



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

HALLAZGOS CARDIOVASCULARES EN SÍNDROME
INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO POR COVID-19 EN NIÑOS
MEXICANOS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. MARTHA SOFÍA NÁJAR GUERRERO

ASESOR DE TESIS:
DRA. BEGOÑA MAGDALENA SEGURA STANFORD
DR. JULIO ERDMENGER ORELLANA



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

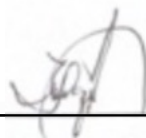
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Dr. Sarbelio Moreno Espinoza
Directora de Enseñanza y desarrollo académico



Tutor Dra Begoña Segura
Médico adscrito a cardiología



Dr. Julio Erdmenger
Jefe de Servicio cardiología

*El mejor medio para hacer buenos a los niños es hacerlos felices
-Oscar Wilde-.*

ÍNDICE

Resumen.....	5
Introducción.....	6
Marco Teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	14
Pregunta de investigación.....	14
Justificación.....	14
Objetivos.....	14
Objetivo General.....	15
Objetivos específicos.....	15
Métodos.....	15
Diseño del estudio.....	14
Criterios de Inclusión.....	14
Criterios de exclusión.....	14
Población en estudio.....	14
Tamaño de la muestra.....	14
Plan de análisis estadístico.....	16
Descripción de Variables.....	16
Resultados.....	19
Discusión y conclusión.....	21
Limitación del estudio.....	26
Cronograma de Actividades.....	21
Anexos	24
Bibliografía.....	30

RESUMEN

ANTECEDENTES El objetivo del estudio fue documentar hallazgos cardiovasculares por electrocardiograma, ecocardiograma y marcadores de laboratorio en niños que presentan síndrome inflamatorio multisistémico asociado con infección por coronavirus 2019 en población mexicana.

MÉTODOS Se trata de un estudio unicéntrico, retrospectivo, realizado en el periodo de marzo 2020 a marzo 2021. Se incluyeron a todos los pacientes de 0 a 18 años ingresado al Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID 19 que cursaron con alguna complicación cardiovascular.

RESULTADOS Se incluyeron 26 pacientes que cumplieron con definición operacional según CDC. La edad media fue de 115 meses (9.5 años), 11% con comorbilidad, siendo obesidad la más común. Se encontró en el 100% elevación de marcadores de inflamación y elevación de biomarcadores cardiacos en pacientes cursando con disfunción ventricular izquierda. 65% de los pacientes presentaron anomalías cardiacas, 26% con disminución de FEVI y en segundo lugar derrame pericárdico en un 19%. Se reportan alteraciones coronarias en 11%. 3 pacientes fallecieron a causa de choque séptico.

CONCLUSIONES La afectación cardíaca es común en niños con síndrome inflamatorio multisistémico asociado con el Covid-19. La mayoría de los niños tienen niveles significativamente elevados de NT-proBNP, ferritina, dímeros D y Troponina T además de niveles altos de proteína C reactiva y procalcitonina. El principal hallazgo ecocardiográfico fue disminución de FEVI con recuperación de la misma posterior a la fase aguda. Es necesario el seguimiento a largo plazo y la realización de función avanzada por ecocardiografía en éstos paciente.

INTRODUCCIÓN

La población pediátrica constituye una pequeña proporción de los casos de COVID19. Las estadísticas nacionales de países de Asia, Europa y América del Norte muestran que los casos pediátricos representan el 2-1-7.8% de los casos confirmados de COVID19. Sin embargo, debido a infecciones asintomáticas, el infradiagnóstico de casos clínicamente silenciosos o leves y la disponibilidad, validez y estrategias específicas de los métodos de prueba actuales todavía existe incertidumbre sobre la carga real de enfermedad entre los niños y adolescentes. Aunque las manifestaciones de la enfermedad son generalmente más leves en niños que en adultos, una pequeña proporción de niños requiere hospitalización y cuidados intensivos. En los últimos 3 meses, ha habido informes cada vez mayores en Europa, América del Norte, Asia y América Latina. describiendo a niños y adolescentes con afecciones inflamatorias multisistémicas asociadas a COVID19, que parecen desarrollarse después de la infección en lugar de durante la etapa aguda de COVID19. Las características clínicas de estos casos pediátricos son similares y distintas de otros síndromes inflamatorios ya descritos en niños, incluida la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki y el síndrome de choque tóxico.²

