



## Vasculitis agudas, enfermedad de Kawasaki y COVID-19

Acute Vasculitis, Kawasaki Disease and Covid 19

Liliany González-Ramos<sup>1</sup>, Greter Borrego-Cordero<sup>2</sup>, Sarah Álvarez-Reinoso<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Policlínico Manuel Piti Fajardo de Guane. Pinar del Río. Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital Pediátrico Provincial Docente Pepe Portilla. Pinar del Río. Cuba.

**Recibido:** 16 de marzo de 2022

**Aceptado:** 6 de junio de 2022

**Publicado:** 1 de noviembre de 2022

**Citar como:** González-Ramos L, Borrego-Cordero G, Álvarez-Reinoso S. Vasculitis agudas, enfermedad de Kawasaki y COVID-19. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(5): e5551. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5551>

### RESUMEN

**Introducción:** las vasculitis agudas en la infancia comprenden un grupo de enfermedades caracterizadas por la inflamación de los vasos sanguíneos. Estas se han observado en pacientes con infección por SARS-CoV-2 al relacionar las lesiones cutáneas presentadas con la enfermedad de Kawasaki.

**Objetivo:** realizar una revisión sobre las vasculitis, la enfermedad de Kawasaki y las lesiones cutáneas reportadas en la infección por COVID-19.

**Métodos:** se realizó una búsqueda sobre vasculitis, en PubMed, WHO-2020, Revistas Scielo, Swissex, Dialnet, Redalyc. Se seleccionaron todos aquellos documentos que incluyeran la palabra vasculitis, enfermedad de Kawasaki y COVID-19, publicados en los últimos cinco años.

**Desarrollo:** aún se realizan múltiples estudios e investigaciones para esclarecer la etiología y mecanismos fisiopatológicos de las vasculitis. El diagnóstico y la conducta terapéutica requieren de una intervención multidisciplinaria. Son enfermedades poco frecuentes en la edad pediátrica; la enfermedad de Kawasaki es una de las más conocidas. Resulta de vital importancia el conocimiento acerca de la misma, a la hora de lograr un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno que disminuyan el riesgo de complicaciones en el paciente. En el contexto actual de la pandemia por COVID-19 se han reportado variaciones en el comportamiento de la enfermedad de Kawasaki lo cual constituye un reto para investigadores y para todo el personal de salud que brinda asistencia médica a estos niños.

**Conclusiones:** se abordaron los elementos fundamentales sobre Kawasaki y sus modificaciones en los infectados de SARS-CoV-2, que en el panorama de la actual pandemia resultan imprescindibles en la actividad docente y asistencial.

**Palabras clave:** Vasculitis; Inflamación; Síndrome Mucocutáneo Linfonodular; Covid 19.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute vasculitides in childhood comprise a group of diseases characterized by inflammation of blood vessels. They have been observed in patients with SARS-CoV-2 infection and the cutaneous lesions presented are related to Kawasaki disease.

**Objective:** to review vasculitis, Kawasaki disease and skin lesions reported in Covid 19 infection.

**Methods:** A search on vasculitis was performed in Pub Med, WHO-2020, Scielo, Swislinx, Dialnet, Redalyc journals. We selected all those documents that included the word vasculitis, Kawasaki disease and Covid 19, published in the last 5 years.

**Development:** Multiple studies and research are still being carried out to clarify the etiology and pathophysiological mechanisms of vasculitis. Diagnosis and therapeutic conduct require multidisciplinary intervention. They are infrequent diseases in pediatric age, being Kawasaki disease one of the best known. It is of vital importance to know about it, in order to achieve an early diagnosis and timely treatment to reduce the risk of complications in the patient. In the current context of the Covid-19 pandemic, variations in the behavior of Kawasaki disease have been reported, which constitutes a challenge for researchers and for all health personnel who provide medical care to these children.

**Conclusions.** This review addresses the fundamental elements on Kawasaki and its modifications in SARS-CoV-2 infected patients, which in the current pandemic are essential in the teaching and care activity.

**Keywords:** Vasculitis; Inflammation; Mucocutaneous Lymph Node Syndrome; Covid 19.

## INTRODUCCIÓN

La vasculitis en el niño es un campo de la reumatología pediátrica difícil y a su vez fascinante, compartido por otros especialistas pediátricos.<sup>(1)</sup> El inicio de su estudio se remonta hacia el año 1866 cuando Kussmaul y Maier realizaron la primera descripción macroscópica posmortem.<sup>(2)</sup>

El diagnóstico constituye un reto y raramente se hace con facilidad ya que sus síntomas pueden ser muy parecidos a los de otras enfermedades pediátricas más frecuentes. En muchas oportunidades el origen es desconocido y lo más probable es que se deban a una combinación de factores genéticos, infecciosos y ambientales todavía no caracterizados.<sup>(3)</sup>

El limitado número de estudios específicos en niños condiciona que muchos aspectos sobre su manejo se extrapolen a partir de la experiencia publicada en adultos.<sup>(4)</sup>

La pediatría no está exenta de esta problemática y existen, en ocasiones, dificultades en la identificación y diagnóstico de las vasculitis agudas en pacientes de edad pediátrica.

