



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO STAR MÉDICA**

---

**“CAMBIOS ECOCARDIOGRÁFICOS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE  
SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO INGRESADOS  
EN EL HOSPITAL INFANTIL PRIVADO, DURANTE EL PERIODO DE  
DICIEMBRE 2019 A JUNIO 2021”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

Realizada por:

**DRA. JENIFFER ALZATE SALAZAR**

Residente de Pediatría

Tutor:

**DRA. CHANTALE GILLES HERRERA**

Asesor metodológico:

**DR. FERNANDO RAMIREZ MENDOZA**

**Ciudad De México, México. Junio 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**COLABORADORES:**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE**

CARDIOLOGA PEDIATRA: DRA. CHANTALE GILLES HERRERA

**FIRMA:** \_\_\_\_\_

**INVESTIGADORES ASESORES**

DR. FERNANDO RAMIREZ MENDOZA

**FIRMA:** \_\_\_\_\_

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

DRA. JENIFFER ALZATE SALAZAR

**FIRMA:** \_\_\_\_\_

## **AUTORIZACIONES**

---

**DR. ARMANDO ANAYA CORONA**  
**DIRECTOR MÉDICO DEL HOSPITAL INFANTIL PRIVADO STAR MÉDICA**

---

**DR. MANUEL ENRIQUE SORIANO AGUILAR**  
**JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

---

**DRA. CHANTALE GILLES HERRERA**  
**TUTOR DE TESIS**  
**CARDIOLOGA PEDIATRA. ADSCRITA EN EL SERVICIO DE CONSULTA**  
**EXTERNA DEL HOSPITAL INFANTIL PRIVADO STAR MEDICA**

## Índice

RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
INTRODUCCIÓN .....	6
ANTECEDENTES .....	7
MARCO TEÓRICO .....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	13
OBJETIVO GENERAL .....	13
OBJETIVO PARTICULAR .....	13
HIPÓTESIS .....	13
JUSTIFICACIÓN .....	13
<i>DISEÑO DE INVESTIGACIÓN</i> .....	13
METODOLOGÍA DEL ESTUDIO .....	14
<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i> .....	14
<i>CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</i> .....	14
<i>DEFINICIÓN DE VARIABLES:</i> .....	15
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	17
RESULTADOS .....	17
DISCUSIÓN .....	22
CONCLUSIONES .....	23
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	24
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO .....	24
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	25

## RESUMEN

**Introducción:** Desde abril de 2020, se han de casos pediátricos de hiperinflamación sistémica grave relacionados con COVID-19, y que requirieron su manejo en una unidad de terapia intensiva pediátrica. Las manifestaciones son similares con la enfermedad de Kawasaki, con antecedente de infección previa por SARS COV-2, acompañada de síntomas generales y cambios ecocardiográficos donde se observan datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias junto con valores elevados de troponina/NT-pro-BNP), evidencia de coagulopatía y marcadores de inflamación elevados sin ninguna otra causa microbiológica evidente.

**Objetivos:** Describir los cambios ecocardiográficos en los pacientes con diagnóstico de *PIMS* ingresados en el hospital Infantil Privado, durante el periodo de diciembre 2019 a Junio 2021. Describir las cardiopatías más frecuentes y el grado de enfermedad o de daño cardiovascular secundarios a esta enfermedad en pacientes con *PIMS*.

**Metodología:** Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Se realizó una revisión sistemática de la literatura, consulta de los expedientes clínicos, registro de información en tablas de Excel. Revisión de cada uno de los ecocardiogramas de acuerdo con las variables, captura de los datos obtenidos mediante los reportes, descripción de las dilataciones coronarias de acuerdo al score Z, mediciones funcionales.

**Resultados:** Se analizaron 24 pacientes, donde el sexo femenino fue el más afectado. Los grupos etarios más afectados fueron lactantes, preescolares y escolares. La media de edad fue de 6 años, siendo la edad mínima 1 año y la máxima de 14 años. El 79.1% de los pacientes tenían el antecedente epidemiológico de contagio y contaban con serología IgG positiva, mientras que el resto cursaba con una infección activa. La mayoría de los pacientes ya cursaban con afectaciones cardiacas al momento de su diagnóstico. La Arteria Coronaria Izquierda fue en la que se encontró mayor dilatación y sólo el 50% resolvió tras el tratamiento. Las valvulopatías fueron las alteraciones cardiacas mayormente encontradas y la insuficiencia tricuspídea fue la valvulopatía más común. Se encontró también que el 12.5% de los pacientes cursaron con derrame pericárdico, el 4% con pericarditis y en el mismo porcentaje miocarditis y solo el 12.5% cursaron sin alteraciones ecocardiográficas.

**Conclusiones:** La incidencia de *PIMS* en nuestro país y el resto del mundo cada día va en aumento. La mayoría de los pacientes cursan con alteraciones cardiacas al momento de su diagnóstico, que pueden ir desde alteraciones funcionales como anatómicas que comprometan hemodinámicamente el estado del paciente. Existe un alto porcentaje de que los pacientes cursen con alteraciones cardiacas que pueden ir desde insuficiencias valvulares en diferentes grados, así como derrame pericárdico, miocarditis y dilataciones coronarias.

## ABSTRACT

**Introduction:** Since April 2020, there have been pediatric cases of severe systemic hyperinflammation related to COVID-19, which required its management in a pediatric intensive care unit. They have similar clinical manifestations with Kawasaki disease, with a history of previous infection by SARS COV-2, accompanied by general symptoms and echocardiographic changes where data of myocardial dysfunction, pericarditis, valvulitis or coronary anomalies are observed together with elevated levels of troponin / NT -pro-BNP), evidence of coagulopathy, and elevated inflammation markers without any other obvious microbiological cause.

**Objectives:** Describe the echocardiographic changes in patients diagnosed with PIMS admitted to the Private Children's Hospital, during the period from December 2019 to June 2021. Describe the most frequent heart diseases and the degree of cardiovascular disease or secondary damage to this disease in patients with PIMS.

**Methodology:** Retrospective, observational and descriptive study. A systematic review of the literature was carried out, consultation of the clinical records, information recording in Excel tables. Review of each of the echocardiograms according to the variables, capture of the data obtained through the reports, description of the coronary dilations according to the Z score, functional measurements.

**Results:** 24 patients were analyzed, where the female sex was the most affected. The age groups most affected were infants, preschoolers, and schoolchildren. The mean age was 6 years, the minimum age being 1 year and the maximum age 14 years. 79.1% of the patients had an epidemiological history of infection and had positive IgG serology, while the rest had an active infection. Most of the patients already had cardiac affectations at the time of their diagnosis. The Left Coronary Artery was the one in which the greatest dilatation was found and only 50% resolved after treatment. Valvular heart disease was the most common heart disease, and tricuspid regurgitation was the most common valve disease. It was also found that 12.5% of the patients presented with pericardial effusion, 4% with pericarditis and in the same percentage myocarditis and only 12.5% presented without echocardiographic alterations.

