



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES**

**CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO  
PEDIÁTRICO TEMPORALMENTE ASOCIADO A  
COVID-19: EXPERIENCIA EN EL CENTENARIO  
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**TESIS**

**PRESENTADA POR**

**José Daniel Martínez González**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA**

**ASESOR**

**Dr. Víctor Antonio Monroy Colín**

**Aguascalientes, Ags. Marzo 2023**



**AUTORIZACIONES**

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'F. Flores Parkman'.

---

Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman  
Jefe del Departamento de Enseñanza

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Rosendo Sánchez Anaya'.

---

Dr. Rosendo Sánchez Anaya  
Jefe del Departamento de Pediatría

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Elva Jeanett Aguado Barrera'.

---

Dra. Elva Jeanett Aguado Barrera  
Profesor titular de la especialidad de pediatría

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Víctor Antonio Monroy Colín'.

---

Dr. Víctor Antonio Monroy Colín  
Asesor teórico y metodológico



CHMH  
CENTENARIO  
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO  
Contigo al 100

## COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/013/21

Aguascalientes, Ags., a 23 de Febrero de 2021

**DR. JOSE DANIEL MARTÍNEZ GONZÁLEZ**  
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 18 de Febrero de 2021, con número de registro 2021-R-06 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**\*SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO TEMPORALMENTE ASOCIADO A COVID-19.  
EXPERIENCIA EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO\***

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA**  
VOCAL SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmvs\*



CHMH  
CENTENARIO  
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO  
Contigo al 100

**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CI/012/21

Aguascalientes, Ags., a 23 de Febrero de 2021

**DR. JOSÉ DANIEL MARTÍNEZ GONZÁLEZ**  
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 18 de Febrero de 2021, con número de registro **2021-R-06** revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**\*SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO TEMPORALMENTE ASOCIADO A COVID-19,  
EXPERIENCIA EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO\***

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DR. JOSÉ MANUEL ARRESLA GUERRA**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p. DSA. MARIA DE LA FUZ TORRES MENDOZA - JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/emva\*



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

AGUASCALIENTES, AGS. A 08 DE ENERO DE 2021

REF. JP/013/2021

**DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA**  
**JEFE DE INVESTIGACION Y PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**  
**P R E S E N T E**

Por medio de la presente me permito enviarle un cordial saludo al mismo tiempo que le informo que el trabajo de investigación titulado "Síndrome Inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a COVID-19, experiencia en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo" con número de registro 2020-R-36 realizado durante el año 2020 en el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2 y que se presentó como trabajo de tesis de la Dra. María Samanta Elizabeth García Muñoz, residente de tercer año de pediatría actualmente; se continuará durante este año quedando a cargo de su servidor y se presentará como trabajo de tesis del **DR. JOSE DANIEL MARTINEZ GONZALEZ**, médico residente de Primer año de Pediatría dada la importancia de conocer y recabar más datos de la afectación de este virus en la edad pediátrica. Como parte de las modificaciones al protocolo, se agregará una cohorte prospectiva por lo que en cuanto el Comité de Investigación lo considere pertinente se realizará la presentación en el seno de dicho comité. Se emite la presente notificación para los trámites correspondientes de sometimiento a Comités por parte del Dr. Martínez González.

Agradeciendo de antemano su atención y apoyo, me despido quedando a sus órdenes para cualquier duda o comentario.

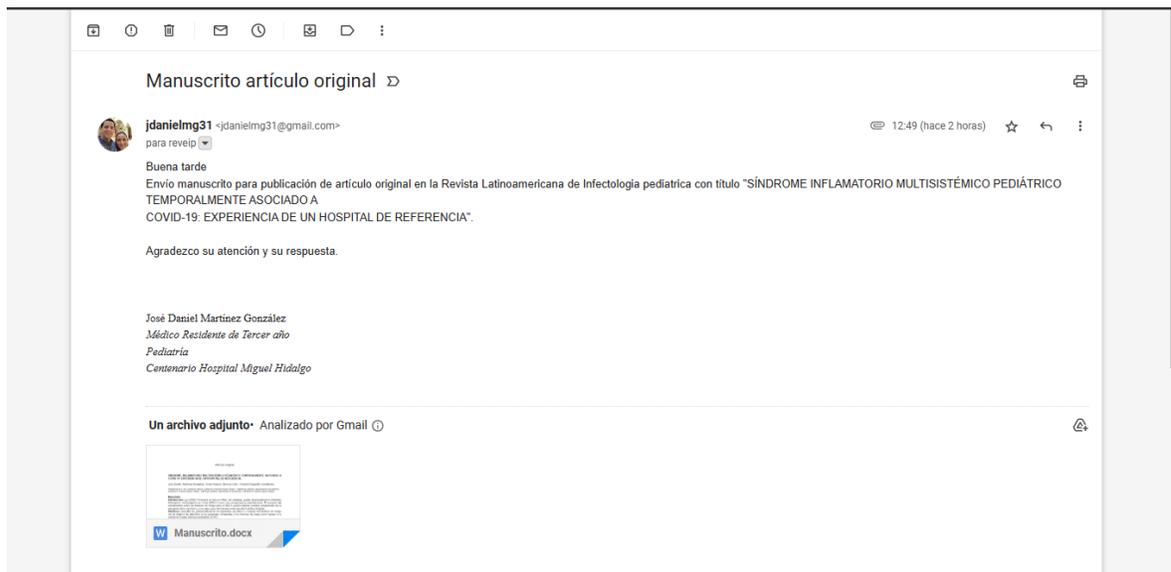
*Afectuosamente:*

**Dr. Víctor Antonio Morfey Colín**  
**Jefe del Departamento de Pediatría**  
**Infectólogo Pediatra, Director de Tesis**

c.c.p. Dra. María de la Luz Torres Sotelo.- Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación  
Dr. Ernesto Obregón Zúñiga.- Profesor Titular del Posgrado de Pediatría Médica  
Dr. José Daniel Martínez González.- Residente de Primer Año de Pediatría Médica

*Recibido  
Luz  
10/08/21*





## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mis padres por ser las personas que he admirado toda mi vida, por su tenacidad, por su apoyo, por su amor, por su incansable impulso para continuar con mi formación, gracias.

A mi familia entera, a todos mis hermanos, cuñadas, cuñado y sobrinos, gracias por su apoyo y cariño a lo largo de estos 3 años, e incluso por formar parte de mi práctica, gracias.

A mi nueva familia, por todo su apoyo a lo largo de estos años, gracias por todo.

Gracias a todos mis maestros que me guiaron, enseñaron y apoyaron para formarme en esta especialidad que disfruto practicar.

Y a los niños, que todos nuestros esfuerzos se vean reflejados en su bienestar, gracias por enseñarnos tanto.

## **DEDICATORIAS**

Para mi esposa.

Para ti, Ana, mi esposa, tú que haces de los momentos difíciles una simple enseñanza más.

La vida me ha premiado con momentos, personas y vivencias incomparables; me ha permitido descubrir la felicidad de la mano de otra persona, y me ha permitido disfrutar, no solamente cumpliendo nuestras metas y deseos, sino también viviendo y trabajando en pro del cumplimiento de estos; me ha permitido compartir contigo todo esto. Eres esa mujer que desde un principio entendí que era el ingrediente perfecto para mi felicidad para toda la vida. Esa mujer que amo y me permite convivir todos los días, es tu esposa, la importancia de ti en mi vida simplemente no se puede medir, no hay medida para el tamaño de tu amor e igual manera, no hay medida de mi amor hacia ti.

Eres la persona merecedora de esta corta pero muy sincera dedicatoria.

## ÍNDICE GENERAL

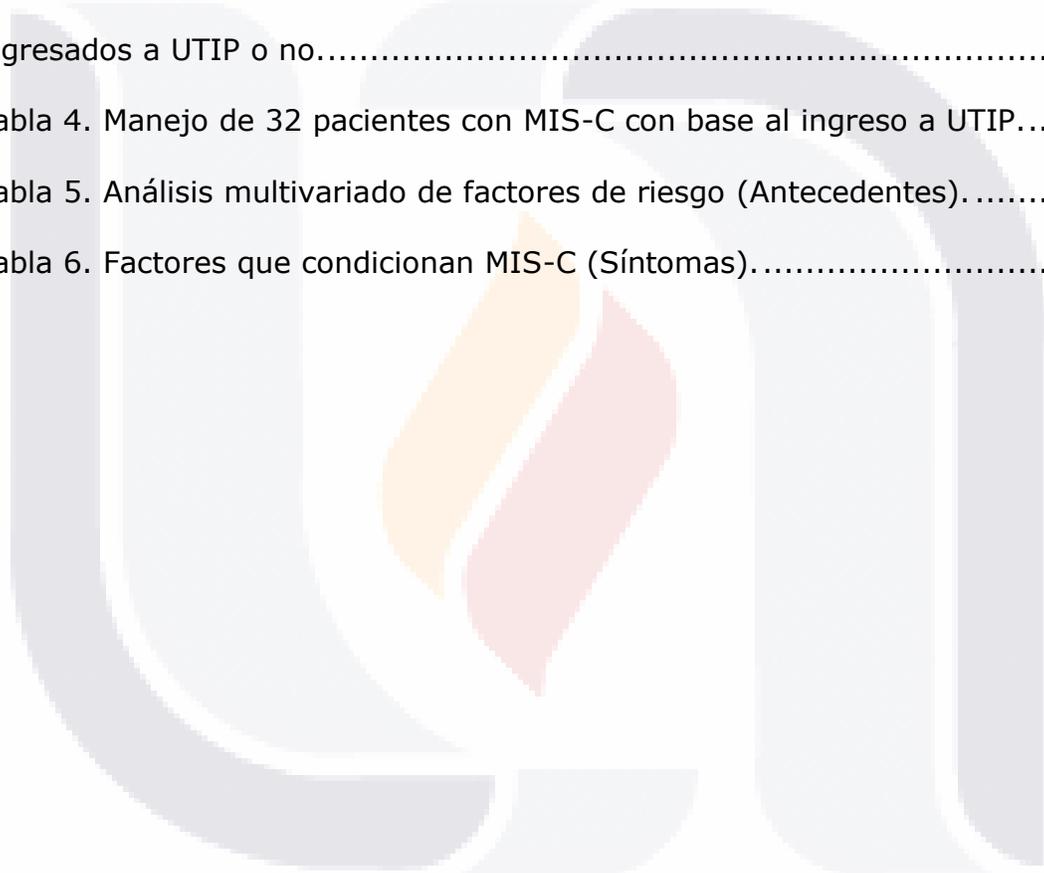
ÍNDICE GENERAL.....	1
ÍNDICE DE TABLAS .....	3
ÍNDICE DE FIGURAS .....	4
ACRÓNIMOS .....	5
RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	7
INTRODUCCIÓN .....	9
CAPÍTULO I.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
OBJETIVO GENERAL .....	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	10
CAPÍTULO II .....	11
MARCO TEÓRICO .....	11
MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	22
DEFINICIÓN DE SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO .....	22
CENTRO DE CONTROL Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES (CDC).....	23
CAPÍTULO III .....	33
MATERIAL Y MÉTODOS.....	33
Tipo de estudio .....	33
Diseño .....	33
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO .....	33
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	33
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	33
Definición de variables.....	33
independientes .....	33
DEPENDIENTES.....	34
METODOLOGÍA DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	35

ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	35
CAPÍTULO IV .....	36
RESULTADOS .....	36
DISCUSIÓN .....	45
CONCLUSIONES .....	48
BIBLIOGRAFÍA .....	51



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Datos demográficos, clínicos y de laboratorio en pacientes con MIS-C por estado de ingreso a UCIP. ....	37
Tabla 2. Características demográficas y clínicas según ingreso a UTIP de los pacientes con MIS-C. ....	38
Tabla 3. Características demográficas y de laboratorio de los pacientes ingresados a UTIP o no.....	41
Tabla 4. Manejo de 32 pacientes con MIS-C con base al ingreso a UTIP.....	42
Tabla 5. Análisis multivariado de factores de riesgo (Antecedentes).....	42
Tabla 6. Factores que condicionan MIS-C (Síntomas).....	43



**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Factores que reducen la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en niños ..... 13

Figura 2. Relación temporal entre la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de MIS-C. .... 17

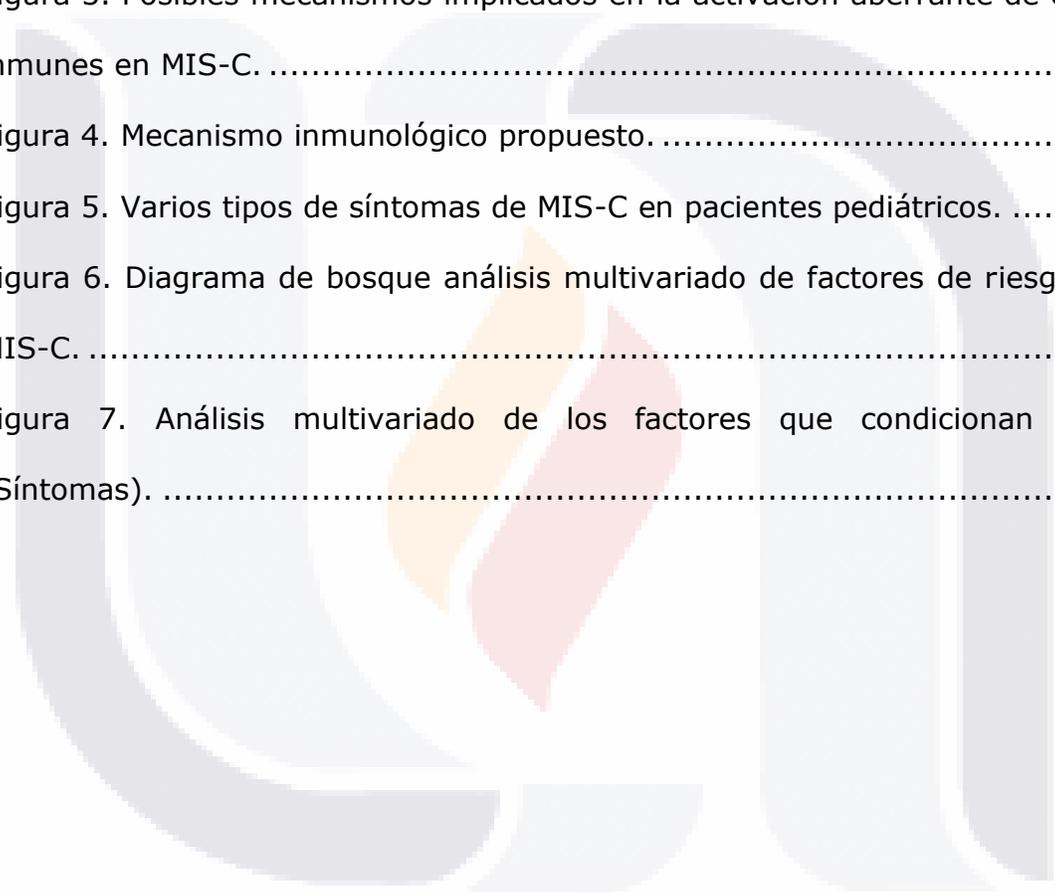
Figura 3. Posibles mecanismos implicados en la activación aberrante de células inmunes en MIS-C. .... 19