En Italia desde el inicio de la pandemia provocada por COVID-19, en marzo 2020 se comenzó a reportar mayor incidencia de casos de Enfermedad Kawasaki en población infantil, con una incidencia mensual mayor a la incidencia de los 5 años previos. Posteriormente, centros de USA y Europa documentaron casos en población pediátrica con infección por virus de SARS COV 2 positiva quienes presentaban sintomatología a los síndromes ya mencionados anteriormente. Ésta enfermedad llamada Síndrome Inflamatorio Miltisistémico por COVID 19 (MIS-C) es el resultado de una respuesta tardía post infecciosa que aparece a las 4-6 semanas siguientes a la infección o exposición asintomática a SARS COV 2. El 14 de mayo de 2020, la CDC nombraron a esta entidad Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños (MIS-C) asociado con COVID-19 e introdujeron una definición de caso. ¹

Es fundamental caracterizar este síndrome y sus factores de riesgo, comprender la causalidad y describir las intervenciones de tratamiento. Todavía no está claro el espectro completo de la enfermedad, y si la distribución geográfica en Europa y América del Norte refleja un patrón real, o si la condición simplemente no ha sido reconocida en otros lugares. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de recopilar datos estandarizados que describan las presentaciones clínicas, la gravedad, los resultados y la epidemiología

MARCO TEÓRICO

CONTEXTO HISTÓRICO

En abril de 2020, la Sociedad Italiana de Pediatría emitió una alerta al gremio médico ante el incremento de casos de enfermedad de Kawasaki (EK) incompletos o atípicos con mayor resistencia a la inmunoglobulina intravenosa (IGIV), con necesidad de ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.. En varios de estos niños, se pudo documentar mediante laboratorio evidencia de infección reciente por SARS-CoV2 o se contaba con la historia de contacto con familiares positivos para el virus. Posteriormente Reino Unido emitió un comunicado de alerta debido al incremento también en niños de todas las edades en Londres y otras regiones del Reino Unido, de cuadros clínicos con traslape de hallazgos de Kawasaki atípico y síndrome de *shock* tóxico principalmente. Como hallazgos de interés en estos pacientes, aparte de su estado de *shock* hiperinflamatorio, éstos presentaban muchas manifestaciones gastrointestinales. A continuación, en marzo 2020 , la Asociación Española de Pediatría realiza una alerta a los padres de familia ante el incremento de casos similares a los descritos en Italia y Reino Unido. Con posterioridad a estos reportes, se empezaron a notificar los primeros casos en los Estados Unidos de América.

El síndrome inflamatorio multisistémico por COVID- 19 es una entidad clínica poco común asociado con una disfunción del multiorgánica, la cual presenta en la mayoría de casos lesión cardíaca aguda y exige un mayor nivel de atención.

No obstante, se ha observado que con tratamiento apropiado, la función cardíaca rápidamente se normaliza en la mayoría de los casos, presentando un resultado favorable en general.

En la infección aguda por COVID-19, las incidencias de lesión cardíaca han sido bien documentado. Sin embargo, es poco probable un mecanismo patológico subyacente compartido de disfunción cardíaca entre PIMS y la fase aguda de la infección por COVID-19 debido a las diferencias temporales. Esto es reforzado por los hallazgos de resonancia magnética cardíaca de pacientes con PIMS que mostraron edema miocárdico difuso sin fibrosis de reemplazo o focal. Por lo tanto, es una entidad clínica distinta y debe ser distinguida de la afección ocurrida durante la infección aguda por COVID-19.

Etiología

Los coronavirus son una familia de RNA virus, se han descrito seis especies de coronavirus humanos. La transmisión de los mismos es a través de gotas de flush o contacto con fómites.