**Conclusions:** The incidence of PIMS in our country and the rest of the world is increasing every day. Most patients present with cardiac alterations at the time of diagnosis, which can range from functional as well as anatomical alterations that hemodynamically compromise the patient's condition. There is a high percentage of patients with cardiac alterations that can range from valve insufficiency in different degrees, as well as pericardial effusion, myocarditis and coronary dilations.

## INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV2 afectó a las poblaciones humanas a partir de China en diciembre de 2019. Los informes iniciales sobre COVID-19 describieron que en la población pediátrica no se presentaban manifestaciones graves, y solo el 2 al 6% de los pacientes requerían tratamiento de cuidados intensivos. Sin embargo, desde abril de 2020, se han informado grupos de casos pediátricos de hiperinflamación sistémica grave que pueden evolucionar a un estado de choque epidemiológicamente relacionados con COVID-19. Esta afección se denominó Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (*PIMS - Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome*) asociado al SARS-Cov-2- en niños y mostró similitudes con la enfermedad de Kawasaki.

La mayoría de los niños afectados contaban con una prueba de (*PCR - Reacción en cadena de la polimerasa*) negativa para el virus del SARS-CoV-2, pero resultaron positivos para anticuerpos, lo que indica una infección previa.

Por lo que se postuló que la causa del síndrome clínico era una respuesta inflamatoria postinfecciosa tras la infección por SARS- CoV-2 acompañada de un aumento en los biomarcadores de inflamación, sugerente de una tormenta inmunitaria directa por el virus, caracterizado por la presencia de datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/*(NT-proBNP- porción N-terminal del pro-péptidonatriurético tipo B)*). Evidencia de coagulopatía (alteración de (*TP – Tiempo de Protrombina*), (*TTPa - Tiempo de Tromboplastina Parcial activado*) o valores elevados de (*DD - Dímero D*).

Además de síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal) y valores elevados de marcadores de inflamación elevación de (*VSG - Velocidad de Sedimentación Globular*), (*PCR – Proteína C Reactiva*) o (*PCT- Procalcitonina*). Y ninguna otra causa microbiológica evidente de inflamación.(1)

## ANTECEDENTES

La infección por SARS-COV2 fue descrita por primera vez en diciembre de 2019. El coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es el coronavirus más nuevo que se sabe que infecta a los humanos. Debido a su naturaleza altamente transmisible, la falta de inmunidad de reacción cruzada a las cepas de coronavirus existentes y el retraso en la identificación, se propagó rápidamente y la Organización Mundial de la Salud lo designó como una pandemia mundial el 11 de marzo de 2020.(2) En el momento de la presentación, se estimaba que el virus se había transmitido a más de 10 millones de personas y fue considerado responsable de más de 500.000 muertes. (2)(3)

Sin embargo, desde mediados de abril de 2020, se han informado grupos de casos pediátricos de hiperinflamación sistémica grave y shock, que fue responsable de una alerta epidemiológica, todos relacionados con COVID-19 en etapa aguda o con el antecedente de infección. Esta afección se denominó *PIMS* asociado al SARS-Cov-2- en niños y mostró similitudes con la enfermedad de Kawasaki (*EK*). (4). Los síntomas frecuentes asociados a esta enfermedad son fiebre persistente, síntomas gastrointestinales, rash polimorfo y alteraciones de las mucosas como conjuntivitis no purulenta y cambios en la mucosa oral. Se ha evidenciado el aumento de marcadores inflamatorios característicos de la aparición de tormenta de citocinas. (4)

Existe una alta relación con la aparición de alteraciones cardíacas que van desde dilataciones coronarias, insuficiencia valvular, derrame pericárdico y en los casos más graves, disfunción ventricular. (5)(6).

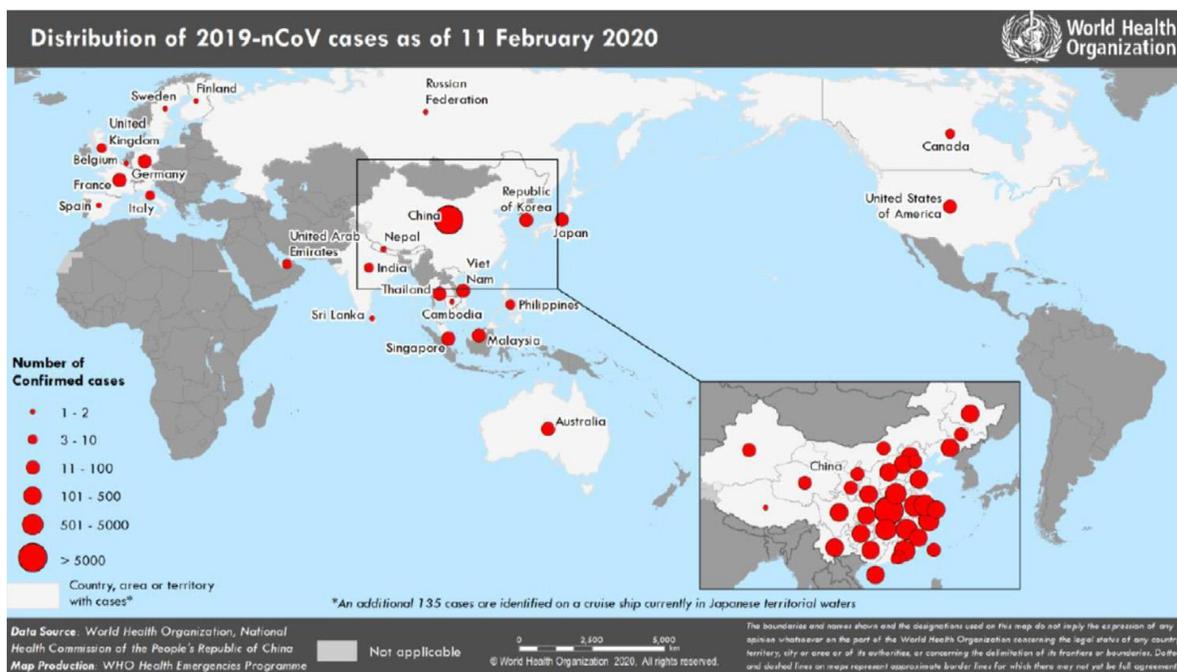
La rápida resolución de la disfunción ventricular con tratamientos inmunomoduladores y manejo de la insuficiencia cardíaca en nuestros niños también sugiere que la lesión cardíaca aguda observada en este síndrome es más probable que sea un proceso inmunomediado que una invasión viral directa. (7) El tratamiento de los niños con diagnóstico de *PIMS* debe ser multidisciplinario, ya que requieren de un soporte hemodinámico complejo. (6)

