artículos revisados por pares mientras que ScienceDirect toma distintos tipo de publicaciones, posteriormente se realizó una investigación usando los operadores booleanos AND, OR y NOT según se requiriera para dichos términos. Para esta parte se identificó que ScienceDirect tiene un inconveniente al momento de realizar la búsqueda y es que solo permite el uso de máximos 8 o 10 marcadores booleanos haciendo que sea menos específico en los resultados. Posterior a ellos se encontró una cantidad variable de artículos, algunos repetidos y otros que directamente por título u “summary” se fueron descartando.

5.3. Búsqueda Sistemática

La búsqueda sistemática se realizó por medio de PUBMED y ScienceDirect generando un campo de investigación donde los artículos fueron publicados entre el año 2020 (inclusive) hasta la actualidad. También se descartó el uso de Notas clínicas, capítulos de algún libro, artículos donde se cuestione si fueron revisados por pares con el objetivo de centrarse principalmente en artículos científicos.

La combinación realizada con terminología MESH que arrojó mejores resultados en ScienceDirect fue ***"Kawasaki disease" AND "COVID-19" AND children AND (pathophysiology OR inflammation) NOT Adult*** con 221 resultados. Se decidió tomar el marcador ***"Not Adult"*** para la búsqueda debido que, al no poder usar más de 8 marcadores booleanos, era necesario ser más estrictos en la toma de artículos, eliminando en este caso todo artículo donde se tenga una población de adultos, aunque se hable de niños.

Debido a la limitación en ScienceDirect se consideró ser más pertinente y más específico e en PUBMED aprovechando la libertad de recurso al buscar, llegando a la siguiente combinación: ***("Kawasaki disease" OR "Kawasaki-like disease") AND (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR coronavirus) AND (child* OR pediatric* OR infant* OR neonate*) AND (inflammation OR epidemiology OR treatment OR "clinical characteristics" OR immune OR diagnosis)***; concretamente se obtuvieron 221 artículos, posteriormente se definieron criterios de inclusión y exclusión.

Se usó Zotero (La versión 7.0.15) con los 221 de cada lado encontrando 341 artículos en total eliminando duplicados por medio de dicho aplicativo; posteriormente se utilizó el aplicativo de Rayyan a través de su plataforma web (<https://rayyan.ai>) que al buscar duplicados y se encontraron 21 casos donde se parecían, ya sea en nombre o summary, seleccionando los 6 más adecuados a partir la información que contenían teniendo en cuenta el objetivo de la revisión sistemática, dejando un total de 326 artículos.

Se tomaron esos 326 artículos y se cribaron también por medio del aplicativo Rayyan, en primera medida usando como palabras claves de inclusión niños y Kawasaki dejando un total de 262 artículos teniendo en cuenta que entre los artículos de Kawasaki se seleccionaron únicamente los que se relacionen con el COVID-19; posteriormente de esos 262 se empezó a hacer una revisión detallada

de manera manual verificando el título y summary a partir del objetivo establecido en la presente revisión sistemática, dejando como elección final 65 artículos, se considera pertinente mencionar que en esta revisión manual se descartaron artículos más enfocados en enfermedades específicas como son cutáneas o cardíacas y que tuvieran como principal estudio el de la MIS- C.

Posteriormente se hizo una lectura de cada uno de los 65 artículos generando una tabla en Excel según los criterios de Cochrane y que calificará cada artículo a partir de los siguientes apartados:

- Tipo de estudio
- ¿Se realizó aleatorización adecuada?
- ¿Se utilizó cegamiento?
- ¿Se reportaron todos los datos?
- ¿Hubo reporte selectivo de resultados?
- Riesgo general de sesgo
- Calidad de la evidencia (según GRADE)

Se tomó esta tabla detallada de cada artículo como base para la revisión sistemática, a partir de la calidad de evidencia según GRADE y el tipo de estudio se utilizaron y analizaron 15 artículos para la bibliografía de la presente investigación, que se dejarán en la sección de anexos como **Anexo 5**.

Para la evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos en esta revisión sistemática, se utilizó la herramienta ROBINS-E (*Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Exposures*), específicamente diseñada para valorar estudios observacionales que investigan asociaciones entre exposiciones (como infecciones virales) y desenlaces clínicos. Esta herramienta permite una valoración estructurada y basada en una perspectiva causal, siendo adecuada para los estudios de cohortes, series de casos y estudios retrospectivos incluidos en esta revisión, los cuales contaban con un diseño metodológico claro. (17)

Durante la revisión sistemática y el cribado de los artículos no se encontraron ensayos clínicos aleatorizados, por lo que no se aplicó la herramienta RoB 2; si se hallaron artículos narrativos que se utilizaron por su valor contextual y aportes teóricos.

Para la visualización gráfica de los resultados del análisis de riesgo de sesgo, se utilizó la herramienta Robvis, la cual permite representar de manera clara y comprensible los dominios evaluados mediante un gráfico tipo semáforo (Tabla I) se presentan únicamente los artículos evaluables bajo estos criterios y utilizados en el presente estudio. (17)

Tabla 1. Evaluación del sesgo mediante la herramienta ROBINS-E por medio del aplicativo Robvis

	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Chen et al., 2021	-	-	+	-	+	-	+	-
Feldstein et al., 2020	X	-	-	-	+	-	-	X
Fernandez C et al., 2020	-	-	+	+	+	-	+	-
Verdoni et al., 2020	-	-	-	+	+	+	+	-
Anna Et al., 2023	-	+	+	-	+	-	+	-
Annalissa et al., 2021	-	-	+	-	+	-	-	-
Barros Et al., 2022	-	-	+	-	+	-	+	-
Lambrani Et al., 2021	-	-	-	-	+	-	-	-
Lokea et al., 2020	-	-	+	-	-	-	-	-
Mauro et al., 2023	-	-	-	-	+	-	-	-
Roh et al., 2022	-	-	-	-	-	-	-	-
You et al., 2021	-	-	-	-	-	-	-	-

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias arising from measurement of the exposure.
D3: Bias in selection of participants into the study (or into the analysis).
D4: Bias due to post-exposure interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias arising from measurement of the outcome.
D7: Bias in selection of the reported result.

