



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

**"MARCADORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES CON SÍNDROME INFLAMATORIO
MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO ASOCIADO A SARS-COV 2"**

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

Realizada por:

DR. JUAN ALBERTO SOBERANIS PATRÓN

Tutor:

**DRA. MARIBELLE HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
DR. MANUEL ENRIQUE SORIANO AGUILAR**

Asesor metodológico:

DRA. MARIBELLE HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2022.



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

DR. JUAN ALBERTO SOBERANIS PATRÓN

FIRMA: _____

INVESTIGADORES ASESORES

DRA. MARIBELLE HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

FIRMA: _____

DR. MANUEL ENRIQUE SORIANO AGUILAR

FIRMA: _____

AUTORIZACIONES

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

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

**DRA. MARIBELLE HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
TUTOR DE TESIS
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

AGRADECIMIENTOS:

“A Doña lucia mi madre, porque nada de esto habría sucedido sin su amor incondicional”

“A Don Mario mi padre, por levantarme todos los días para ir a la escuela, porque también eres parte de este logro”

“Fabi y Rafa, por ser mi mejor ejemplo y apoyo, por nuevos viajes juntos”

“Pía, te extrañaremos siempre”

“Dra. Maribelle Hernández, No tengo palabras para agradecerle haber confiado en mí desde aquella entrevista, le dedico esta tesis como muestra de gratitud por tantas generaciones de intensivistas que ha formado y una vida dedicada al cuidado de niños en estado crítico”

Dr. Manuel y Dr. José Luis; por sus enseñanzas, su confianza y guía. Por permitirme ser parte de este maravilloso equipo y poder aprender que siempre hay que innovar y que no hay que decir que no se puede cuando se trata de un paciente crítico. Gracias totales

“Frida, Antes de mí tú no eras tú, antes de tí yo no era yo, antes de ser nosotros dos, no había ninguno de los dos”

“Mario, eres un grande, esto no habría sido lo mismo sin ti. Siempre estaré para enseñarte medicina crítica”

“A todo el equipo de la UTIP, el mejor de México”

“Todo lo que nos sucede, incluso nuestras humillaciones, nuestras desgracias, nuestras vergüenzas, todo nos es dado como materia prima, como barro, para que podamos dar forma a nuestro arte”. Jorge Luis Borges.

ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN:	10
MARCO TEÓRICO	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	20
OBJETIVO GENERAL:	20
OBJETIVO PARTICULAR:	20
JUSTIFICACIÓN:	21
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:	22
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	22
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	22
METODOLOGÍA DEL ESTUDIO:	22
DEFINICIÓN DE VARIABLES:	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	25
RESULTADOS:	26
DISCUSIÓN:	31
CONCLUSIÓN:	34
CONSIDERACIONES ÉTICAS:	34
ANEXOS:	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	39

RESUMEN

Introducción: Durante la pandemia por SARS COV-2, se ha observado que la población pediátrica presenta características clínicas que difieren a las de los adultos, con un incremento en los cuadros de choque, alteraciones cardiacas que se acompañan además de otras manifestaciones clínicas sistémicas, en 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) han reconocido esta entidad como el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (PIMS) y se establecieron criterios diagnósticos, sin embargo, aún no existen factores que pronostiquen la evolución y severidad del cuadro. Existe además mucha heterogeneidad en el manejo de estos pacientes.

El presente estudio está enfocado en utilizar las variables bioquímicas utilizadas para el diagnóstico como factores pronósticos de la evolución y la severidad del cuadro

Objetivos: Determinar la utilidad de los marcadores bioquímicos para predecir la severidad del PIMS.

Metodología: Se siguió una cohorte ambilectiva en el periodo comprendido entre julio del 2020 a julio del 2021 de pacientes pediátricos que ingresaron al Hospital Infantil privado Star Médica con diagnóstico de PIMS registrando los marcadores bioquímicos iniciales de inflamación para correlacionar con: los días de estancia hospitalaria, días de estancia en UTIP, uso de ventilación mecánica, score de aminos, escala PELOD, alteraciones ecocardiográficas y valorar su utilidad sobre el pronóstico de los pacientes

Resultados: Durante el periodo de estudio se analizaron 21 pacientes siendo la población femenina la más afectada en un 62%, con un promedio de edad de 6.7 años. El 66% de la población eran previamente sanos. Un 71.4% amerito ingreso a UTIP con estancia promedio de 4.9 días.

Se agruparon a los pacientes en 3 grupos de acuerdo a la severidad del cuadro, se analizaron las variables bioquímicas encontrando correlación entre la estancia en UTIP y las variables como los niveles de PCT= 8.8 ng/mL (0.01-40.3) (p=

0.010), Dímero D = 5,702 ng/mL (270-31470) (p= 0.013), plaquetas= 206.6 $10^3/uL$ (54-458) (p= 0.049), ferritina= 598 ng/ml (56-3271) (p = 0.017) y lactato= 1.6 mmol/L (3-8) (p= 0.005). En cuanto a la severidad del cuadro, únicamente encontramos correlación entre los cuadros graves y los niveles de plaquetas en el grupo leve = 279 $10^3/uL$ (113-458), moderado=154 $10^3/uL$ (54-338) y severo= 115 $10^3/uL$ (55-202) (p=0.01) y el Dímero D seguimiento en el grupo leve 944 ng/mL (380-2650) moderado= 1834 ng/mL (340-3590) y severo= 4175 ng/mL (1470-11,020) (p=0.05). Todos los pacientes sobrevivieron.

Conclusiones: En nuestro estudio tenemos como marcadores principales de gravedad los niveles séricos de plaquetas y dímero D al ingreso hospitalario. No se recomienda realizar toma de muestras de laboratorio de forma rutinaria, siendo hasta ahora la evolución clínica el parámetro principal para la toma de decisiones sobre el tratamiento de los pacientes con PIMS.

ABSTRACT

Introduction: During the SARS COV-2 pandemic, it has been observed that the pediatric population presents clinical characteristics that differ from those of adults, with an increase in shock, cardiac alterations that are also accompanied by other systemic clinical manifestations, In 2020 the World Health Organization (WHO) and the Center for Disease Control (CDC) have recognized this entity as Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome (PIMS) and diagnostic criteria were established, however, there are still no factors that predict the evolution and severity. Also here is much heterogeneity in the management of those patients.

The present study is focused on using the biochemical variables used for diagnosis as prognostic factors of the evolution and severity of the condition.

Objectives: To determine the usefulness of biochemical markers to predict the severity of PIMS.

Methodology: An ambilective cohort was followed in the period from July 2020 to July 2021 of pediatric patients admitted to the Star Médica private Children's Hospital with a diagnosis of PIMS, recording the initial biochemical markers of inflammation to correlate with the days of hospital stay, days of stay in PICU, use of mechanical ventilation, amine score, PELOD scale, echocardiographic alterations and assess its usefulness on the prognosis of patients

Results: During the study period, 21 patients were analyzed, the female population being the most affected in 62%, with an average age of 6.7 years. 66% of the population were previously healthy. 71.4% merited admission to the PICU with an average stay of 4.9 days.

The patients were grouped into 3 groups according to the severity of the condition, the biochemical variables were analyzed, finding a correlation between the stay in the PICU and the variables such as PCT levels 8.8 ng/mL (0.01-40.3) Dimer D 5,702

ng/mL (270-31470) ($p= 0.013$), platelets $10^3/uL$ (54-458) ($p= 0.049$), ferritin 598 ng/ml (56-3271) ($p = 0.017$) and Lactate 1.6 mmol/L (3-8) ($p = 0.005$). Regarding the severity of the condition, we only found a correlation between severe conditions and platelet levels in the mild $27910^3/uL$ (113-458), moderate $154 10^3/uL$ (54-338) and severe $115 10^3/uL$ (55-202) ($p=0.01$) and D-Dimer follow-up in the mild 944 ng/mL (380-2650, moderate 1834 ng/mL (340-3590) and severe 4175 ng/mL (1470-11,020) ($p=0.05$). All patients survived

Conclusions: In our study we have as main markers of severity the serum levels of platelets and D-dimer at hospital admission.

It is not recommended to take laboratory samples routinely, until now the clinical evolution is the main parameter for making decisions about the treatment of patients with PIMS.

INTRODUCCIÓN:

A finales del 2019 se detectan en la provincia de Wuhan en China una serie de pacientes con una nueva enfermedad que se presenta con neumonía e insuficiencia respiratoria aguda, a causa de un nuevo coronavirus SARS-COV 2, el número de casos reportados avanza rápidamente y el 11 de marzo del 2020 la OMS decreta estado de pandemia por COVID-19¹.

En adultos la infección por SARS-COV 2 se presenta con una neumonía intersticial y un estado hiperinflamatorio, en donde el principal órgano afectado es el pulmón, sin embargo, en el paciente pediátrico la sintomatología se expresa de forma diferente con pocas manifestaciones respiratorias, aunque también prevalece un estado hiperinflamatorio, esto se evidenció en abril del 2020 en un estudio realizado por Verdoni et al, donde observa un aumento en la incidencia de hasta 30 veces de pacientes pediátricos con manifestaciones de enfermedad de Kawasaki atípico, resistencia al tratamiento con inmunoglobulina y con serología positiva para SARS-COV 2².

En mayo del mismo año la CDC publica una serie de 8 casos con un síndrome inflamatorio multisistémico (PIMS) con características clínicas de enfermedad de Kawasaki, en esa publicación se reconoce el PIMS y se establecen criterios diagnósticos para pacientes menores de 21 años con más de 24 horas de fiebre³, en ese mismo mes la Organización Mundial de la Salud (OMS), publico sus criterios de PIMS en pacientes menores de 19 años, con fiebre mayor a 3 días, con 2 de los siguientes criterios: Exantema máculopapular, conjuntivitis no purulenta o datos de inflamación mucocutánea; hipotensión o shock, disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis, o anomalías coronarias evidenciadas por ecocardiograma, elevación de troponinas/péptido natriurético auricular, evidencia de coagulopatía, síntomas gastrointestinales, elevación de reactantes de inflamación, evidencia de infección por SARS-COV 2 por serología, antígeno o en reacción en cadena de polimerasa (PCR) y que el estado clínico no se explique por ninguna otra patología⁴.