Se ha estudiado previamente la relación entre coronavirus y enfermedades sistémicas inflamatorias sin resultados concluyentes. La amplia patogenicidad y afectación a diferentes órganos puede ser explicada por el genoma del coronavirus, la cual es extensa. Los factores de riesgo para desarrollar enfermedad grave incluyen edad, carga viral, comorbilidades, así como los grupos étnicos ya mencionados.²

Fisiopatología

La fisiopatología de ésta enfermedad todavía se encuentra en estudio. Existen dudas acerca de la inmunopatogénesis de MIS-C, es debatible si se trata acerca de un desorden autoinmune, inflamatorio o de hiperinflamación post infecciosa. Se cree que existe una disregulación en la respuesta inmune innata con una tormenta de citocinas subsecuente con daño endotelial, la cual se presenta de 4 a 6 semanas posterior a la infección por COVID 19. El virus entra a las células al unirse a la enzima convertidora de angiotensina 2, que se expresa en gran medida en las células pulmonares, las células alveolares, los miocitos cardíacos, el endotelio vascular y algunas células inmunitarias. Al ingresar a las células huésped, una proteasa escinde la proteína spike del virus (S) y permite que el mismo se fusione con el plasma de la membrana para internalización. Los receptores de detección de ARN del huésped, detectan el virus internalizado e inducen la producción de citoquinas proinflamatorias .8 Un virus con mayor carga viral bloquean a dichos receptores o activan la caseína quinasa 2 (CK2) para incremento de la eficacia del mismo. Cuando la carga inicial de virus es baja o el virus pertenece a una cepa menos virulenta las vías de señalización mediarán una inmunidad adaptativa óptima con producción de anticuerpos neutralizantes por células B(Abs) para la eliminación de virus . 9

Se ha observado un rol importante de los neutrófilos en la respuesta inmune, uno de sus mecanismos funcionales es la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) .2 Los NET son una red en forma de red de ADN libre de células, histonas y contenido de gránulos de neutrófilos que incluyen proteínas y enzimas microbicidas. Éstos han involucrado en la fisiopatología de una amplia gama de estados inflamatorios y protrombóticos como sepsis, trombosis e insuficiencia respiratoria.

Se sugiere que PIMS no está mediado por la invasión viral directa sino por el desarrollo de la respuesta inmune a la infección por SARSCOV 2 , sustentado en el retraso en la presentación de esta condición en relación con la curva pandémica, la baja proporción de casos que resultaron positivos para SARSCoV2 por PCR y la alta proporción de anticuerpos positivos. 2

De igual manera los anticuerpos pueden tener un rol en la respuesta hiperinflamatoria, se asocian a la activación de interleucina 18 y 16, activación linfocítica, monocítica y de células NK, además de la formación de inmunocomplejos y activación de anticuerpos anti-tejido . Los posibles mecanismos de ésta respuesta se pueden enumerar en los siguientes:

reconocimiento de anticuerpos (mimetismo viral del huésped) que da lugar a autoanticuerpos, reconocimiento de anticuerpos o células T de antígenos virales expresados en células infectadas, formación de complejos inmunes que activan la inflamación y , secuencias de superantígenos virales que activan las células inmunes del huésped. 2

No se han relacionado genes específicos con la susceptibilidad de MIS-C. Los hermanos de pacientes con EK tienen 10 veces más probabilidades de tener EK. Varios genes de susceptibilidad (ITPKC, CASP3, CD40 y ORA11) se han relacionado con EK y la EK también está asociado con el antígeno leucocitario humano (HLA) - Subtipo BW22J2, que se encuentra específicamente en japonés y no en caucásicos.7

Fenotipo de MIS-C

En adultos COVID 19 puede causar síndrome de distrés respiratorio, carditis, trombosis, choque en adultos; sin embargo, en la gran mayoría de población pediátrica afectada el cuadro clínico es leve a moderado. En cuanto a la presentación de Síndrome Inflamatorio Multisistémico por COVID 19 se asemeja al síndrome de shock por Enfermedad de Kawasaki, ocurre en edad escolar y se acompaña generalmente de síntomas gastrointestinales, coagulopatía y choque (además de los síntomas clásicos de Enfermedad de Kawasaki).⁵ Cursan además con trombocitopenia a diferencia de la trombocitosis presentada en EK. La afección cutánea, gastrointestinal y cardiovascular puede ser difícil de diferencial del síndrome de shock tóxico, sin embargo la historia clínica es distinta ya que existe una asociación con infección bacteriana, uso de tampones o heridas quirúrgicas.