## MARCO TEÓRICO.

### HISTORIA

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre la existencia de 27 casos de neumonía de etiología desconocida con inicio de síntomas el 8 de diciembre, incluyendo 7 casos graves, con exposición común a un mercado de mariscos, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae, denominado temporalmente «nuevo coronavirus», 2019-nCoV. El 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara el brote una Emergencia Internacional. El día 11 de febrero la OMS le asigna el nombre de SARS-CoV2e infección COVID-19 (Coronavirus Infectious Disease). (8) (9) (10)

El día 12 de febrero se habían diagnosticado más de 45.000 casos en China, siendo la provincia china de Hubei donde se concentran la mayoría de ellos (33.000), notificándose > 450 casos fuera de China, generalmente relacionados con casos importados de este país. La proporción de fallecidos entre los casos confirmados ha oscilado entre el 2 y 3%, debido a la rapidez con la que evoluciona la epidemia. La distribución por grupos de edad refleja una escasa incidencia en la población pediátrica (0,9%), con un cuadro clínico más leve. Para el 31 de enero se confirmó el primer caso en Alemania y el 9 de febrero un nuevo positivo en Mallorca, ciudadano británico, contacto de un caso en Francia. Ambos adultos con cuadros leves. (8) (Fig 1) (8)



**Figura 1** Países, territorios y áreas con casos confirmados de infección COVID-19, 11 de febrero de 2020. Fuente: OMS (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>).

## DEFINICION

Inicialmente este Síndrome fue considerado como una forma atípica de la Enfermedad de Kawasaki, como una vasculitis sistémica en niños pequeños, que conllevaba síntomas específicos como fiebre persistente, rash, conjuntivitis no purulenta y complicaciones cardíacas. (11) (10)

Tras la alerta inicial del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido y la publicación de la definición de *PIMS* del Royal College of Paediatrics and Child Health, la Organización Mundial de la Salud (OMS), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE. UU, han producido definiciones para el trastorno inflamatorio infantil que ha surgido como el COVID-19. (12)

Las definiciones de la CDC y la OMS incluyen evidencia de laboratorio de exposición al SARS-CoV-2 o antecedentes de contacto con SARS-CoV-2 en el mes anterior.(12) con la presencia de serología IgG positiva y aumento de biomarcadores de inflamación, lo que sugiere disregulación inmunitaria más que efecto patogénico directo por el virus. (13)

Además de pacientes con datos de choque séptico que requería el uso de inotrópicos o reanimación con líquidos > 20 ml / kg. Table 1 (12)

Table 1. Case Definitions for Emerging Inflammatory Condition During COVID-19 Pandemic From the World Health Organization, Royal College of Paediatrics and Child Health, and Centers for Disease Control and Prevention

World Health Organization <sup>8</sup>	Royal College of Paediatrics and Child Health (United Kingdom) <sup>7</sup>	Centers for Disease Control and Prevention (United States) <sup>9</sup>
<p>Children and adolescents 0-19 y of age with fever &gt;3 d AND 2 of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rash or bilateral nonpurulent conjunctivitis or mucocutaneous inflammation signs (oral, hands, or feet)</li> <li>2. Hypotension or shock</li> <li>3. Features of myocardial dysfunction, pericarditis, valvulitis, or coronary abnormalities (including ECHO findings or elevated troponin/NT-proBNP)</li> <li>4. Evidence of coagulopathy (by PT, APTT, elevated D-dimers)</li> <li>5. Acute gastrointestinal problems (diarrhea, vomiting, or abdominal pain)</li> </ol> <p>AND</p> <p>Elevated markers of inflammation such as ESR, CRP, or procalcitonin.</p> <p>AND</p> <p>No other obvious microbial cause of inflammation, including bacterial sepsis, staphylococcal or streptococcal shock syndromes.</p> <p>AND</p> <p>Evidence of COVID-19 (RT-PCR, antigen test, or serology positive), or likely contact with patients with COVID-19</p> <p>Consider this syndrome in children with features of typical or atypical Kawasaki disease or toxic shock syndrome</p>	<p>A child presenting with persistent fever, inflammation (neutrophilia, elevated CRP, and lymphopenia) and evidence of single or multiorgan dysfunction (shock, cardiac, respiratory, kidney, gastrointestinal, or neurological disorder) with additional features (see listed in eAppendix in Supplement 2). This may include children fulfilling full or partial criteria for Kawasaki disease<sup>a</sup></p> <p>Exclusion of any other microbial cause, including bacterial sepsis, staphylococcal or streptococcal shock syndromes, infections associated with myocarditis such as enterovirus (waiting for results of these investigations should not delay seeking expert advice)</p> <p>SARS-CoV-2 PCR test results may be positive or negative</p>	<p>An individual aged &lt;21 y presenting with fever, laboratory evidence of inflammation, and evidence of clinically severe illness requiring hospitalization, with multisystem (&gt;2) organ involvement (cardiac, kidney, respiratory, hematologic, gastrointestinal, dermatologic, or neurological)</p> <p>Fever &gt;38.0 °C for ≥24 h or report of subjective fever lasting ≥24 h</p> <p>Laboratory evidence including, but not limited to, ≥1 of the following: an elevated CRP level, ESR, fibrinogen, procalcitonin, D-dimer, ferritin, lactic acid dehydrogenase, or IL-6; elevated neutrophils; reduced lymphocytes; and low albumin</p> <p>AND</p> <p>No alternative plausible diagnoses</p> <p>AND</p> <p>Positive for current or recent SARS-CoV-2 infection by RT-PCR, serology, or antigen test; or COVID-19 exposure within the 4 wk prior to the onset of symptoms</p> <p>Additional comments</p> <p>Some individuals may fulfill full or partial criteria for Kawasaki disease but should be reported if they meet the case definition for MIS-C</p> <p>Consider MIS-C in any pediatric death with evidence of SARS-CoV-2 infection</p>

Abbreviations: APTT, activated partial thromboplastin time; COVID-19, coronavirus disease 2019; CRP, C-reactive protein; ECHO, echocardiography; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PT, prothrombin time; RT-PCR, reverse transcriptase-polymerase chain reaction; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

<sup>a</sup> Criteria for Kawasaki disease include persistent fever and 4 of 5 principal clinical features: erythema and cracking of lips, strawberry tongue, and/or erythema of oral and pharyngeal mucosa; bilateral bulbar conjunctival injection without exudate; rash (maculopapular, diffuse erythroderma); erythema and edema of the hands and feet and/or periungual desquamation; and cervical lymphadenopathy.