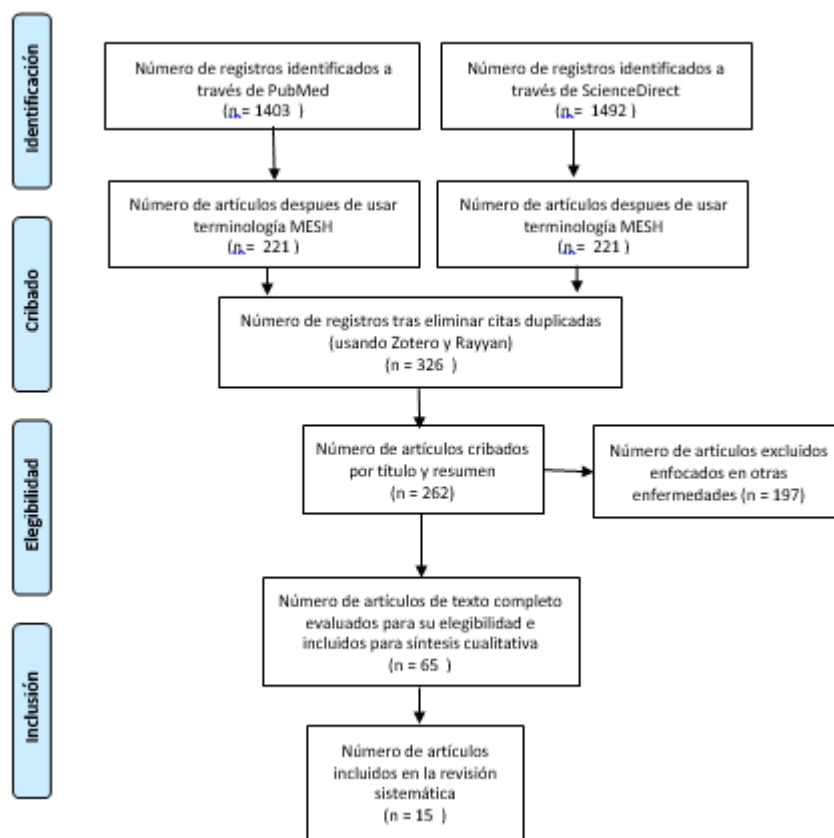
Judgement
 High
 Some concern
 Low

5.4. Diagrama de Flujo Prisma

A partir de lo mencionado previamente en el apartado de “búsqueda inicial y búsqueda sistemática”, se realiza un diagrama de flujo donde se evidencia todo el proceso de elección de artículos para la realización de la revisión sistemática.

Adicionalmente se aclara que las bibliografías 16 y 17 no se encuentran incluidas en el diagrama de flujo prisma porque son documentos orientadores para la realización de una revisión sistemática y no artículos relacionados al tema investigativo propuesto.

Tabla 2. Diagrama de flujo prisma.



5.5. Criterios de elegibilidad

5.5.1. Criterios de Inclusión

Para esta revisión sistemática se identificaron criterios de inclusión que permitieran abarcar la evidencia disponible y relevante para poder dar respuesta a la pregunta de investigación. Se incluyeron estudios con distintos diseños metodológicos, entre

ellos: estudios descriptivos, ensayos de casos y controles, cohorte, estudios transversales sin restricción de idioma y sin restricciones geográficas, siempre que cumplieran con los criterios temáticos y metodológicos definidos.

Sin embargo, se priorizó la inclusión de estudios publicados entre los años 2019 y 2024, dado que la pandemia por SARS-CoV-2 inició a finales del año 2019, y desde entonces surgieron múltiples reportes clínicos sobre síndromes inflamatorios pediátricos relacionados, permitiendo dar un mejor énfasis entre la EK y el SARS-CoV-2.

Adicionalmente, se exigió que los estudios abordaran explícitamente al menos uno de los siguientes componentes: aspectos fisiopatológicos comunes entre EK y COVID-19, manifestaciones clínicas que permitieran establecer algún vínculo entre ambas patologías, o descripciones de respuesta inflamatoria e inmune compatibles con síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) en el contexto pediátrico. También se aceptaron estudios que, sin establecer una relación directa, ofrecieran datos relevantes sobre la evolución clínica de pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki durante la pandemia por COVID-19. Por último, Todos los estudios seleccionados debían estar disponibles en texto completo y contar con revisión por pares.

5.5.2. Criterios de Exclusión

Se establecieron criterios de exclusión orientados en garantizar la congruencia del contenido, teniendo como base una validez metodológica y que estuviera en la misma orientación con la pregunta de investigación centrada en una población pediátrica. Es por este motivo, que se excluyeron todos aquellos estudios que involucran poblaciones adultas, incluso si mencionaban la enfermedad de Kawasaki o el MIS-C, ya que no se ajustaban al enfoque poblacional definido en esta revisión.

También, se descartaron artículos que presentaban ambigüedad en la definición diagnóstica de la enfermedad de Kawasaki, así como aquellos que no brindaban claridad respecto a los criterios clínicos utilizados, el tipo de tratamiento aplicado o el diseño metodológico seguido. Gracias a ello se permitió preservar una alta calidad y comparabilidad de los estudios incluidos.

Se excluyeron también resúmenes de congresos, cartas al editor, opiniones clínicas, comentarios breves y literatura narrativa sin respaldo metodológico ni revisión por pares; aunque si bien pueden ofrecer reflexiones relevantes, este tipo de estudios no cumplen con los estándares mínimos de evidencia requeridos en una revisión sistemática.

Por último, no se incluyeron estudios cuya disponibilidad se limitará únicamente al resumen o aquellos sin acceso a texto completo. Esta decisión fue tomada para permitir una lectura crítica adecuada y una evaluación estructurada bajo los criterios Cochrane y la escala GRADE. Del mismo modo, se excluyeron aquellos trabajos que trataban exclusivamente de otras patologías inflamatorias sin establecer un vínculo con la población y temática de interés.

5.5.3. Control de errores y sesgos

Se buscó evitar una predisposición hacia determinados artículos e investigaciones a partir del autor, para ello se generó un enfoque riguroso garantizando el enmascaramiento de los autores al momento de la lectura y selección definitiva de los artículos. De esta manera reduciendo el sesgo del observador y creando una confianza mayor al contenido del artículo.