La enfermedad de Kawasaki es la vasculitis más frecuente en edades pediátricas, prevalece en países asiáticos, especialmente en Japón, donde la incidencia ha aumentado hasta situarse en 330/100 000 niños menores de cinco años. En EE.UU. la incidencia se sitúa en torno a 25/100 000 niños menores de cinco años y en Europa entre 5,4 y 15/100 000 menores de cinco años. El 85 % de los casos sucede en menores de cinco años, con máxima incidencia entre los 18 y 24 meses de vida. Es menos frecuente en menores de tres meses o mayores de cinco años, en ambos grupos es mayor el riesgo de desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias.<sup>(4)</sup>

En la actualidad, el mundo se encuentra en medio de una pandemia originada por el SARS-CoV-2, esparcida en más de 188 países y que ha contagiado a más de 15 millones de individuos luego de descubrirse en la ciudad de Wuhan, China a finales del año 2019. El panorama mostraba, principalmente, un comportamiento específico con mayor afectación en individuos en riesgo de muerte, con comorbilidades y de edad avanzada. Luego, los contagios comenzaron a darse en pacientes jóvenes y pediátricos en quienes el virus solo originaba síntomas leves y recuperaciones rápidas. Así, con el paso de estos meses se han registrado nuevos hallazgos en los pacientes con COVID-19, como los portadores asintomáticos y las repercusiones en diferentes órganos. Una de esas manifestaciones atípicas se inició con los reportes de casos relacionados con la enfermedad de Kawasaki.<sup>(5)</sup>

El objetivo de este trabajo es sistematizar los conocimientos actuales relacionados con la vasculitis aguda en la infancia, enfermedad de Kawasaki y COVID-19. Además, permitirá contar con un material bibliográfico de apoyo a la docencia en la formación de estudiantes, residentes, maestrantes y de consulta a los especialistas.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión de artículos científicos publicados en revistas referadas y libros de especialistas en el tema.

Se realizó una búsqueda sobre vasculitis, en PubMed, WHO-2020, Revistas Scielo, Swislinx, Dialnet, Redalyc. Se seleccionaron todos aquellos documentos que incluyeran la palabra vasculitis, publicados en los últimos cinco años.

## DESARROLLO

### Definición

El término vasculitis denomina a un grupo de enfermedades clínicamente heterogéneas, pero con un sustrato histológico común: la presencia de un infiltrado inflamatorio en el espesor de la pared de los vasos sanguíneos (arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas).<sup>(1,5,6)</sup>

### Clasificación

La clasificación nosológica es difícil debido a que junto a entidades clínicopatológicas bien definidas existen numerosos casos que no encajan adecuadamente en ninguna de las categorías admitidas.<sup>(1,2)</sup> No solo es importante el tamaño de los vasos, sino que se requiere la combinación de datos clínicos, demográficos, histológicos y serológicos.<sup>(7)</sup>

Actualmente se clasifican en base a datos clínicos e histológicos, con los criterios del *American College of Rheumatology*, de 1990, y con los criterios emitidos en la *Chapel Hill Consensus Conference* 1992 (revisados en 2012). (Tabla 1)<sup>(1,2,3)</sup>

**Tabla 1** Clasificación de las vasculitis infantiles Nomenclatura de las vasculitis de la Chapel Hill Consensus Conference de 2012.<sup>(8)</sup>

<p><b>Vasculitis de grandes vasos</b> Arteritis de Takayasu Arteritis de células gigantes</p>
<p><b>Vasculitis de vasos medianos</b> Poliarteritis nodosa Enfermedad de Kawasaki</p>
<p><b>Vasculitis de vasos pequeños.</b> Vasculitis asociada a anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilos (ANCA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polivascúlitis microscópica</li> <li>• Granulomatosis con polivascúlitis</li> <li>• Granulomatosis eosinofílica con polivascúlitis</li> </ul> <p>Complejo inmunitario de vasculitis de vasos pequeños</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de la membrana basal glomerular (anti-MBG)</li> <li>• Vasculitis por IgA (púrpura de Henoch-Schönlein)</li> <li>• Vasculitis urticarial hipocomplementémica</li> </ul>
<p><b>Vasculitis de vasos variables</b> Enfermedad de Behçet Síndrome de Cogan</p>
<p><b>Vasculitis de un solo órgano</b> Vasculitis leucocitoclástica cutánea Arteritis cutánea Vasculitis primaria del sistema nervioso central Aortitis aislada Otros</p>
<p><b>Vasculitis asociada a enfermedad sistémica</b> Vasculitis por lupus Vasculitis reumatoide Vasculitis sarcoidea Otros</p>
<p><b>Vasculitis asociada a etiología probable</b> Vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C Vasculitis asociada al virus de la hepatitis B Aortitis asociada a sífilis Vasculitis del complejo inmunitario asociada a fármacos Vasculitis asociada a ANCA asociada a fármacos Vasculitis asociada a cáncer Otros</p>

### Epidemiología

En términos generales, las vasculitis son enfermedades infrecuentes.<sup>(6)</sup> Algunas son relativamente frecuentes en la infancia, por ejemplo, la enfermedad de Kawasaki, mientras que otras son raras y se desconoce su frecuencia exacta.<sup>(9)</sup> El escaso número de registros de pacientes con estas enfermedades hace difícil conocer la verdadera incidencia, se describen cifras variables entre el 0,5-6,39 casos/millón de niños/año.<sup>(10)</sup>

## Etiopatogenia

La causa exacta de estas enfermedades es desconocida. Lo más probable es que se deban a una combinación de diferentes factores genéticos, infecciosos y ambientales. Se estudian algunos genes que pueden condicionar su aparición, sin embargo, estas enfermedades no son hereditarias. En la mayoría de los casos, el paciente es el único afectado en una familia y es muy poco probable que los hermanos tengan la misma enfermedad. Las infecciones, en ocasiones, actúan como desencadenantes de la respuesta inmune que provoca la vasculitis.<sup>(8,9)</sup>

Se incluyen dentro del grupo de las enfermedades por inmunocomplejos. La mayoría se deben a mecanismos inmunopatogénicos que se presentan por reacción a estímulos antigénicos; sin embargo, las pruebas que respaldan esta hipótesis son indirectas casi en su totalidad. Se han propuesto tres mecanismos fisiopatológicos fundamentales: el daño inmunológico, la infección directa de los vasos y un tercer grupo en el cual se desconoce la causa. El mecanismo más aceptado es el depósito de complejos inmunitarios en las paredes de los vasos. Al fijarse a la superficie de la célula endotelial, la fracción constante (Fc) de la inmunoglobulina fija el complemento y se inicia así la cascada del complemento, con producción de C5a y C3a, que son potentes quimiotácticos neutrofílicos. Estos fagocitan los complejos inmunes, liberan las enzimas lisosomales y proteolíticas y llevan al daño tisular. La reacción tiene su pico en 12 horas y los neutrófilos son reemplazados posteriormente por monocitos en 24-48 horas.<sup>(2)</sup>