## EPIDEMIOLOGIA

En España, los pacientes pediátricos menores de 15 años han supuesto un 0,4% de los ingresos hospitalarios, un 0,7% de los ingresados en cuidados intensivos y un 0,15 por 1.000 de los fallecidos. A pesar de esto, a principios de mayo del 2020 se describe un número limitado de niños con un síndrome inflamatorio sistémico de expresividad variable, con rasgos clínicos y analíticos similares a los observados en la enfermedad de Kawasaki (*EK*), el síndrome de shock tóxico (*SST*) o síndromes de activación de macrófagos. (13)

El primer caso reportado de *EK* con asociación covid 19 en un niño fue reportado en Estados Unidos, posteriormente se siguieron reportando casos en Nueva York, Reino Unido, Italia y Francia, con casos similares de *PIMS*. (14)

## FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de *PIMS* no está bien definida, existen teorías que apoyan la probable patogénesis.

- Desregulación inmunológica:

Resultado de una respuesta inmunitaria anormal al virus, con algunas similitudes clínicas con la enfermedad de Kawasaki (*EK*), el síndrome de activación de macrófagos (*MAS*) y el síndrome de liberación de citocinas. Sin embargo, según los estudios disponibles, *PIMS* parece tener un inmunofenotipo distinto de *EK* y *MAS*. Se desconocen los mecanismos exactos por los cuales el SARS CoV-2 desencadena la respuesta inmune anormal. (13) (14)

Los estudios preliminares sugieren que los pacientes con *PIMS* grave tienen anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) persistentes con mayor capacidad para activar monocitos, citopenias persistentes (particularmente linfopenia de células T) y una mayor activación de células T CD8 + que difieren de los hallazgos en COVID-19 agudo infección.

- Mecanismos de lesión miocárdica:

Las posibles causas incluyen lesión por inflamación sistémica, miocarditis viral aguda, hipoxia, miocardiopatía por estrés y, en raras ocasiones, isquemia causada por afectación de la arteria coronaria (AC). La disfunción cardíaca puede resultar de una combinación de estos mecanismos en algunos pacientes. Dada la variabilidad en la presentación clínica, es probable que diferentes mecanismos sean responsables en diferentes pacientes. (13)

## MANIFESTACIONES CLINICAS

La lesión miocárdica, definida por un nivel elevado de troponina, puede ocurrir debido a isquemia miocárdica o procesos miocárdicos no isquémicos, incluida la miocarditis.

La miocarditis produce inflamación miocárdica focal o global, que conduce a necrosis y, finalmente, a disfunción ventricular.

Esto puede estar relacionado directamente con la replicación del virus dentro del miocardio o con una respuesta inmune dañina indirecta causada por una infección viral. Si bien ha habido informes de casos de miocarditis en pacientes adultos con enfermedad COVID-19 antes, los informes sobre la presentación clínica aguda de la afectación cardiovascular en niños con enfermedad COVID-19 han surgido recientemente. Se ha sugerido que una tormenta de citocinas puede conducir a un aumento de la permeabilidad de la pared vascular y al edema del miocardio. (7)

## DIAGNOSTICO

En la mayoría de los pacientes con *PIMS* se presenta positividad para algún tipo de prueba diagnóstica de infección aguda o pasada por SARS-CoV-2. En todo paciente con sospecha de la enfermedad se recomienda realizar como mínimo una toma de muestra respiratoria para realización de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En caso de resultar negativa, y si existe una sospecha clínica elevada, se recomienda repetir en las 24-48 h siguientes. En el caso de PCR negativa con serología negativa y alta sospecha clínica, se recomienda repetir serología a las 3-4 semanas del ingreso. Se pueden detectar anticuerpos a partir de los 10-15 días desde el contagio, alcanzando la mayor seroconversión acumulada en torno a los 16-21 días. (15)(16).

Tanto en la enfermedad de Kawasaki Like como en *PIMS* existe una asociación significativa de leucocitosis, neutrofilia, elevación de la PCR, procalcitonina, creatinina, enzimas hepáticas, triglicéridos, ferritina, BNP, IL-6, IL-10, TFN- $\alpha$ , INF y Dimero D, además de cursar con anemia, hipoalbuminemia, hiponatremia e hipokalemia. (17)(15)(16).

Los marcadores cardíacos, incluido el péptido natriurético cerebral (BNP), Péptido natriurético procerebral N-terminal (NT-proBNP), troponina y aspartato aminotransferasa (AST), son parámetros clínicos de uso frecuente para predecir la progresión de la enfermedad. Los péptidos se sintetizan principalmente en el corazón y se regulan positivamente por estrés miocárdico. (13) (18)

El NT-pro-BNP también es un biomarcador potencial para predecir lesiones de las arterias coronarias. La troponina es una proteína asociada a los músculos que se libera en la circulación durante la lesión celular y se utiliza como marcador cardíaco para el cribado y la detección de lesiones cardíacas. Debido a su corazón especificidad, puede ser el criterio para el diagnóstico de lesión miocárdica. (18)

Se recomienda la realización de ecocardiografía a todos los pacientes con *PIMS*. En las formas leves, no es habitual la presencia de alteraciones ecocardiográficas. Sin embargo, en las formas más graves, se ha descrito disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, disfunción del ventrículo derecho, insuficiencia mitral, derrame pericárdico y dilatación o aneurismas de las arterias coronarias (AC).

La evaluación de las AC incluye la determinación del Z-score y la clasificación según el Consenso Nacional de la Enfermedad de Kawasaki. A su vez, un porcentaje elevado presenta elevación de troponina I o T (55-68%) y BNP/NT-pro-BNP (83-100%), con cifras significativamente mayores en aquellos que desarrollan shock. (19)

El electrocardiograma generalmente es inespecífico ya que puede mostrar alteraciones indicativas de afectación miocárdica como voltajes bajos, anomalías del segmento ST y onda T o intervalo QTc prolongado. Se han descrito diversos grados de bloqueo auriculoventricular, arritmias supraventriculares y ventriculares. En cuanto a la resonancia magnética cardíaca, no está indicada en el periodo agudo.

La mayoría de los casos presentan un deterioro fisiológico severo que requiere el ingreso en una unidad de cuidados intensivos. La disfunción cardiovascular es la anomalía fisiológica descrita con más frecuencia y se requiere de soporte cardiovascular (reanimación con líquidos y / o soporte inotrópico). (19)(20)

## TRATAMIENTO

La inestabilidad hemodinámica se encontrará habitualmente relacionada con shock vasopléjico o disfunción cardíaca. En la disfunción cardíaca, además de adrenalina, valorar asociar milrinona o si es moderada/grave, levosimendán.