Con respecto al sesgo de publicación, se generó una búsqueda de bases de datos distintas que tuvieran un reconocimiento previo y un determinado método de

inclusión de artículos como es PubMed y ScienceDirect; se obtuvieron a partir de ello artículos diversos con diferentes contextos.

Es importante reconocer que sí existió el sesgo del revisor único que hace parte de los sesgos de selección, esto es debido a que al solo existir un autor no fue posible realizar la evaluación, selección y extracción de datos entre distintos investigadores; Se generó independiente por un único revisor y ante esta limitación el autor declara que actuó con transparencia y reconoce cualquier posible sesgo derivado a la falta de coautoría, que se escapan de su alcance. Aun así, se tomó de apoyo para la selección de artículos aplicativos pertinentes y junto a los criterios de Cochrane o calificaciones como la de GRADE se buscó disminuir el riesgo producido por el sesgo de selección.

El sesgo de publicación constituye como una limitación potencial para esta revisión sistemática, ya que la mayor parte de los estudios disponibles y recuperados presentan asociaciones positivas o consistentes entre la enfermedad de Kawasaki y la infección por SARS-CoV-2. No se encontraron suficientes estudios con hallazgos negativos o nulos que permitieran contrastar adecuadamente la evidencia, esto último no se debió a su exclusión en los criterios de selección, sino a una limitada disponibilidad de este tipo de publicaciones en las bases de datos consultadas.

Esta falta de evidencia contraria puede estar influenciada por la tendencia de las revistas científicas a publicar con mayor frecuencia resultados estadísticamente significativos, lo que podría sobreestimar la magnitud de la asociación percibida; no se incluyó literatura gris ni trabajos no revisados por pares, lo que puede limitar la representatividad global de la evidencia disponible. Aunque no se realizó metaanálisis, y por tanto no se aplicaron herramientas como gráficos de embudo (*funnel plots*), es importante reconocer que el sesgo de publicación puede haber influido en esta revisión.

5.5.4. Consideraciones éticas

Al tratarse de una revisión sistemática de tipo retrospectiva, sin intervención y que se realizó a partir de fuentes secundarias (estudios ya realizados y publicados) se considera la investigación como exenta. Esto también se determina con base en los criterios por parte del Comité de Investigación de la Universidad del Rosario (CEI-UR)

Entre estos criterios se encuentra el determinar si el proyecto requiere participantes, usar datos personales de una persona, datos que no son de dominio público, realizar filmación o grabaciones de alguna persona, utilizar muestras biológicas entre otras; teniendo presente que la investigación actual no cumple con lo mencionado previamente es que se determina un proyecto como “Exento”.

Esta revisión sistemática fue desarrollada en concordancia con los principios éticos fundamentales que rigen la investigación científica: respeto, beneficencia, no maleficencia y justicia. A lo largo del proceso se procuró mantener la integridad científica mediante la aplicación rigurosa de los criterios de inclusión y exclusión, una evaluación crítica imparcial de la evidencia disponible y una declaración transparente de las limitaciones identificadas. De igual forma, se respetaron los derechos de autor, asegurando la correcta citación de todas las fuentes utilizadas.

La presente revisión sistemática tiene como objetivo sintetizar y actualizar la evidencia disponible sobre la enfermedad de Kawasaki y su posible relación fisiopatológica, inmunológica e inflamatoria frente a la infección por COVID-19. A través de un análisis crítico y comprehensivo del estado actual del conocimiento, esta revisión busca identificar vacíos existentes en la literatura científica y señalar áreas que requieren mayor investigación en el futuro.

El autor de la presente revisión declara que no tiene conflictos de interés alguno y como único investigador, reconozco la responsabilidad de garantizar que la investigación se realizó de forma ética y transparente.

6. RESULTADOS

Los estudios incluidos en esta revisión presentan una diversidad en sus enfoques metodológicos, tipos de diseño y contextos geográficos. Se identificaron principalmente estudios observacionales, revisiones sistemáticas previas y series de casos, lo cual refleja la naturaleza exploratoria del tema abordado. La variabilidad en los métodos de recolección de datos, las poblaciones estudiadas y los marcos clínicos empleados entre los artículos revisados representó un reto al momento de sintetizar la evidencia de forma uniforme.

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente de manera rigurosa, se identificaron 341 artículos relacionados con la Enfermedad de Kawasaki (EK) y COVID -19 (También usando el término SARS-CoV-2) en una población pediátrica menor de 5 años disponibles y publicados hasta el 2024. Posteriormente se generó una depuración de duplicados mediante las herramientas Zotero y Rayyan, y una evaluación manual de títulos y resúmenes, se seleccionaron 71 artículos para lectura completa.

Para la evaluación metodológica de los estudios incluidos se emplearon herramientas complementarias: los criterios Cochrane, que permitieron valorar el diseño, claridad en la definición de población y validez interna; y la escala GRADE, utilizada para clasificar la calidad de la evidencia. Esta doble aplicación metodológica ofreció un marco sólido para interpretar con mayor precisión los hallazgos reportados y el nivel de confianza aplicable a cada uno.

Dentro de estos estudios, se encontró que un gran número de artículos documentando la existencia de mecanismos inmunológicos que relacionan la EK

con el COVID- 19, lo que refuerza la hipótesis de una respuesta inmunitaria exacerbada como nexo entre ambas enfermedades. También se observó que existe una variación epidemiológica relevante en la edad media de la enfermedad de EK posterior a la pandemia, estando previamente en 2.5 y llegando 7.5 en la actualidad; de igual manera, se evidenció la importancia de la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) como manejo base para el tratamiento de afecciones cardíacas.

La revisión y evaluación de los artículos fue realizada por un único revisor, lo cual representa una limitación metodológica reconocida como sesgo del revisor único (*single-reviewer bias*). Sin embargo, se implementaron estrategias de mitigación, como el uso de criterios de selección predefinidos, el seguimiento de una matriz estructurada y el registro transparente de las decisiones tomadas durante el proceso. Estas medidas buscan mantener la objetividad del análisis y reforzar la integridad metodológica.