Figura 4. Mecanismo inmunológico propuesto. .... 20

Figura 5. Varios tipos de síntomas de MIS-C en pacientes pediátricos. .... 23

Figura 6. Diagrama de bosque análisis multivariado de factores de riesgo para MIS-C. .... 43

Figura 7. Análisis multivariado de los factores que condicionan MIS-C (Síntomas). .... 44



## **ACRÓNIMOS**

AC: Arteria coronaria

CDC: Centro de control de enfermedades

CHMH: Centenario Hospital Miguel Hidalgo

COVID-19: Coronavirus disease 2019

DHL: Deshidrogenasa láctica

ECA-2: Enzima convertidora de angiotensina

ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea

EK: Enfermedad de Kawasaki

EUA: Estados Unidos de América

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

gr/kg: Gramos por kilo

IgIV: Inmunoglobulina intravenosa

IL: Interleucina

MIS-C: Multisystem inflammatory syndrome in children

OMS: Organización mundial de la salud

PCR: Proteína C reactiva

RT-PCR: Reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa

SAM: Síndrome de activación macrofágica

SARS-CoV-2: Síndrome Agudo Respiratorio Severo Coronavirus 2

SIMP: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico

SIMP-TS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado temporalmente con SARS-CoV-2

SLC: Síndrome de liberación de citocinas

SOCS1: gen supresor de la señalización de citoquinas 1

SST: Síndrome de shock tóxico

TEV: Tromboembolismo venoso

TLR: receptor tipo Toll

VI: Ventrículo izquierdo

VSG: Velocidad de sedimentación globular

## RESUMEN

La COVID-19 severo es raro en niños, sin embargo, puede desencadenar el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) como una consecuencia postinfecciosa. El aumento del conocimiento sobre los factores de riesgo para el MIS-C podría mejorar nuestra comprensión de la patogenia de la condición y una mejor guía de intervenciones de salud pública dirigidas. El objetivo del estudio fue evaluar los factores de riesgo del MIS-C con el objetivo de identificar a los pacientes vulnerables y los factores de riesgo para ingreso a la unidad de terapia intensiva pediátrica (UTIP).

Este estudio es un análisis ambispectivo de una serie de casos diseñada para pacientes de 1 mes a 18 años en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo marzo del 2020 a febrero del 2022. Se registraron los datos demográficos de los pacientes, síntomas, resultados de laboratorio, ecocardiográficos, tratamiento y resultado final. Se recabó información de 32 pacientes; la mediana de edad fue de 6 años (rango intercuartil [RIC] 1-11.5 años), 17 (53.1%) del sexo femenino. Se identificó que 18 (56.3%) niños eran previamente sanos. Todos los pacientes tuvieron una prueba RT-PCR positiva, prueba serológica o exposición a COVID-19. Todos los pacientes presentaron al menos un valor de marcador inflamatorio elevado (PCR, procalcitonina, ferritina) y los valores de laboratorio más significativos fueron elevación de dímero D 5,283 (1,197-7,084), hipoalbuminemia 3 (3.05-4), creatinina elevada 1 (0.23-1.8) en los pacientes ingresados a la UTIP. La mediana de los niveles séricos de procalcitonina fue mayor en pacientes ingresados a la UTIP (65 Vs 31). Se encontraron alteraciones en el ecocardiograma en un total de 3 (9.4%) pacientes. El haber acudido a más de 2 consultas previo a su ingreso fue estadísticamente significativo para presentar MIS-C ( $p=0.002$ , IC 0.24-1.14) así como el uso previo de antibiótico y/o antiviral ( $p=0.006$ , IC 0.49-2.9) considerando esto como un retraso en la atención especializada de estos pacientes. El ingreso en la UCIP fue reportado en 15 (46,9%) niños. Se reportaron 3 (9.4%) muertes. Los pacientes recibieron como tratamiento sólo corticosteroides en el 43.7% de los casos y solo Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en 56.3%.

Conclusión: Encontramos una alta proporción de niños previamente sanos en pacientes con MIS-C. Casi la mitad de los niños recibieron atención de cuidados intensivos. El tratamiento principal utilizado fue la IGIV. La mediana de edad fue mayor en pacientes con ingreso a la UTIP. El antecedente de patología cardiaca fue significativo para el desarrollo de MIS-C y el mayor número de consultas como uso previo de antibiótico/antiviral fue significativo para el desarrollo de MIS-C.

## **ABSTRACT**

Severe COVID-19 is rare in children; however, it can trigger multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) as a post-infectious consequence. Increasing knowledge about risk factors for MIS-C could improve our understanding of the pathogenesis of the condition and better guide targeted public health interventions. The objective of the study was to evaluate the risk factors of MIS-C with the aim of identifying vulnerable patients and risk factors for admission to the pediatric intensive care unit (PICU).

This study is an ambispective analysis of a case series designed for patients aged 1 month to 18 years at the Centenario Hospital Miguel Hidalgo from March 2020 to February 2022. Patient demographics, symptoms, laboratory results, echocardiographs, treatment and final outcome were recorded. Information was collected from 32 patients; median age was 6 years (interquartile range [IQR] 1–11.5 years), 17 (53.1%) females. It was identified that 18 (56.3%) children were previously healthy. All patients had a positive RT-PCR test, serological test, or exposure to COVID-19. All patients had at least one elevated inflammatory marker value (CRP, procalcitonin, ferritin) and the most significant laboratory values were elevation of D-dimer 5.283 (1.197-7.084), hypoalbuminemia 3 (3.05-4), elevated creatinine 1 (0.23-1.8) in patients admitted to the PICU. Median serum procalcitonin levels were higher in patients admitted to the PICU (65 vs 31). Echocardiogram abnormalities were found in a total of 3 (9.4%) patients. Having attended more than 2 consultations prior to admission was statistically significant for presenting MIS-C ( $p=0.002$ , CI 0.24-1.14) as well as the previous use of antibiotic and/or antiviral ( $p=0.006$ , CI 0.49-2.9) considering this as a delay in the specialized care of these patients. PICU admission was reported in 15 (46.9%) children. 3 (9.4%) deaths were reported. Patients received corticosteroids as treatment in 43.7% of cases and intravenous immunoglobulin (IVIG) alone in 56.3%.

Conclusion: We found a high proportion of previously healthy children in patients with MIS-C. Nearly half of the children received intensive care. The main treatment used was IVIG. The median age was higher in patients admitted to

the PICU. The history of cardiac pathology was significant for the development of MIS-C and the greater number of consultations as previous use of antibiotic/antiviral was significant for the development of MIS-C.

## **INTRODUCCIÓN**

A fines de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei. Se propagó rápidamente, lo que provocó una epidemia en toda China, seguida de un número creciente de casos en otros países del mundo. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) designó la enfermedad COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019. El virus que causa COVID-19 se denomina síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La OMS declaró al COVID-19 una pandemia el 11 de marzo de 2020. (1)

En los niños, COVID-19 suele ser leve. Sin embargo, en casos raros, los niños pueden verse gravemente afectados y las manifestaciones clínicas pueden diferir de las de los adultos. En abril de 2020, informes del Reino Unido documentaron una presentación en niños similar a la enfermedad de Kawasaki incompleta (EK) o al síndrome de choque tóxico. Desde entonces, ha habido informes de niños afectados de manera similar en otras partes del mundo. La afección se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico en niños MIS-C (por sus siglas en inglés), también conocido como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico [SIMP], síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con SARS-CoV-2 [SIMP-TS], síndrome hiperinflamatorio pediátrico o shock hiperinflamatorio pediátrico. (2)

# TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

## **CAPÍTULO I**

### *PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA*

Debido a que se trata de una situación emergente, es de importancia conocer el curso clínico, la evolución de éstos pacientes y los factores de riesgo para el desarrollo del Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños (MIS-C), así como las alternativas de tratamiento y la respuesta a cada una de ellas en los pacientes, en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo (CHMH) al inicio de la pandemia ingresaron pacientes que cumplían criterios de MIS-C, de los cuales algunos requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, cifra que fue en aumento durante el curso de la pandemia; por lo que contamos con recursos para describir su comportamiento y los factores de riesgo para desarrollar dicho síndrome.

### *OBJETIVO GENERAL*

Describir la experiencia del MIS-C asociado a COVID-19 en niños en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes.

### *OBJETIVOS ESPECÍFICOS*

- Determinar las características clínicas de los pacientes con MIS-C en nuestro hospital.
- Identificar los factores de riesgo para desarrollar MIS-C en nuestros pacientes.
- Comparar la evolución clínica entre nuestros pacientes.
- Describir las características epidemiológicas.
- Describir las características de laboratorio y/o gabinete.

## **CAPÍTULO II**

### *MARCO TEÓRICO*

El 7 de enero del 2020, el Centro Chino para Prevención y Control de Enfermedades aisló un nuevo coronavirus, el coronavirus 2 del síndrome agudo respiratorio (SARS-CoV-2), en un exudado de un paciente con neumonía intersticial difusa. A partir de entonces, los casos por SARS-CoV-2 se han extendido rápidamente en todo el mundo, con epicentros subsecuentes en Europa y EUA. Esto llevó a la Organización Mundial de la Salud a declarar el 11 de marzo del 2020, estado de pandemia. (3,4)

Los síntomas iniciales que presentan los pacientes con esta infección son semejantes a los de una gripa: rinorrea, fiebre, tos, fatiga, mialgias, y menos frecuentemente, diarrea. En algunos pacientes, la infección puede producir neumonía intersticial severa seguida de falla multiorgánica. Desde los primeros reportes, se propuso al desarrollo de inflamación sistémica como un factor clave relacionado con mal pronóstico. (5,6)

Los informes iniciales de la infección por SARS-CoV-2 indicaban que los niños tenían una incidencia de esta infección mucho menor que los adultos, con solo el 2% de los casos descritos en pacientes menores a 20 años. Aunque esto podía deberse a falta de detección porque este grupo de edad generalmente es asintomático o tiene enfermedad muy ligera (7). Las comorbilidades difieren entre adultos y niños, al igual que el consumo de alcohol y tabaco y la obesidad, que pueden afectar los resultados inmunológicos. En particular, las comorbilidades asociadas con COVID-19 grave, incluidas las enfermedades cardiovasculares, diabetes, neoplasias malignas, insuficiencia renal y enfermedades neurodegenerativas, ocurren con mayor frecuencia en adultos que en niños. Algunas enfermedades crónicas, como la enfermedad cerebrovascular, la obesidad y la diabetes, pueden resultar en una respuesta inmune inadecuada a la infección a través de reprogramación epigenética y metabólica de las células inmunes. Otras comorbilidades, como la enfermedad

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

pulmonar crónica, pueden provocar susceptibilidad anatómica al COVID-19 más grave (8). Cuando están presentes en niños y adultos jóvenes, estas comorbilidades también aumentan el riesgo de COVID-19 grave. Los factores inmunes innatos protectores incluyen una expresión reducida de receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA-2) y una respuesta por interferón (IFN) más agresiva.

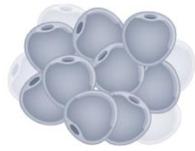
En comparación con los adultos, los niños también tienen más células T debido a una mayor producción tímica, más células T que reconocen proteínas virales no estructurales y menos agotamiento de las células T. (8)

En un informe epidemiológico, los autores describieron 731 casos confirmados de COVID-19 en población pediátrica, con >90% de los pacientes caracterizados como casos asintomáticos, ligeros o moderados. (9) A fines de abril del 2020, se describió por primera vez un síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, temporalmente asociado con SARS-CoV-2 y se publicaron reportes iniciales en el Reino Unido, e Italia, seguidos de Nueva York y otras partes de EU. (6,10)

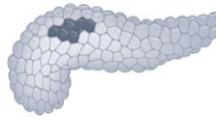
Algunos de estos niños estaban críticamente enfermos con choque e insuficiencia multiorgánica y requerían de cuidado intensivo y algunos tenían características similares a las de la EK como fiebre prolongada, exantema, inyección conjuntival, cambios en mucosas y elevación de marcadores inflamatorios (más elevados que en EK). Otras características clínicas presentes en estos pacientes y distintas a la EK incluyen mayor edad y dolor abdominal y diarrea, e insuficiencia renal y cardíaca. (11)