Actualmente no se tiene una estadística certera sin embargo en un estudio publicado por Belay et al, encontró que en los Estados Unidos se reporta una incidencia de 2.1% ⁵. En nuestro país no tenemos cifras globales y cada centro maneja diferente casuística, por lo que es difícil tener cifras confiables sobre la epidemiología de esta entidad.

MARCO TEÓRICO.

El brote inicial de la enfermedad del COVID-19, se aisló en personas que cursaban con un cuadro de neumonía grave, todos los casos tenían la similitud de ser adultos que trabajaban o frecuentaban el “Wuhan seafood whosale market”, en la ciudad de Wuhan, China los primeros estudios epidemiológicos demostraban que esta enfermedad, se expandía rápidamente y se comportaba de forma más agresiva en adultos^{6,7}. La forma de transmisión de la enfermedad es con el contacto cercano a través de gotas de saliva, que se esparcen al estornudar o al hablar. Se ha aislado ARN del virus en diferentes superficies sin embargo eso no es indicativo de virus viables que sean transmisibles. Entre las medidas de protección tenemos la que demostrado mostrado una mayor efectividad es el uso de cubre bocas en espacios públicos y el lavado de manos al volver a casa para disminuir la transmisión del virus⁸.

Los estudios de secuenciación permitieron identificar que se trataba de un virus perteneciente a la familia coronaviridae, estos son virus irregulares, esféricos que presentan ARN como genoma y de tamaño entre 80 a 120 nm, en la superficie poseen proyecciones de glucoproteína Spike (S) y dímeros de proteínas hemaglutinina-esterasa (HE) y a nivel de su envoltura resaltan la proteína M y E, la extensión del genoma de 30 kb, lo que le permite codificar hasta 28 proteínas, lo cual es elevado para un virus de ARN de cadena simple. Cuenta con dos extremos el 5' no codificante y el 3' con una cola poli que le permite actuar como ARN mensajero. Al llegar a la célula blanco la infección ocasionada por el virus del SARS-COV 2, se lleva acabo con la unión de la proteína Spike del virus en los receptores de enzima convertidora de angiotensina tipo 2(ACE 2) del huésped, en el caso de los adultos se ha encontrado una mayor expresión de estos receptores lo que explicaría por qué la infección afecta en mayor medida a los adultos que a los niños⁹.

La proteína M tiene una función más estructural y la proteína E funciona como un canal iónico lo que facilita la liberación del virus, el siguiente paso después de infectar las células del huésped es la replicación de las proteínas virales con la traducción del

ARN genómico del virón, esta inicia cuando se fusionan los segmentos de secuencias reguladoras transcripcionales (SRT), durante la producción de ARN subgenómico, seguidamente las proteínas virales S,E y M, se traducen e insertan en el retículo endoplásmico de las células del huésped. Estas proteínas se desplazan al aparato de Golgi, donde se envuelven en la membrana y forman viriones inmaduros los cuales son liberados por exocitosis¹⁰.

Las altas concentraciones de citocinas producidas por la respuesta celular, producen la activación de linfocitos Th1 los cuales estimulan citocinas pro inflamatorias y también se activan linfocitos Th2 los cuales liberan interleucina 4 y 10, que funcionan como citocinas anti inflamatorias.

Los síntomas cardinales en la infección por SARS-COV 2 se presenta con fiebre, tos y disnea sin embargo durante la pandemia se han observado diferentes manifestaciones a nivel multisistémico, como la anosmia, ageusia, diarrea, manifestaciones neurológicas, cardíacas y mucocutáneas, teniendo la manifestación clínica más severa; el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

El periodo de incubación de la enfermedad es de 14 días, con un promedio de 5.2 días, es algo a tener en cuenta para el uso de las pruebas diagnósticas, al momento se encuentran disponibles pruebas de detección de ácidos nucleicos (PCR), detección de antígenos (Ag) y detección de anticuerpos (IgM/IgG). En la actualidad el estándar de oro para el diagnóstico es la PCR, la cual consiste en la detección directa del material genómico por amplificación de ácidos nucleicos. Los genes diana son el gen E, RdRp y N el primero es de primera línea y los otros dos se usan como confirmatorios. La toma de muestra se realiza a nivel nasofaríngeo con un hisopo el cual se gira por 5-10 segundos y posteriormente se coloca en un medio de transporte, es la forma de elección por su elevada rentabilidad diagnóstica, se recomienda realizar entre 2 días previos y 5-6 días después a la aparición de los síntomas y tiene una sensibilidad del 85-90% y una especificidad del 100%.

La prueba de antígeno se basa en la detección de proteínas virales como la N y la S esta prueba debe realizarse en los primeros 7 días del inicio de los síntomas, con una sensibilidad en pacientes sintomáticos de hasta 95% y una especificidad del 95-99%; sin embargo, no es útil en pacientes asintomáticos, la toma de muestra se realiza de la misma forma que la PCR. La detección de antígenos contra SARS-COV 2 se realiza en sangre, plasma o suero. La identificación óptima de IgM es a los 8-14 días de inicio de los síntomas y de la IgG se detecta tras el día 15 a 21 del inicio de la sintomatología. Presenta una sensibilidad del 90%, 3 semanas después del inicio de los síntomas y una especificidad del 90-99%^{11,12}.

Actualmente no existe un tratamiento específico para la infección por SARS-COV 2 y el tratamiento actual va dirigidos a tratar los síntomas y complicaciones asociadas al deterioro hemodinámico y ventilatorio. El único tratamiento con una evidencia fuerte en pacientes graves, que ameritan algún tipo de soporte ventilatorio, es la dexametasona¹³. En una revisión sistemática por Montaña et al, el uso de dexametasona también es difundido en pacientes pediátricos que ameritan soporte ventilatorio, no hay otro fármaco que mostrara mejoría en la sobrevida de los pacientes¹⁴. La infección por SARS-COV 2 se caracteriza por un estado hiperinflamatorio y por la importante afectación a nivel pulmonar, algo que comparte con los denominados síndromes hiperferritinémicos.

La infección por SARS-COV 2 tiene como uno de los principales efectos la liberación exagerada de citocinas, esto sucede durante la infección activa o tiempo después como en el PIMS, de los principales mediadores inflamatorios en esta entidad es la Interleucina 6 (IL-6), una proteína de 21-26 kDa compuesta por 212 aminoácidos, se sintetiza en el hígado en las etapas iniciales de un proceso inflamatorio, tiene como funciones biológicas disminuir la producción de fibronectina, albumina y transferrina, así como la producción de proteínas de fase aguda.

En diferentes estudios se observa el aumento de la IL-6 en los pacientes con infección por SARS-COV 2, se ha encontrado una relación directa entre los niveles de IL-6 y la

severidad del cuadro, otro factor que se ha visto relacionado con severidad de la enfermedad es la carga viral con la que se presenta el paciente^{17,18,19}, una de las hipótesis que se tienen sobre la fisiopatología de la infección por SARS-COV 2 es que la carga viral se relaciona con la expresión del interferón, lo que puede potenciar o atenuar la replicación viral y por consiguiente la tormenta de citocinas²⁰. En cuanto a la fisiopatología del PIMS esta aun no es del todo clara sin embargo se cree que existe una actividad deficiente en neutralizar la actividad de los anticuerpos contra el SARS-COV 2 lo que ocasiona el cuadro de hiperinflamación asociado. Desde la identificación de este síndrome se han trazado múltiples líneas de investigación para lograr entender mejor esta patología. Se han encontrado diferencias en las subpoblaciones de linfocitos T CD4 así como una marcada elevación de la IL-6, IL-17 y CXCL10 lo que muestran un importante papel en el establecimiento de la tormenta de citocinas^{21,22}.

Desde las primeras publicaciones sobre PIMS se ha observado una gran variedad de sintomatología, teniendo en cuenta que los síntomas más frecuentes son fiebre y manifestaciones a nivel gastrointestinal²³. En una revisión hecha por Radia et al, Se encontró que hasta el 71% de los pacientes presentaban clínica gastrointestinal, de los cuales el dolor abdominal fue el más frecuente hasta en el 36% de los casos. En otra revisión sistemática realizada por Ahmed et al, Encontró resultados similares en cuanto a los síntomas principales como la fiebre y el dolor abdominal, otros síntomas frecuentes encontrados son la conjuntivitis y el exantema^{24,25}, una de las manifestaciones clínicas más relevantes es el estado de choque, diferentes series lo han reportado hasta en un tercio de los pacientes que presentan PIMS²⁶.

En un estudio realizado por Davis et al, Se realizó un seguimiento durante 40 días de pacientes con PIMS ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, de lo que obtuvieron: 78 pacientes con choque vasodilatador en el 71% de los casos, 83% de estos pacientes ameritaron soporte inotrópico o vasopresor y ventilación mecánica en el 46% de los casos y solo 4% amerito soporte de oxigenación por membrana extracorpórea²⁷.