Finalmente, los estudios seleccionados incluyeron cohortes, series de casos, revisiones sistemáticas y estudios experimentales en animales, con predominancia de investigaciones realizadas en Asia, Europa y América Latina. El proceso de identificación y selección de estudios se desarrolló conforme a las directrices PRISMA. Este incluyó una búsqueda sistemática en bases de datos científicas reconocidas, eliminación de duplicados, lectura crítica de títulos y resúmenes, y evaluación final a texto completo. Cada etapa del proceso está detallada en el diagrama de flujo PRISMA incluido en los anexos, lo que permite visualizar de manera clara y cuantitativa el procedimiento seguido para la inclusión de los estudios.

7. DISCUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki es una de las patologías que se encuentra dentro de la familia de las vasculitis agudas, esta condición es una de las principales causas de enfermedad cardíaca adquirida en niños, ya que puede producir complicaciones como aneurismas de las arterias coronarias si no es tratada oportunamente. De acuerdo con reportes clínicos, una proporción importante de los casos ocurre en menores de 2 años, concentrándose la mayoría en niños menores de 5 años al momento del diagnóstico. El diagnóstico se basa en la observación de signos y síntomas, como fiebre alta persistente durante al menos 5 días en asociación de alteraciones en la cavidad bucal, hiperemia conjuntival, cambios en las extremidades y linfadenopatía. (7) Pero el agente o causa específica se desconoce aún, llegando a sugerir la participación de agentes infecciosos (*Yersinia*, *Candida*, *Lactobacillus* y virus como el de Epstein-Barr entre otros como desencadenantes. (11)

Se han reportado diversos estudios de control utilizados para apoyar el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki. Aunque no existe una prueba de laboratorio específica para confirmar esta patología, ciertos marcadores bioquímicos y hallazgos complementarios resultan útiles para orientar el diagnóstico. Entre ellos, destacan los marcadores de inflamación sistémica como la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), que suelen encontrarse elevadas durante la fase aguda. Asimismo, se ha documentado leucocitosis con predominio de neutrófilos y linfocitos activados, reflejo de una respuesta inmunitaria e inflamatoria en curso. Las evaluaciones por ecocardiograma permiten identificar compromiso cardíaco temprano, incluyendo alteraciones en el miocardio y cambios en las válvulas, siendo fundamentales para valorar la evolución de la enfermedad. (2)

Se han realizado estudios explorando la utilidad de los neutrófilos para determinar el cociente de linfocitos en la evaluación de los resultados de Kawasaki;

considerándolo un marcador útil para predecir la aparición de aneurismas coronarios, especialmente tras la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIG). Este tratamiento, ampliamente empleado en EK, también ha sido objeto de estudio en pacientes con COVID-19, donde la neutrofilia ha mostrado un papel relevante en la evolución clínica, lo que sugiere mecanismos inflamatorios compartidos entre ambas condiciones. ⁽⁶⁾

Es importante resaltar como se ha mencionado anteriormente durante el proyecto que esta relación no viene únicamente a partir de la pandemia, sino que incluso en el 2005 en Estados Unidos se identificó un nuevo coronavirus humano, denominado coronavirus de New Haven (HCoV-NH) y a partir de entonces se han ido estudiando distintos tipos de coronavirus (NL63 o 229E) sugiriendo que la familia coronavirus puede ser desencadenante de la enfermedad de Kawasaki. ^(2, 3)

La edad de los pacientes es importante en la enfermedad de Kawasaki viéndose mayormente afectados a niños menores de 5 años, pero se ha evidenciado un corrimiento observado en la media de edad de presentación de la EK tras la pandemia —de 2.5 a 7.5 años, según algunos estudios— lo que sugiere un cambio epidemiológico relevante, posiblemente vinculado a mecanismos inmunopatológicos compartidos con el MIS-C. En cuanto a la fisiología también se han descrito distintas diferencias, entre ellas está la dilatación de las arterias coronarias o los aneurismas que tienden a ser más comunes en la enfermedad de Kawasaki, mientras que el aumento de las enzimas cardíacas, la disfunción ventricular y la inestabilidad hemodinámica se asocian con mayor frecuencia al MIS-C. ⁽¹²⁾

Actualmente es difícil diferenciar entre la EK y el MIS-C desde la práctica clínica, por ese motivo se debe de tener mayor rigurosidad en los controles hospitalarios, requiriendo un seguimiento estricto intrahospitalario de 2 a 6 semanas después de la alta médica. Se ha evidenciado una relación más directa y fuerte entre el MIS-C con el SARS-CoV-2 y esto se debe a que la aparición de esta enfermedad ha mostrado un mayor número de síntomas respiratorios y resultados de PCR positivos

para COVID-19 ⁽¹²⁾, aun así se ha permitido identificar por medio de esta revisión sistemática que ha existido un aumento en la sintomatología de pacientes con EK posterior a pandemia dado su relación genética y en la hiperreactividad con el SAR-CoV-2.

Los hallazgos de esta revisión sistemática respaldan la hipótesis de que existe una respuesta inmunitaria exacerbada compartida entre la enfermedad de Kawasaki (EK) y la infección por SARS-CoV-2 en niños menores de cinco años. Durante todo el proceso de la revisión se identificaron patrones inmunológicos comunes, como el desbalance entre las células Th17 y Treg y la sobreproducción de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-17A, TNF- α), los cuales se presentan tanto en EK como en el síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) relacionado con el SAR- CoV-2. Estos mecanismos coinciden en su capacidad de desencadenar inflamación sistémica, daño endotelial y compromiso multiorgánico. ⁽²⁾

La EK, al generar un estado de activación inmunitaria basal, podría actuar como un terreno predispuesto para una respuesta más agresiva frente al SARS-CoV-2, especialmente si existe una susceptibilidad genética subyacente. Aunque aún no se puede establecer una relación causal directa, el modelo fisiopatológico comparativo entre ambas entidades permite proponer que la EK no solo comparte mecanismos con la respuesta inmunitaria frente al SARS-CoV-2, sino que también podría amplificar dicha respuesta en ciertos pacientes pediátricos.