El tratamiento inmunomodulador se usará de forma escalonada, constituyendo la primera línea la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) o los corticoides. En casos graves o sin respuesta, se recomienda combinarlos.

La administración de corticoides por vía intravenosa estaría indicada tanto como primer escalón como para en pacientes que no respondan a una primera dosis de IGIV. Se debe considerar su uso precoz ante factores de riesgo para la presencia de aneurismas coronarios.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha encontrado que la causa principal de muerte en los pacientes con *PIMS* son las afectaciones cardiacas que pueden llevar a un deterioro hemodinámico crítico, por lo que es de suma importancia saber cuáles son las afectaciones ecocardiográficas más frecuentes que se presentan en pacientes que cumplen criterios diagnósticos de *PIMS*, para enfocarnos poder llegar a la homogenización en la toma de decisiones para el mejor tratamiento y con esto poder disminuir la tasa de morbi-mortalidad.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los cambios ecocardiográficos presentados en pacientes con diagnóstico de Síndrome inflamatorio multisistémico Pediátrico ingresados en el hospital Infantil Privado, durante el periodo de Diciembre 2019 a Junio 2021?

## OBJETIVO GENERAL

Describir los cambios ecocardiográficos en los pacientes con diagnóstico de *PIMS* ingresados en el hospital Infantil Privado, durante el periodo de diciembre 2019 a Junio 2021.

## OBJETIVO PARTICULAR

Describir los cambios ecocardiográficos y su frecuencia en las arterias coronarias en pacientes con *PIMS*.

Describir los cambios ecocardiográficos funcionales y su frecuencia en pacientes con *PIMS*.

## HIPÓTESIS

Los pacientes con diagnóstico de *PIMS* tienen una alta probabilidad de cursar con alteraciones cardiacas que se reflejan en un estudio ecocardiográfico, por lo que se describirán los cambios encontrados en ecocardiografías al diagnóstico y de control.

## JUSTIFICACIÓN

Es frecuente la presentación de afectaciones cardiacas en pacientes con diagnóstico de *PIMS* que se pueden detectar mediante un estudio no invasivo de ecocardiografía transtorácica, que de poderse detectar de manera oportuna, se pueda llevar un mejor seguimiento y esto condicione disminuir la morbi-mortalidad de los pacientes.

## DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

## METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Previa revisión sistemática de la literatura, se registró la información en una tabla de Microsoft Excel obtenida por medio de la consulta de los expedientes clínicos de cada paciente en el que se confirmó el diagnóstico de *PIMS* y dentro de su abordaje diagnóstico se les realizó al menos un ecocardiograma a su ingreso. Posteriormente se llevó a cabo la revisión de cada uno de los ecocardiogramas, tomando en cuenta en todos los estudios las variables: edad, sexo, grado de dilatación coronaria, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), desplazamiento lineal del anillo tricuspídeo en sístole (TAMSE), fracción de acortamiento (FA), presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD), la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), así como la presencia de derrame pericárdico, miocarditis e insuficiencia valvular. Se realizó la captura de los datos obtenidos mediante los reportes elaborados por cardiólogos pediatras participantes de los casos. Posteriormente se lleva a cabo la descripción de las dilataciones coronarias de acuerdo al score Z, mediciones funcionales y hallazgos patológicos como insuficiencias valvulares, miocarditis y derrame pericárdico.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de 18 años o menos con diagnóstico confirmado de *PIMS* que hayan sido ingresados en el Hospital Infantil Privado, que se les haya realizado un control ecocardiograma de inicio, seguimiento y control durante su estancia intrahospitalaria.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Pacientes cuyos datos estén incompletos en el expediente clínico.
- b) Pacientes que no tengan un estudio ecocardiográfico al momento de su ingreso o que el reporte del mismo sea inconcluso.
- c) Pacientes con cardiopatías previas al inicio de los síntomas y de su ingreso hospitalario.
- d) Pacientes que se les haya tomado el ecocardiograma después del inicio del tratamiento.

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con cardiopatías previas al inicio de los síntomas y de su ingreso hospitalario.

Pacientes que no cumplan con serología IgG positiva.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES:

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Categoría</b>	<b>Tipo de Variable</b>
EDAD	Unidad de medición en orden cronológico en años desde el nacimiento hasta la fecha de ingreso	Años	Independiente	Numérica Continua
SEXO	Características fenotípicas que distinguen al hombre y la mujer	Femenino Masculino	Independiente	Nominal Dicotómica
DILATACIÓN CORONARIA	Debilidad del vaso nutricio del miocardio que se define como un crecimiento mayor a un score z de -2.5.	Score Z	Dependiente	Cualitativa Nominal
FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO	Reducción porcentual del volumen de la cavidad del ventrículo izquierdo en base a los diámetros telediastólico y telesistólico.	Porcentaje	Dependiente	Cuantitativa Discreta
DESPLAZAMIENTO LINEAL DEL ANILLO TRICUSPÍDEO EN SÍSTOLE. (TAMSE)	Acortamiento que sufre la longitud del ventrículo derecho durante la sístole (acortamiento longitudinal), en base al movimiento del borde lateral del anillo tricuspídeo.	mm	Dependiente	Cuantitativa Discreta
FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO (FA)	Reducción porcentual del diámetro del ventrículo izquierdo durante la sístole.	Porcentaje	Dependiente	Cuantitativa Discreta

<b>PRESIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO (PSVD)</b>	Medida que representa el grado de desviación septal, reflejando la relación de presiones entre ambos ventrículos.	mmHg	Dependiente	Cuantitativa Continua
<b>DERRAME PERICÁRDICO</b>	Acumulación de líquido de aspecto anecoico que separa las dos hojas pericárdicas.	Leve Moderado Severo	Dependiente	Cualitativa Nominal
<b>PRESIÓN SISTÓLICA DE LA ARTERIA PULMONAR (PSAP)</b>	Relación entre el gradiente transtricúspideo más la presión venosa central.	mmHg	Dependiente	Cuantitativa Continua
<b>INSUFICIENCIA VALVULAR</b>	Incapacidad de cerrar por completo, permitiendo el reflujo sanguíneo retrógrado de una cavidad cardíaca a otra, durante la sístole.	Leve Moderada Severa	Dependiente	Cualitativa Ordinal

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con base en las variables utilizadas se realizó un análisis descriptivo; para la variable numérica continua (edad) se usó una prueba de normalidad para reportarlas acorde a su distribución, obteniendo promedio y desviación estándar. Se calculó la mediana con mínimos y máximos. Las variables cualitativas y cuantitativas se reportaron en frecuencias y porcentajes

## RESULTADOS

Se realizó una revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico clínico, hallazgos de laboratorio y cambios ecocardiográficos en pacientes con *PIMS* de 0 a 18 años ingresados en el hospital infantil privado en un periodo de diciembre 2019 a junio 2021 con el objetivo de describir los cambios ecocardiográficos más frecuentes así como el tipo y/o grado de daño cardiaco.