Hasta el momento no se cuenta con un “Gold estándar” para el diagnóstico de PIMS, los criterios diagnósticos de la CDC y la OMS (Cuadro 1) incluyen las pruebas para detectar SARS-COV 2 sin embargo estas no son del todo efectivas, en una revisión hecha por Kaushik et al, encontraron que 54% de los pacientes tuvieron una serología positiva de estos 33% tuvieron PCR positiva y solo un 7% tuvieron ambas pruebas positivas ²⁸, en otra revisión hecha por Feldstein et al, se encontró que el 55% de los pacientes tuvieron PCR positiva, 44% tuvieron serología positiva y PCR negativa o se desconocía, mientras que el 33% de los pacientes incluidos únicamente reportaban una asociación epidemiológica con pruebas negativas²³. Considerando que aun los casos con pruebas negativas podrían presentar PIMS. En cuanto a los estudios de laboratorio encontramos que la linfopenia es uno de los datos más frecuentes hasta en un 87% y la trombocitopenia de 40 hasta 64% de los pacientes, otros biomarcadores encontrados son la elevación de la ferritina, BNP, Dímero D, proteína C reactiva, hasta el momento no existen puntos de corte definitivo para el diagnóstico teniendo diferentes cortes dependiendo de la población estudiada, un estudio retrospectivo multicéntrico establece niveles promedios de ferritina 568ng/ml, fibrinógeno 627 mg/dl, BNP 388 pg/ml, procalcitonina 6ng/ml, proteína C reactiva 250 mg/L²⁹. En cuanto a la medición de las interleucinas se ha visto una elevación de la Interleucina 6, la cual tiene una correlación con la severidad del cuadro^{17,19}.

Los reactantes de fase aguda, se han asociado a severidad y mortalidad de una patología, en un estudio realizado por Carcillo et al, en donde estableció un punto de corte de ferritina sérica en 1980 ng/ml y de proteína C reactiva 4.08 mg/dl, con una sensibilidad 75% y una especificidad del 92%, con este punto de corte se asoció a una mortalidad del 46%³⁰. Los niveles de ferritina pueden ser útiles en el diagnóstico de diversas patologías como la linfocitosis hemofagocítica (HLH) en donde se presenta una elevación importante de reactantes inflamatorios asociados una tormenta de citocinas que se genera en estos pacientes, en un estudio hecho por Lachmann estableció un punto de corte de 9083 microgramos/L con una sensibilidad del 92.5% y una especificidad del 91.9% para el diagnóstico de HLH. En lo que respecta al dímero D también ha mostrado una marcada elevación en los casos de

pacientes con COVID-19, en una revisión sistemática hecha por Moreno et al, incluye 24 estudios en donde se documenta la presencia de coagulopatía trombótica en paciente con COVID-19 , aumento del dímero D y disminución del conteo plaquetario, sin embargo este no tuvo relación no la mortalidad³¹.

Las anomalías cardiovasculares en el PIMS se han descrito hasta en el 67% de los pacientes y en cuanto a los hallazgos mediante ecocardiograma existe una asociación importante entre el PIMS y la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, como hallazgo principal en el ecocardiograma, también encontramos que una gran proporción de los pacientes presentan algún grado de regurgitación de las válvulas atrioventriculares, en la mayoría de las series no se reporta una alteración coronaria importante, sin embargo existen reportes de pacientes con dilatación coronaria que incluso puede aparecer en días posteriores a la enfermedad, sin embargo faltan más estudio para lograr una asociación directa entre el PIMS y las anomalías coronarias^{32,33,34}. Otros hallazgos a nivel cardiaco que se pueden encontrar es la miocarditis, Bloniaux et al, en una serie de 4 casos de pacientes con PIMS ingresados en una UTIP con miocarditis y 3 pacientes con derrame pericárdico con una recuperación en los estudios de seguimiento de 10 a 20 días³⁵.

Existe un estudio hecho por Abrams et al, donde se establece una correlación de severidad con parámetros bioquímicos, encontrando que los pacientes mayores de 6 años con una elevación marcada de la ferritina, dímero D y BNP, así como disminución de los linfocitos presentan con mayor frecuencia con estado de choque, la elevación del dímero D y la IL-6 se asociaron a la presencia de anomalías coronarias³⁶.

La sintomatología que presenta el PIMS es similar a la clínica que presenta la enfermedad de Kawasaki, una de las grandes incógnitas es determinar si tenemos dos patologías diferentes o manifestaciones de un mismo síndrome, diferenciar una entidad de otra es complicado, en el estudio realizado por Pouletty et al. comparan a los pacientes con Kawasaki diagnosticados durante la pandemia y los pacientes con

Kawasaki previo a la pandemia, encontrando una disminución significativa en el conteo plaquetario en los Kawasaki durante la pandemia^{37,38,39,40}.

El tratamiento del PIMS todavía es motivo de controversias, los primeros protocolos se basaban en consensos de expertos o en estudios donde se incluyen pocos pacientes.

La terapia está basada en medicamentos para la inmunomodulación mediante el uso de esteroides o el uso de inmunoglobulina intravenosa (IVIG), en un estudio hecho en Nueva York en donde se establece un protocolo institucional, recomiendan el uso inicial de inmunoglobulina a 2 g/kg/dosis con una segunda dosis en casos refractarios⁴¹, en el estudio se encontró una disminución en los reactantes de fase aguda con respecto a los pacientes tratados previo al protocolo institucional.

Hasta el momento el Colegio Americano de Reumatología recomienda como manejo de primera línea una dosis de inmunoglobulina intravenosa a 2 g/kg⁴², reportando el uso de múltiples dosis de inmunoglobulina en casos refractarios⁴³.

El uso de esteroides es otro de los fármacos utilizados como inmunomoduladores, entre los más frecuentemente utilizados son la dexametasona y la metilprednisolona, de esta última también se han registrado diferentes dosis, en una revisión sistemática hecha por Ouldali et al, en donde se encontró que la asociación de inmunoglobulina y metilprednisolona reduce la falla al tratamiento y a la necesidad de uso de terapias de segunda línea, así como la reducción de los días de estancia en UTIP, hasta el momento el Colegio Americano de Reumatología sugiere dosis de 1-2 mg/kg/día asociado a inmunoglobulina en los pacientes con alteraciones cardiovasculares o choque y dosis de 10-30 mg/kg/dosis^{42,44} en casos de choque refractario.

Otro problema presente en los pacientes con PIMS, son alteraciones en la coagulación con tendencia a la formación de trombos, sin embargo, esto resulta controversial y existen pocos estudios que permitan establecer un único esquema de anticoagulación, Whitworth et al, encontró una mayor probabilidad de trombosis en los pacientes con

mayores de 12 años, antecedentes de neoplasias y la presencia de catéter venoso central⁴⁵. El Colegio Americano de Reumatología recomienda el uso de antiagregantes en pacientes con dilatación coronaria con Z score 2.5-10 hasta cuatro semanas posteriores al diagnóstico y en caso de un Z score >10, disfunción ventricular izquierda o la evidencia de trombosis se debería utilizar anticoagulación con enoxaparina manteniendo un valor de anti Xa entre 0.5-1^{29,46}.

La literatura describe el uso de fármacos biológicos como Anakinra, que es un inhibidor de la interleucina 1 aprobado por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide o el Tocilizumab un inhibidor de la interleucina 6 en casos refractarios, con poca evidencia que apoye su uso , por lo cual esta terapia es controversial hasta el momento^{47,48}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Después del inicio de la pandemia por SARS COV-2 en 2019, se ha observado que en los pacientes pediátricos un aumento de cuadros de choque con algunos con manifestaciones clínicas sistémicas, en 2020 la CDC reconoció esta entidad como el síndrome inflamatoria multisistémico pediátrico (PIMS) al momento actual tenemos criterios estandarizados para el diagnóstico, sin embargo no tenemos datos del pronóstico de los pacientes, la evidencia sobre las medidas terapéuticas es escasa, pocas medidas están consensadas como medidas terapéuticas y existe mucha heterogeneidad en el manejo de estos pacientes.

En nuestro centro hemos tenido una gran experiencia en el manejo de los pacientes con PIMS, sin embargo, en cuanto al comportamiento de los mismo no existen mediciones o parámetros objetivos que nos permitan predecir la evolución y el pronóstico de estos pacientes, por lo que surge esta pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Qué marcadores son de utilidad para predecir el pronóstico de los pacientes con PIMS?

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la utilidad de los marcadores bioquímicos para predecir la severidad del PIMS.

OBJETIVO PARTICULAR:

- Correlacionar los marcadores inflamatorios en pacientes con PIMS con la mortalidad, días de estancias en UTIP, Score de aminos, uso de ventilación mecánica y escalas de falla orgánica múltiple.
- Identificar principales alteraciones ecocardiográficas en pacientes con PIMS.
- Establecer los puntos de corte para los marcadores inflamatorios en el PIMS.

JUSTIFICACIÓN:

En medio de la pandemia por SARS-COV 2 aparece el PIMS, aunque los trabajos de investigación sobre este síndrome siguen en aumento, aún no se cuenta con evidencia fuerte sobre el tratamiento a seguir en estos pacientes, en particular es difícil diferenciar si los pacientes con PIMS van a evolucionar como un cuadro leve o a uno más severo, aún no tenemos claro los predictores de riesgo para un cuadro severo, en cuanto a los marcadores de inflamación los puntos de corte varían en relación a los diferentes centros. Este síndrome está aún en estudio y nos ha permitido comprender mejor los síndromes hiperinflamatorios, por lo que consideramos que ha aportado muchos conocimientos importantes sobre otras patologías como la sepsis, síndrome de activación de macrófagos o HLH.

En este estudio se intenta determinar cuáles serían los marcadores inflamatorios que nos permitirían predecir diferencias de forma objetiva entre los cuadros leves de otros más severos, identificarlos y establecer medidas tempranas de tratamiento, reduciendo las complicaciones en los pacientes y por lo tanto días de estancia y costos de atención.

Aún tenemos mucho que aprender sobre el PIMS, en este estudio intentamos contribuir a las series de caso y a los estudios sobre este síndrome para esclarecer y determinar datos que nos permitan mejorar la atención de los pacientes y así disminuir la morbilidad y mortalidad de los mismos.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

Cohorte ambilectiva.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Todos los pacientes de 1 mes a 18 años de ambos sexos, ingresados en el Hospital Infantil Privado Star Medica que sean diagnosticados con PIMS con los criterios de OMS/CDC.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes que no cuenten con los datos suficientes en el expediente para hacer el diagnóstico de PIMS.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO:

Diseño: Se realizó una revisión de expedientes los cuales se obtuvieron del área de archivo clínico, se recabaron los datos más importantes para obtener las variables de investigación necesarias para el estudio.