7.1. Limitaciones

La principal limitación de esta revisión sistemática se relaciona con la rareza del síndrome de Kawasaki y su origen que aún se encuentra en debate. El rango poblacional del estudio ha confirmado que los niños menores de 5 años tienen una mayor incidencia para presentar EK pero de así mismo tener un rango población tan estrecho genera que el número de estudios que hablen del tema sea tan reducido. En su mayoría de estudios metodológicos revisados manejaban una población baja y algunos inclusive menor de lo indicado generando discordancia al momento de la selección siendo más predilectos a los que tuvieran una mejor relación entre la EK y el SAR-CoV-2 pero sin dejar artículos que mostraran evidencia importante frente a la enfermedad de Kawasaki ya sea en su inmunología, fisiopatología o genética.

Otra de las limitaciones asociada al número limitado de estudios disponibles, fue la ausencia de investigaciones que evaluaran específicamente la relación entre la vacunación contra el COVID-19 y la respuesta inmunológica en pacientes diagnosticados con enfermedad de Kawasaki. A pesar de la importancia que ha cobrado la inmunización en la población pediátrica durante la pandemia, no se encontraron estudios que abordarán de manera directa cómo esta intervención podría influir en el comportamiento inmunológico de niños con predisposición o antecedentes de EK. Esta carencia representa un vacío significativo en la literatura científica actual y, al mismo tiempo, sugiere un nuevo campo de estudio que merece ser explorado. Dado que, como se ha evidenciado en el presente trabajo, la respuesta inmunológica juega un rol determinante en el desarrollo y evolución de la enfermedad de Kawasaki, resulta pertinente considerar futuras investigaciones que integren el impacto potencial de la vacunación frente al SARS-CoV-2 en este contexto clínico particular.

8. CONCLUSIÓN

La aplicación de una metodología sistemática permitió abordar con solidez el objetivo planteado, proporcionando una visión crítica y estructurada de la evidencia existente sobre la asociación entre la enfermedad de Kawasaki y la infección por SARS-CoV-2 en la población pediátrica. La realización del diagrama de flujo PRISMA y el uso de herramientas reconocidas como ROBINS-E para la evaluación del riesgo de sesgo, junto con los criterios de Cochrane, reforzó la rigurosidad del análisis metodológico. Esta aproximación no solo garantizó la transparencia del proceso de revisión, sino que evidenció vacíos en la literatura científica actual, resaltando la necesidad de estudios futuros con mayor solidez metodológica que permitan esclarecer esta relación en contextos clínicos pediátricos.

Los resultados de esta Revisión Sistemática, confirman que la enfermedad de Kawasaki afecta predominantemente a niños menores de 5 años y aunque esto sigue siendo cierto se ha podido identificar que la variabilidad poblacional ha ido aumentando desde la aparición de la pandemia debido a que la incidencia del SARS-CoV-2 ha generado una modificación del perfil inmunológico y epidemiológico en la EK, esto se ve evidenciado especialmente con la aparición del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C).

Esta revisión sistemática aporta evidencia relevante sobre la relación entre la enfermedad de Kawasaki y el COVID-19, es importante reconocer sus limitaciones derivadas del bajo volumen de estudios disponibles y la reciente aparición del tema. De igual manera, la escasez de investigaciones que aborden directamente el papel de la vacunación y otros factores inmunológicos en pacientes con antecedentes de EK dificulta establecer relaciones sólidas y conclusiones definitivas. Asimismo, la naturaleza poco frecuente de la EK, sumada a la novedad del SARS-CoV-2, complica aún más la interpretación de los hallazgos. No obstante, se destaca un

creciente interés científico reflejado en el aumento de estudios en los últimos años, lo cual representa una oportunidad valiosa para que futuras investigaciones profundicen en esta relación y exploren la eficacia terapéutica de estrategias como la inmunoglobulina intravenosa, cuya resistencia en ciertos pacientes plantea interrogantes clínicos aún no resueltos.

Esta investigación demuestra que existe una asociación entre la enfermedad de Kawasaki (EK) y la infección por SARS-CoV-2 en menores de cinco años. La evidencia recopilada sugiere que el virus SARS-COV 2, como agente infeccioso, puede actuar desencadenando una respuesta inflamatoria sistémica exacerbada, especialmente en pacientes con susceptibilidad inmunológica. Esta hiperreactividad inflamatoria observada refuerza la hipótesis de una relación fisiopatológica entre la EK y el SARS-CoV-2, se identifica una causalidad indirecta entre las enfermedades. Los hallazgos respaldan la necesidad de un monitoreo inmunológico riguroso en niños con EK durante o después de una infección por COVID-19.

Los resultados de este estudio tienen implicaciones importantes para la práctica clínica, a partir de la revisión sistemática realizada, se recomienda que los profesionales de la salud sean cuidadosos en el momento de su diagnóstico frente al EK y el MIS-C, si se tiene en cuenta que la enfermedad del COVID-19 ha generado que se pueda identificar con mayor claridad cada una; Es importante la generación de un conjunto estándar de estudios el cual podría ayudar a crear un registro estructurado de pacientes con síndrome de KDSS y síndrome de MIS-C, lo que permitirá contribuir a una mejor comprensión de estos síndromes y una mejor evolución de los pacientes.

Finalmente, esta revisión sistemática es concluyente en respaldar la hipótesis de una respuesta inmunitaria exacerbada como nexo fisiopatológico entre la enfermedad de Kawasaki y la infección por SARS-CoV-2 en niños menores de cinco

años. La convergencia en vías inflamatorias refuerza la necesidad de reevaluar los enfoques diagnósticos y terapéuticos en pacientes pediátricos con cuadros inflamatorios graves post-virales. Estos hallazgos, aunque prometedores, deben interpretarse con cautela debido a la heterogeneidad metodológica y al limitado número de estudios con muestras pediátricas restringidas a esta edad. Avanzar hacia una mejor caracterización inmunológica de estos pacientes podría permitir identificar subgrupos con mayor riesgo, optimizar tratamientos y establecer estrategias de vigilancia temprana más eficaces frente a futuras amenazas virales con potencial inflamatorio severo.