El vaso sanguíneo es la diana principal de la enfermedad. La reducción del espacio que el propio infiltrado crea a nivel de la pared vascular, o las alteraciones estructurales que sufre la misma (aneurismas, rotura de la capa elástica, hiperplasia de la capa íntima), o fenómenos trombóticos o reparativos que harán que la luz del vaso quede comprometida, producen una isquemia o éstasis de los tejidos, lo que provoca una disfunción orgánica. Su inflamación y necrosis, conllevan a la oclusión que produce isquemia tisular.<sup>(1,2)</sup> Su pared se vuelve más «porosa», esto permite que el líquido de su interior pase a los tejidos adyacentes y provoque hinchazón de los mismos. Estos efectos son responsables de erupciones y cambios en la piel.<sup>(9)</sup> El incremento del lecho vascular facilita la extravasación de sangre de lo que derivará la púrpura palpable o la hemorragia alveolar pulmonar. Las consecuencias de este proceso dependen del tamaño del vaso afecto y de la extensión que puede ser universal o quedar restringida a un determinado órgano o sistema.<sup>(1,3,9)</sup>

Este proceso se acompaña, además, de una liberación intensa de moléculas inflamatorias, lo que causa síntomas generales como fiebre, malestar, así como resultados anómalos en los análisis clínicos que detectan inflamación: velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR).<sup>(9)</sup>

## Cuadro clínico

Las manifestaciones derivan de la isquemia por oclusión vascular y del incremento en la permeabilidad o rotura de los vasos inflamados.<sup>(7)</sup>

Los síntomas varían según el tipo de vaso (grande, mediano, pequeño), la extensión (generalizada o más delimitada), su localización (cerebro, corazón, piel o músculos), así como el grado de afectación del suministro de sangre.<sup>(1,9,10)</sup> Se puede afectar cualquier órgano o sistema en distintas combinaciones y, por tanto, las manifestaciones clínicas pueden ser muy diversas. Incluso pacientes con la misma enfermedad pueden tener pocos síntomas en común.<sup>(7)</sup>

Los pacientes comparten características clínicas comunes como: <sup>(1,2,5,11)</sup>

- Manifestaciones constitucionales: pérdida de peso, fiebre de origen desconocido, astenia y adinamia.
- Manifestaciones musculoesqueléticas: mialgia, miositis, artralgia y artritis.
- Lesiones cutáneas: urticaria, púrpura palpable, pápulas, nódulos, livedo reticularis, bulas necróticas y úlceras.
- Manifestaciones respiratorias: alveolitis, hemorragia pulmonar, serositis, infiltrados, nódulos, asma y sinusitis.
- Manifestaciones renales: hipertensión y glomerulonefritis necrotizante.
- Manifestaciones gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y hemorragia digestiva.
- Manifestaciones neurológicas: cefalea, alteraciones visuales, enfermedad vascular cerebral, crisis convulsivas, alteraciones de la conciencia, mononeuritis múltiple y neuropatía periférica sensorial.

### Diagnóstico

El diagnóstico requiere un alto grado de sospecha y el reconocimiento de una entidad específica exige un conocimiento general de todas las vasculitis, de las características peculiares de cada tipo y del espectro de presentaciones clínicas.<sup>(1)</sup> Sus signos y síntomas son inespecíficos y pueden confundirse con muchas otras patologías como enfermedades infecciosas, neoplásicas o del tejido conjuntivo. Para llegar a un diagnóstico preciso es importante combinar hallazgos clínicos, radiológicos, histopatológicos y de laboratorio.<sup>(12)</sup>

El diagnóstico definitivo puede dividirse en tres fases conceptuales:<sup>(1,7)</sup>

- ✓ Establecer un diagnóstico genérico de vasculitis que requiere de confirmación histológica y/o angiográfica de la lesión vascular. Algunas como la Púrpura de Schönlein-Henoch y la enfermedad de Behcet pueden cursar con manifestaciones tan clásicas que es posible diagnosticarlas solo con datos clínicos.
- ✓ Estimar la severidad y la distribución anatómica de la enfermedad para decidir la agresividad de la terapia.
- ✓ Identificar, si es posible, la entidad específica basado en la combinación de manifestaciones clínicas, patrón anatómico de la afectación y las características histopatológicas.

En el estudio anatomopatológico se observa pérdida de la arquitectura vascular secundaria a la infiltración de sus paredes por neutrófilos, linfocitos o histiocitos y presencia de necrosis fibrinoide.<sup>(3,7)</sup>

La inmunofluorescencia directa puede ser positiva en etiologías específicas y resulta útil para identificar el tipo de inmunoglobulina (Ig) depositada en la pared vascular; por ejemplo, la presencia de IgA se asocia a PSH, mientras que la IgM puede observarse en la vasculitis crioglobulinémica.<sup>(3,13)</sup>

Otras alteraciones que pueden detectarse a partir de los exámenes de laboratorio, incluyen: anemia, leucocitosis, eosinofilia, trombocitosis, aumento del factor VIII aumento de la Velocidad de Sedimentación Globular y de la Proteína C Reactiva, hipocomplementemia, crioglobulinemia, inmunocomplejos circulantes, elevación de enzimas hepáticas, sedimento renal anormal, proteinuria, hematuria, presencia de ANCA y factor reumatoide.<sup>(2,7)</sup>

Otros estudios complementarios útiles son: la electromiografía, el estudio de conducción de nervios, el electrocardiograma y/o ecocardiograma, ecografía, arteriografía, radiografía de tórax y de senos paranasales y en algunos casos la tomografía o la resonancia magnética nuclear.<sup>(2)</sup>

### Tratamiento

Al igual que en la mayoría de las enfermedades, se necesita individualizar los tratamientos de acuerdo al tipo de vasculitis, el grado de afectación sistémica, la extensión del daño vascular, el tiempo de evolución, así como de otros factores individuales del paciente.<sup>(6)</sup>

Los glucocorticoides son los medicamentos de primera línea para controlar el proceso inflamatorio. Cuando está localizado se utilizan dosis bajas (0,5 mg/kg de peso), menos de 15 mg/día. Cuando se afectan órganos que ponen en riesgo la vida se utilizan dosis altas (1 mg/kg de peso) e, incluso, muy altas con metilprednisolona.