Universo de estudio: Todos los pacientes ingresados en hospitalización y área de terapia intensiva pediátrica del Hospital Infantil Privado Star Médica con el diagnóstico de PIMS durante el periodo de julio 2020 a julio del 2021.

Tamaño de muestra: Por ser un número limitado de individuos se realizó un muestreo no probabilístico incluyendo a todos los casos que cumplieron los criterios de OMS y CDC para el diagnóstico PIMS.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Tabla 1. Variables Independientes.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORÍA	TIPO DE VARIABLE
Días de estancia en UTIP	Tiempo de hospitalización en terapia intensiva pediátrica desde la fecha de ingreso hasta el momento del egreso	Tiempo de hospitalización en terapia intensiva pediátrica desde la fecha de ingreso hasta el momento del egreso	Cuantitativa	Discreta
Días ventilación mecánica	Tiempo de duración de ventilación mecánica invasiva desde la fecha de inicio hasta el cambio a un modo de ventilación no invasiva.	Tiempo de duración de ventilación mecánica invasiva desde la fecha de inicio hasta el cambio a un modo de ventilación no invasiva.	Cuantitativa	Discreta
Terapia de sustitución renal	Terapia que sustituye la función renal, utilizando la máquina Prismaflex.	Lesión renal que amerite el uso de terapia de sustitución renal.	Cualitativa	Nominal
Score inotrópico/vasopresor	Formula en la cual se le da un valor numérico a la dosis de aminas vaso activas e inotrópicos	Score de aminas máximo durante la estancia en terapia intensiva	Cuantitativa	Discreta
Escala PELOD	Formula que utiliza variables bioquímicas y clínicas que se utilizan para predecir la falla orgánica múltiple en pacientes pediátricos.	Formula que utiliza variables bioquímicas y clínicas que se utilizan para predecir la falla orgánica múltiple en pacientes pediátricos	Cuantitativa	Discreta
Mortalidad	Defunción del paciente en los primeros 30 días del ingreso a la terapia intensiva	Defunción del paciente en los primeros 30 días del ingreso a terapia intensiva	Cualitativa	Nominal
Ingreso a UTIP	Paciente que cumple criterios para ingreso a la terapia intensiva	Fecha en la que se indica el ingreso a la terapia intensiva pediátrica	Cualitativa	Nominal

Tabla 2. Variables Dependientes.

VARIABLE	DEFUNCIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CATEGORÍA	TIPO DE VARIABLE
Ferritina	Proteína de almacenamiento de Hierro. Que se eleva en presencia de inflamación.	Niveles de ferritina en sangre, medidos en laboratorio central.	Cuantitativa.	Continua.
Dímero D	Producto de degradación de la fibrina, indican activación de la coagulación y del sistema de complemento.	Niveles de Dímero D en sangre, medidos en laboratorio central.	Cuantitativa.	Continua.
Leucocitos	Células nucleadas de la sangre.	Niveles de Leucocitos en sangre, medidos en laboratorio central.	Cuantitativa.	Continua.
Fibrinógeno	Glucoproteína que tiene como función principal darle estructura a la fibrina y participa en la agregación plaquetaria.	Niveles de Fibrinógeno en sangre, medidos en laboratorio central.	Cuantitativa.	Continua.
Plaquetas	Fragmentos sin núcleo de citoplasma, de los megacariocitos	Niveles de plaquetas en sangre, medidos en laboratorio central.	Cuantitativa.	Continua.
Proteína C reactiva (PCR)	Proteína sintetizada por los hepatocitos y células del endotelio vascular y su expresión está regulada por citocinas en un proceso inflamatorio.	Niveles de PCR en sangre, medidos en laboratorio central.	Cuantitativa.	Continua.
Procalcitonina (PCT)	Molécula de 116 aminoácidos producida en las células C de la tiroides que se eleva en la sangre en procesos infecciosos.	Niveles de PCT en sangre, medidos en laboratorio central.	Cuantitativa.	Continua.
Hemoglobina (Hb)	Proteína contenida en el eritrocito que participa en el transporte de O ² .	Niveles de Hb en sangre, medidos en laboratorio central.	Cuantitativa.	Continua.
Lactato	Se forma a partir del piruvato durante la glucolisis mediante la acción de la lactato deshidrogenasa.	Niveles de Lactato en sangre, medidos en laboratorio central.	Cuantitativa.	Continua.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó un análisis descriptivo con las variables demográficas de los pacientes, el análisis de datos se realizó con el programa PRISMA y SPSS, se realizó un análisis de correlación entre los diferentes marcadores bioquímicos de inflamación con los días de estancia hospitalaria, días de estancia en UTIP, uso de ventilación mecánica, score de aminas, escala PELOD, alteraciones cardiacas medidas en el ecocardiograma.

Las variables que tuvieron una correlación más fuerte fueron con los valores séricos de plaquetas y el dímero D, por lo que se hizo un análisis para comparar medias mediante pruebas no paramétricas (debido a que la muestra no sigue una distribución normal) con los valores de marcadores de inflamación tomados el día del ingreso y posteriormente con una segunda medición realizada entre las 72 horas del diagnóstico, 4 pacientes no contaron con el resultado de la segunda medición. Por lo que para el análisis probabilístico se completaron los datos con la mediana de todas las muestras, con el objetivo de reducir sesgos al tener una muestra pequeña de pacientes.

RESULTADOS:

Se hizo la recolección de datos en el periodo de julio del 2020 a julio del 2021, se recolectaron 26 pacientes, se excluyeron 5 paciente por no contar con datos suficientes en el expediente para completar las variables necesarias del estudio. Obteniendo una muestra de 21 pacientes de los cuales 8 fueron masculinos y 13 femeninos, el promedio de edad fue de 6.7 años, en los rangos de edad los pacientes entre 2 y 5 años fueron la población más afectada en un 52.4%, la mayoría de los pacientes estudiados era previamente sano n 14 (66.6%), la comorbilidad más frecuente fue una enfermedad hematooncológica en un 14%.

En cuanto a la presentación clínica es relevante considerar que todos los pacientes del estudio cursaron con fiebre durante su evolución, otras manifestaciones clínicas frecuentes fueron: gastrointestinales en un 38% y estado de choque 33.3% y por último los síntomas respiratorios en un 23.8%.

En relación a los criterios diagnóstico, en esta serie de casos además de las manifestaciones clínicas ya mencionadas se documentó la exposición al agente causal en la totalidad de los pacientes, siendo la prueba más frecuente la serología en el 80.9%, PCR en 14.2% y la prueba de antígeno en 1 paciente que corresponde al 4.7%.

Del total de la muestra el 71.4% amerito ingreso a la UTIP, con un promedio de estancia de 4.9 días y de 9.7 días de estancia hospitalaria. De los pacientes que ingresaron a la UTIP solo 5 ameritaron ventilación mecánica, 8 pacientes ameritaron algún tipo de soporte con vasoactivos, 2 pacientes ameritaron terapia de sustitución renal lenta continua y 1 paciente amerito soporte de membrana de oxigenación extracorpórea.

En cuanto a la valoración por ecocardiograma se documentó que 9 (42.8%) de los pacientes tuvieron alguna alteración cardiaca, el hallazgo más frecuente fue algún grado de insuficiencia valvular en 7 pacientes y 3 la presencia de derrame pericárdico sin taponamiento cardiaco.

Tabla 3. Variables descriptivas.

	n =21 (%)
GENERO	
Masculino	8 (38)
Femenino	13 (61.9)
EDAD (MESES)	85.6 (14-170)
GRUPOS ETAREOS	
Preescolar	11(52)
Escolar	2(9.5)
Adolescente	8 (38.1)
COMORBILIDAD	
Hematoncológica	3 (14.2)
Respiratoria	2 (9.5)
Quirúrgicos	1 (4.7)
Metabólico	1 (4.7)
Previamente sano	14 (66.6)
PRUEBA DIAGNOSTICA	
PCR	3 (14.2)
Antígeno	1(4.7)
Serología	17 (80.9)
SINTOMAS	
Fiebre	21 (100)
Gastrointestinales	8 (38)
Choque	7 (33.3)
Respiratorios	5 (23.8)
Hipotensión sin choque	1 (4.7)
DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	9.7
AREA DE ESTANCIA	
UTIP	15 (71.4)
Hospitalización.	6 (28.5)
DIAS ESTANCIA EN UTIP	4.9
PELOD	5.4
VENTILACION MECANICA	5 (23.8)
VASOACTIVOS	
Vasopresor	3 (14.2)
Vasopresor/inotrópico	5 (23.8)
Score de aminas	8
TERAPIA DE SUSTITUCION RENAL	2 (9.5)
ECMO	1 (4.7)
ALTERACIONES CARDIACAS	9 (42.8)
Dilatación coronaria	2 (9.5)
Derrame pericárdico	3 (14.2)
Insuficiencia valvular	7 (33.3)
FEVI <60%	5 (23.8)
SEVERIDAD DEL CUADRO	
Leve	10 (47.6)
Moderado	7 (33.3)
Severo	4 (19)

Para hacer el análisis estadístico se decidió agrupar a los pacientes en 3 grupos de acuerdo a la severidad del cuadro y tomando en cuenta sus características. Severo a los pacientes que presentaron al menos una de las siguientes: score de aminos mayor de 20, uso de ventilación mecánica y la presencia de anomalías cardiacas documentadas mediante ecocardiograma; este grupo represento 19% (n=4), en el grupo de moderado se incluyó a los pacientes con score de aminos menores a 20 y anomalías cardiacas sin repercusión hemodinámica representando a 33.3%(n=7) de los pacientes y en el grupo de leve únicamente se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de PIMS sin la presencia de las demás variables incluidas en los otros grupos, aquí se incluyeron 47.6% (n=10) de la muestra, posteriormente se realizó una correlación entre los grupos de severidad y las variables bioquímicas (Tabla 4).