9. RECOMENDACIONES

Por medio de la presente investigación se ha evidenciado la importancia de comprender cómo la interacción inmunopatogenia resulta crucial para mejorar los criterios de diagnóstico diferencial, implementar estrategias terapéuticas más individualizadas y orientar futuras investigaciones clínicas y moleculares sobre enfermedades inflamatorias pediátricas asociadas a agentes virales. Estos hallazgos permiten proponer una hipótesis integradora entre EK y COVID-19 en la infancia, la cual es explorada en las conclusiones junto con sus implicaciones clínicas y de investigación futura.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wessels P, Bingler A. A comparison of Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Prog Pediatr Cardiol.* 2022;65:101516. DOI: [10.1016/j.ppedcard.2022.101516](https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2022.101516).
2. Chen M, Kuo H, Lee Y, Chi H, et al. Phenotype, susceptibility, autoimmunity, and immunotherapy between Kawasaki disease and coronavirus disease-19 associated multisystem inflammatory syndrome in children. *Front Immunol.* 2021;12:632890. DOI:10.3389/fimmu.2021.632890.
3. Fernandez-Cooke E, Grasa CD, et al. Prevalence and clinical characteristics of SARS-CoV-2 confirmed and negative Kawasaki disease patients during the pandemic in Spain. *Front Pediatr.* 2020;8:617039. DOI: [10.3389/fped.2020.617039](https://doi.org/10.3389/fped.2020.617039).
4. Verdoni L, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1771–8. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
5. Feldstein LR, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334–46. DOI: [10.1056/NEJMoa2021680](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680).
6. Roh DE, Kim HJ, Kim HY, Song SH. Kawasaki disease following SARS-CoV-2 infection: stronger inflammation with no increase in cardiac complications. *Front Pediatr.* 2022;10:1036306. DOI: [10.3389/fped.2022.1036306](https://doi.org/10.3389/fped.2022.1036306).
7. Quintero E, Martinez C, Mantilla G, et al. Multisystem inflammatory syndrome and COVID-19: a scoping review. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2022;79(2):69–82. DOI: [10.24875/BMHIM.21000073](https://doi.org/10.24875/BMHIM.21000073).
8. Lambrani L, Manlhiot C, Elias M, et al. Kawasaki disease shock syndrome versus classical Kawasaki disease: a meta-analysis and comparison with SARS-CoV-2 multisystem inflammatory syndrome. *CJC Open.* 2021;1:1–30. DOI: [10.1016/j.cjca.2021.05.014](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.05.014).
9. Barros R, Santos N, Carvalho J, et al. Oral manifestations of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and Kawasaki disease associated with COVID-19: a systematic review. *Spec Care Dentist.* 2022;42:266–80. DOI: [10.1111/scd.12669](https://doi.org/10.1111/scd.12669).
10. You Q, Wen X, Bao J. Similarities and differences between multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki

disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J Pediatr.* 2021;1:1–3. DOI: [10.1007/s12519-021-00435-y](https://doi.org/10.1007/s12519-021-00435-y).

11. Hara T, Yamamura K, Yasunari K, et al. The up-to-date pathophysiology of Kawasaki disease. *Clin Transl Immunology.* 2021;10(1):e1284. DOI: [10.1002/cti2.1284](https://doi.org/10.1002/cti2.1284).

12. Mauro A, Di Mari C, Casini F, et al. Neurological manifestations of Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a comparison of two different clinical entities. *Front Pediatr.* 2023;10:1088773. DOI: [10.3389/fped.2022.1088773](https://doi.org/10.3389/fped.2022.1088773).

13. Loke Y, Berul C, Harahsheh A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: is there a linkage to Kawasaki disease? *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30:389–96. DOI: [10.1016/j.tcm.2020.07.004](https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.07.004).

14. Medaglia A, Siracusa L, Cioè C, et al. Kawasaki disease recurrence in the COVID-19 era: a systematic review of the literature. *Ital J Pediatr.* 2021;47:95. DOI: [10.1186/s13052-021-01041-4](https://doi.org/10.1186/s13052-021-01041-4).

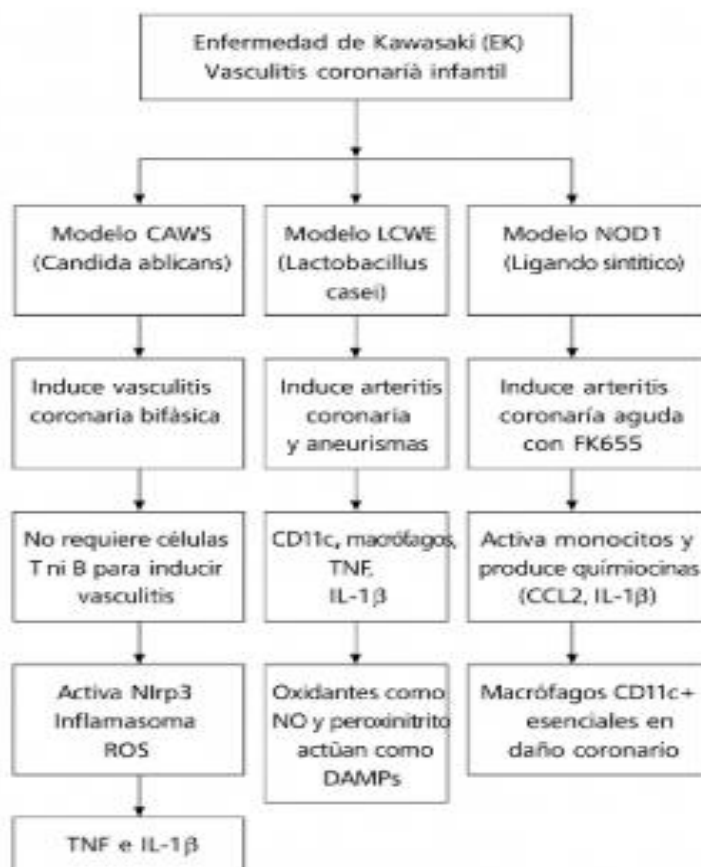
15. Anna B., Jade C., Grygiel B, et al. SARS-CoV-2 infection in the context of Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Med Microbiol Immunol.* 2023;212:3–12. DOI: [10.1007/s00430-022-00756-3](https://doi.org/10.1007/s00430-022-00756-3)

16. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, et al. Systematic review or scoping review? Guidance for conducting systematic scoping reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18:143. DOI:10.1186/s12874-018-0611-x.