Otros inmunosupresores son empleados cuando la enfermedad progresa rápidamente con implicación visceral (intestinal, renal y cardíaca, entre otras) y cuando es refractaria a glucocorticoides o no es posible reducir la dosis de estos. Los más utilizados son: ciclofosfamida por vías oral o intravenosa, azatioprina y metrotexate. La remisión se alcanza entre los primeros tres a seis meses del inicio de la enfermedad. El metrotexate ha demostrado su eficacia en pacientes con arteritis de células gigantes, enfermedad de Takayasu, granulomatosis de Wegener; así como la ciclofosfamida en la poliangeítis nodosa microscópica y la granulomatosis de Wegener.<sup>(2,9)</sup>

Otras alternativas de tratamiento incluyen la globulina antitímocito, inmunoglobulina, ciclosporina, deoxyspergualin, terapia con anticuerpos monoclonales, plasmaféresis y trasplante de células madre movilizadas a sangre periférica.<sup>(2,14)</sup>

Actualmente se proponen nuevos medicamentos llamados "biológicos", que se encargan de bloquear citocinas específicas en la cascada inflamatoria como anti-FNT, anti-IL 6, anti-IL 1, anti-CD20, entre otros.<sup>(1)</sup>

Medidas higiénico-dietéticas: no existen recomendaciones específicas ya que dependen de las manifestaciones clínicas encontradas, de manera que si el paciente presenta hipertensión arterial se recomienda dieta hiposódica. Si cursa con daño renal, una dieta para nefrópatas, debido a que este grupo amerita tratamiento a largo plazo con glucocorticoides.<sup>(2)</sup>

### Pronóstico

El pronóstico es muy variable pues depende, sobre todo, de factores como el tipo de vasculitis, el grado de afectación sistémica y los órganos afectados. De vital importancia resulta el logro de un diagnóstico precoz para evitar el desarrollo de daño irreversible. A pesar de los tratamientos inmunodepresores disponibles, su morbimortalidad es elevada.<sup>(1,2,5)</sup>

### Enfermedad de Kawasaki y COVID-19 en pediatría.

En la actual pandemia COVID-19 se ha advertido la asociación con la enfermedad de Kawasaki. Estos cuadros se caracterizan por un inusual dolor abdominal, acompañado de síntomas gastrointestinales (diarrea y/o vómitos), con aceptable estado general. Además, suelen acompañarse de fiebre, vasculitis, eritrodermia e inyección conjuntival de ahí que se confunda con la enfermedad de Kawasaki.

## Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki, es una vasculitis sistémica, aguda y autolimitada que afecta a vasos de mediano calibre. Suele asociarse a complicaciones potencialmente peligrosas. Es la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en pacientes pediátricos en países desarrollados.<sup>(15,16)</sup>

Fue descrita por primera vez por Tomisaku Kawasaki en Japón en 1967 en una serie de niños japoneses con un "síndrome mucocutáneo febril agudo con afectación linfoide y decamación específica de los dedos de manos y pies".<sup>(4,15,17)</sup>

La proporción entre varones y mujeres es de 1,5:1.<sup>(16)</sup> Se ha observado una mayor incidencia en los meses de invierno y primavera.<sup>(15)</sup>

Su importancia se debe a que el 15-25 % de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, que pueden conducir a infarto de miocardio, muerte súbita o enfermedad isquémica cardíaca.<sup>(4)</sup>

A pesar de las múltiples investigaciones aún no hay certeza de su etiología. Aunque se sugiere la presencia de un desencadenante infeccioso, nunca se ha establecido una relación causal definitiva.<sup>(15,16)</sup>

Actualmente, existen múltiples estudios encaminados a identificar marcadores genéticos de susceptibilidad a la enfermedad, de severidad y de resistencia al tratamiento. La causa que conduce a la arteritis coronaria aún no está aclarado, si bien la activación de células endoteliales, monocitos/macrófagos CD68, linfocitos CD8 y células plasmáticas IgA monoclonales parecen estar implicados. Un factor infeccioso aumentaría la producción de citocinas, como: TNF- $\alpha$ , IL 1 e IL 6, que inducirían nuevos antígenos endoteliales y se generarían anticuerpos contra ellos. Se produce un infiltrado de macrófagos y linfocitos en la pared arterial que secretan mediadores inflamatorios y enzimas que contribuyen al daño vascular. La inflamación produce una destrucción de la media y la formación de aneurismas. Se suelen afectar las arterias de tamaño medio extraparenquimatosas (celíacas, mesentéricas, femoral, ilíaca, renal, axilar y braquial) y, en especial, las arterias coronarias.<sup>(4)</sup>

El curso evolutivo se divide en tres fases:<sup>(15)</sup>

- Periodo febril agudo, que dura aproximadamente 10 días.
- Periodo subagudo, que dura entre dos y cuatro semanas.
- Fase de convalecencia, en que se resuelven la mayoría de los síntomas.