El tratamiento más utilizado fue la inmunoglobulina humana intravenosa (IVIG) en el 100% del caso, sin embargo, la asociación de IVIG, esteroide del cual el único que se utilizo fue la metilprednisolona y enoxaparina se presentó en el 81% del caso sin relación con el estado de severidad, únicamente todos los pacientes con un cuadro severo se le administraron los 3 medicamentos.

Tabla 4. Variables bioquímicas con severidad del PIMS.

VARIABLE	GRUPOS DE SEVERIDAD			Valor p
	Leve	Moderado	Severo	
valores mínimos-máximos				
Hemoglobina (g/dl)	12.4 (9.9-16.3)	11.1 (9.4-12.8)	11.9 (10.4-13)	0.25
Hemoglobina (g/dl)*	12 (10.7-12.7)	11.7 (9.9-13.2)	10.8 (9.4-11.9)	0.17
Hematocrito (%)	36.9 (29.5-48)	33.8 (27.7-39)	35.7 (31.4-40)	0.43
Hematocrito (%)*	33.5 (11.9-37.9)	33.5 (29.7-39)	32.6 (29.3-35)	0.80
Leucocitos (10 ³ /uL)	10.3 (3.3-18.6)	11.4 (4.4-12.7)	11.9 (3.3-20.7)	0.85
Leucocitos (10 ³ /uL)*	10.3 (4.5-16)	12.5 (3.7-20)	6.9 (4.6-8.3)	0.09
Neutrófilos (10xuL)	6.5 (1.7-12)	7.5 (2.5-14.9)	7.8 (1.16-15.1)	0.83
Neutrófilos (10xuL)*	5.8 (1.6-10.4)	8.5 (2.2-15.8)	4.5 (2.9-7.3)	0.14
Linfocitos (10xuL)	2.7 (0.44-8.2)	2.7 (0.3-7.3)	2 (0.6-6.1)	0.88
Linfocitos (10xuL)*	3.5 (1.4-10.8)	2.7 (1-5.4)	3.4 (1.2-5)	0.73
Plaquetas (10/uL)	279 (113-458)	154 (54-338)	115 (55-202)	0.01
Plaquetas (10/uL)*	421 (115-949)	329 (170-734)	461 (170-734)	0.49
Dímero D (ng/ml)	4558.8 (270-27,600)	3428 (1090-6310)	12540 (3600-31470)	0.18
Dímero D (ng/ml)*	944 (380-2650)	1834.2 (340-3590)	4175 (1470-11020)	0.05
Ferritina (ng/ml)	320.8 (56-804)	692 (80-2040)	1126.9 (364-3271)	0.18
Ferritina (ng/ml)*	368.4 (42-1760)	415.8 (51.8-1299)	693.2 (205-1749)	0.57
Calcio sérico (mg/dl)	9.1 (8-10)	8.8 (8-9.9)	8.3 (7.6-9)	0.23
Calcio sérico (mg/dl)*	9 (8.4-9.9)	8.8 (7.6-10.1)	9.7 (9-10.2)	0.15
Creatinina (mg/dl)	0.4 (0.2-0.8)	0.4 (0.2-0.8)	1.2 (0.36-3.2)	0.05
Creatinina (mg/dl)*	0.3 (0.0-0.7)	0.3 (0.2-0.8)	0.2 (0.2-0.3)	0.66
PCR mg/dL	39.3 (0-320)	17.3 (0-39)	40.9 (19-90)	0.79
PCR mg/dL*	3.1 (0.3-13.8)	1.8 (0.3-6.8)	0.5 (0.3-0.7)	0.43
PCT ng/mL	8.2 (0.01-40)	5.7 (0.13-23)	15.9 (6.3-26.7)	0.37
PCT ng/ml*	0.4 (0.07-2.2)	0.16 (0.07-0.6)	0.12 (0.06-0.2)	0.49

*: Muestra seguimiento obtenida en las primeras 72 horas del diagnóstico.

Se analizaron los grupos de severidad y las variables bioquímicas de los pacientes encontrando que las correlaciones de mayor fuerza fueron la relación entre la estancia en UTIP y las variables como los niveles de PCT ($p= 0.010$), Dímero D, ($y p= 0.013$), plaquetas ($p= 0.049$), ferritina ($p = 0.017$) y Lactato ($p= 0.005$) (Gráfica 1). En cuanto a la severidad únicamente encontramos correlación entre la de severidad del cuadro y los niveles de plaquetas ($p=0.002$.) y el Dímero D ($p=0.045$). (Gráfica 2 y 3).

Encontramos que el score de aminos tuvo una correlación con los niveles iniciales de lactato ($p=0.004$), PCR ($p= 0.025$), niveles de Dímero D ($p=0.03$) y plaquetas ($p=0.047$), la Gráfica 4 representa el uso de vasoactivos con los grados de severidad. El conteo plaquetario y el Dímero D fueron las variables que presentaron una correlación más fuerte con la severidad del cuadro, sin embargo, no encontramos una correlación entre estas variables y el uso de ventilación mecánica o anomalías cardíacas. Sin embargo, si se observa una tendencia a que el conteo de plaquetas al ingreso sea menor en pacientes con ventilación mecánica que los que no, sin presentar significancia estadística ($p=0.2$) (Gráfica 5).

DISCUSIÓN:

La pandemia de COVID-19, ha representado un cambio radical en nuestras costumbres, al momento de realización de esta tesis en México se han reportado 293,291 defunciones por COVID-19 ⁴⁹ lo que al inicio de la pandemia se pensaba que no tendría tanta repercusión en edad pediátrica debido a que se veían afectados en menor medida que los adultos, cambió radicalmente con la identificación del PIMS, el cuadro ha sido un reto diagnóstico y terapéutico, aun con información creciente y con bajo nivel de evidencia, aun con consensos y pocos ensayos clínicos, este estudio tiene relevancia por la escasa información a nivel nacional sobre este síndrome, la diversidad de criterios en el manejo y la falta de un protocolo bien establecido y difundido para este síndrome, así como establecer la utilidad de los marcadores inflamatorios en el seguimiento y pronóstico de estos pacientes.

En nuestro estudio ha mostrado que los pacientes con diagnóstico de PIMS, en la mayoría de los casos presentan un cuadro leve, sin criterios de ingreso a UTIP en estos pacientes los síntomas principales son la fiebre y los síntomas gastrointestinales como esto concuerda con los reportes a nivel mundial. En el caso de los pacientes con un cuadro moderado o severo se agrega la presencia de alteraciones cardiovasculares, la insuficiencia valvular fue la afectación más frecuente, seguida de la disfunción ventricular izquierda, En la revisión sistemática hecha Alsaied et al. la disfunción del ventrículo izquierdo fue la anomalía más frecuente y en segundo lugar la dilatación coronaria ^{50,51}, en nuestro estudio todos los pacientes recuperaron la función ventricular, el grupo de Belhadjer et al, reportan una recuperación de la función ventricular izquierda del 71% a 7 días con una media de 2 días, en cuanto el uso de soporte vasoactivo 3 pacientes ameritaron vasopresor y 5 soporte inotrópico y vasopresor, con un score de aminas promedio de 8 puntos, en relación al tipo de choque Aronoff et al. reporta un predominio de choque hipodinámico secundario a la disfunción ventricular por lo que el soporte vasoactivo principal fue el inotrópico en un 57.6% de sus pacientes ⁵², 1 paciente amerito el uso de terapia de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) secundario a choque cardiogénico refractario, utilizando ECMO veno-arterial (ECMO-VA),

el promedio de recurrencia de esta terapia a nivel mundial se reporta en el 5% de los casos lo que se correlaciona con la casuística de nuestro centro, no se tuvieron complicaciones asociadas a la anticoagulación del sistema^{53,54}.

Nuestro estudio mostro como que las variables la disminución en el conteo plaquetario y el aumento del dímero D tuvieron una mejor correlación con la gravedad del cuadro, el ingreso a terapia intensiva y uso de ventilación mecánica en la literatura se refiere que a los pacientes con PIMS presentan valores séricos de plaquetas menores que en los grupos de control y valores de Dímero D mayores que sus controles⁵⁵, en el estudio de Abrams et al. los valores de plaquetas, linfocitos, dímero D, troponinas y pro BNP se asociaron a la presencia de choque en comparación con otros marcadores séricos en nuestro centro no se cuenta con la medición de interleucina 6, que también mostro relevancia como predictor del estado de choque, la ferritina tampoco mostró utilidad para predecir que pacientes van a tener un cuadro más severo³⁶.

Tampoco se vio diferencia en los valores de laboratorio tomados en las primeras 72 horas del diagnóstico, por lo que no se ha observado una utilidad en tomar muestra de laboratorio de forma rutinaria en los pacientes con PIMS, si se observó diferencia en los valores para escala de falla orgánica que en nuestro estudio se utilizó el PELOD, por lo que esta herramienta puede servir de apoyo para la valoración de los pacientes al ingreso a áreas críticas.

En relación al tratamiento en nuestro centro se trataron a todos los pacientes con inmunoglobulina humana intravenosa (IVIG), lo cual está recomendado como la piedra angular del tratamiento, sin embargo en estudios recientes encontramos que la asociación con esteroide debe ir en relación a la lesión cardiaca, lo cual no se corrobora en todos los casos, la asociación más frecuente fue el uso de IVIG, esteroide que en nuestro centro el de elección fue la metilprednisolona y el uso de enoxaparina, los pacientes recibieron una dosis de esteroide promedio de 2 mg/kg/día, sin embargo en los casos de choque se administraron bolos de 10-30 mg/kg, en un rango de 3 a 5 días, en el estudio de McArdle et al. se hizo una cohorte multicéntrica y un análisis en del uso de 3 líneas de tratamiento, IVIG sola, IVIG + esteroide y esteroide solo, en este estudio el grupo de pacientes tratados únicamente con IVIG mostraron una

mejoría en los tiempos de ventilación mecánica, uso de vasoactivos, sin embargo la asociación con esteroide mostro superioridad en disminuir los datos de severidad del cuadro⁵⁶, esto apoya a los estudios actuales que refieren que debemos reservar el uso del esteroide únicamente para los cuadro severos con choque y disfunción cardiaca y no utilizarlo de forma rutinaria.