**Fewer comorbidities**

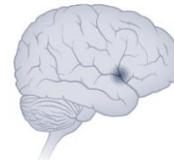
Obesity



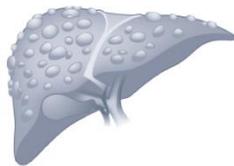
Diabetes



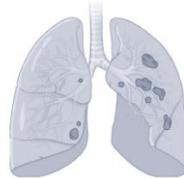
Neurological disease



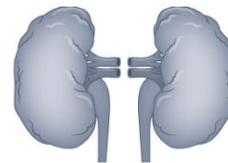
Chronic liver disease



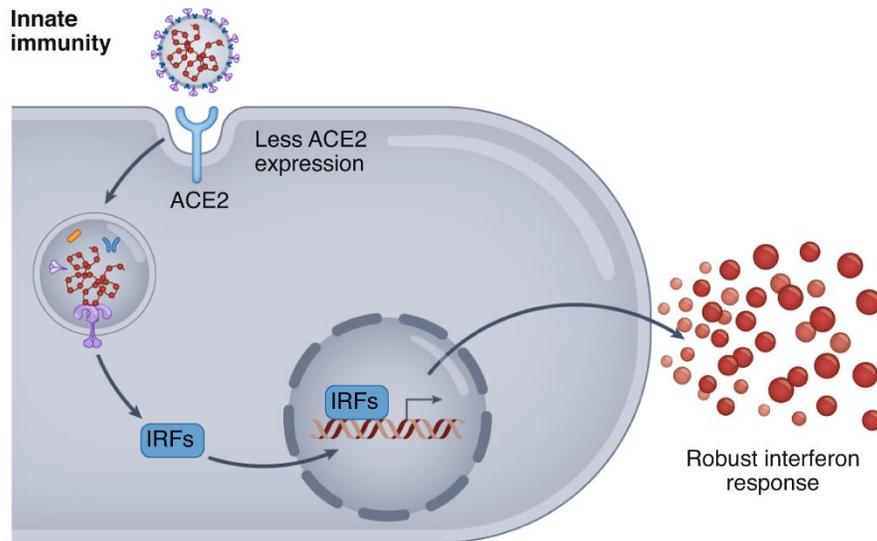
Chronic lung disease



Chronic kidney disease



**Innate immunity**



**T cell immunity**

↑ Thymic output

↑ T cells specific for non-structural viral proteins that inhibit interferons

↓ T cell exhaustion

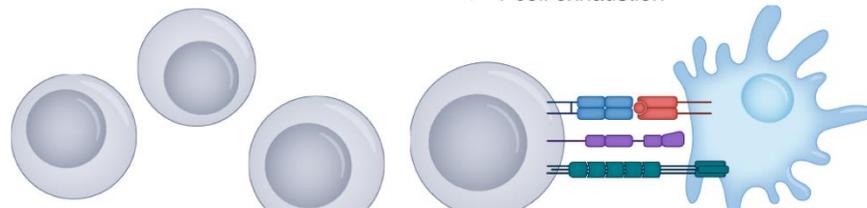


Figura 1. Factores que reducen la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en niños. (8)

Existen informes cada vez mayores de un MIS-C asociado con COVID-19 que es similar a la EK. Tres series recientes describen los hallazgos clínicos, el curso de la enfermedad y el resultado de 363 niños diagnosticados con MIS-C y describen algunas diferencias clave entre MIS-C y EK, en particular, que MIS-C tiende a ocurrir en niños mayores, afecta desproporcionadamente a negros e hispanos niños, y más comúnmente se presenta con síntomas gastrointestinales y compromiso cardiovascular (p. ej., shock o función cardíaca deprimida). Además, los marcadores inflamatorios tienden a ser más elevados en MIS-C en comparación con EK. La mayoría de los niños se recuperaron, aunque hubo ocho muertes (2%). Los niños que presentan características clínicas de MIS-C deben someterse a pruebas para el SARS-CoV-2 y deben someterse a una evaluación adicional para detectar inflamación multisistémica. (2)

Se tiene claro que los síntomas que predominan en estos pacientes son principalmente fiebre y síntomas gastrointestinales, siendo presentación más común en niños previamente sanos. (12)

Además de mayor elevación de proteína C reactiva (PCR), linfopenia más marcada y trombocitopenia, coagulopatía, elevación de enzimas cardíacas (troponina y péptido natriurético), hiponatremia, hipoalbuminemia y elevación de lactato y ferritina. (13,14)

Todo esto sugería la aparición de un MIS-C temporalmente asociado con SARS-CoV-2. (15-19)

Aún no se sabe si estas manifestaciones deben ser consideradas como parte del mismo espectro de esta nueva enfermedad o como una asociación de diferentes enfermedades post infecciosas. (20,21), pero la evidencia epidemiológica implica al SARS-CoV-2 como la causa más probable del recién reconocido MIS-C. Aunque aún no se puede establecer la causa, la aparición de grupos de casos en lugares que han sido impactados fuertemente por COVID-19, como Italia, Reino Unido y Nueva York, es muy sugestiva de su relación con infección con SARS-CoV-2. Las series de casos de Bergamo, Italia, una región con alta

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

incidencia de COVID-19, describieron un aumento de 30 veces en la incidencia mensual de EK entre febrero y abril del 2020, en comparación con los 5 años previos. El Departamento de Salud del Estado de Nueva York reportó 102 probables casos de SIMP-TS, después del pico de infección por COVID-19 en abril del 2020. (6)

El papel del coronavirus como posible desencadenante de la EK ha sido propuesto previamente con resultados mixtos. El coronavirus ha sido observado en pacientes con EK pero no de manera exclusiva. De igual manera se han asociado cepas específicas de coronavirus con la EK en pequeñas series de casos que no pudieron reproducirse en otras localizaciones. La genómica viral del coronavirus desafía la identificación de cualquier desencadenante de EK, ya que el coronavirus es un virus de ARN de sentido positivo y su genoma es propenso a mutación y deriva genética. Aun así, la ausencia de síntomas precedentes, el retraso de 3 a 6 semanas entre la prevalencia del virus y el MIS-C, la prevalencia y la mayor frecuencia de resultados de anticuerpos positivos sugieren que el SARS-CoV-2 actúa como desencadenante.(22)

Es interesante que, en abril, médicos de EUA. informaron de un caso con EK y COVID-19, y pediatras de Francia e Italia (ambos países con alta incidencia de infección por SARS-COV-2) informaron de aumento significativo en el número de diagnósticos de EK (sin choque, pero con resultados positivos para SARS-CoV-2). Muchos de los casos reportados tenían EK incompleta con fiebre y menos de 4 de los 5 datos clínicos de EK. Sin embargo, otras regiones no han reportado incremento en EK durante la pandemia. (23)

La EK es mucho más frecuente en niños del noreste de Asia. Llama la atención que el MIS-C no ha sido reportado en Asia, y los casos reportados hasta la fecha muestran una mayor frecuencia en africanos, afroamericanos y del Caribe. Esto ha llevado a especular acerca de variaciones del virus que afecta diferentes áreas, variación genómica en estas poblaciones y desventaja social en la exposición o trasmisión de la infección. (6,23)

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Estos pacientes han requerido tratamiento de apoyo para hipotensión y colapso circulatorio. También se ha usado inmunoglobulina (tratamiento primario para EK) y corticoesteroides en la mayoría, con agentes biológicos y anticoagulantes en pacientes seleccionados. Ha habido algunas muertes, pero en general la evolución ha sido buena, y pocos pacientes han requerido oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Aún no se conoce la evolución cardiovascular a largo plazo. (23)

El inicio de la enfermedad parece ocurrir 2 a 4 semanas después de la infección o exposición, lo que explica la baja o ausente carga viral en la mayoría de estos pacientes. Se piensa que SARS-CoV-2 puede actuar como disparador de enfermedad inflamatoria post-infecciosa. (21,24)

La evidencia sugiere que existe una relación entre el momento de la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo del MIS-C. Los casos de MIS-C tienden a observarse de 3 a 6 semanas después del pico de transmisión del SARS-CoV-2 en una comunidad. Debido a este lapso, MIS-C se asocia con una fuerte respuesta tipo IgG a la proteína anti-spike, pero una respuesta IgM débil. Cabe señalar que la implicación del SARS-CoV-2 como factor desencadenante para el desarrollo de MIS-C aún no se ha establecido firmemente (Figura 2. Relación temporal entre la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de MIS-C. (25)).(25)

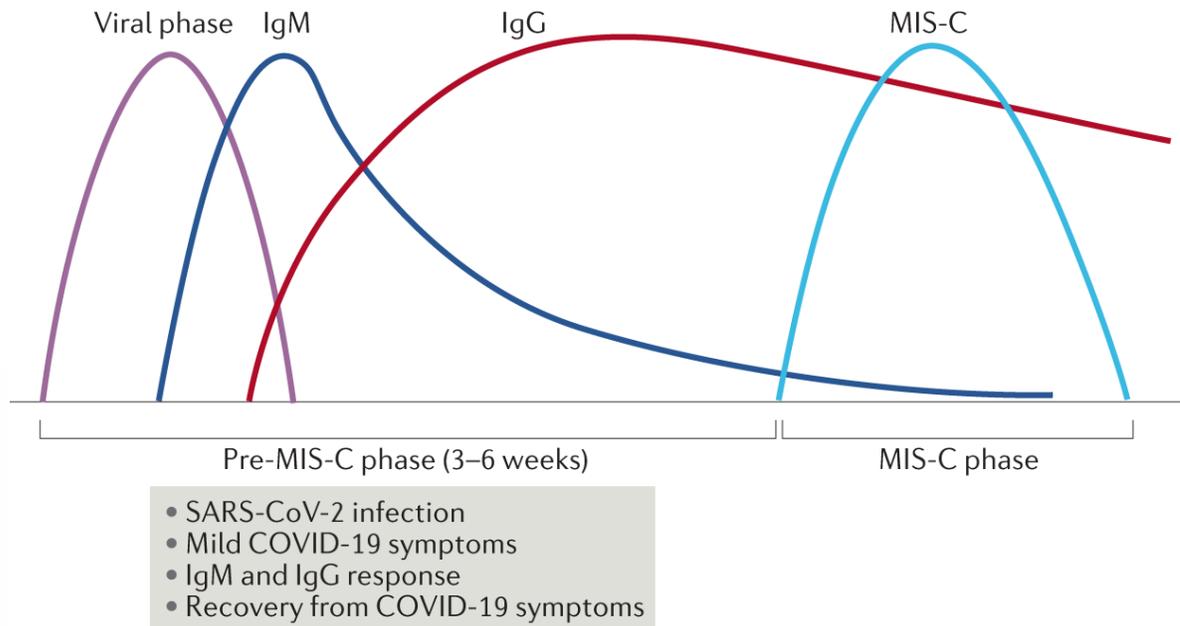


Figura 2. Relación temporal entre la infección por SARS-CoV-2 y el desarrollo de MIS-C. (25)

Más que una manifestación de infección primaria, el MIS-C parece ser una respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2 retrasada con inflamación descontrolada que produce daño tisular al huésped. El hallazgo de que los niños con MIS-C tienen serología positiva para SARS-CoV-2 pero tienen prueba de RT-PCR de exudado nasofaríngeo negativa, apoya la hipótesis de un fenómeno postinfeccioso. Esto además se sustenta en la observación de que el pico de estos casos aparece unas semanas después del pico de casos agudos de SARS-CoV-2. Los mecanismos son desconocidos, pero parece probable que exista una variación genética en niños afectados, que pueda contribuir a este síndrome raro. Se ha sugerido que tanto la inmunidad innata (inespecífica) como la adaptativa (tanto humoral como mediada por linfocitos T) están involucradas. Aunque se ha encontrado que el 80-90% de los pacientes con MIS-C son seropositivos para SARS-CoV-2, la positividad en las pruebas de PCR es solo del 20-40%, lo que sugiere que el intervalo hasta el inicio de MIS-C es suficiente para que los niveles de ARN viral disminuyan considerablemente. (23,25)

Se cree que el deterioro clínico que ocurre una semana después del inicio de la enfermedad en los adultos con insuficiencia respiratoria severa por infección por

SARS-CoV-2, se debe a alteraciones en el sistema inmune y no al daño celular producido por infección viral. Los niños parecen tener manifestaciones pulmonares menos severas, posiblemente debido a menor expresión genética de los ECA-2, el blanco de SARS-CoV-2. La desregulación inmune en adultos con insuficiencia respiratoria se caracteriza por linfopenia (especial células NK, linfocitos CD4 y linfocitos B) y producción sostenida de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral e interleucina 6 (IL-6). Esta desregulación inmune ha sido la base de las terapias inmunomodulatorias para adultos con infección severa SARS-CoV-2, como tocilizumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6. En EK, un estado hiper-inflamatorio sistémico se caracteriza por niveles elevados de IL-6, IL-1B, IL-17, y factor estimulante de colonias de granulocitos. Por lo que se puede pensar que el MIS-C es un fenómeno inmunológico asociado con inflamación (etapa III de fase de hiperinflamación) después de infección COVID-19 sintomática o asintomática.(6)

MIS-C podría desencadenarse por la desregulación de las respuestas inmunes después de una infección viral. La activación aberrante de las células inmunes en pacientes con MIS-C podría ser el resultado de varios factores. La infección con variantes particulares del SARS-CoV-2 podría desencadenar respuestas hiperinflamatorias. La predisposición genética resultante de variantes en los genes que codifican receptores de reconocimiento de patrones, receptores Fcγ y componentes de las cascadas de señalización de la respuesta inmune, así como mutaciones en genes como SOCS1, que regulan las respuestas inflamatorias, podrían contribuir a mejorar las respuestas inflamatorias a la infección. La activación desregulada de linfocitos, con producción de IgG correspondiente a patógenos microbianos o autoantígenos, podría causar la activación de células innatas mediada por complejos inmunes mediante la señalización a través de receptores Fcγ. La producción de autoanticuerpos también podría conducir a la activación del complemento y al daño endotelial mediado por autoanticuerpos. La proteína de pico (S) del SARS-CoV-2 podría funcionar como un superantígeno, contribuyendo a la activación de las células T (Figura 3. Posibles mecanismos implicados en la activación aberrante de células inmunes en MIS-C. (25).(25)