Es característico que todas las manifestaciones clínicas no se presenten a la vez en el tiempo, por lo que a veces es necesario esperar varios días antes de hacer el diagnóstico.<sup>(4)</sup>

Se caracteriza por la aparición de fiebre elevada, conjuntivitis bilateral no purulenta frecuentemente intensa, eritema labial y oral, adenopatías laterocervicales.<sup>(15)</sup>

Como manifestaciones características se describen:<sup>(4,15)</sup>

- ❖ Alteraciones bucales: los labios pueden estar secos, agrietados, así como engrosados, con una lengua de aspecto aframbuesado. Puede haber enantema.
- ❖ Exantema: es polimorfo, y puede ser maculo-papuloso, escarlatiniforme o multiforme. Comienza frecuentemente en las superficies extensoras de los miembros, para después extenderse por el tronco. Es característica la afectación perineal.
- ❖ Cambios en las extremidades: eritema de palmas y plantas asociado, o no, a un edema indurado, sin fovea. Al final de la segunda semana se produce una decamación de comienzo a nivel periungueal, característica de la enfermedad, aunque puede no presentarse.



- ❖ Linfadenopatías: es el criterio mayor que aparece en menos ocasiones, aproximadamente en un 70 %. La linfadenopatía cervical suele ser unilateral, con afectación de un único ganglio linfático, doloroso, duro y de más de 1,5 cm de diámetro, que remite a medida que cede la fiebre. Ocasionalmente puede haber adenopatías más generalizadas.
- ❖ Afectación cardiaca: siempre se debe pensar, buscar, y vigilar, porque es la afectación que puede otorgarle gravedad al proceso. Las manifestaciones cardiacas son muy variables: desde alteraciones inespecíficas del electrocardiograma (ECG) sin repercusión clínica, hasta soplos cardiacos, ritmo de galope, pericarditis, endocarditis, miocarditis y aneurismas coronarios. En los primeros días del proceso, puede detectarse arteritis de la coronaria. Pasado el primer mes es cuando se pueden detectar los aneurismas y las trombosis, por ecocardiografía o por técnicas angiográficas. La mayoría de los aneurismas regresan espontáneamente en un año. La tasa de mortalidad está entre un 1 y un 2 %.

En los primeros 10 días, no suelen detectarse aneurismas coronarios, pero puede apreciarse mediante ecocardiografía un aumento de la brillantez que rodea la luz arterial o ectasias. Esta lesión precoz puede resolverse o evolucionar. También, se puede observar disminución de la función ventricular, regurgitación valvular o derrame pericárdico. Los aneurismas se suelen detectar en la fase subaguda (4-6 semanas de enfermedad).<sup>(4)</sup>

Los pacientes pueden presentar irritabilidad importante que puede ser secundaria a una meningitis aséptica o resultado de una lesión vasculítica focal neurológica. También pueden presentar tos, afonía, mucosidad u otros síntomas sugestivos de un cuadro de infección vírica del tracto respiratorio. En ocasiones van acompañados de infiltrados pulmonares u otitis media. Puede aparecer dolor abdominal (similar al observado en los niños con púrpura de Schönlein Henoch), acompañado o no de diarrea.<sup>(15)</sup>

Los criterios clínicos incluyen la presencia de fiebre durante cinco días y al menos cuatro de los siguientes signos:<sup>(15,16)</sup>

- Inyección conjuntival bilateral (no exudativa)
- Cambios en la mucosa de la orofaringe (faringitis, labios fisurados, eritematosos o secos, y lengua en «fresa»)
- Alteraciones en las extremidades, como edema o eritema de manos y/o pies, así como decamación usualmente de predominio periungueal
- Eritema polimorfo (pero no vesicular)
- Linfadenopatía cervical mayor de 1.5 cm y habitualmente única.

Debe considerarse en cualquier niño que presente fiebre prolongada inexplicable con menos de cuatro criterios clínicos, pero hallazgos ecocardiográficos o de laboratorio compatibles.

Las formas incompletas son muy comunes y a menudo se encuentran presentaciones atípicas. Estas generan un desafío diagnóstico para los tratantes y pueden retrasar el inicio de la terapia. El término de Kawasaki incompleto se refiere a pacientes que, aunque no cumplen suficientes criterios, pueden ser diagnosticados con la enfermedad.<sup>(4)</sup>

No existe examen específico para el diagnóstico, pero hay estudios de laboratorios que permiten apoyarlo en casos atípicos. La experiencia clínica sugiere que es poco probable que se trate de EK si con una semana de síntomas presenta VSG, PCR y recuento de plaquetas normales.

En el hemograma se puede encontrar frecuentemente una anemia normocítica normocrómica, leucocitosis con predominio de formas inmaduras y trombocitosis. La trombocitosis se presenta generalmente después de la segunda semana de la aparición de los síntomas, alcanzan su punto máximo en la tercera semana con valores promedios 700000 por  $\text{mm}^3$  y se normaliza a las 4 o 6 semanas. Frecuentemente se presenta hipoalbuminemia que se asocia a una presentación más severa y prolongada. El examen de orina puede mostrar leucocituria en hasta 80 % de los niños. Durante la enfermedad aguda el ECG puede mostrar arritmias cardíacas como alteración del nodo sinusal y del nodo atrioventricular que se expresa como intervalo PR prolongado y cambios no específicos del ST y onda T. Además, puede presentarse con bajo voltaje si hay compromiso pericárdico o miocárdico. Para el diagnóstico de alteraciones en las arterias coronarias se puede realizar una ecocardiografía transtorácica o una angiografía. El estudio con ecocardiograma se considera el examen de imagen no invasivo ideal y debe realizarse lo más pronto posible cuando se sospecha la enfermedad, aunque si resulta normal en la primera semana no descarta el diagnóstico.<sup>(16)</sup>

Valorar la gravedad de la enfermedad al inicio es importante a la hora de escoger el tratamiento. Los criterios descritos a continuación se correlacionan con el riesgo de desarrollar aneurismas coronarios. Serán considerados pacientes de alto riesgo los que presenten, al menos, uno de los siguientes criterios:<sup>(18)</sup>

- Edad <12 meses.
- Hematocrito <35 % o con disminución progresiva desde el diagnóstico.
- Plaquetas <300 000/ $\text{mm}^3$ .
- $\text{Na} < 133 \text{ mmol/l}$ .
- $\text{AST} > 100 \text{ UI/l}$ .
- $\text{PCR} > 200 \text{ mg/l}$ .
- Albumina <35 g/l.
- Neutrófilos >80 %.
- Administración de la inmunoglobulina intravenosa después del 10<sup>mo</sup> día de fiebre.
- Presencia de afectación coronaria al diagnóstico (dilatación o aneurisma, no hiperrefringencia coronaria).
- Shock o presencia de síndrome de activación macrofágica.