En relación a la anticoagulación, es una línea de investigación que aun va creciendo en este último año, algunas de las recomendaciones son extrapoladas de pacientes con COVID-19 sin embargo las publicaciones recientes ya tienen un mayor enfoque hacia los pacientes con PIMS, en este tema las primeras recomendaciones eran del uso de heparina fraccionada o de bajo peso molecular a dosis de profilaxis si los pacientes tenían riesgo de trombosis, en publicaciones recientes la recomendaciones son iniciar anti agregación en todos los pacientes al momento del diagnóstico, excepto cuando presentan trombocitopenia, hipofibrinogenemia o datos de sangrado y en los pacientes con riesgo de trombosis se debe agregar anticoagulación, las dosis varían dependiente de si el riesgo es bajo o alto y de monitorizarse con valores de anti Xa^{57,58}.

En nuestro centro ningún paciente recibió algún tipo de anticuerpo monoclonal, lo cual aún se encuentra como manejo de tercera línea en casos de que el paciente no presente mejoría clínica con la asociación de esteroide e inmunoglobulina, todos nuestros pacientes tuvieron adecuada respuesta al tratamiento.

No se reportó ninguna defunción por PIMS o complicaciones en pacientes con diagnóstico de PIMS en nuestro centro a diferencia del grupo de Colombia que reporta una mortalidad del 9% y en las series de Estado Unidos y Europa del 1.7 y 1.4% respectivamente^{59,60}.

A pesar de que los pacientes con PIMS en su mayoría presentaran sintomatología leve, pueden progresar a cuadros más severos de forma rápida e impredecible, y podemos tener una gran variabilidad en las tasas de mortalidad que pueden ser tan bajas como en los países desarrollado o aumentar dramáticamente, esto es en relación a los recursos disponibles en los diferentes centros de atención.

CONCLUSIÓN:

- El PIMS sigue siendo una patología que aún se encuentran en investigación.
- En nuestro estudio tenemos como marcadores principales de severidad los niveles séricos de plaquetas y dímero D al ingreso del paciente.
- Cada centro debe contar con un protocolo de manejo institucional con base a la evidencia disponible al momento.
- No se recomienda realizar toma de muestras de laboratorio de forma rutinaria: Es necesario unificar un protocolo de seguimiento de acuerdo al contexto clínico, que permita realizar aseveraciones más precisas.
- Hasta el momento la evolución clínica debe de ser el parámetro principal para la toma de decisiones sobre el tratamiento de los pacientes con PIMS.
- Por el momento no recomendamos tomar un solo marcador para valorar el pronóstico de los pacientes y se debe tomar en cuenta el contexto clínico
- En esta serie de pacientes no se presentaron defunciones.
- Limitantes del estudio son el tamaño muestra y variabilidad de resultados e laboratorio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

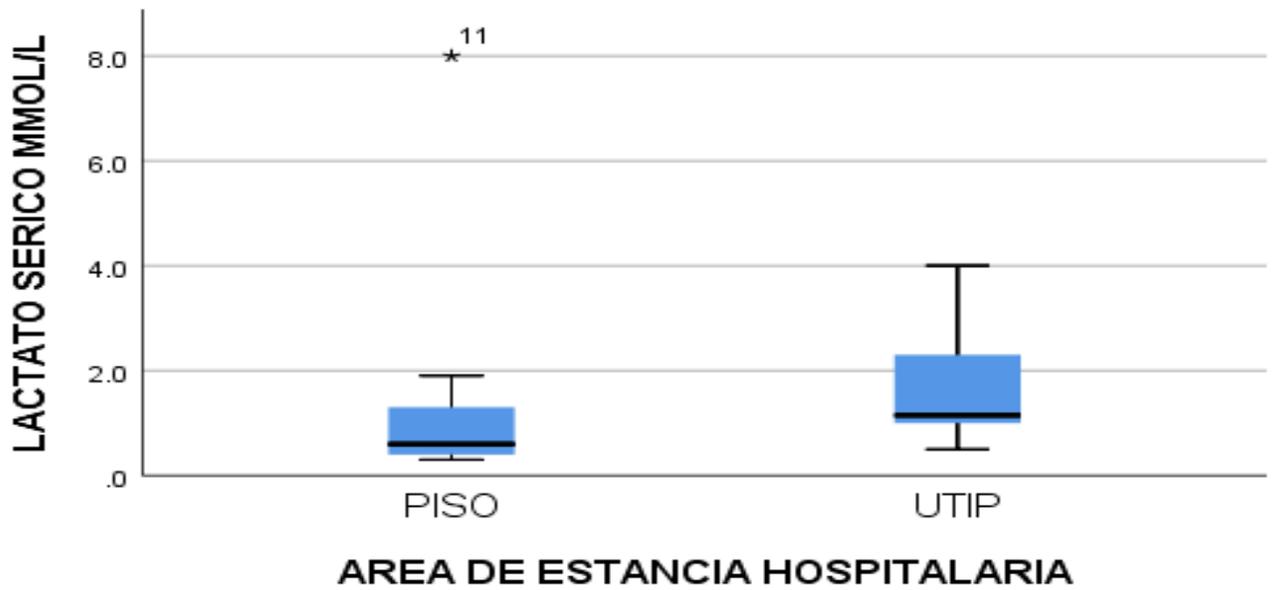
Este estudio está apegado a la declaración de Helsinki, promoviendo y asegurando el respeto a todos los seres humanos, protegiendo su salud y derechos individuales. La ley general de salud establece que deben utilizarse los datos con confidencialidad y con fine son lucrativos. Para esta investigación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

Las tomas de muestras de sangre se consideran procedimientos de bajo riesgo de acuerdo a la ley general de salud y se realizaron como parte del manejo medico durante la hospitalización de los pacientes y se solicitó el consentimiento de los padres y/o tutores al ingreso de los pacientes.

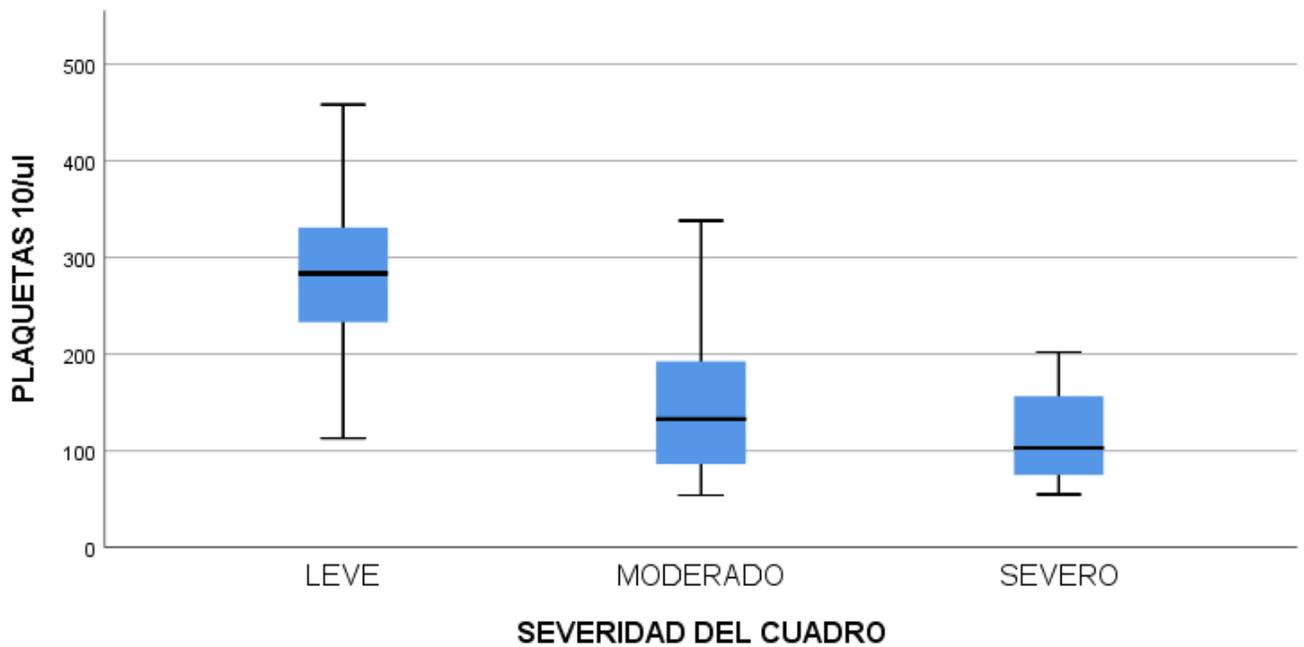
ANEXOS:

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del PIMS.