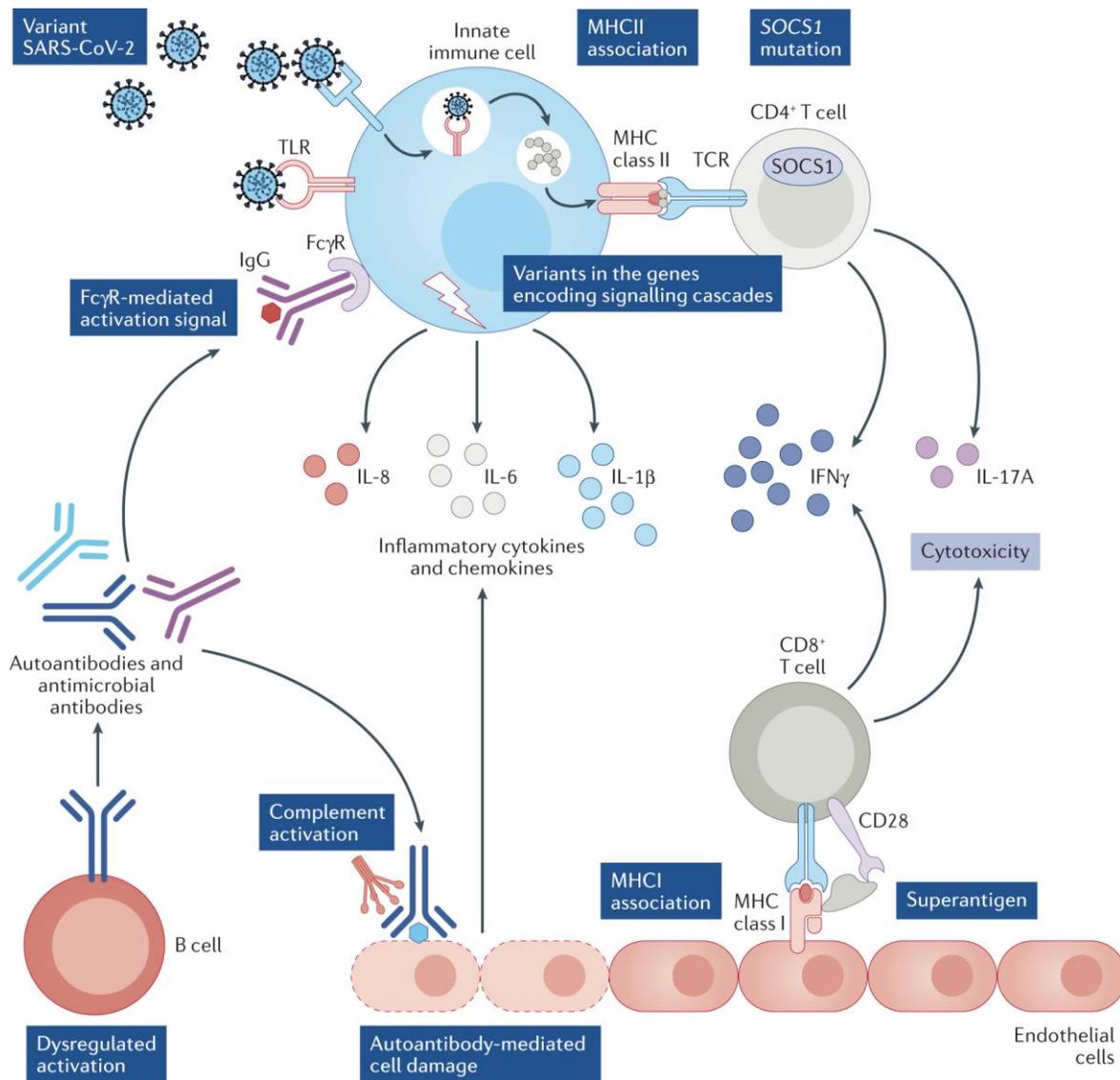


Figura 3. Posibles mecanismos implicados en la activación aberrante de células inmunes en MIS-C. (25)

En individuos genéticamente susceptibles, las infecciones por SARS-CoV-2 causan anticuerpos específicos virales y podrían ser anticuerpos de reacción cruzada que se unen a antígenos del huésped. Estos anticuerpos pueden unirse a los receptores Fcγ en neutrófilos y macrófagos provocando la activación y secreción de citocinas proinflamatorias que da como resultado el desarrollo de MIS-C. (26,27)

Informes recientes sugieren que el SARS-CoV-2 causa inflamación capilar en los pulmones y piel, con activación de complemento a través tanto de la vía alterna como la vía de lecitina. La infección viral directa de las células y la inflamación endoteliales puede encontrarse en los riñones, corazón e hígado de pacientes afectados con SARS-CoV.2. Este comparte el tropismo capilar con otros coronavirus, en particular, el coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo, que causa activación del complemento en pulmones de ratones, y los ratones C3-/- tienen menos disfunción respiratoria que los ratones tipo salvaje. Estos datos sugieren que la afección mucocutánea, así como la disminución de C3, C4, y cuentas plaquetarias, pueden ser consecuencia de microvasculopatía que origina fuga capilar (Figura 4. Mecanismo inmunológico propuesto.(26)). (5)

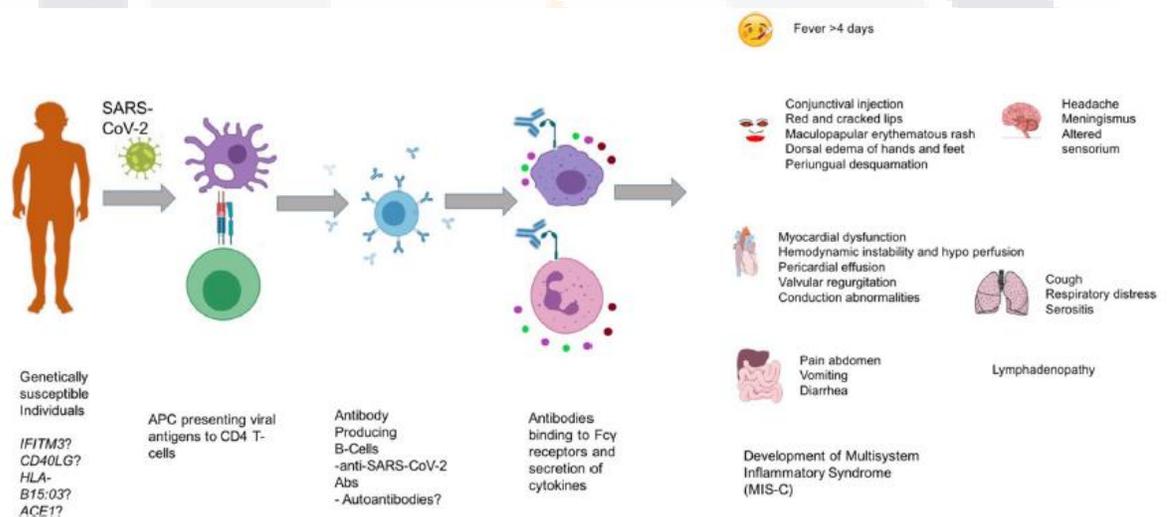


Figura 4. Mecanismo inmunológico propuesto.(26)

Los primeros reportes sugirieron que el 20-25% de los pacientes con MIS-C tenían cambios en las arterias coronarias (similar a los pacientes con EK no tratados), sin embargo, son raros los aneurismas gigantes (<4%) y la mayoría de las lesiones se han resuelto relativamente rápido (en una o dos semanas) con tratamiento. (23). Los resultados de laboratorio no fueron diferentes entre los pacientes que desarrollaron alteraciones coronarias. (14)

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Aún no es claro si el MIS-C representa una forma grave de EK disparada por SARS-CoV-2, o una entidad distinta con un espectro que va de la enfermedad febril ligera parecida a EK hasta la enfermedad similar al choque asociado a EK. Ya que estas enfermedades son sindrómicas, sin pruebas diagnósticas específicas, es difícil definir los límites entre estos fenotipos. (23)

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis de medianos y pequeños vasos de patogenia desconocida. Ocurre principalmente en niños menores de 5 años de edad. La dilatación y aneurismas coronarios son la principal complicación (26% a 40% si no se administra ningún tratamiento, y se reduce a 3 a 6% cuando se trata a tiempo con infusión de inmunoglobulina). La EK representa la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en los países desarrollados. El 18% de los pacientes presenta pericarditis y el 3% miocarditis, y ocasionalmente produce choque cardiogénico en la fase aguda. La variación estacional, agrupamiento de eventos y muy baja recurrencia sugieren que agentes infecciosos pueden ser el principal disparador de EK, aunque no se ha identificado un microorganismo específico aún. Factores genéticos del huésped pueden estar involucrados en la fisiopatología de la EK, lo que produce una fuerte activación del sistema inmune innato. (21,24)

Un análisis de los hallazgos de resonancia magnética en 4 casos con MIS-C que requirieron de atención en terapia intensiva en París, mostró evidencia de miocarditis que ocurrió menos de 1 semana después del inicio de la fiebre y síntomas gastrointestinales. Encontraron edema miocárdico difuso sin evidencia de reforzamiento tardío con gadolinio, sugestivo de fibrosis o necrosis focal. Estos hallazgos sugieren miocarditis post-infecciosa. Todos tuvieron linfopenia, niveles de péptido natriurético, troponina I, y PCR positiva. El electrocardiograma mostró depresión del segmento ST en 1 paciente, y alteración en la onda T en otro paciente. El ecocardiograma mostro disfunción sistólica ventricular izquierda severa en 1 paciente, y en límites inferiores normales en 3 pacientes. La función diastólica fue normal en todos. Tres pacientes mostraron hipokinesia global o septal. Dos pacientes tuvieron insuficiencia mitral por dilatación ventricular izquierda. Tres pacientes tuvieron

pericarditis moderada. No se encontraron alteraciones coronarias. Todos los pacientes recuperaron la función ventricular normal en 2 a 5 días. (28)

Mientras que algunos niños con MIS-C cumplen los criterios para la EK completa o incompleta, la epidemiología difiere de la de la EK clásica. La mayoría de los casos de MIS-C han ocurrido en niños mayores ( $\geq 5$  años) y adolescent(14,21). Los niños negros e hispanos se vieron afectados inicialmente de manera desproporcionada (29), aunque esto probablemente se debió a un mayor riesgo de exposición e infección con SARS-CoV-2, no a un mayor riesgo de MIS-C, ya que las tasas han variado con las olas posteriores (30). Por el contrario, la EK clásica generalmente afecta a bebés y niños pequeños y tiene una mayor incidencia en Asia oriental y en niños de ascendencia asiática.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El conocimiento que gira en torno a la condición clínica de los pacientes con MIS-C se está desarrollando día a día. Como un porcentaje significativo de infecciones por SARS-CoV-2 ha escapado al diagnóstico, la población general de niños que residen en peligro de MIS-C no está clara, debido a la posibilidad de infecciones asintomáticas. Basado en un vínculo temporal de la invasión del SARS-CoV-2 con MIS-C, el tiempo promedio entre la infección primaria y la incidencia de síntomas de MIS-C, en niños con antecedentes registrados de infección confirmada o presunta por COVID-19, es de dos a seis semanas. El establecimiento de un estado inflamatorio severo es uno de los principales síntomas de MIS-C, incluyendo fiebre persistente con astenia severa durante días, mialgia, edema de manos o pies y daño multisistémico (31).

#### DEFINICIÓN DE SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO

Existen varias definiciones emitidas por organismos de salud. A continuación, mencionaremos las principales.

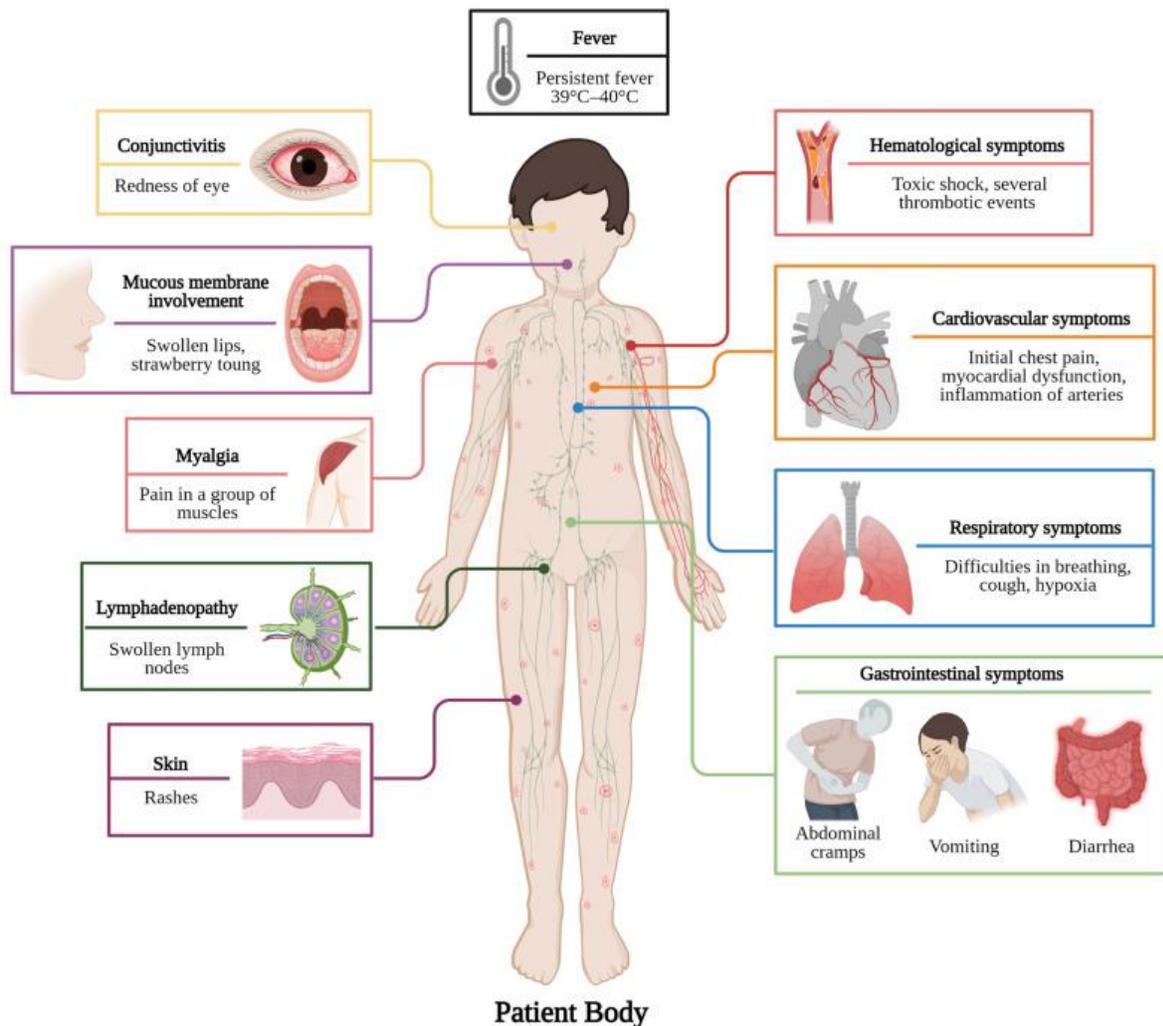


Figura 5. Varios tipos de síntomas de MIS-C en pacientes pediátricos.(31)

CENTRO DE CONTROL Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES (CDC)

Se deben cumplir los 4 criterios:

1. Edad <21 años
2. Presentación clínica consistente con MIS-C, incluyendo todo lo siguiente:
  - a. Fiebre:
    - i. Fiebre documentada  $>38.0^{\circ}\text{C}$  durante  $\geq 24$  horas, o
    - ii. Notificación de fiebre subjetiva que dura  $\geq 24$  horas
  - b. Evidencia de laboratorio de inflamación
    - i. Incluyendo, pero no limitado a, cualquiera de los siguientes:
      1. PCR elevada

2. VSG elevada
  3. Fibrinógeno elevado
  4. Procalcitonina elevada
  5. Dímero D elevado
  6. Ferritina elevada
  7. LDH elevada
  8. Nivel elevado de IL-6
  9. Neutrofilia
  10. Linfopenia
  11. Hipoalbuminemia
- c. Afección multisistémica
- i. 2 o más sistemas de órganos involucrados:
    1. Cardiovascular (por ejemplo, shock, troponina elevada, BNP elevado, ecocardiograma anormal, arritmia)
    2. Respiratorio (por ejemplo, neumonía, SDRA, embolia pulmonar)
    3. Renal (por ejemplo, IRA, insuficiencia renal)
    4. Neurológico (por ejemplo, convulsiones, accidente cerebrovascular, meningitis aséptica)
    5. Hematológico (por ejemplo, coagulopatía)
    6. Gastrointestinal (por ejemplo, dolor abdominal, vómitos, diarrea, enzimas hepáticas elevadas, íleo, sangrado gastrointestinal)
    7. Dermatológico (por ejemplo, eritrodermia, mucositis, otra erupción)
  - d. Enfermedad grave que requiere hospitalización
3. No hay diagnósticos alternativos plausibles
4. Infección o exposición reciente o actual al SARS-CoV-2
- a. Cualquiera de los siguientes:
    - i. RT-PCR SARS-CoV-2 positivo
    - ii. Serología positiva

- iii. Prueba de antígeno positiva
- iv. Exposición al COVID-19 dentro de las 4 semanas anteriores a la aparición de los síntomas.(32)

El colegio real de pediatría y salud infantil emitió un documento para alertar a los clínicos y guiar el manejo de MIS-C en el que establecieron la siguiente definición de caso:

1. Niño que se presente con fiebre persistente, inflamación (neutrofilia, elevación de PCR, y linfopenia) y evidencia de disfunción de uno o más órganos (choque, alteración cardíaca, respiratoria, renal, gastrointestinal o neurológica) con características clínicas y de laboratorio adicionales enlistadas en su escrito.
2. Exclusión de otra causa microbiológica, incluyendo sepsis bacteriana, síndrome de choque estafilocócico y estreptocócico, infecciones asociadas con miocarditis (enterovirus).
3. PCR positiva para SARS-CoV-2 puede ser positiva o negativa.

#### ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Se deben cumplir los 6 criterios:

1. Edad 0 a 19 años
2. Fiebre durante  $\geq 3$  días
3. Signos clínicos de afectación multisistémica (al menos 2 de los siguientes):
  - a. Erupción cutánea, conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies)
  - b. Hipotensión o shock
  - c. Disfunción cardíaca, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos ecocardiográficos o troponina/BNP elevados)
  - d. Evidencia de coagulopatía (PT o PTT prolongado; dímero D elevado)
  - e. Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)
4. Marcadores elevados de inflamación (p. ej., VSG, PCR o procalcitonina)

5. Ninguna otra causa microbiana obvia de inflamación, incluyendo sepsis bacteriana y síndromes de shock tóxico estafilocócico / estreptocócico
6. Evidencia de infección por SARS-CoV-2
- a. Cualquiera de los siguientes:
    - i. RT-PCR SARS-CoV-2 positivo
    - ii. Serología positiva
    - iii. Prueba de antígeno positiva
    - iv. Contacto con una persona con COVID-19

El MIS-C puede presentarse con signos y síntomas que imitan los del shock séptico y el síndrome de shock tóxico. Por lo tanto, los pacientes que presenten una afectación multisistémica grave, en particular aquellos con shock, deben recibir una antibioticoterapia empírica de amplio espectro de inmediato en espera de los resultados del cultivo. Un régimen empírico apropiado consiste en ceftriaxona más vancomicina. Clindamicina se agrega si hay características compatibles con una enfermedad mediada por toxinas (p. ej., eritrodermia). Los antibióticos deben suspenderse una vez que se haya excluido la infección bacteriana si el estado clínico del niño se ha estabilizado. (33,34)

Terapia antiviral: la función de las terapias antivirales del SARS-CoV-2 (p. Ej., Remdesivir) en el tratamiento de MIS-C es incierta. Muchos pacientes son PCR-negativa para SARS-CoV-2, y MIS-C probablemente representa una complicación posinfecciosa en lugar de una infección activa. Sin embargo, algunos niños tienen pruebas de PCR positivas y pueden tener una infección activa. Por lo tanto, la terapia antiviral puede tener el potencial de afectar el proceso de la enfermedad en algunos pacientes, pero no en todos. El uso de agentes antivirales generalmente se limita a niños con manifestaciones graves de MIS-C que tienen evidencia de infección activa. (2)

Se recomienda inmunoglobulina (IgIV) para todos los pacientes que cumplan los criterios de EK completa o incompleta. Además, se sugiere IgIV para la mayoría

de los pacientes con MIS-C de moderada a grave, incluso en ausencia de características similares a EK.

Los pacientes con síntomas leves que carecen de características similares a EK, choque y compromiso cardíaco pueden ser monitoreados inicialmente de manera conservadora. Sin embargo, si el estado clínico del paciente empeora o permanece febril persistentemente con marcadores inflamatorios elevados, incluido el aumento de los niveles de ferritina, generalmente administramos IgIV.

La dosificación y administración de IgIV es la siguiente:

- Para pacientes con características similares a EK, la dosis es la misma que se usa para EK (es decir, 2 gr/kg administrados en una sola infusión durante 8 a 12 horas).
- Para los pacientes sin características similares a EK, generalmente usamos una dosis más baja (es decir, 1 gr/kg durante 8 a 12 horas). Sin embargo, algunos centros utilizan una dosis de 2 gr/kg en este entorno.
- Para los pacientes con disfunción del VI significativa, si existe la preocupación de que el paciente no tolerará la carga de volumen de la dosis completa en una sola infusión, se puede administrar en dosis divididas durante dos o tres días.

A los pacientes se les debe extraer sangre para pruebas serológicas de SARS-CoV-2 y otros patógenos antes de la administración de IgIV.

La evidencia que respalda el uso de IgIV en MIS-C se limita a series de casos en las que aproximadamente del 70 al 80 por ciento de los pacientes fueron tratados con IgIV. La gran mayoría de los pacientes de esta serie mejoraron y recuperaron la función cardíaca.

La evidencia indirecta que respalda el uso de IgIV proviene de estudios en los que participaron pacientes con afecciones similares, como EK, síndrome de choque tóxico y miocarditis. (2,35)

Los beneficios y riesgos de las terapias complementarias (glucocorticoides, inhibidores de la interleucina-1 (IL-1) [anakinra , canakinumab ], inhibidores de IL-6 [tocilizumab ], plasma convaleciente de pacientes con COVID-19

recuperados) son inciertos. Se tomaron decisiones sobre el uso de terapias complementarias caso por caso, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y los marcadores de inflamación o infección activa por SARS-CoV-2. (2)

Los glucocorticoides son apropiados para pacientes con características de EK que tienen fiebre persistente después de la administración de IgIV, que tienen una dilatación de la AC o aneurisma. Además, se pueden considerar los glucocorticoides para pacientes con SAM (también llamado síndrome hemofagocítico reactivo) o síndrome de liberación de citocinas (SLC; también llamado tormenta de citocinas), los cuales se caracterizan por fiebre persistente, marcadores inflamatorios marcadamente elevados (PCR, dímero D, ferritina) y citocinas proinflamatorias elevadas (IL-6). (36)

Anakinra , canakinumab y tocilizumab son opciones alternativas para el tratamiento de SAM o SLC en pacientes que no pueden recibir glucocorticoides y aquellos que son refractarios a los glucocorticoides. El uso de estos agentes debe guiarse mediante la consulta con un reumatólogo pediátrico y debe ocurrir en el contexto de un ensayo clínico siempre que sea posible. (37)

Los pacientes con MIS-C corren el riesgo de experimentar complicaciones trombóticas. Por ejemplo, los pacientes con disfunción grave del VI tienen riesgo de trombo apical del VI, y aquellos con EK que tienen aneurismas de la arteria coronaria (AC) grandes o gigantes tienen riesgo de infarto de miocardio. Además, los pacientes pueden tener riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), incluida la embolia pulmonar, debido a la hipercoagulabilidad asociada con COVID-19. (2,29)

Todos los pacientes que cumplan los criterios de EK completa o incompleta deben recibir tratamiento antitrombótico, que, como mínimo, incluya aspirina en dosis bajas. Puede estar justificada una terapia antiplaquetaria y/o anticoagulante adicional en pacientes seleccionados, según el grado de dilatación de la AC. La anticoagulación sistémica puede ser apropiada para pacientes con disfunción del VI de moderada a grave. (38)

En pacientes sin características similares a EK o disfunción significativa del VI, la decisión de iniciar el tratamiento para la prevención de la TEV es individualizada. El diagnóstico de MIS-C relacionado con COVID-19 en sí mismo debe considerarse un factor de riesgo importante de TEV. La profilaxis de TEV es generalmente apropiada para niños mayores y adolescentes hospitalizados con MIS-C moderado a grave, siempre que el riesgo de hemorragia sea bajo. En lactantes y niños pequeños, la decisión se toma caso por caso, sopesando otros factores de riesgo de TEV y el riesgo de hemorragia del paciente. Cuando se usa profilaxis de TEV, la heparina de bajo peso molecular es generalmente el agente preferido. Se recomiendan estrategias no farmacológicas para la profilaxis de la TEV (dispositivos de compresión neumática intermitente [si el tamaño lo permite] y movilización temprana). pero la coagulopatía relacionada con MIS-C puede ameritar un mayor nivel de intervención, ya que se ha llegado a reportar la presencia de infarto isquémico de la arteria cerebral media en pacientes previamente sanos con datos de MIS-C. (2,39)

El reporte de un caso de un paciente pediátrico de 11 años con enfermedad grave por COVID-19 que se trató de manera oportuna con glucocorticoides, así como antivirales, desarrollo MIS-C demostrando el riesgo que existe de la presencia de este síndrome a pesar del tratamiento dado de manera oportuna. Su curso también fortalece el vínculo entre la infección con el virus SARS-CoV-2 y el desarrollo de este síndrome postinfeccioso.(40)

Pouletty y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en París de 16 pacientes menores de 18 años con EK completa o incompleta y prueba positiva para infección por SARS-CoV-2, con RT-PCR o serología y/o contacto cercano con un individuo confirmado con COVID-19. (21,24)

Definieron EK como fiebre persistente de más de 5 días, asociada a por lo menos 4 de los 5 criterios siguientes: conjuntivitis, linfadenopatía, eritema, enrojecimiento o fisuras de los labios, e inflamación de manos y pies. Se definió como caso severo cuando requería de cuidados intensivos (insuficiencia de uno o más órganos) y evolución fatal. Compararon los casos con una cohorte

“histórica” anterior a la pandemia. Se definió síndrome de choque por EK en base a hipotensión sistólica, hipotensión sostenida (tensión arterial 20% menor que la basal o signos de hipoperfusión).

75% (12) de los pacientes tuvieron exposición a un familiar con COVID 19 confirmado (5) o con alta sospecha para COVID-19 (por lo menos 2 síntomas: fiebre, anosmia, pérdida del gusto, tos, síntomas respiratorios). En promedio tenían 21 días de intervalo entre la primera exposición y la hospitalización.

En 11 de los 16 pacientes se confirmó infección por SARS-CoV-2 mediante PCR-TR, y por serología en 7. En 6 de 7 pacientes se encontró una carga viral baja. Dos pacientes fueron negativos a todas las pruebas. Solo 2 pacientes tuvieron TAC característica.

Ningún paciente tuvo signos clínicos de COVID-19. Diez pacientes (62%) tuvieron EK completo. El 94% tuvo afección mucocutánea, exantema difuso (81%), edema de manos y pies (68%), conjuntivitis (93%), fisuras labiales (87%), linfadenopatía cervical (37%) y artritis (6%).

69% tuvieron taquicardia y uno de los siguientes signos: hipotensión arterial, extremidades frías, disminución de pulsos periféricos, llenado capilar mayor a 3 segundos, oliguria o lactato mayor a 2 mmol/L.

En todos se encontraron los biomarcadores muy elevados. Nueve casos (56%) tuvieron insuficiencia renal aguda. Siete (43%) tuvieron hipoalbuminemia. Cinco (31%) pruebas de función hepática alteradas.

Los once pacientes con determinación de enzimas miocárdicas las tuvieron elevadas, y once de los 16 (68%) tuvieron alteraciones ecocardiográficas: dilatación de coronarias en 3 casos, pericarditis en 4, y miocarditis en 7 con FEVI reducida (32 a 46%).

Encontraron mayor edad, trombocitopenia, leucopenia, afección cardíaca, y necesidad de 2ª dosis de Ig. (24)

Diferencias con EK típico: mayor edad de presentación, miocarditis, dolor abdominal y diarrea, tormenta de citocinas (insuficiencia cardíaca, neumonía, características gastrointestinales, neurológicas y renales, con elevación de PCR, ferritina y citocinas)

Concluyen que debe sospecharse Kawa-COVID-19 en cualquier niño que se presente con fiebre sin origen evidente y elevación de PCR durante la pandemia, sobre todo si tiene evidencia de exposición en las últimas 4 semanas. Deben buscarse los datos clásicos de EK y síntomas digestivos o respiratorios. Debe buscarse miocarditis (troponina, péptido y ECG) características de síndrome inflamatorio, y daño renal. Debe sospecharse en mayores de 5 años con elevación de ferritina.

El RT-PCR puede ser negativa ya, así que debe tomarse serología también.(21,26)

Levin y colaboradores, realizaron una revisión de 58 casos que se presentaron en 8 hospitales en Inglaterra y cumplían con los criterios para MIS-C. La edad promedio fue de 9 años, sin predominio de género, más de 2/3 partes eran negros o asiáticos. Todos los pacientes presentaron fiebre persistente y la mitad tuvieron exantema e inyección conjuntival. La mitad requirió cuidados intensivos y apoyo ventilatorio e inotrópico. La cuarta parte desarrolló insuficiencia renal. 26% tuvieron PCR positiva, e IgG en 87%.