El tratamiento con la inmunoglobulina intravenosa dentro de los 10 primeros días del comienzo de la enfermedad disminuye la incidencia de aneurismas coronarios desde un 20 a un 25 % a menos de un 5 %. Se utiliza a dosis elevadas (2 g/kg). La aspirina se emplea por sus efectos antiinflamatorios (a dosis alta: 80-100 mg/kg/día) y antitrombóticos (dosis bajas: 3-5 mg/kg/día). Aunque no está demostrado que reduzca la incidencia de dilatación coronaria, sí parece disminuir la incidencia de infartos miocárdicos fatales.<sup>(4)</sup>

En casos resistentes se suelen asociar corticoides, fármacos inmunosupresores como la ciclosporina o fármacos biológicos como infliximab o anakinra.<sup>(15)</sup>

La mortalidad (0,17 % en Estados Unidos) se relaciona siempre con secuelas cardíacas. La causa más frecuente de muerte es el infarto de miocardio por trombosis de aneurismas, que suele suceder durante el primer año de enfermedad.

El riesgo cardiovascular a largo plazo en pacientes con EK sin aneurisma coronario es desconocido; si bien parece que puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis precoz en la edad adulta debido a una disfunción endotelial, por lo que se deben generalizar a todos ellos las recomendaciones sobre factores de riesgo cardiovascular: dieta saludable, ejercicio moderado, peso adecuado, control de tensión arterial y evitar el consumo y la exposición al tabaco.<sup>(4)</sup>

## Comportamiento de las vasculitis en el contexto de la pandemia de COVID-19

En Italia, el 24 de abril de 2020, se reportó un incremento de niños con síntomas de la enfermedad de Kawasaki por parte de la Sociedad Pediátrica de dicho país, esta patología se presentaba con características algo diferentes por una resistencia al tratamiento, específicamente a la inmunoglobulina intravenosa, además producía reacción inflamatoria sistémica que obligaba a que los niños fueran tratados en la unidad de cuidados intensivos. Se realizaron varias pruebas que confirmaron que los pacientes presentaban infección por SARS-CoV-2 o que habían tenido contacto con personas portadoras del virus.<sup>(18)</sup>

En abril de 2020, el Evelina London Children's Hospital, en Londres, experimentó un aumento repentino de niños con un síndrome hiperinflamatorio multisistémico. Los niños tenían una variedad de síntomas, como fiebre, dolor de cabeza, dolor abdominal, erupción cutánea y conjuntivitis.<sup>(19,20)</sup>

Durante la última semana de abril de 2020, se emitieron alertas por el Grupo de Estudio de Reumatología de la Sociedad Italiana de Pediatría, el Colegio Real de Pediatría y Salud del Niño, la Sociedad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Reino Unido y la Asociación Española de Pediatría por el incremento de casos de enfermedad de Kawasaki (EK) incompletos o atípicos con mayor resistencia a la gammaglobulina intravenosa (GGIV), tendencia hacia el síndrome de activación macrofágica (SAM), estado de choque hiperinflamatorio y necesidad de ingreso en UCIP. En las primeras semanas de mayo de 2020 se empezaron a notificar casos semejantes en los Estados Unidos de América (EUA), especialmente en Nueva York, donde en pocas semanas el número superó los 200 casos.<sup>(21)</sup>

D'Antiga observó en Italia un aumento de 30 veces en la incidencia de esta enfermedad similar a la de Kawasaki. Los niños diagnosticados mostraron respuesta inmune hacia el virus, fueron de más edad y tuvieron incidencia más alta de compromiso cardíaco y hallazgos de síndrome de activación macrofágica, respecto de la cohorte histórica, registrada antes de la epidemia.<sup>(22)</sup>

La epidemia de SARS-CoV-2 se asoció con incidencia elevada de una forma grave de enfermedad de Kawasaki y es probable que el mismo fenómeno ocurra en otros países afectados por la pandemia.<sup>(23)</sup>

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EUA (CDC) emitió el 14 de mayo una definición modificada de caso y modificó el término a MIS-C. Finalmente, la OMS define a esta nueva entidad con el nombre de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM/MIS) en niños y adolescentes con COVID-19. Esta definición primaria de caso aplica para niños y adolescentes de cero a 19 años de edad que cumplan con los criterios de fiebre mayor de tres días, y dos de los siguientes:<sup>(20)</sup>

- Conjuntivitis bilateral no supurativa o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies).
- Hipotensión arterial o choque.
- Hallazgos de disfunción miocárdica, pericárdica, valvular o anomalías coronarias (incluyendo hallazgos ecocardiográficos o aumento de troponina).
- Evidencia de coagulopatía (por TP, TPT, elevación de dímeros D).
- Manifestaciones gastrointestinales agudas (diarrea, vómitos o dolor abdominal).
- Elevación de marcadores de inflamación como velocidad de eritrosedimentación (VSG), proteína C-reactiva (PCR), o procalcitonina.
- Ausencia de otra causa de inflamación como sepsis bacteriana, síndrome de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.

- Evidencia de COVID-19 (prueba de antígeno o serología positiva), o contacto probable con pacientes con COVID-19.