17. McGuinness LA, Higgins JPT. Robvis: an R package and web application for visualising risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods.* 2021;12(1):55–61. doi:10.1002/jrsm.1411. DOI: [10.1002/jrsm.1411](https://doi.org/10.1002/jrsm.1411)

11. ANEXOS

Anexo 1. Estudio en Murinos con Enfermedad de Kawasaki



Anexo 2. Función de distintas moléculas en la hiperreactividad de la EK

Molécula / Componente	Función / Rol en la hiperreactividad y Kawasaki
Dectin-2	Receptor de la inmunidad innata que detecta manoproteínas fúngicas como las de Candida. Activa respuesta inflamatoria.
NF-κB	Factor de transcripción clave en la expresión de genes proinflamatorios.
ROS	Especies reactivas de oxígeno que activan inflamación y daño celular.
NLRP3	Complejo proteico inflamatorio que activa la producción de IL-1β.
IL-1β	Citocina proinflamatoria clave en la vasculitis coronaria.
TNF (factor de necrosis tumoral)	Promueve inflamación sistémica; bloqueado por etanercept.
IL-1α	Liberada tras daño celular como señal de peligro (DAMP).
NO (óxido nítrico) y peroxinitrito	Moléculas oxidantes; contribuyen al daño vascular y la inflamación.
CD11c+	Marcador de macrófagos proinflamatorios implicados en daño vascular.
PAMP/DAMP	Moléculas que activan la inmunidad innata tras infección o daño.
NOD1	Receptor intracelular que reconoce péptidos bacterianos; activa inflamación.

Anexo 3. Tabla Comparativa: Kawasaki Completa, Incompleta, EKSS y MIS-C

	Enfermedad de Kawasaki			MIS-C
Criterio	Kawasaki Completa	Kawasaki Incompleta	EKSS (Shock Sistémico por EK)	
Edad	<5 años en el 76% de los casos	Frecuente en lactantes	Principalmente niños de 5 años	Mediana: 6–15 años
Fiebre	≥5 días (o menos si IVIG precoz)	≥5 días con 2-3 criterios clínicos o ≥7 días sin explicación	≥5 días con evolución rápida a shock	≥24h con T° ≥38.0°C
Exantema	Presente	Puede estar presente	Presente	Frecuente
Conjuntivitis	Bilateral, no purulenta	Puede estar presente	Frecuente	Frecuente
Alteraciones mucosas	Labios rojos, lengua en fresa	Posibles	Frecuentes	Frecuentes
Extremidades	Eritema, edema, descamación	Puede aparecer	Puede aparecer	No específico
Linfadenopatía cervical	Presente (>1.5 cm)	Menos frecuente	Puede estar presente	También puede presentarse
Cardiovascular	Coronariopatía, aneurismas	Eco si sospecha coronariopatía	Aneurismas coronarios + Shock	Miocarditis grave, disfunción marcada
Multiorgánico	No típico	No típico	Sí: cerebral, renal, GI, hepático	Sí: ≥2 sistemas afectados
Laboratorio	Trombocitosis, leucocitosis, PCR/VSG altas	PCR ≥3 mg/dl, VSG ≥40 mm/h + ≥3 hallazgos (anemia, plaquetas altas, albúmina baja, ALT elevada, leucocitos, piuria)	Marcadores inflamatorios altos + alteraciones hepáticas, renales, hematológicas	Ferritina, IL-6, dímero D altos; linfopenia, trombocitopenia, LDH
SARS-CoV-2	No relacionado directamente	No relacionado directamente	No relacionado directamente	Confirmado por prueba o exposición
Shock	Raro	Muy raro	Característico del cuadro	Frecuente
Síndrome de activación macrofágica (MAS)	Raro	Raro	Puede presentarse	Frecuente
Tratamiento	IVIG + Aspirina	IVIG + Aspirina +/- esteroides	IVIG, esteroides, soporte intensivo	Esteroides, IVIG, biológicos, vasopresores, ECMO

Anexo 4. Comparación Inmunológica entre Enfermedad de Kawasaki y MIS-C

Elemento inmunológico	Importancia en Enfermedad de Kawasaki (EK)	Importancia en MIS-C
Células Th17	Alta activación; características en EK. Asociadas a inflamación vascular y resistencia a IgIV.	Presentes pero no predominantes. Participan en inflamación, pero con menor protagonismo que en EK.
IL-17A	Elevada en EK. Promueve inflamación vascular y daño endotelial.	Puede estar elevada, pero sin rol tan central como en EK.
IL-6	Muy elevada; clave en la diferenciación Th17 y en tormenta de citocinas.	Elevada también. Contribuye a la activación inmunitaria multisistémica.
IL-10	Presente, pero no principal.	Más alta en MIS-C. Indica intento de regulación de inflamación excesiva.
TNF- α	Elevado, contribuye a la inflamación en vasos coronarios.	Elevado; parte del perfil inflamatorio sistémico.
FoxP3 (Treg)	Disminuido antes del tratamiento. Su baja expresión agrava el desequilibrio inflamatorio.	También reducido, aunque con menor protagonismo descrito.
Relación N/L (neutrófilo-linfocito)	Aumentada en EK grave y resistente a IgIV.	Elevada, correlacionada con severidad del MIS-C.
Toll-like receptors (TLR1, 2, 4, 5, 8, 9)	Hipometilados y sobreexpresados en EK. Contribuyen a activación de inmunidad innata.	No se ha documentado con el mismo nivel de detalle en MIS-C.
Polimorfismos en genes TGF- β /SMAD3	Asociados a susceptibilidad a EK y desequilibrio Th17/Treg.	No descritos como relevantes en MIS-C.