Ellos encontraron 3 patrones en la evolución durante la hospitalización de sus pacientes:

1. 23 niños con fiebre persistente y marcadores inflamatorios elevados, pero sin características de disfunción orgánica o de EK.
2. 29 niños desarrollaron choque, generalmente asociado con disfunción ventricular izquierda a la ecocardiografía, y con elevación de troponina y péptido natriurético.

Cuatro pacientes presentaron arritmias graves.

3. Siete niños tuvieron criterios completos para EK, de estos uno progresó a choque. Trece pacientes completaron los criterios al incluir los aneurismas coronarios.

De los 55 niños con eco, 8 tuvieron dilatación de coronarias y 8 desarrollaron aneurismas, 2 aneurismas gigantes.

Los médicos deben estar alerta a esta nueva entidad y en el contexto de la pandemia actual deben considerar MIS-C cuando se evalué a niños con fiebre y diagnóstico diferencial de EK, fiebre y exantema, dolor abdominal intenso, o choque sin causa evidente. (23)



## **CAPÍTULO III**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

#### *TIPO DE ESTUDIO*

Observacional, descriptivo.

#### *DISEÑO*

Longitudinal, analítico y ambispectivo.

#### *DEFINICIÓN DEL UNIVERSO*

Definición del universo: se recabó la información de todos los pacientes con diagnóstico de MIS-C con base a los criterios de la OMS, que ingresaron al servicio de Pediatría en el período comprendido desde el inicio de la pandemia en marzo del 2020 a febrero del 2022 en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

#### *CRITERIOS DE INCLUSIÓN*

Se incluyeron a los pacientes de 29 días de vida a 17 años de edad que cumplieron con los criterios de la OMS para MIS-C hospitalizados en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo en Aguascalientes, Ags.

#### *CRITERIOS DE EXCLUSIÓN*

Pacientes que no cumplieron con los criterios de la OMS para MIS-C.

#### *DEFINICIÓN DE VARIABLES*

##### **INDEPENDIENTES**

- Sexo: Género masculino o femenino. Se incluyeron pacientes de ambos sexos.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de ingreso al servicio, expresado en años.
  - Peso y talla: se percentilaron tanto el peso como la talla de los pacientes al ingreso al servicio.

## DEPENDIENTES

### Hallazgos clínicos

- Signos de Enfermedad de Kawasaki: exantema, conjuntivitis bilateral no purulenta o inflamación mucocutánea (boca, manos o pies).
- Hipotensión arterial o estado de choque: definido como una TA por debajo del percentil 5 para la edad y datos de bajo gasto cardíaco.
- Signos de coagulopatía: TP o TPT anormales, Dímero D elevado.
- Problemas digestivos agudos: diarrea, vómitos o dolor abdominal.

### Hallazgos ecocardiográficos

- Manifestaciones de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias, FEVI.
- Datos de miocarditis: ecocardiográficos o elevación de Troponina o NT-proBNP.

### Tratamiento

- Aplicación de Inmunoglobulina (dosis y tiempo de inicio).
- Segunda dosis de inmunoglobulina.
- Otros asociados.
- Aspirina (dosis y duración).
- Tratamiento principal en la UTIP.

### Seguimiento

- Duración.
- Remisión de sintomatología.
- Muerte.

- Secuelas.

#### *METODOLOGÍA DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA*

Se revisó las bases de datos y expedientes clínicos del servicio de Infectología y Terapia Intensiva Pediátrica a partir de marzo del 2020 a febrero del 2022.

#### *ANÁLISIS ESTADÍSTICO*

Se realizó un análisis univariado con pruebas de tendencia central, prueba exacta de Fisher, U de Mann-Witney; al igual que un análisis multivariado con regresión logística binaria.

Se compararon las medias entre grupos usando prueba t de student.

El software empleado fue Excel (con licencia), R Studio.

## **CAPÍTULO IV**

### *RESULTADOS*

Se identificaron un total de 32 casos. Los pacientes tenían una mediana de edad de 6 años (rango intercuartílico, RIC 1-11.5), el más joven tenía 1 mes y el mayor 17 años, de los cuales 17 (53.1%) eran mujeres. En la Tabla 1. Datos demográficos, clínicos y de laboratorio en pacientes con MIS-C por estado de ingreso a UCIP.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas según ingreso a UTIP de los pacientes con MIS-C. se muestran las características demográficas y clínicas según ingreso a UTIP de los pacientes con MIS-C. Poco más de la mitad de los niños eran previamente sanos, 18 (56.3%). En la

Tabla 2. Características demográficas y clínicas según ingreso a UTIP de los pacientes con MIS-C. se describen las enfermedades más comunes, siendo las patologías neurológicas las más comunes en un 12.5% (4), seguidas de las enfermedades oncológicas (3, 9.4%), cardíacas (3, 9.4%) y respiratorias (3, 9.4%). De todos los pacientes, 31 (96.9%) presentaron fiebre >38°C y por más de 3 días. El ataque al estado general (21, 65.6%), tos (17, 53.1%), dificultad respiratoria (13, 40.6%) y dolor abdominal (18, 56.3%) fueron síntomas más comunes.

Del total de casos mencionados, 15 (46.9%) fueron admitidos en UTIP, y 10 (31.3%) requirieron ventilación mecánica. No se reportaron casos de síndrome de activación de macrófagos (SAM) o coagulación intravascular diseminada (CID). Se reportaron 3 (9.4%) defunciones, de los cuales el 100% había ingresado a UTIP. En la Tabla 1. Datos demográficos, clínicos y de laboratorio en pacientes con MIS-C por estado de ingreso a UCIP. se describen las características demográficas y clínicas, así como los datos de laboratorio al ingreso de los pacientes con MIS-C de nuestra unidad considerando el ingreso a UTIP, desde marzo de 2020 hasta febrero del 2022. No se observaron diferencias

basadas en el sexo. Todos los pacientes tenían antecedentes de RT-PCR positiva, prueba serológica o exposición a la COVID-19. Dentro de las características clínicas de los pacientes con MIS-C destaca con mayor frecuencia la presencia de alteraciones gastrointestinales en 68.8% (22) de los pacientes, seguido de datos de inflamación mucocutánea en un 40.6% (13) y presencia de hipotensión o choque en un 37.5% (12). Dentro de los pacientes que ingresaron a UTIP con diagnóstico de MIS-C se describe una edad media menor a los pacientes que no ingresaron a UTIP (3 Vs 5), siendo en un mayor porcentaje pacientes de sexo masculino 10 (66.6%) predominando la presencia de alguna patología previa en un 60% (9); dentro de las características clínicas predomina la presencia de hipotensión o choque al ingreso en un 66.7% (10) y las alteraciones gastrointestinales en poco más de las mitad de los pacientes ingresados a UTIP 8 (53.3%). Se encontró un mayor porcentaje de pacientes femenino 12 (70.6%) y previamente sanos que cumplían criterios para MIS-C pero no requirieron manejo en UTIP, así como el tiempo de hospitalización fue menor en estos pacientes con un promedio de 9 (5-13) días de hospitalización. La duración de los síntomas fue similar en ambos grupos de pacientes, 5 (2-7) Vs 5 (3-7), así como las valoraciones médicas previas, 2 (1-2) Vs 2 (1-3).

*Tabla 1. Datos demográficos, clínicos y de laboratorio en pacientes con MIS-C por estado de ingreso a UCIP.*

<b>Características</b>	<b>Total n=32</b>	<b>UTIP 15 (46.9%)</b>	<b>No UTIP 17 (53.1%)</b>
Edad, mediana (RIQ)	6 (1-11.5)	7 (1-12)	5 (1.5-8)
Sexo femenino, n (%)	17 (53.1)	5 (33.3)	12 (70.6)
Sobrepeso y/u obesidad (OMS) n (%)	7 (21.9)	2 (13.3)	5 (29.4)
Previamente sano, n (%)	18 (56.3)	6 (40)	12 (70.6)
Días de hospitalización, mediana (RIQ)	14 (6-17)	17 (11-24)	9 (5-13)
Duración de síntomas, mediana (RIQ)	5 (1.25-7)	5 (2-7)	5 (3-7)
Valoraciones medicas previas	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-3)
RT-PCR positiva para COVID-19	20 (62.5)	10 (66.7)	10 (58.8)
Serología positiva para COVID-19	12 (37.5)	5 (33.3)	7 (41.2)
Prueba positiva o contacto	32 (100)	15 (100)	17 (100)
<b>Criterios MIS-C OMS, n (%)</b>	<b>32 (100)</b>	<b>15 (100)</b>	<b>17 (100)</b>
Edad 0-19 años			
Fiebre >3 días	31 (96.9)	14 (93.3)	17 (100)

Exantema o conjuntivitis bilateral no purulenta o datos de inflamación mucocutánea	13 (40.6)	7 (46.7)	10 (58.8)
Hipotensión o choque	12 (37.5)	10 (66.7)	2 (11.8)
Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o alteraciones coronarias	3 (9.4)	2 (13.3)	1 (5.9)
Elevación de Dímero D > 550 ng/ml	12.5	14 (93.3)	14 (82.4)
Alteraciones gastrointestinales	22 (68.8)	8 (53.3)	14 (82.4)
Elevación de reactantes de fase aguda (VSG >10, PCT >2, PCR >30)	32 (100)	14 (93.3)	15 (88.2)
Cultivos negativos	26 (81.3)	13 (86.7)	13 (76.5)
<b>Criterios MIS-C CDC, n (%)</b>	32 (100)	15 (100)	17 (100)
Edad <21 años			
Fiebre >38°C ≥24 horas	31 (96.9)	14 (93.3)	17 (100)
Elevación de PCR	32 (100)	15 (100)	17 (100)
Elevación de fibrinógeno	12 (37.5)	3 (20)	9 (52.9)
Elevación de PCT	16 (50)	8 (53.3)	8 (47)
Elevación de ferritina	23 (71.9)	12 (80)	11 (64.7)
Elevación de DHL	18 (56.3)	10 (66.6)	8 (47.1)
Linfopenia	22 (68.7)	11 (73.3)	11 (64.7)
Hipoalbuminemia	17 (53.1)	7 (46.6)	10 (58.8)
IC 95%			
RIQ, rango intercuartil 25-75			

Tabla 2. Características demográficas y clínicas según ingreso a UTIP de los pacientes con MIS-C.

Características	Total n=32	UTIP 15 (46.9%)	No UTIP 17 (53.1%)
<b>Edad. Mediana (RIQ)</b>	6 (1-11.5)	7 (1-12)	5 (1.5-8)
<b>Sexo, n (%)</b>			
Masculino	15 (46.7)	10 (66.6)	5 (29.4)
Femenino	17 (53.3)	5 (33.3)	12 (70.6)
<b>Sobrepeso u obesidad (OMS) (%)</b>	7 (21.9)	2 (13.3)	5 (29.4)
<b>Patología previa</b>			
Previamente sano (%)	18 (56.3)	6 (40)	12 (70.6)
Oncológica (%)	3 (9.4)	0 (0)	3 (17.6)
Cardiaca (%)	3 (9.4)	2 (13.3)	1 (5.9)
Neurológica (%)	4 (12.5)	3 (20)	1 (5.9)
Respiratoria (%)	3 (9.4)	3 (20)	0 (0)
<b>Presentación clínica</b>			
Fiebre	31 (96.9)	14 (93.3)	17 (100)
Tos	17 (53.1)	11 (73.3)	6 (35.3)
Odinofagia	12 (37.5)	4 (26.7)	8 (47.1)
Disnea	8 (25)	8 (53.3)	0 (0)
Irritabilidad	15 (46.9)	7 (46.7)	8 (47.1)

Diarrea	10 (31.3)	4 (26.7)	6 (35.3)
Dolor torácico	1 (3.1)	1 (6.7)	0 (0)
Cefalea	7 (21.9)	3 (20)	4 (23.5)
Mialgia	7 (21.9)	5 (33.3)	2 (11.8)
Artralgia	5 (15.6)	3 (20)	2 (11.8)
Ataque al estado general	21 (65.6)	12 (80)	9 (52.9)
Rinorrea	11 (34.4)	6 (40)	5 (29.4)
Polipnea	10 (31.3)	9 (60)	1 (5.9)
Vomito	12 (37.5)	3 (20)	9 (52.9)
Dolor abdominal	18 (56.3)	6 (40)	12 (70.6)
Conjuntivitis	8 (25)	2 (13.3)	6 (35.3)
Deshidratación	11 (34.4)	5 (33.3)	6 (35.3)
Edema de extremidades	3 (9.4)	0 (0)	3 (17.6)
Descamación	6 (18.8)	0 (0)	6 (35.3)
Mucositis	11 (34.4)	1 (6.7)	10 (58.8)
Lengua en fresa	5 (15.6)	0 (0)	5 (29.4)
Dificultad respiratoria	13 (40.6)	12 (80)	1 (5.9)
Anosmia	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ictericia	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de choque	12 (37.5)	10 (66.7)	2 (11.8)

RIQ, rango intercuartil 25-75

Las características demográficas y de laboratorio de los pacientes según su ingreso a UTIP se muestran en la

La

Tabla 4. Manejo de 32 pacientes con MIS-C con base al ingreso a UTIP. muestra el manejo de los 32 pacientes con MIS-C en niños de nuestro centro por estado de ingreso a la UCIP desde marzo de 2020 hasta febrero del 2022. En el 43.7% de los casos, sólo se utilizaron corticosteroides, en el 56.3% de los casos se utilizó solo inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y la combinación de IGIV y corticosteroides se utilizó en el 31.2%. El 86.7% de los pacientes que ingresaron a la UTIP se requirió el manejo con vasopresores y solo en 3 (20%) de los pacientes ingresados a la UTIP fue necesario terapia de remplazo renal.

Tabla 3. Características demográficas y de laboratorio de los pacientes ingresados a UTIP o no.. Los pacientes con MIS-C que ingresaron a UTIP fueron más jóvenes que los pacientes que no ingresaron a UTIP (3 años vs. 5 años, respectivamente). Al comparar los dos grupos en términos de resultados de la prueba de SARS-CoV-2, los niños con MIS-C no presentaron positividad mayor al 70% tanto por medio de RT-PCR o serología (62.5% y 37.5%).