La aparición de los primeros reportes del MIS-C plantearon la duda de si se trataba de una neoenfermedad, una variante en la presentación del COVID-19 agudo, o bien de una expresión exacerbada en frecuencia, dada la pandemia, de síndromes inflamatorios conocidos. La superposición de síntomas con la EK puede generar incertidumbre diagnóstica. Es así que distintas series la incluyen en el reporte de pacientes con MIS-C, dado que cumplen los criterios diagnósticos de este.<sup>(21)</sup>

Este particular síndrome comparte algunas características con otros procesos inflamatorios pediátricos: enfermedad de Kawasaki atípica o incompleta, síndrome de choque tóxico (estreptococo y estafilococo), sepsis bacteriana y los síndromes de activación de macrófagos; sin embargo, también tiene algunas diferencias que se comentan a continuación. A diferencia de los casos de Kawasaki clásico, que en 90 % de ellos ocurre en niños menores de cinco años de edad, en el informe de casos de SIM suelen ser escolares o adolescentes. Afecta principalmente a personas de ascendencia afroamericana, caribeña e hispana, mientras que la EK afecta principalmente a los de ascendencia asiática-oriental.<sup>(20,21)</sup>

No existe un tratamiento establecido para todos los casos, lo que puede atribuirse a la gran diferencia de tratamiento farmacológico indicado en los casos reportados.<sup>(17)</sup>

Se requiere de más datos y estudios de diferentes regiones que aporten información sobre esta enfermedad, así como técnicas de diagnóstico adecuadas para poder brindar el tratamiento correspondiente y posterior seguimiento a los infantes afectados.<sup>(18, 22)</sup>

Los profesionales de la salud que se encargan de brindar atención a los niños y adolescentes que padecen esta enfermedad deben estar pendientes de las características de esta nueva condición, especialmente en países en donde el número de contagios es mayor y existe la posibilidad que haya más casos de niños con síndrome inflamatorio multisistémico presuntamente asociado a COVID-19.<sup>(18)</sup>

Una condición aún poco investigada, es la probable asociación de los procesos tipo vasculitis por IgA con la infección por SARS-CoV-2. Sustentada en una respuesta inmune humoral mediada por IgA exacerbada en los casos de COVID-19, predisponiendo al depósito de complejos de IgA en el endotelio vascular, y con ello al desarrollo de una vasculitis asociada a esta inmunoglobulina.<sup>(23, 24)</sup>

El COVID-19 no representa un riesgo mayor para los pacientes con vasculitis, siempre y cuando la enfermedad esté controlada. La misma duda surgió hace 10 años con la anterior pandemia de influenza, sin embargo, no se describió que los pacientes con vasculitis tuvieran un riesgo mayor. Actualmente, no hay información de que los pacientes con vasculitis primaria o enfermedades autoinmunes reumatológicas sean más vulnerables.<sup>(25)</sup>

Si desarrolla COVID-19, es probable que alguno de sus medicamentos deba suspenderse o reducirse, mientras que otros podrían aumentarse temporalmente, pero esto debe verse personalmente con su médico. La presencia de vasculitis activa, es decir, no controlada, en conjunto con el desarrollo de alguna infección, sí podría representar un riesgo, en el sentido que representa una doble carga.<sup>(26,27)</sup>

Existen pocos reportes de esta asociación, principalmente en población pediátrica. En las investigaciones futuras se deberá prestar especial atención a los procesos inmunológicos en respuesta a los desencadenantes virales.<sup>(28)</sup>

## CONCLUSIONES

Las vasculitis son enfermedades poco frecuentes en la infancia. Desde tiempos antiguos han sido motivo de debate e investigación, sin quedar claros sus mecanismos fisiopatológicos. Los pacientes requieren de un abordaje multidisciplinario. El diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno evitan las complicaciones, y garantizan que los niños enfermos evolucionen favorablemente. Las modificaciones del comportamiento de la enfermedad de Kawasaki en pacientes con diagnóstico de COVID-19, reportada recientemente, ha marcado el inicio de una nueva etapa de investigación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión, edición y aprobación del manuscrito final.

## Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morel Z. Clasificación de las Vasculitis Sistémicas en Pediatría. *Pediatr. (Asunción)* [Internet]. 2012 Ago [citado 08/12/2021]; 39(2): 121-130. Disponible en: <https://www.revistaspp.org/index.php/pediatria/article/view/47>
2. Chércoles LE, Fong JA. Algunas especificidades sobre las vasculitis. *MEDISAN* [Internet]. 2016 [citado 08/12/2021]; 20(11): 2395-2409. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192016001100011&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016001100011&lng=es).
3. Chanussot C, Vega ME, Flores L, Ríos C, Cabiedes J, Reyes E. Etiología de las vasculitis cutáneas: utilidad de una aproximación sistémica. *Gaceta Médica de México* [Internet]. 2018 [citado 08/12/2021]; 154(1): 62-67. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=79025>
4. Camacho MS, Lirola MJ. Púrpura de Shönlein-Henoch, enfermedad de Kawasaki y otras vasculitis. *Pediatr Integral* [Internet]. 2017 [citado 08/12/2021]; XXI(3): 183-195. Disponible en: [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2017/xxi03/04/n3-183-195\\_M-Camacho.pdf](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2017/xxi03/04/n3-183-195_M-Camacho.pdf).