Anexo 5. Tabla de artículos bibliográficos según el criterio de Cochrane Nomenclatura

- ¿Se realizó aleatorización adecuada? -> 1
- ¿Se utilizó cegamiento? -> 2
- ¿Se reportaron todos los datos? -> 3
- ¿Hubo reporte selectivo de resultados? -> 4
- Riesgo general de sesgo -> 5
- Calidad de la evidencia (según GRADE) -> 6

Autor(es) del estudio	Título del artículo	Año	País del estudio	Edad reportada de la población	Tipo de estudio	1	2	3	4	5	6	Observaciones o comentarios relevantes
Wessels PA et al.	A comparison of Kawasaki disease and SARS-CoV-2 multisystem inflammatory syndrome in children	2020	USA	Niños de 2 - 12 años	Cohorte	No	No	Sí	No	Moderado	Moderada	Comparación de parámetros clínicos, ecocardiográficos y de laboratorio entre MIS-C y Kawasaki clásico.
Chen M et al.	Phenotype, Susceptibility, Autoimmunity, and Immunotherapy Between Kawasaki Disease and Coronavirus Disease-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children	2021	Taiwán	Menores de 10 años	Revisión sistemática inmunológica	No	No	Sí	No	Moderado	Moderada	Análisis profundo de mecanismos inmunopatológicos. Cubre inmunoterapia, citocinas, susceptibilidad genética y terapias emergentes. Aporta valor inmunológico.
Fernandez-Cooke, E. Grasa, CD et al.	Prevalence and clinical characteristics of SAR-CoV-2 confirmed and	2021	España	Menores de 16 años	Cohorte prospectivo multicéntrico	No	No	Sí	No	Alto	Moderado	Comparó casos de EK positivos y negativos para SARS-CoV-2 en 109 niños <16 años; reportó manifestaciones clínicas,

Autor(es) del estudio	Título del artículo	Año	País del estudio	Edad reportada de la población	Tipo de estudio	1	2	3	4	5	6	Observaciones o comentarios relevantes
	negative Kawasaki disease patients during the pandemic in Spain.											inflamatorias y criterios MIS-C en CoV+. Relación directa con COVID-19 y EK.
Verdoni, L., Mazza, A.	An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study.	2020	Usa	Menores de 18 años	Serie de casos con seguimiento clínico	No	No	No	No	Alto	Baja	Serie de casos en Taiwán con datos detallados de seguimiento clínico de pacientes con EK.
Feldstein et al.	Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents.	2020	Estados Unidos	Menores de 21 años	Cohorte multicéntrico prospectivo y retrospectivo	No	No	Si	No	Alto	Moderado	Incluye 186 pacientes con MIS-C confirmados por SARS-CoV-2; 40% con características tipo Kawasaki. Diseño multicéntrico robusto. Edad promedio 8.3 años.
Roh, D. E., Kim, H. J., Kim, H. Y., & Song,	Kawasaki disease following SARS-CoV-2 infection: Stronger inflammation with no increase in cardiac complications	2022	Corea del Sur	Menores de 5 años	Cohorte retrospectivo comparativo	No	No	Si	No	Alto	Moderado	Comparó 52 pacientes con EK post-COVID vs EK pre-COVID. Post-COVID mostró inflamación más severa sin mayor daño cardíaco. Grupo 1 con edad media 53 meses.
Tuta-Quintero E et al.	Multisystem inflammatory syndrome and COVID-19: a scoping review	2021	Mexico	Menores de 18 años	Revisión sistemática	No	No	Sí	No	Bajo	Alta	Revisión de MIS-C en América Latina. Incluye 37 estudios. Resalta aspectos clínicos, terapéuticos y resultados.
Lambrani L., Manlhiot C., Elias M., Et al.	Kawasaki Disease Shock Syndrome versus classical Kawasaki Disease, a Meta-analysis and comparison with SARS-CoV-2 Multisystem Inflammatory Syndrome.	2022	Marruecos	Menores de 18 años	Meta-análisis	Sí	No	Sí	No	Bajo	Alta	Incluye análisis estadístico combinado sobre incidencia, síntomas y tratamiento de EK en contexto COVID.
Barros Santos R.,	Oral manifestations of multisystemic	2021	Brasil	Edad media de 9 años	Revisión sistematica	No	No	Sí	No	Bajo	Moderada	Manifestaciones orales asociadas a SIM-Ped con

Autor(es) del estudio	Título del artículo	Año	País del estudio	Edad reportada de la población	Tipo de estudio	1	2	3	4	5	6	Observaciones o comentarios relevantes
N.,Carvalho J.,Et al.	inflammatory syndrome in children (MIS-C) and Kawasaki disease associated to COVID-19: A systematic review.											SARS-CoV-2. Importancia del diagnóstico odontológico. Pero dan muestras de la relación MIS-C, EK y SARS-CoV-2
You Q., Wen X., Bao J.,	Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment.	2020	China	Menores de 14 años	Revisión narrativa	No	No	Sí	No	Moderado	Moderada	Comparación clínica, inmunológica y terapéutica entre MIS-C y enfermedad de Kawasaki clásica.
Hara T., Yamamura k., Et al.	The up-to-date pathophysiology of Kawasaki disease. Clinical & Translational Immunology	2021	Japón	Menores de 5 años	Revisión científica de fisiopatología	No	No	Sí	No	Moderado	Moderada	Explora mecanismos fisiopatológicos de EK desde modelos murinos e inflamación vascular. Aporta base para interpretación inmunológica profunda.
Mauro A., Di Mari C., Casini F.,Et al	Neurological manifestations of Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: A comparison of two different clinical entities.	2022	Italia	Menores de 18 años	Revisión sistemática	No	No	Sí	No	Moderado	Moderada	Análisis de manifestaciones neurológicas en EK, potenciales complicaciones en contexto de infección viral.
Lokea Y. , Berul C., Harahsheha A.,Et al.	Multisystem inflammatory syndrome in children: Is there a linkage to Kawasaki disease?	2021	Singapur	Menores de 21 años	Revisión sistemática	No	No	Sí	No	Moderado	Moderada	Síntesis sobre manifestaciones clínicas, criterios diagnósticos y manejo de MIS-C.

Autor(es) del estudio	Título del artículo	Año	País del estudio	Edad reportada de la población	Tipo de estudio	1	2	3	4	5	6	Observaciones o comentarios relevantes
Annalisa A., Siracusa L., Cioè C.,Et al.	Kawasaki disease recurrence in the COVID-19 era: a systematic review of the literature	2021	Italia	Menores de 3 años	Revisión sistemática con caso clínico	Sí	Sí	Sí	No	Bajo	Moderada	Análisis sistemático de recurrencias de EK, incluyendo un nuevo caso con infección por SARS-CoV-2. Incluye síntesis de 106 casos pediátricos.
Folga B et al.	SARS-CoV-2 infection in the context of Kawasaki disease	2021	Poland	Menores de 18 años	Serie de casos	No	No	Sí	No	Moderado	Moderada	Casos clínicos con manifestaciones de Kawasaki durante infección por SARS-CoV-2. Incluye hallazgos de laboratorio.