A continuación se mencionan los síntomas y signos que se sobreponen en Enfermedad de Kawasaki (EK), síndrome de choque por Enfermedad de Kawasaki y PIMS en relación a la edad, sexo, raza, severidad y respuesta a tratamiento. En EK los pacientes presentan vasculitis en regiones mucocutáneas además de arteritis coronaria, siendo poco frecuente la miocarditis, trombosis y choque; en contraste con el síndrome de shock por EK. Dicho grupo de paciente junto con aquellos con MIS-C requieren en mayor proporción el uso de inotrópicos, soporte ventilatorio, terapia antitrombótica y antiinflamatoria. La media de edad en EK es de 2.5 años, en MIS-C alrededor de 8.3 años, y en shock por EK de 3.7 años.⁶

Respecto a la mortalidad la tasa en EK previo a la instauración de la terapia con inmunoglobulina IV se reportaba en 2%, en aquellos con shock por EK 6.8% (explicada por la resistencia a tratamiento con IGIV)³ y en pacientes cursando con PIMS fluctúa entre 0-10% (con promedio de 2%).

Debido a que agentes como S. aureus, streptococci, rinovirus, coronavirus, enterovirus, chlamydia o VEB se asocian al desarrollo de EK , se sospecha que MIS-C es una forma severa de EK mediada por una respuesta autoinmune a COVID -19.

Los niveles de PCR, PCT, ferritina, Dímero-D en pacientes con MIS-C se encuentran más elevados con respecto a los pacientes con EK.

Definición de caso

Existen distintas definiciones de caso de la enfermedad así como espectros clínicos de la misma. La definición por la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) se basa en la presentación clínica, evidencia de enfermedad severa y multisistémica con afectación de dos o más órganos sin diagnósticos alternativos plausibles y una prueba positiva para infección actual o reciente por SARSCoV2 o exposición a COVID19 dentro de las 4 semanas antes del inicio de síntomas. La cual incluye edad menor a 21 años, fiebre y marcadores de inflamación elevados, enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización; y afectación de órganos multisistémica (dos o más) (cardíaca, renal, respiratoria, hematológica, gastrointestinal, dermatológica o neurológica). Evidencia de infección por COVID-19 por PCR, serología o prueba de antígeno positiva; o exposición al

COVID-19 en las últimas 4 semanas antes de que aparezcan los síntomas, sin otros diagnósticos diferenciales pausibles.²

La OMS ha desarrollado una definición de caso preliminar similar y un formulario de informe de caso para el trastorno inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes. Esta definición de caso para MISC incluye presentación clínica, marcadores elevados de inflamación, evidencia de infección o contacto con pacientes que tienen COVID19 y exclusión de otras causas microbianas obvias de inflamación. Consiste en lo siguiente: paciente de entre 0 a 19 años de edad, fiebre o marcadores de inflamación elevados por > 3 o más días con dos de las siguientes características : (A) erupción o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies); (B) hipotensión o shock; (C) características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (que incluyen hallazgos de ecocardiograma, troponinas elevadas o péptido natriurético N-terminal pro tipo B); (D) evidencia de coagulopatía (tiempo de protrombina elevado, tiempo de tromboplastina parcial y dímeros D elevados); y (E) problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal). Evidencia de COVID-19 por PCR , prueba de antígeno o serología positiva; o cualquier contacto con pacientes con COVID-19, sin otra causa de afectación bacteriana.²

Se ha observado superposición entre los criterios de diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de shock por enfermedad de Kawasaki y el recién surgido PIMS. Según los criterios desarrollados por la American Heart Association, el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki completa incluye la presencia de fiebre alta durante 5 días o más y al menos cuatro de las cinco características clínicas principales, mientras que la enfermedad de Kawasaki incompleta se diagnostica cuando los niños presentan fiebre inexplicable durante 5 días o más y dos o tres de las principales características clínicas respaldadas por hallazgos de laboratorio o lesiones cardíacas.

El síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki es una forma grave de la enfermedad de Kawasaki, definida como enfermedad de Kawasaki completa o incompleta asociada a inestabilidad hemodinámica, lo cual requiere de cuidados intensivos, sin evidencia de otra infección bacteriana como estreptococo del grupo A o estafilococo. La causa y los factores que contribuyen al desarrollo del síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki aún no están claros, pero se ha sugerido como factor importante la presencia de inflamación subyacente y una vasculitis severa; incluida una respuesta mediada por superantígenos, sobreexpresión de citocinas proinflamatorias, y afectación de bacterias intestinales.³ Los síntomas gastrointestinales, la hiponatremia, la hipoalbuminemia y la resistencia a las inmunoglobulinas intravenosas también son comunes en ambas entidades.⁴ Las diferencias clínicas que se han observado incluyen la edad, el grupo étnico y la afectación cardíaca severa ; en el Síndrome inflamatorio Multisistémico por COVID 19 se ha documentado una incidencia mayor en niños de origen hispano o africano, una edad mayor a 7 años , así como lesión cardíaca identificada por elevación de de troponinas, péptido natriurético auricular, arritmias, disfunción ventricular ,ectasia/ aneurismas cardíacos, derrame pericárdico.¹

Tratamiento

Actualmente no existen guías aceptadas y estandarizadas para el manejo de PIMS, sin embargo se han creado protocolos en diferentes centros basados en el manejo de las enfermedades inflamatorias sistémicas ya mencionadas. Al sospecharse de dicho diagnóstico es necesario un manejo multidisciplinario que incluya diferentes especialidades y una unidad de terapia intensiva.

Se han descrito una serie de pasos basados en la inmunopatogénesis para disminuir la morbimortalidad asociada a MIS-C, que a continuación se menciona:

a) Bloquear la entrada de virus neutralizando los anticuerpos neutralizantes por células B, ya que se ha documentado que interrumpen la interacción virus-ACE2. El tratamiento con plasma o anticuerpos monoclonales en los pacientes hospitalizados con COVID-19 redujo la tasa de mortalidad.⁵

b) Disminuir la carga viral: ésta puede producirse mediante la inhibición de la fusión virus-célula, virus y proteasas del huésped, acidificación de lisosomas, ARN sintetasa por medio de antivirales (remdesivir, avigan o silmitasertib) para mejorar respuesta inmune y mitigar la posible autoinmunidad.⁵

c) Detección de variantes genéticas: Se ha propuesto que COVID-19 esté asociado con HLA-B 46:01 en una simulación computacional utilizando el genoma completo del SARS-CoV-2. La delección o mutación de TLR7 también se ha atribuido a una mayor gravedad de COVID-19 en adultos jóvenes. ¹⁰

d) Contrarrestar la tormenta de citoquinas: se ha sugerido que atacar a IL-17 por medio de secukinumab o anti-Factor de necrosis tumoral (FNT) puede considerarse en pacientes con EK resistente a IG IV o con síndrome de shock por EK. Aquellos que no cuentan con sobreexpresión de IL-17 o FNT se recomienda administrar una combinación de IgIV, esteroideos y antagonista recombinante de receptor IL-1. ⁵

e) Buscar el equilibrio en la respuesta inmune: alteraciones tanto genéticas como epigenéticas en las vías de Treg se han demostrado en pacientes con KD. La inducción y/o estabilización del desarrollo de células Treg se ve afectado por factores como vitaminas y metabolitos de la microbiota. Se han demostrado niveles menores de vitamina D en pacientes con COVID-19, así como

aumento de las citocinas inflamatorias y del riesgo de neumonía, además de episodios trombóticos, que se observan con frecuencia en COVID-19 asociado MIS-C. La deficiencia de vitamina D ha sido también se ha demostrado que está asociado a EK resistente a IVIG. Recientemente se ha propuesto que la microbiota podría disminuir la hiperinflamación de COVID-19. ⁵

f) Tratamiento dirigido a autoanticuerpos y vías de transducción de señales: podría tratarse mediante el uso de IVIG con o sin esteroideos. Una combinación de diferentes inhibidores de las quinasas puede tener un efecto sinérgico sobre anti-virales y respuesta antiinflamatorias.