5. Polo M, Montiel J, Batista V, Contreras N, Conde GC. COVID-19, enfermedad de Kawasaki y síndromes inflamatorios multisistémicos: una conceptualización desde los principales reportes. *Med Int Méx* [Internet]. 2021 [citado 02/11/2021]; 37(3): 373-382. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2021/mim213h.pdf>
6. Fundación Española de Reumatología. Vasculitis [Internet]. 2020 [citado 20/11/2021]. Disponible en: <https://inforeuma.com/enfermedades-reumaticas/vasculitis/tipos-de-vasculitis/>.
7. Espígol G, Prieto S, Hernández J, Xutglá MC. Protocolo diagnóstico de las vasculitis sistémicas. *Medicine* [Internet]. 2017 [citado 20/11/2021]; 12(29): 1739-43. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/315448474>
8. Robert M, Joseph W, Nathan J, Samir S, Robert C, Karen M. Nelson. Tratado de pediatría, 21ª ed. t-1. Elsevier España; 2020. p. 1316-1327.
9. Printo P. Vasculitis sistémica primaria juvenil rara [Internet]. 2016 [citado 20/11/2021]. Disponible en: <https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/SV/intro>
10. Alcobendas RM, Remesal A, Fernández P. Vasculitis asociadas a ANCA positivo. *Protoc diagn ter pediatr* [Internet]. 2020 [citado 20/11/2021]; 2: 239-248. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21\\_vasculitis\\_anca.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/21_vasculitis_anca.pdf)
11. Villa A. Vasculitis cutánea. *Manual MSD* [Internet]. 2020 Jul [citado 10/12/2021]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-de-los-tejidos-musculares-y-conectivo/vasculitis/vasculitis-cutanea>
12. Duarte MA, Cifuentes S, Arias L. Manifestaciones imagenológicas pulmonares y abdominales de las vasculitis primarias. *Rev. Colomb. Radiol* [Internet]. 2020 [citado 10/12/2021]; 31(3): 5389-95. Disponible en: [https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2021/5\\_junio/col/manifestaciones\\_vasculitis\\_primarias.pdf](https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2021/5_junio/col/manifestaciones_vasculitis_primarias.pdf)
13. Borlán S. Vasculitis por IgA (púrpura de Schönlein-Henoch). *Protoc diagn ter pediatr* [Internet]. 2020 [citado 10/12/2021]; 2: 225-238. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20\\_vasculitis\\_iga.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20_vasculitis_iga.pdf)
14. Sánchez LM, Navarrete J, Hernández SJ, Vallejo JC. Causa de la vasculitis leucocitoclástica en niños y adultos. *Dermatol Rev Mex* [Internet]. 2020 Mar-Abr [citado 10/12/2021]; 64(2): 122-128. Disponible en: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/causa-de-la-vasculitis-leucocitoclastica-en-ninos-y-adultos/>
15. Sánchez J. Enfermedad de Kawasaki. *Protoc diagn ter pediatr* [Internet]. 2020 [citado 12/05/2021]; 2: 213-224. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19\\_kawasaki.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19_kawasaki.pdf).

16. Cortés N, De La Maza F, Díaz J, Domínguez A, Bruna S, Velásquez Díaz A. Actualización en enfermedad de kawasaki: diagnóstico, estudio y tratamiento. Rev Ped Elec [Internet]. 2020 [citado 02/11/2021]; 17(1): 1-6. Disponible en: <http://www.revistapediatria.cl/volumenes/2020/vol17num1/pdf/ACTUALIZACION%20EN%20ENFERMEDAD%20DE%20KAWASAKI%20DIAGNOSTICO%20ESTUDIO%20TRATAMIENTO.pdf>
17. Blanco R, Narváez J. Vasculitis. Dossier de prensa [Internet]. 2020 [citado 20/11/2021]. Disponible en: <http://docplayer.es/24541949-Vasculitis-dossier-de-prensa.html>.
18. Minchala RE, Ramírez AA, Encalada BJ, Cáceres SG, Estrella MA, Minchala MA, et al. Enfermedad de Kawasaki asociada a COVID-19: Revisión Sistemática. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica [Internet]. 2020 [citado 02/11/2021]; 39(8): 935-940. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/559/55969796003/html/>
19. Hameed S, Elbaaly H, Catriona EL. Spectrum of Imaging Findings at Chest Radiography, US, CT, and MRI in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 02/11/2021]; 298(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202543>.
20. Rodríguez R, Rivera M. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. Rev Latin Infect Pediatr [Internet]. 2020 [citado 02/11/2021]; 33(3): 115-118. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=95645>.
21. Taffarel P, Jorro Barón F, Rodríguez AP, Widmer J, Meregalli C. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños, relacionado con COVID-19: actualización a propósito de la presentación de 2 pacientes críticos. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2021 [citado 08/12/2021]; 19(1):e26-e35. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2021/v119n1a18.pdf>
22. D'Antiga L. Enfermedad grave similar a la vasculitis de kawasaki en COVID-19. [Internet]. Italia: Hospital Papa Giovanni XXII; 2020 [citado 08/12/2021]. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163736>.
23. Lara AP, Salamea AC, Chacón IP, Pacheco B, Ardila MA, Guerrero I. COVID-19 y síndrome inflamatorio multisistémico en niños. Revista Latinoamericana de Hipertensión [Internet]. 2021 [citado 08/12/2021]; 16(2):168-172. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/1702/170269310011/170269310011.pdf>
24. Nakandakari MD, Marín H, Seminario R. Vasculitis por IGA (Púrpura de HenochSchönlein) en un paciente pediátrico con COVID-19 Y Estrongiloidiasis. Reporte de caso. Rev Fac Med Hum [Internet]. 2021 Ene [citado 10/12/2021]; 21(1): 199-205. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2308-05312021000100199&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312021000100199&lng=es)
25. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: A first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2020 [citado 08/01/2022]; 34(5): 212-213 Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16387>

26. De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, Chong W, Ding R, Deng Y, et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease. 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020 [citado 08/01/2022]; 83(2): 674-675. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.073>

27. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Yu-Ping M, Rui-Xue Y, Qing-Zhi W, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious Diseases of Poverty Journal* [Internet]. 2020 [citado 08/01/2022]; 9(29). Disponible en: <https://idpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40249-020-00646-x>

28. Henry D, Ackerman M, Sancelme E, Finon A, Esteve E. Urticarial eruption in COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2020 [citado 02/11/2021]; 34(6): 244-245. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294273/>