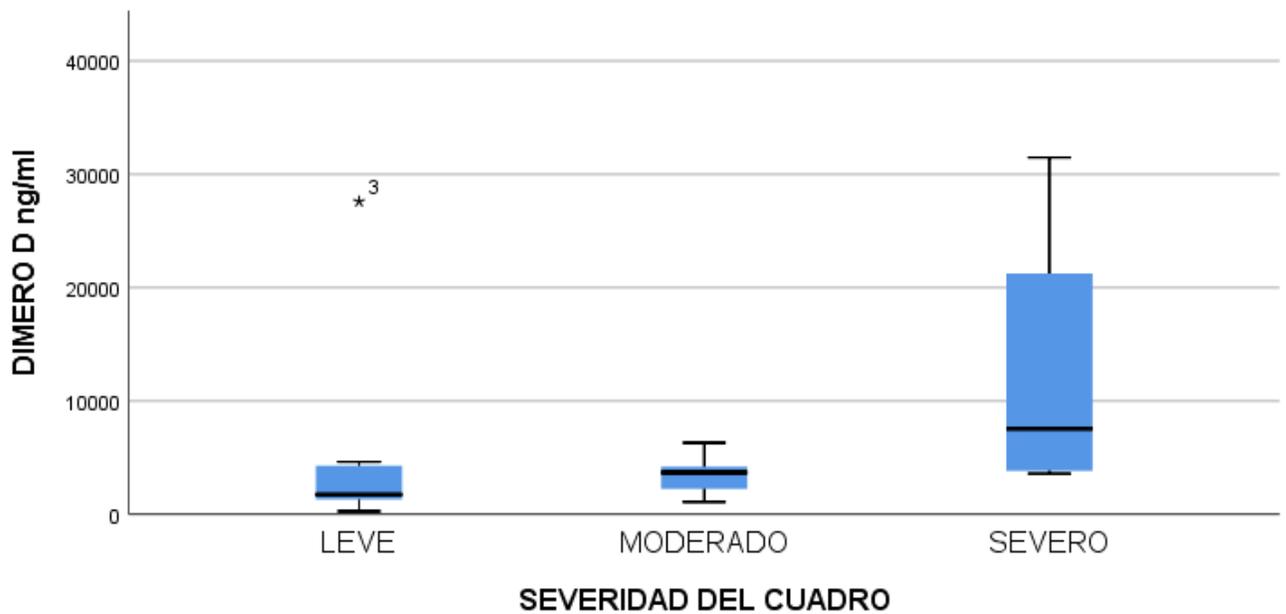
CDC	OMS	ROYAL COLLEGE
<p>1. Individuo menor de 21 años con fiebre, evidencia de inflamación por laboratorios, evidencia clínica de enfermedad severa que amerite hospitalización, con involucro multisistémico (>2).</p> <p>2. No contar con otra causa diagnóstica</p> <p>3. Infección por sarscov-2 activa o reciente, demostrada por PCR, antígeno o estar expuesto a covid-19 en las últimas 4 semanas.</p>	<p>Niños y adolescentes entre 0-19 años con fiebre más de 3 días con otro de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. exantema o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, mano y pie) 2. Hipotensión o choque 3. Datos de disfunción miocárdica, peritonitis, valvulitis o anomalías coronarias (incluye encontradas en el ecocardiograma y elevación de troponinas/por-BNP) 4. Evidencia de coagulopatía (TP, TTP, Dímero D,) 5. Problemas gastrointestinales (diarrea, vomito, dolor abdominal) <p>Elevación de marcadores de inflamación PCT, proteína C reactiva y pro calcitonina.</p> <p>No tener evidencia de causa infecciosa.</p> <p>Evidencia de COVID-19 (PCR, PCT, Serología) o contacto cercado.</p>	<p>1. Niño que se presenta con fiebre, inflamación (neutrofilia PCR elevada y linfopenia) y evidencia de disfunción orgánica o multiorgánica (choque, cardíaca, respiratoria, renal, gastrointestinal, o neurológica) y síntomas adicionales compatibles con enfermedad de Kawasaki.</p> <p>2. Excluir cualquier otra causa infecciosa.</p> <p>3. La PCR para sarscov-2 puede ser positiva o negativa.</p>



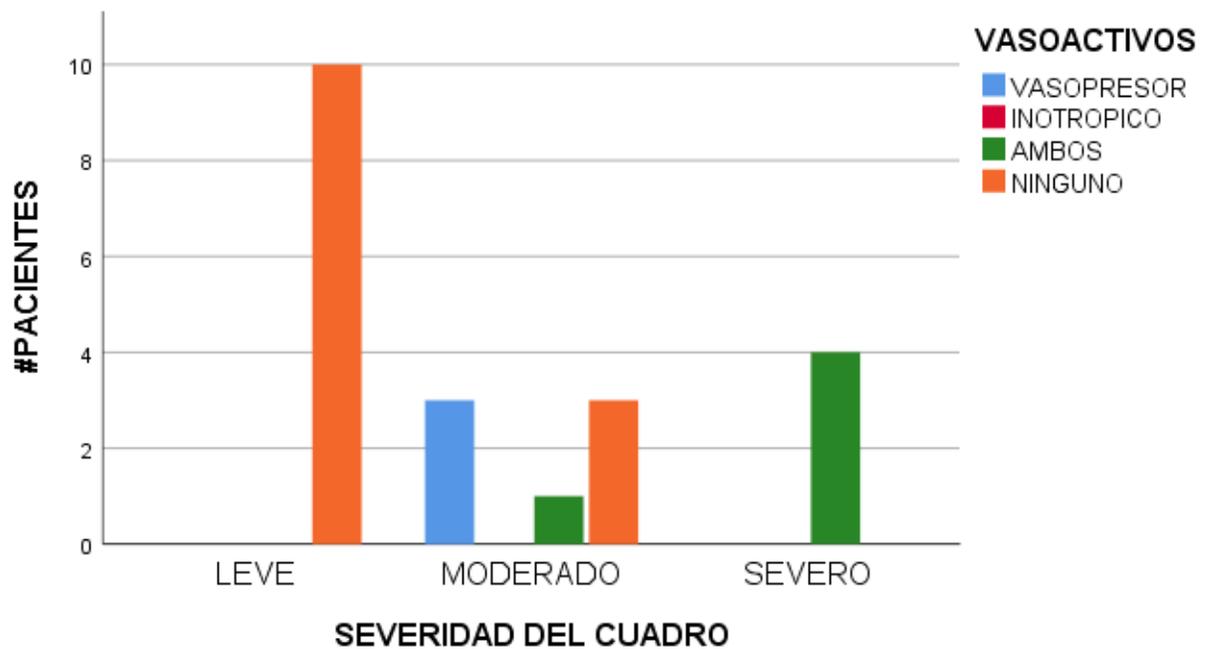
Gráfica 1. Niveles séricos de lactato con el área de hospitalización.



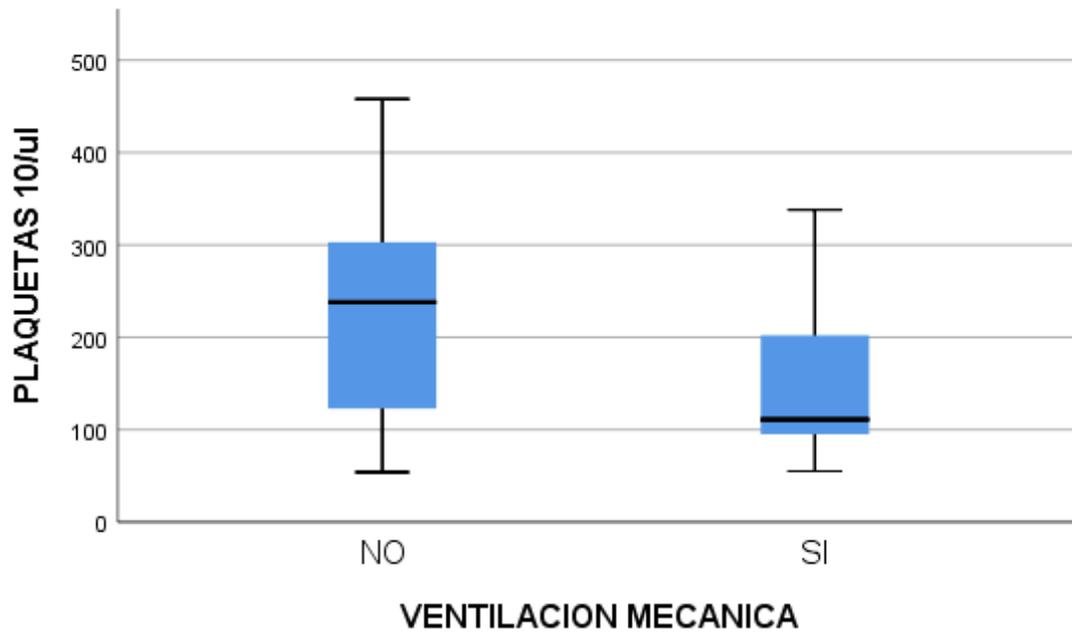
Gráfica 2. Niveles séricos de plaquetas y grados de severidad del cuadro.



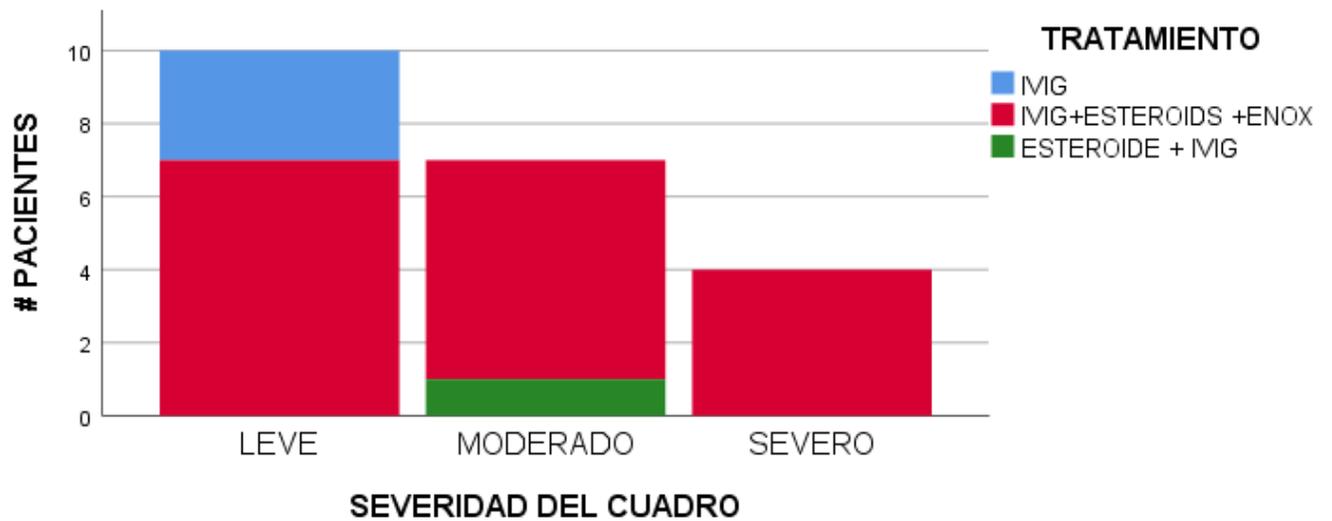
Gráfica 3. Niveles séricos de Dímero D y grados de severidad del cuadro.