Se obtuvo una muestra de 26 pacientes con diagnóstico confirmado de los cuales 24 contaban con toda la información completa necesaria para ser incluidos en el estudio. (Diagrama1).

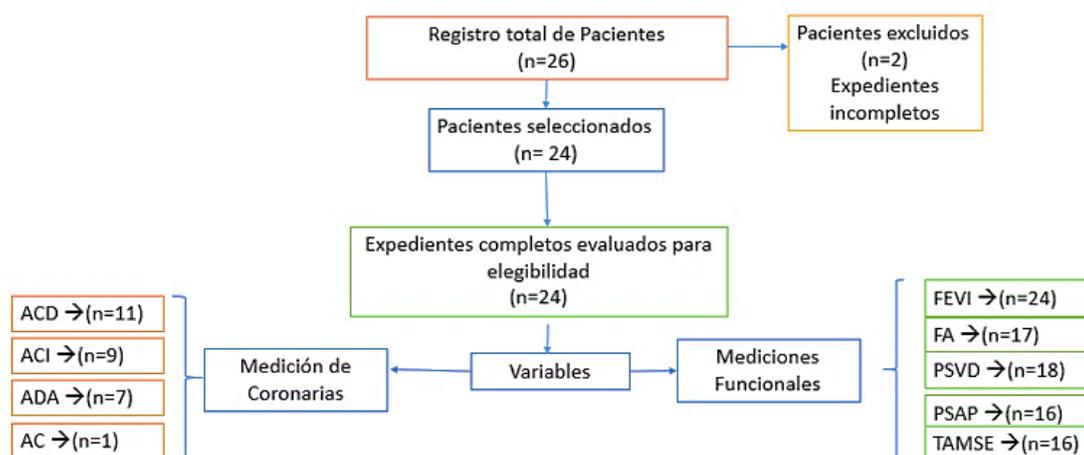


Diagrama1.- Elegibilidad de los expedientes y mediciones realizadas.

ACD Arteria coronaria derecha, ACI Arteria coronaria Izquierda, ADA Arteria descendente anterior, AC Arteria circunfleja, FEVI Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, FA Fracción de acortamiento, PSVD Presión sistólica del ventrículo derecho, PSAP Presión sistólica de la arteria pulmonar, TAMSE Desplazamiento lineal del anillo tricuspídeo en sístole

Del total de pacientes se encontró un mayor porcentaje de mujeres que corresponde al 62% (n=15) y aproximadamente un tercio correspondieron a hombres 38% (n=9). En el grupo etario se afectaron por igual lactantes, preescolares y escolares, mientras que sólo se reportaron 3 pacientes adolescentes afectados, sin embargo de ellos, La media de la edad en la muestra poblacional fue de 6 años, siendo la edad mínima 1 año y la máxima de 14 años. (Tabla 1)

**Tabla 1. Descripción demográfica de la muestra (n = 24)**

<b>Característica</b>	<b>n (%)</b>
Género	
Femenino	15 (62)
Masculino	9 (38)
Grupo Etario	
Lactantes	7 (29.1)
Preescolares	7 (29.1)
Escolares	7 (29.1)
Adolescentes	3 (12.5)

Al momento del ingreso hospitalario el 79.1% (n=19) tenía serología de memoria IgG positiva, mientras que el resto de la muestra tenía una infección activa. Y en cuanto al antecedente epidemiológico de exposición, el 41.6% tuvo contacto tan solo de una a dos semanas previas, el 16.6% tuvo el contacto 3 a 4 semanas previas y el resto el contacto fue mayor a 5 semanas. (Tabla 2)

**Tabla 2. Descripción epidemiológica de la muestra (n = 24)**

<b>Característica</b>	<b>n (%)</b>
Diagnóstico	
IgG Positiva	19 (79.1)
IgM Positiva	4 (16.6)
PCR	1 (4.1)
Antecedente epidemiológico (Semanas)	
1 - 2	10 (41.6)
3 - 4	4 (16.6)
> 5	2 (8.2)

*IgG Inmunoglobulina G, IgM Inmunoglobulina M, PCR Reacción inversa en cadena de polimerasa.*

Del total de la muestra se encontró que el 66% de los pacientes ya cursaban con alteraciones ecocardiográficas al momento de su ingreso y diagnóstico. (Tabla 3).

**Tabla 3. Afecciones cardiacas a su ingreso (n = 24)**

<b>Alteración Ecocardiográfica</b>	<b>n (%)</b>
Con alteraciones	16 (66.6)
Sin alteraciones	8 (33.4)

Para valorar si están presentes las dilataciones coronarias se realizó la medición de las arterias coronarias derecha, izquierda, descendente anterior y circunfleja. Se midió la arteria coronaria izquierda en el 38% (n=9) de los pacientes con una media de 2.6 mm y un Z score de 0.7, en ninguno de ellos se encontró un score ( $Z > 2.5$ ), sin embargo se encontró que el 18% (n=2) tuvieron dilatación en la primera medición, uno de ellos tuvo una medición de control con resolución de la dilatación, mientras el otro aumentó de 2.5 a 3.1 mm. (z score 1.4). La arteria coronaria derecha se midió en el 46% (n=11) de los pacientes con una media de 2.62 mm y un z score de 0.58. Ninguna medida significativa. (Tabla 4).

Se midió la arteria descendente anterior en el 29% (n=7) de los pacientes, con una media de 1.7 mm y un Z score 0.3, ninguno tuvo dilatación. La arteria circunfleja se midió únicamente en un paciente (4%) obteniendo una medida de 1.8 mm que corresponde a un z score de 0.39.

**Tabla 4. Medición de las Arterias Coronarias (n = 24)**

Característica	n (%)	Media (mm)	Z-score
ACI	n=9 (38)	2.6	0.7
ACD	n=11 (46)	2.62	0.58
ADA	n=7 (29)	1.7	0.3
AC	n=1 (4.1)	1.8	0.39

ACI Arteria Coronaria Izquierda, ACD Arteria Coronaria Derecha, ADA Arteria Descendente Anterior, AC Arteria Circunfleja

Se realizaron también las mediciones de la funcionalidad. La FEVI se midió en toda la población. El promedio de la FEVI en los 24 pacientes fue de  $64.8 \pm 13\%$  con un máximo de 76% y un mínimo de 33%, mediana 67% y moda de 64%. Se encontró que el 8.3% (n=2) pacientes tuvieron una disminución en la FEVI, el otro 8% (n=2) se mantuvo constante y en el 83% (n=20) aumentó la FEVI al menos 30%, en los siguientes 2 días posterior al inicio del tratamiento.