Los resultados de laboratorio mostraron que no había diferencia entre los recuentos de linfocitos y plaquetas en pacientes con MIS-C que ingresaban a la UTIP, comparado con los pacientes con MIS-C que no ingresaba a la UTIP (recuento de linfocitos 2,345 vs. 2,934 células ×  $\mu$ L). Se encontraron marcadores inflamatorios elevados en mayor proporción, como PCR elevada con una mediana de 158 mg/L (18-258), procalcitonina elevada con una mediana de 65 (0.17-56.3) en los pacientes ingresados a la UTIP y ferritina elevada con una mediana de 1234 (140-831) en los pacientes no ingresados a UTIP. Al comparar los reactantes de fase aguda en niños ingresados a la UTIP, la mediana de los niveles séricos de PCR y procalcitonina fueron más altos en los pacientes que no ingresaron a la UTIP.

La

Tabla 4. Manejo de 32 pacientes con MIS-C con base al ingreso a UTIP.muestra el manejo de los 32 pacientes con MIS-C en niños de nuestro centro por estado de ingreso a la UCIP desde marzo de 2020 hasta febrero del 2022. En el 43.7% de los casos, sólo se utilizaron corticosteroides, en el 56.3% de los casos se utilizó solo inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y la combinación de IGIV y corticosteroides se utilizó en el 31.2%. El 86.7% de los pacientes que ingresaron a la UTIP se requirió el manejo con vasopresores y solo en 3 (20%) de los pacientes ingresados a la UTIP fue necesario terapia de remplazo renal.

Tabla 3. Características demográficas y de laboratorio de los pacientes ingresados a UTIP o no.

<b>Características</b>	<b>Total n=32</b>	<b>UTIP 15 (46.9%)</b>	<b>No UTIP 17 (53.1%)</b>
<b>Edad. Mediana (RIQ)</b>	6 (1-11.5)	7 (1-12)	5 (1.5-8)
<b>Sexo, no (%)</b>			
Masculino	15 (46.7)	10 (66.6)	5 (29.4)
Femenino	17 (53.3)	5 (33.3)	12 (70.6)
<b>Resultados de laboratorio</b>			
<b>Prueba SARS-CoV-2</b>			
RT-PCR	20 (62.5)	10 (66.7)	10 (58.8)
Serología positiva IGG	12 (37.5)	5 (33.3)	7 (41.2)
<b>Hematología</b>			
Leucocitos totales celx10 <sup>3</sup> /uL, mediana (RIQ)	12,129 (7,070-16,187)	12,389 (8,100-15,070)	11,900 (6,745-18,210)
Neutrófilos celx10 <sup>3</sup> /uL, mediana (RIQ)	8,634 (4,550-11,335)	9,507 (7,270-11,800)	7,864 (4,085-10,380)
Linfocitos celx10 <sup>3</sup> /uL, mediana (RIQ)	2,657 (785-3,946)	2,345 (780-3,790)	2,934 (705-4,175)
Plaquetas celx10 <sup>3</sup> /uL, mediana (RIQ)	183 (20-302)	186,683 (91,000-283,000)	180,322 (480-358,500)
Hemoglobina g/dL, mediana (RIQ)	10 (9.4-12)	11 (9.4-12.1)	10 (10.2-11)
<b>Marcadores de inflamación</b>			
PCR mg/L, mediana (RIQ)	147 (49-254)	158 (18-258)	132 (55-212)
Procalcitonina ng/ml, mediana (RIQ)	47 (0.33-22.9)	65 (0.17-56.3)	31 (0.79-9.4)
Ferritina ng/ml, mediana (RIQ)	922 (168-1034)	630 (169-1,140)	1234 (140-831)
<b>Bioquímica</b>			
DHL U/L, mediana (RIQ)	571 (260-549)	818 (277-764)	353 (244-453)
AST U/L, mediana (RIQ)	126 (30-146)	193 (37-268)	67 (25-114)
ALT U/L, mediana (RIQ)	80 (15-98)	99 (14-88)	62 (18-130)
Albumina gr/dL, mediana (RIQ)	3 (3.05-4)	3 (2.4-3.925)	4 (3.15-4.15)
Sodio mmol/L, mediana (RIQ)	138 (133-142)	140 (133-145)	137 (133-141)
Creatinina, mg/dL, mediana (RIQ)	1 (0.24-0.67)	1 (0.23-1.8)	0.29 (0.24-0.35)
<b>Marcador cardiaco</b>			
Troponina ng/L, mediana (RIQ) <i>n</i>	0.43 (0.012-0.053)	1 (0.018-2.826)	0.07 (0.012-0.039) [13]
NT-pro-BNP pg/mL, mediana (RIQ)	175,387 (5,160-337,000) [3]	175,387 (5,160-337,000) [3]	0 (0)
<b>Coagulación</b>			
Fibrinógeno mg/dL, mediana (RIQ)	402 (250-480)	331 (213.1-429.1)	469 (340-570)
Dímero D, ng/dL, mediana (RIQ)	5,283 (1,197-7,084)	5,171 (1,496-9,396)	5,714 (1,087-6,312)
TTPa seg, mediana (RIQ)	36 (31.4-39.2)	37 (31.1-40.6)	34 (28.9-38.2)

TP seg, mediana (RIQ)	15 (12.6-16)	16 (13.1-18)	14 (12.6-14)
RIQ, rango intercuartil 25-75			

Tabla 4. Manejo de 32 pacientes con MIS-C con base al ingreso a UTIP.

Tratamiento, n (%)	Total N = 32	UTIP 15 (46.9%)	No UTIP 17 (53.1%)
Solo corticoesteroides	14 (43.7)	9 (60)	10 (58.8)
IGIV	18 (56.3)	6 (40)	12 (70.6)
IGIV + corticoesteroides	10 (31.2)	6 (40)	4 (23.5)
Vasopresores	13 (40.6)	13 (86.7)	0 (0)
Reemplazo renal	3 (9.4)	3 (20)	0 (0)

En la Tabla 5. Análisis multivariado de factores de riesgo (Antecedentes). en el análisis univariado del total de los 136 pacientes que ingresaron a nuestra unidad con diagnóstico de COVID-19, en relación al género no hubo diferencia significativa ( $p = 0.261$ ); el 90.7% de los pacientes que recibieron 1 o más consulta desarrollaron MIS-C vs 9,3% que no recibieron ninguna consulta previa a su ingreso ( $p=0.007$ ); antecedentes como neumopatía, neuropatía, oncológico y neuropatía no fueron significativos para desarrollo de MIS-C, siendo el antecedente de patología cardíaca significativo para el desarrollo de MIS-C. 78.1% de los que recibieron antibiótico o antiviral desarrollaron MIS-C vs 7% de los que no se administró ( $p = 0.001$ ). Lo cual podemos observar en el diagrama de bosque (Figura 6. Diagrama de bosque análisis multivariado de factores de riesgo para MIS-C.) observando el resultado estadísticamente significativo.

Tabla 5. Análisis multivariado de factores de riesgo (Antecedentes).

Variable	Valor Z	p	IC	
			2.5%	97.5%
Etario	1.101	0.2709	-0.1710	0.6544
Género	0.121	0.9038	-0.9465	1.0614

Oncológico	0.166	0.8681	-1.6059	1.7025
Cardiópata	2.046	<b>0.0407*</b>	0.0077	3.9454
Neuropatía	0.367	0.7139	-1.3968	1.7678
Neuropatía	0.104	0.9172	-1.5165	1.5202
Consultas	3.069	<b>0.0021*</b>	0.2643	1.1438
Antibiótico-viral	2.714	<b>0.0066*</b>	0.4949	2.9029

\* Regresión logística múltiple  
\*p<0.05

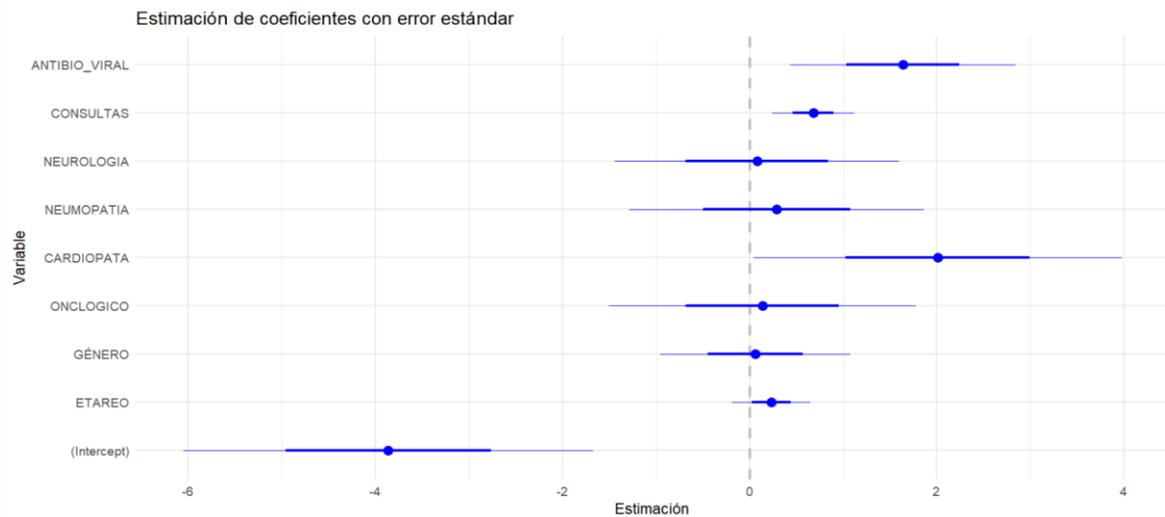


Figura 6. Diagrama de bosque análisis multivariado de factores de riesgo para MIS-C.

En la Tabla 6. Factores que condicionan MIS-C (Síntomas).en el análisis multivariado el número de consultas y la administración de antibiótico y antiviral también fueron significativos (p=0.002 IC 0.24-1.14 y p=0.006 IC 0.49-2.9 respectivamente), lo cual se puede apreciar en el diagrama de bosque (Figura 7. Análisis multivariado de los factores que condicionan MIS-C (Síntomas). siendo estadísticamente significativo.

La incidencia de MIS-C en los niños con COVID-19 fue del 23.5% y el número de consultas, así como el haber recibido antibiótico y antiviral fueron factores independientes para desarrollar MIS-C.

Tabla 6. Factores que condicionan MIS-C (Síntomas).

Variable	Valor Z	p	IC
----------	---------	---	----

			<b>2.5%</b>	<b>97.5%</b>
Fiebre	1.913	0.0557	0.3150	5.1382
Tos	0.67	0.5026	-0.9837	2.0461
Odinofagia	0.22	0.8257	-1.4019	1.7257
Disnea	-1.024	0.3058	-2.6868	0.8380
Irritabilidad	-0.635	0.5252	-1.7530	0.8337
Diarrea	-0.459	0.6463	-1.8161	1.0587
Ataque al estado general	2.63	<b>0.0085*</b>	0.4259	2.8485
Rinorrea	-0.347	0.7287	-1.7717	1.2293
Polipnea	-0.453	0.6508	-2.1924	1.3789
Vomito	-1.041	0.2979	-2.4099	0.6439
Dolor abdominal	1.151	0.2499	-0.6158	2.4125
Deshidratación	1.887	0.0592	-0.0157	3.3880
Mucositis	2.996	<b>0.0027*</b>	1.6783	7.0427
Dificultad respiratoria	1.07	0.2846	-0.7019	2.5804

\*p<0.05

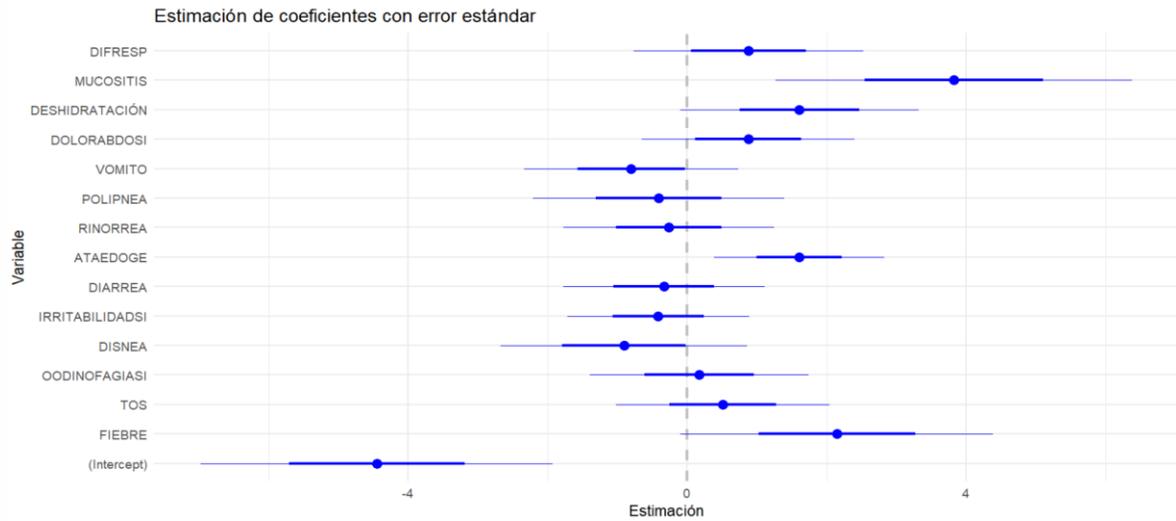


Figura 7. Análisis multivariado de los factores que condicionan MIS-C (Síntomas).