Gráfica 4. Relación de vasoactivos con los grupos de severidad.



Gráfica 5. Niveles séricos de plaquetas con el uso de ventilación mecánica.



Gráfica 6. Tratamiento utilizado en relación a los grados de severidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ferrer R. Pandemia por COVID-19: el mayor reto de la historia del intensivismo. *Med Intensiva*. 2020;44(6):323-324. doi:10.1016/j.medin.2020.04.002
2. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771-1778. doi:10.1016/S0140-6736(20)31103-X
3. CDC Health Alert Network. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cent Dis Control Prev*. Published online 2020. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
4. Levin M. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome — A New Challenge in the Pandemic. *N Engl J Med*. 2020;383(4):393-395. doi:10.1056/nejme2023158
5. Belay ED, Abrams J, Oster ME, et al. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children with Multisystem Inflammatory Syndrome during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr*. 2021;30333:1-9. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.0630
6. Díaz FJ, Toro AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med y Lab*. 2020;24(3):183-205. doi:10.36384/01232576.268
7. Maguiña C, Gastelo R, Tequen A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Rev Medica Hered*. 2020;31(2):125-131. doi:10.20453/rmh.v31i2.3776
8. Medina C, Chavira J, Aburto T, Nieto C Contreras A, Segura L, Jáuregui A BS. Revisión rápida: evidencia de transmisión por Covid-19 e infecciones respiratorias agudas similares en espacios públicos abiertos. *Salud Publica Mex*. 2021;63:232-241.
9. Djomkam ALZ, Olwal CO, Sala TB, Paemka L. Commentary: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Front Oncol*. 2020;10:271-280. doi:10.3389/fonc.2020.01448
10. Vargas AK, Schreiber V, Ochoa E, López A. SARS-CoV-2: A bibliographic review of the most relevant topics and evolution of medical knowledge about the disease. *Neumol y Cir Torax (Mexico)*. 2020;79(3):185-196. doi:10.35366/96655
11. Sethuraman N, Jeremiah S, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(22):2249-2251. doi:10.1001/jama.2020.8259
12. Soldevila L, Valerio L, Díez R. Uso adecuado de exploraciones complementarias Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. *Form médica Contin en atención primaria*. 2021;28(3):167-173. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2021.01.005>
13. Peter WSL, Jonathan R, Emberson PD, Marion M, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/nejmoa2021436
14. Montañó VE, Miranda M. Update on clinical management of COVID-19 in pediatric patients: After a year of pandemic. *Rev Mex Pediatr*. 2021;88(1):31-45. doi:10.35366/99417
15. Ruscitti P, Berardicurti O, Di Benedetto P, et al. Severe COVID-19, Another Piece in the Puzzle of the Hyperferritinemic Syndrome. An Immunomodulatory Perspective to Alleviate the Storm. *Front Immunol*. 2020;11(May):1-6. doi:10.3389/fimmu.2020.01130
16. Dahan S, Segal G, Katz I, Hellou T. Ferritin as a marker of severity in covid-19 patients: A fatal correlation. *IMAJ*. 2020;21(1):1-9.

17. Zhu J, Pang J, Ji P, et al. Elevated interleukin-6 is associated with severity of COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(1):35-37. doi:10.1002/jmv.26085
18. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(Kishimoto 1989).
19. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1-9. doi:10.1002/rmv.2141
20. Rowley A. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(8):453-454. doi:10.1038/s41577-020-0367-5
21. Consiglio C, Cotugno N, Sardh F, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *medRxiv.* 2020;(January). doi:10.1101/2020.07.08.20148353
22. Gruber C, Patel R, Trachtman R, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell.* 2020;183(4):982-995.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.09.034
23. Feldstein L, Rose E, Horwitz S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334-346. doi:10.1056/nejmoa2021680
24. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. 2020;(xxxx).
25. Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. EClinicalMedicine Multisystem inflammatory syndrome in children : A systematic review. 2020;26.
26. Sethuraman U, Kannikeswaran N, Ang J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with novel coronavirus SARS-CoV-2: Presentations to a pediatric emergency department in Michigan. *Am J Emerg Med.* 2021;39:164-167. doi:10.1016/j.ajem.2020.10.035
27. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, 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):669-677. doi:10.1016/S2352-4642(20)30215-7.
28. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A systematic review of multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(11):E340-E346. doi:10.1097/INF.0000000000002888
29. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr.* 2020;10(224):24-29.
30. Carcillo JA, Sward K, Halstead ES, et al. A Systemic Inflammation Mortality Risk Assessment Contingency Table for Severe Sepsis*. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(2):143-150. doi:10.1097/PCC.0000000000001029
31. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Med Intensiva.* 2021;45(1):42-55. doi:10.1016/j.medin.2020.06.006
32. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1). doi:10.1186/s13613-020-00690-8

33. Daisuke M, Hunter L, Kauffman, Yan Wang, Renzo Calderon-Anyosa, Sumekala Nadaraj, Matthew D. Elias, Travus J. White, Deborah L. Torowicz, Putri Yubbu, Therese M. Giglia, Alexa N. Hogarty, Joseph W. Rossano, Michael D. Quartermain and AB. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(17):47-61. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107584>
34. Caro G de L, de Azagra AM, García-Salido A, Cabrero-Hernández M, Tamariz A, Nieto-Moro M. Shock and Myocardial Injury in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With SARS-CoV-2 Infection: What We Know. Case Series and Review of the Literature. *J Intensive Care Med*. 2021;36(4):392-403. doi:10.1177/0885066620969350
35. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, et al. Cardiac MRI in children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Radiology*. 2020;297(3):E283-E288. doi:10.1148/radiol.2020202288
36. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, 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 Heal*. 2021;4642(21):10-12. doi:10.1016/s2352-4642(21)00050-x
37. Wee Y. Distinguishing between typical Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020;144(110263):0306-9877. doi:10.1016/j.mehy.2020.110263
38. Corwin DJ, Sartori LF, Chiotos K, et al. Distinguishing multisystem inflammatory syndrome in children from Kawasaki disease and benign inflammatory illnesses in the SARS-CoV-2 pandemic. *Pediatr Emerg Care*. 2020;36(11):554-558. doi:10.1097/PEC.0000000000002248
39. Esteve A, Anton J, Pino RM, et al. Similarities and differences between the immunopathogenesis of COVID-19-related pediatric multisystem inflammatory syndrome and Kawasaki disease. *J Clin Invest*. 2021;131(6). doi:10.1172/JCI144554
40. Pouletty M, Borocco C, Ouldali 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. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217960
41. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatr Crit Care Med*. 2021;22(3):E178-E191. doi:10.1097/PCC.0000000000002598
42. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, 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 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(4):e13-e29. doi:10.1002/art.41616
43. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. Published online 2021. doi:10.1007/s00431-021-03993-5

44. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone with Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;325(9):855-864. doi:10.1001/jama.2021.0694
45. Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood.* 2021;138(2):190-198. doi:10.1182/blood.2020010218
46. Bansal N, Azeka E, Neunert C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Anti-thrombosis Guideline of Care for Children by Action. *Pediatr Cardiol.* 2021;1(9):1-5. doi:10.1007/s00246-021-02651-9
47. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19-21.
48. Colaneri M, Bogliolo L, Valsecchi P, et al. Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients : Preliminary Results from SMATteo COvid19 REgistry (SMACORE). Published online 2020.
49. Conacyt. datos.covid-19.conacyt.mx/.
50. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation.* Published online 2021:78-88. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836
51. Kobayashi R, Dionne A, Ferraro A, et al. Detailed Assessment of Left Ventricular Function in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, Using Strain Analysis. *CJC Open.* 2021;3(7):880-887. doi:10.1016/j.cjco.2021.02.012
52. Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(6):746-751. doi:10.1093/jpids/piaa112
53. Schneider J, Tilford B, Safa R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for multisystem inflammatory syndrome in children. *Perfus (United Kingdom).* Published online 2021:5-8. doi:10.1177/02676591211020904
54. Kaushik S, Ahluwalia N, Gangadharan S, et al. ECMO support in SARS-CoV2 multisystem inflammatory syndrome in children in a child. *Perfus (United Kingdom).* 2021;36(5):524-528. doi:10.1177/0267659120954386
55. DeBiasi R, Harahsheh A, H Srinivasalu, Krishnan A SM. Multisystem Inflammatory Syndrome of Children: Subphenotypes, Risk Factors, Biomarkers, Cytokine Profiles, and Viral Sequencing. *J Pediatr.* 2020;157(3):441-449.
56. McArdle AJ, Vito O, Patel H, et al. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *N Engl J Med.* 2021;385(1):11-22. doi:10.1056/nejmoa2102968
57. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):3099-3105. doi:10.1111/jth.15073

58. Bansal N, Azeka E, Neunert C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Anti-thrombosis Guideline of Care for Children by Action. *Pediatr Cardiol.* 2021;(0123456789). doi:10.1007/s00246-021-02651-9
59. Acevedo L, Piñeres-olave BE, Niño-sera LF, et al. mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (mis-c) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (misco study) Universidad CES Graduate School. Medellín, Colombi. *BMC Pediatr.* 2021;33(2).
60. Kwak JH, Lee SY, Choi JW. Clinical features, diagnosis, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children associated with coronavirus disease 2019. *Korean J Pediatr.* 2021;64(2):68-75. doi:10.3345/cep.2020.01900