La FA se midió en el 70% (n=17) de los pacientes, se obtuvo una media de 31.1% con una mínima de 10% y una máxima de 41%. De los cuales en el 35% (n=6) tuvo un incremento en el porcentaje y el resto se mantuvo igual. La PSVD se midió en el 75% (n=18) de los pacientes, obteniendo una media de 26.3 mmHg con una mínima de 18 mmHg y máximo 41 mmHg. En los cuales encontramos que el 16.6% (n=3) tuvieron una disminución en la medida y el 27.7% (n=5) tuvieron un incremento.

La PSAP se midió en el 66.6% (n=16) de los pacientes y se obtuvo una media de 22.9 mmHg con una mínima de 16.3 y una máxima de 32 mmHg. Encontramos que el 31.2% (n=5) tuvieron una disminución de al menos 2 mmHg, y el resto se mantuvo igual.

La TAMSE se midió en el 66.6% (n=16) de los pacientes, obteniendo una media de 21.6 mm, con una mínima de 9 mm y una máxima de 28 mm. Se encontró que en el 43.7% (n=7) hubo un incremento de al menos 1 mm en el ecocardiograma de control; en el 50% (n=8) de los casos se mantuvo constante y sólo en un caso disminuyó.

La PSVD se midió en el 70.8% (n=17) de los pacientes y se obtuvo una media de 26.3 mmHg con una mínima de 18 y una máxima de 38.7 mmHg. Encontramos que el 37.5% (n=9) tuvieron un incremento de al menos 1 mmHg y el resto se mantuvo igual.

**Tabla 3. Parámetros funcionales medidos mediante Ecocardiografía transtorácica. (n = 24)**

Parámetros Ecocardiográficos	n (%)	DS	Media	Mínima	Máxima	Moda
FEVI	24 (100)	±13	64.8	33	76	64
FA	17 (70)		31.1	10	41	31
PSAP	16 (66.6)		22.9	16.3	41	30
TAMSE	16 (66)		21.6	9	28	21
PSVD	17 (70.8)		26.3	18	38.7	23

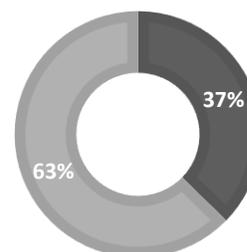
*FEVI Fracción de eyección de ventrículo izquierdo, FA Fracción de acortamiento, PSVD Presión sistólica del ventrículo derecho, PSAP Presión sistólica de la arteria pulmonar, TAMSE Desplazamiento lineal del anillo tricúspideo en sístole*

En cuanto a las insuficiencias valvulares se encontró que el 42% (n=10) de los pacientes presentaron insuficiencia tricuspídea. En el 30% (n=3) se evidenció que la insuficiencia persistió en los ecocardiogramas de control y en la misma medida (30%) la insuficiencia tricuspídea no apareció, sino hasta el ecocardiograma de control.

El 25% (n=6) cursó con insuficiencia mitral y el 50% de ellos persistió en el ecocardiograma de control. Uno de los pacientes presentó la insuficiencia mitral hasta el segundo estudio y, sin embargo, sólo en un paciente se confirmó la resolución.

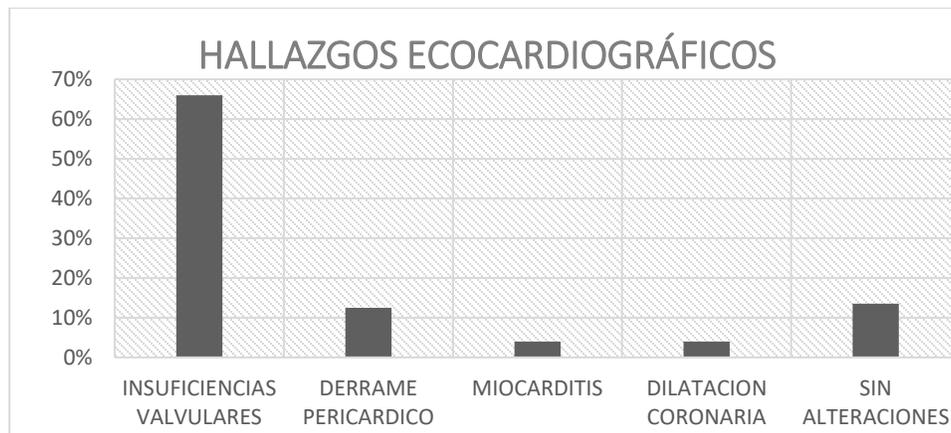
### INSUFICIENCIAS VALVULARES

■ MITRAL ■ TRICUSPIDEA



Se encontró derrame pericárdico en el 12.5% (n=3) de los pacientes de los cuales, todos fueron clasificados como leve, y solo en uno se tiene la evidencia que resolvió.

Otros hallazgos patológicos encontrados fueron pericarditis 4% y miocarditis en el mismo porcentaje.



## DISCUSIÓN

Los primeros casos que se conocieron en Reino Unido se reportaron como Kawasaki-Like por las similitudes clínicas, sin embargo, al paso de los meses, se han visto ciertas características tanto bioquímicas como clínicas que nos permiten identificar un comportamiento distinto de la enfermedad, pero compartiendo una misma línea de tratamiento.

En esta investigación se encontró una distribución homogénea en la incidencia de la enfermedad en los grupos etarios desde lactantes hasta escolares, sin embargo, aunque la incidencia fue menor en el grupo de los adolescentes, el 66% se presentó con datos de choque al servicio de urgencias, confirmando según la literatura que la disfunción cardíaca y el diagnóstico de miocarditis fueron significativamente más probables en adolescentes. (21)(5)

Del total de pacientes analizados, sólo el 30.1% de los pacientes cursaban con una infección activa confirmada mediante PCR SARS COV2, apoyando la bibliografía que hace referencia a que un porcentaje mayor de los niños afectados, cursan con resultados negativos en la PCR SARS-CoV2, pero fueron positivos para la serología de anticuerpos, lo que confirma que se trata de una infección previa, que conlleva a una respuesta inflamatoria postinfecciosa por SARS-COV2. Y en su mayoría la infección fue en las primeras 2 semanas previas al inicio de su padecimiento. (20)

El 66% de los 24 pacientes, tuvo alteraciones en el primer ecocardiograma, es decir que el daño por la enfermedad ya era significativo. A nivel mundial se ha descrito que cerca del 66,1%, cursa con fracción de eyección disminuida, dilatación coronaria, insuficiencias valvulares y derrame pericárdico en todos los tipos de presentación, al momento de su ingreso hospitalario, es por eso la importancia de que ante la sospecha clínica se realice de manera oportuna el abordaje diagnóstico. (5)