## **DISCUSIÓN**

Nuestro estudio se centró en la descripción de las características de los pacientes con MIS-C en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y la identificación de factores asociados con el ingreso a la UCIP. La prevalencia más alta se observó en niños en edad escolar previamente sanos. Este hallazgo está en línea con informes previos en la literatura donde se describió que MIS-C afecta predominantemente a niños entre 6 y 12 años de edad (8). El rango de edad de presentación ha sido reportado de 3 meses a 20 años (41). Los primeros reportes acerca del MIS-C refiere una mayor incidencia de dicho síndrome en el paciente de sexo masculino; sin embargo, estudios más recientes refieren que no existe una diferencia significativa entre la presentación en el sexo masculino y femenino (42) lo que coincide con nuestros resultados ya que en nuestro estudio reportamos una mayoría no significativa del sexo femenino. Las manifestaciones más frecuentes en nuestro estudio fueron fiebre, síntomas gastrointestinales y respiratorios. Estos resultados son similares a los reportados por diferentes estudios reportados durante el curso de la pandemia (43). En un metanálisis que incluyó 98 estudios con una gran población de 2275 pacientes, los síntomas más comunes fueron fiebre (100%), síntomas gastrointestinales (82%) y dolor abdominal (68%)(44). Una revisión sistemática publicada en abril 2022 con pacientes de Latinoamérica y el Caribe reportó en cuanto a los signos y síntomas de presentación, fiebre fue el más frecuente, seguido de manifestaciones gastrointestinales, exantema e inyección conjuntival. También se reportaron manifestaciones neurológicas, respiratorias y cardiológicas. (45)

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, se informó elevación del dímero D en el 87.5% de los pacientes, y en todos los pacientes, al menos 1 marcador de inflamación se consideró dentro de la de los criterios de inclusión y definición de caso. Lo cual se encuentra relacionado con la tormenta de citoquinas inflamatorias (8,25). Se describieron en estudios los principales biomarcadores de inflamación relacionados con el MIS-C como ferritina, fibrinógeno y enzimas cardíacas (8,46). La elevación de procalcitonina y pro-BNP se ha asociado con el ingreso a la UCIP (47,48). Los primeros casos de MIS-C se describieron 3 a 4

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

semanas después de la infección aguda por SARS-CoV-2 (14,49). Como parte del protocolo de ingreso, se utilizaron pruebas de estudio como RT-PCR para SARS-CoV-2 y serología. En un análisis separado de E.U.A con 577 pacientes con MIS-C, el 52% tuvo un resultado positivo de RT-PCR para SARS-CoV-2, 45% fueron positivos únicamente para serología contra el SARS-CoV-2, el 31% fueron positivos para ambos y no se realizó una prueba de anticuerpos en el 19% de los casos (50). En nuestro estudio, el 62.5% tenía prueba RT-PCR positivas para SARS-CoV-2 al ingreso.

Rhedin et al. informó un mayor riesgo de MIS-C en niños con sexo masculino, de 5 a 11 años, padres nacidos en el extranjero, asma y obesidad (48). En nuestro estudio encontramos una relación significativa en los pacientes con antecedente de patología cardíaca, así como con el retraso de la atención médica especializada condicionado por las múltiples valoraciones previas al ingreso a una unidad de segundo o tercer nivel.

En un estudio de supervivencia retrospectivo, se informó un ingreso a la UTIP en hasta el 60% de los pacientes. Esto se relacionó con mayor edad, síntomas respiratorios y dolor abdominal. Pacientes con concentraciones aumentadas de proteína C reactiva, troponina, ferritina, dímero D, BNP, pro-BNP, IL-6 o recuento reducido de plaquetas o linfocitos presentaron mayor riesgo de ingreso a la UTIP (51). En nuestro estudio, los factores asociados fueron hipoalbuminemia, elevación de creatinina y el shock al ingreso.

En cuanto al tratamiento utilizado, la mayoría de los pacientes en nuestro estudio fueron tratados solo con IGIV con resultados favorables y en un 43.7% el manejo fue con corticoesteroides (52). Entre las comorbilidades presentadas en nuestro estudio, se encontró que el padecer una patología cardíaca aumenta el riesgo de desarrollar MIS-C. Mientras en que en revisiones sistemáticas han encontrado la obesidad y el padecer asma como comorbilidades principales asociadas (48). En nuestro estudio destacan la mayoría de los pacientes reportados como previamente sanos.

Para que nuestro análisis multivariado hubiese tenido mayor poder habría que integrar los datos antes mencionados de otros centros y poder extrapolarlo a la población general en nuestro país el diseño transversal. El pequeño tamaño de la muestra tiene un poder estadístico limitado, teniendo en cuenta que la secretaria de salud de nuestro estado solo atiende al 40% de la población en Aguascalientes.



## **CONCLUSIONES**

En este estudio se describe la experiencia de nuestro centro hospitalario con el MIS-C. Nuestra población era predominantemente sana y sin comorbilidades significativas. Casi la mitad de los niños fueron atendidos en la UTIP, y los factores asociados fueron el antecedente de patología cardíaca, el mayor número de consultas médicas previas a su ingreso, así como el uso de antibiótico/antiviral previo a su ingreso considerando como un retardo en la atención especializada. El principal tratamiento utilizado fue la IGIV seguida del manejo en conjunto con corticoides.

Nosotros como pediatras deben ser conscientes de la presencia de MIS-C, así como sus similitudes con la enfermedad de Kawasaki, pero también las características en común. También hay que recordar que los pacientes pueden desarrollar complicaciones como bradicardia, alteraciones coronarias y falla multiorgánica durante la hospitalización, y considerar importante los programas de seguimiento de esta enfermedad para mejorar los resultados a largo plazo.

## **GLOSARIO**

Asintomático: no tener signos y síntomas de una enfermedad.

Brote: aparición repentina de una enfermedad debida a una infección en un lugar específico y en un momento determinado.

Choque: grave reducción sistémica de la perfusión tisular, que se caracteriza por la reducción en la provisión y empleo de oxígeno celular al igual que reducción en la eliminación de los subproductos de desecho del metabolismo.

Diarrea: deposición tres o más veces al día (o con una frecuencia mayor que la normal para la persona) de heces sueltas o líquidas.

Enfermedad de Kawasaki: enfermedad que causa inflamación generalizada de las arterias del organismo.

Epidemia: término que denota la presencia habitual de una enfermedad o un agente infeccioso en una determinada zona geográfica o grupo de población. La prevalencia habitual de una enfermedad determinada en dicha zona.

Exantema: erupción de la piel, de color rojizo y más o menos extensa, que suele ir acompañada o precedida de fiebre; es la manifestación de un gran número de infecciones.

Falla multiorgánica: presencia de alteraciones en la función de dos o más órganos en un paciente enfermo, que requiere de intervención clínica para lograr mantener la homeostasis.

Fatiga: trastorno caracterizado por cansancio extremo e incapacidad para funcionar debido a la falta de energía.

Fiebre: respuesta adaptativa del organismo que consiste en un aumento de la temperatura corporal por arriba de 38°C rectal o axilar >38°C en más de una ocasión.

Fracción de eyección: Volumen sistólico dividido por el volumen del ventrículo al final de la diástole.

Resfriado: infección vírica que afecta principalmente a la nariz, garganta, bronquios, y ocasionalmente los pulmones.

Incidencia: cantidad de casos nuevos de una enfermedad, un síntoma, muerte o lesión que se presenta durante un período de tiempo específico en una

población. Muestra la probabilidad de que una persona de una cierta población resulte afectada por dicha enfermedad.

Mialgias: dolor generalizado o localizado que puede afectar uno o varios músculos del cuerpo, que pueden estar relacionados con diversas causas.

Neumonía: infección del pulmón que ocasiona inflamación y daño del tejido pulmonar.

Pandemia: se llama pandemia a la propagación mundial de una nueva enfermedad.

Pronóstico: predicción de la evolución de un proceso o de un hecho futuro a partir de criterios lógicos o científicos.

Rinorrea: producción de moco acuoso por los orificios nasales.

Síndrome de activación de macrófagos: reacción patológica inflamatoria sistémica, frecuentemente fatal y comúnmente no diagnosticada, que se acompaña de una falla multiorgánica y puede desencadenarse asociada a enfermedades reumáticas, neoplásicas, infecciosas o drogas.

Síndrome de choque tóxico: enfermedad sistémica aguda, poco frecuente, pero con altos índices de mortalidad y morbilidad, causada por la exotoxina (TSST-1) del *Staphylococcus aureus*.

Tos: mecanismo protector cuyo fin es limpiar la laringe y la tráquea en partículas, facilitando, por tanto, toda secreción.(40)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Son MBF. Pediatric inflammatory syndrome temporally related to covid-19. *BMJ*. 2020;369(June):m2123.
2. Son MBF. Pediatric inflammatory syndrome temporally related to covid-19. *BMJ*. 2020;369(June):m2123.
3. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: A novel COVID phenotype in children. *Pediatrics*. 2020;146(2).
4. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020;7(7).
5. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-like hyperinflammatory syndrome: A novel COVID phenotype in children. *Pediatrics*. 2020;146(2).
6. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020;7(7).
7. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020;10(6).
8. Chou J, Thomas PG, Randolph AG. Immunology of SARS-CoV-2 infection in children. *Nature Immunology* 2022 23:2 [Internet]. 2022 feb 1 [citado 2022 dic 9];23(2):177–85. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41590-021-01123-9>
9. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Bradley Segal J, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020;10(6).
10. Zhong L, Gong P, Biging GS. Cardiac MRI of Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Associated with COVID-19: Case Series Eléonore. 2020;78(May):1–15.
11. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;1–11.
12. Kaushik A, Gupta S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. 2020;39(11).

13. Singh-Grewal D, Lucas R, McCarthy K, Cheng AC, Wood N, Ostring G, et al. Update on the COVID-19-associated inflammatory syndrome in children and adolescents; paediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated with SARS-CoV-2. *J Paediatr Child Health*. 2020;1–5.
14. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;1–11.
15. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020;2(Table 1).
16. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094.
17. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10239):1771–8.
18. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;2(20):1–9.
19. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):347–58.
20. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): A multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):999–1006.
21. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10239):1771–8.
22. Loke YH, Berul CI, Harahsheh AS. Multisystem inflammatory syndrome in children: Is there a linkage to Kawasaki disease? *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(7):389–96.

23. Singh-Grewal D, Lucas R, McCarthy K, Cheng AC, Wood N, Ostring G, et al. Update on the COVID-19-associated inflammatory syndrome in children and adolescents; paediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated with SARS-CoV-2. *J Paediatr Child Health*. 2020;1–5.
24. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): A multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):999–1006.
25. Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. [citado 2022 dic 4]; Available from: <https://doi.org/10.1038/>
26. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int* [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>
27. Rowley AH, Shulman ST, Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19–related multisystem inflammatory syndrome in children. Vol. 130, *Journal of Clinical Investigation*. 2020. p. 5619–21.
28. Zhong L, Gong P, Biging GS. Cardiac MRI of Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Associated with COVID-19: Case Series Eléonore. 2021;78(May):1–15.
29. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):334–46.
30. Miller AD, Yousaf AR, Bornstein E, Wu MJ, Lindsey K, Melgar M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Delta and Omicron Variant Circulation-United States, July 2021-January 2022. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2022 oct 3 [citado 2022 dic 4];75(Supplement\_2):S303–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35684958/>
31. Kundu A, Maji S, Kumar S, Bhattacharya S, Chakraborty P, Sarkar J. Clinical aspects and presumed etiology of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A review. *Clin Epidemiol Glob Health* [Internet]. 2022 mar 1 [citado 2022 dic 10];14:100966. Available from: [/pmc/articles/PMC8810427/](https://pmc/articles/PMC8810427/)
32. Consenso nacional sobre estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 ( SIM-PedS ). 2.

33. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):334–46.
34. Ng KF, Kothari T, Bandi S, Bird PW, Goyal K, Zoha M, et al. COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in three teenagers with confirmed SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020;0–2.
35. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(22):1–6.
36. Katal S, Johnston SK, Johnston JH, Gholamrezanezhad A. Imaging findings of SARS-CoV-2 infection in pediatrics: A systematic review of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in 850 patients. *Acad Radiol*. 2020;2019:1217–30.
37. Ng KF, Kothari T, Bandi S, Bird PW, Goyal K, Zoha M, et al. COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in three teenagers with confirmed SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020;0–2.
38. Velásquez M. Síndrome Inflamatorio Multisistémico pediátrico: ¿Viejo conocido o nuevo por conocer? 2017;2017(3).
39. Tiwari L, Shekhar S, Bansal A, Kumar S. COVID-19 associated arterial ischaemic stroke and multisystem inflammatory syndrome in children: a case report. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2020;4642(20):19–21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30314-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30314-X)
40. Clouser K, Baer A, Bhavsar S, Gadhavi J, Li S, Schnall J, et al. MIS-C After ARDS Associated With SARS-CoV-2. 2020;39(11):363–5.
41. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2021 jun 1 [citado 2022 dic 9];38:51–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891582/>
42. Asghar Z, Sharaf K, Butt FA, Shaikh OA, Shekha M, Waris A, et al. A global review of racial, ethnic and socio-economic disparities in multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19. *Front Public Health* [Internet]. 2022;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2022.996311>
43. Menchaca-Aguayo H, Alpizar-Rodríguez D, Ramos-Tiñini P, Faugier-Fuentes E. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: Data from a Mexican national

- referral children’s hospital. *Front Pediatr* [Internet]. 2022;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.949965>
44. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2022 jul 1 [citado 2022 dic 9];98(4):338–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34863701/>
  45. Ruvinsky S, Voto C, Roel M, Fustiñana A, Veliz N, Brizuela M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Related to COVID-19 in Children From Latin America and the Caribbean Region: A Systematic Review With a Meta-Analysis of Data From Regional Surveillance Systems. *Front Pediatr* [Internet]. 2022;10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.881765>
  46. Sacco K, Castagnoli R, Vakkilainen S, Liu C, Delmonte OM, Oguz C, et al. Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2022;28(5):1050–62. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01724-3>
  47. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2020 sep 1 [citado 2022 dic 9];4(9):669–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653054/>
  48. Rhedin S, Lundholm C, Horne AC, Smew AI, Osvald EC, Haddadi A, et al. Risk factors for multisystem inflammatory syndrome in children - A population-based cohort study of over 2 million children. *The Lancet regional health Europe* [Internet]. 2022 ago 1 [citado 2022 dic 9];19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35945929/>
  49. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* [Internet]. 2020 may 23 [citado 2022 dic 9];395(10237):1607–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386565/>
  50. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2021 mar 3 [citado 2022 dic 9];325(11):1. Available from: </pmc/articles/PMC7905703/>
  51. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, Bryant B, Datta SD, Campbell AP, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet].

2021;5(5):323–31. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235246422100050X>

52. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis and Rheumatology* [Internet]. 2022 abr 1 [citado 2022 dic 10];74(4):e1–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.42062>