Encontramos que la Arteria Coronaria Izquierda fue la más afectada, ya que cerca del 20% de los pacientes cursaron con dilatación desde el ecocardiograma al momento de su ingreso y solo el 50% tuvo mejoría hasta su resolución. En un estudio en Francia que incluía 35 pacientes de 13 diferentes hospitales, se encontró dilatación de las arterias coronarias (puntuación  $Z > 2$  ajustada por temperatura corporal) en 6 pacientes (17%), incluidos 5 pacientes con dilatación del tronco principal izquierdo y 1 paciente con dilatación de la arteria coronaria derecha. (22)

Se realizaron también las mediciones de la funcionalidad. La FEVI se midió en toda la población. Encontrando que el 16.6 % tuvieron una evolución lenta o tórpida a pesar del tratamiento disminución en la FEVI y que el 83% evolucionaron de manera favorable incrementado al menos 30%, en los siguientes 2 días posterior al inicio del tratamiento. (4)

La anomalía cardíaca más común, en el ecocardiograma, fue una insuficiencia valvular en un 66%, siendo la válvula tricuspídea la valvulopatía predominante en la mayoría de los casos. Además se encontró la incidencia de derrame pericárdico de grado leve y miocarditis en el 12% de los pacientes. Así como en este análisis, otro estudio en Francia reciente reveló que la lesión del miocardio en hasta un 10% a un 20% de los pacientes infectados con SARS-CoV2, se manifiesta como miocarditis fulminante, disminución de la fracción de eyección, derrame pericárdico leve-moderado y/o elevación de las enzimas miocárdicas. Por lo tanto los niños sometidos a evaluación deben tener un ecocardiograma de referencia, un electrocardiograma y repetir los estudios con cierta frecuencia para seguir la función cardíaca y los cambios arteriales. (22)

## CONCLUSIONES

- La incidencia de *PIMS* va en aumento, afecta mayormente al sexo femenino y tiende a ser más agresiva en los pacientes adolescentes.
- La mayor parte de los pacientes tienen hallazgos ecocardiográficos desde el primer estudio al momento de su diagnóstico, que pueden ir desde alteraciones funcionales como anatómicas que comprometan hemodinámicamente el estado del paciente.
- Cerca del 70% de los pacientes, cursan a lo largo de la enfermedad con valvulopatías, seguido de derrame pericárdico leve, miocarditis y dilataciones coronarias, siendo la arteria coronaria izquierda la más afectada, y sólo el 12% de todos los casos no tuvieron ninguna alteración cardíaca.
- Es importante que ante la sospecha de *PIMS*, se inicie el abordaje diagnóstico, incluyendo la realización de ecocardiogramas al momento del diagnóstico y seguimiento, con el fin de poder homogeneizar la toma de decisiones y el tratamiento.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio esta apegado a la declaración de Helsinki, promoviendo y asegurando el respeto a todos los seres humanos, protegiendo su salud y derechos individuales. La ley general de salud establece que deberán utilizarse los datos con confidencialidad y con fines no lucrativos. Para esta investigación no se utilizó consentimiento informado debido a que los datos obtenidos a través de expedientes clínicos, sin realizarse pruebas experimentales.

La toma de estudios de imagen y laboratorio se consideran procesos de bajo riesgo para los pacientes, de acuerdo a la Ley General de Salud se clasifican como parte de los procedimientos incluidos en la categoría de riesgo mínimo, por lo que durante su estancia hospitalaria y como estándar de manejo dentro de las áreas de cuidados críticos, solo se solicitó consentimiento verbal a los familiares de los pacientes incluidos.

## LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

- a) Subjetividad personal.
- b) Sesgo de reporte.
- c) Experiencia limitada del médico que realiza el estudio
- d) Decisión de médico tratante.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19: Scientific Brief 15 May 2020. Who [Internet]. 2020;10(May):1–9. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>
2. Nelson C, Ishimine P, Hayden SR, Correia M, Wardi G. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in an Adolescent that Developed Coronary Aneurysms: A Case Report and Review of the Literature. *J Emerg Med* [Internet]. 2020;59(5):699–704. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.09.008>
3. Health C. Need for Awareness. 2020;
4. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):307–22.
5. Bautista-Rodriguez C, Sanchez-De-Toledo J, Clark BC, Herberg J, Bajolle F, Randanne PC, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: An international survey. *Pediatrics*. 2021;147(2).
6. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, Mathur SK, Simpson JM, Pascall E, et al. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2020;1–8.
7. Jain S, Nolan SM, Singh AR, Lovig L, Biller R, Kamat A, et al. Myocarditis in multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019. *Cardiol Rev*. 2020;28(6):308–11.
8. Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL, Ramos JT, Baquero-Artigao F, et al. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group. *An Pediatr*. 2020;92(4):241.e1-241.e11.
9. Riphagen S. Understanding Covid and the associated post-infectious hyper-inflammatory state (PIMS-TS) in children. *Med Hypotheses* [Internet]. 2020;144(June):110029. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110029>
10. Ulloa-Gutiérrez R, Ivankovich-Escoto G, Yamazaki-Nakashimada MA. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes: un llamado al diagnóstico. *Rev Chil infectología*. 2020;37(3):199–201.
11. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell* [Internet]. 2020;183(4):982-995.e14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.034>

12. 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 - J Am Med Assoc.* 2020;324(3):259–69.
13. García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralt Garcia G, Gómez >Cortés B, Tagarro A, et al. Spanish consensus document on diagnosis, stabilisation and treatment of pediatric multisystem inflammatory syndrome related to SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *An Pediatr.* 2021;94(2):116.e1-116.e11.
14. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science [Internet].* 2001 Feb 16 [cited 2012 Mar 2];291(5507):1304–51. Available from: <http://www.sciencemag.org/content/291/5507/1304.abstract>
15. Dhanalakshmi K, Venkataraman A, Balasubramanian S, Madhusudan M, Amperayani S, Putilibai S, et al. Epidemiological and Clinical Profile of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome — Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in Indian Children. *Indian Pediatr.* 2020;57(11):1010–4.
16. 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 Heal.* 2020;4(9):669–77.
17. 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 [Internet].* 2020;92(11):2880–6. Available from: <https://doi.org/10.1002/jmv.26206>
18. Zhao Y, Patel J, Huang Y, Yin L, Tang L. Cardiac markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med [Internet].* 2021;49:62–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.05.044>
19. 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;92(11):2880–6.
20. 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].* 2020;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>
21. Carlin RF, Fischer AM, Pitkowsky Z, Abel D, Sewell TB, Landau EG, et al. Discriminating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Requiring Treatment from Common Febrile Conditions in Outpatient Settings. *J Pediatr [Internet].* 2021;229:26-32.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.10.013>
22. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation.* 2020;142(5):429–36.