g) Anti-hemofagocitosis: pacientes con síndrome de shock por EK o con MIS-C pueden tener una resistencia a la IVIG asociada con hemofagocitosis, anemia, hiperferritinemia e hipertrigliceridemia. En esta situación, una combinación de IVIG con ciclosporina-A, anti-TNF- α puede ser útil. ¹¹

Respecto al soporte cardiovascular deben de seguirse las guías de renamiación pediátrica. En pacientes con sospecha o evidencia de disfunción ventricular,

deben administrarse cargas a 10 ml/kg/hora con una reevaluación cuidadosa en busca de signos de sobrecarga de líquidos. Se debe considerar la oxigenación por membrana extracorpórea si falla el apoyo médico. ¹⁸

Los niños con MIS-C tienen riesgo de complicaciones trombóticas por múltiples causas, incluido el estado de hipercoagulabilidad, posible lesión endotelial, estasis por inmovilización, disfunción ventricular y aneurisma de la arteria coronaria. Por estas razones se recomienda tratamiento antiplaquetario y / o anticoagulante.

Las decisiones sobre la anticoagulación deben basarse en las pruebas de coagulación y presentación clínica. Pacientes con evidencia de compromiso miocárdico o dilatación de las arterias coronarias pueden beneficiarse de la terapia antiplaquetaria y anticoagulación profiláctica. Además, se puede considerar la anticoagulación en pacientes con anomalías en el perfil de coagulación (es decir, dímero D \geq 3 mg / ml), documentado trombosis, arritmia, disfunción ventricular mayor o presencia de aneurisma de la arteria coronaria moderada o gigante. ²¹

Monitorización cardíaca

Como ya se mencionó previamente la afección cardíaca en esta enfermedad ocurre de manera significativa por lo que es necesario el estudio multimodal de la misma. Los hallazgos de afectación cardíaca, en términos de signos y síntomas, electrocardiografía, radiografía de tórax, biomarcadores cardíacos así como la ecocardiografía en la mayoría de los pacientes con PIMS reflejan una alta prevalencia de miocarditis / disfunción miocárdica aguda en población pediátrica. Esto último corroborado por la incidencia importante de pacientes con signos de shock que requieren de soporte con vasopresores. En contraste, el compromiso cardiovascular afecta a menos del 10% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki.

Se observa además, una mayor afectación cardiovascular en pacientes con MIS-C que aquellos con EK, con base a los reportes de disfunción ventricular izquierda, edema miocárdico y coronario en diferentes modalidades de estudio.

Hablando de afectación coronaria la incidencia de afectación de las arterias coronarias es mayor (60%) en comparación con sus homólogos de Kawasaki (23-50%). El patrón de afectación coronaria también es diferente al de la enfermedad de Kawasaki. ¹²

En la primera serie de casos MIS-C informada por el Reino Unido, la disfunción cardíaca estuvo presente en 6/8 pacientes (75%). En series de casos posteriores, la disfunción ventricular ha sido informada en 35-100% de los niños.

Una alta proporción de pacientes cuenta también con niveles de troponina y péptido natriurético de tipo B (BNP) / pro-BNP, que puede ser un marcador útil de afectación miocárdica. ¹⁵

El mecanismo subyacente a la disfunción miocárdica en MIS-C aún no se ha dilucidado por completo. Posibles causas de la lesión miocárdica en adultos con COVID-19 incluyen miocarditis aguda, lesión hipóxica, lesión isquémica causada por problemas cardíacos

daño microvascular o enfermedad de las arterias coronarias, cor pulmonale, miocardiopatía por estrés (Takotsubo) y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.¹⁶ El tiempo variable y la modalidad de presentación de la disfunción ventricular sugiere que existen diferentes fisiopatológicos.; mientras que la infección aguda puede explicar la aparición de daño miocárdico, una segunda fase caracterizada por una reacción inmunológica post-viral e hiperinflamación sistémica puede explicar la aparición de inflamación del miocardio y disfunción en sujetos predispuestos. En esta segunda fase, la combinación de shock cardiogénico y distributivo puede ser observado. Imágenes cardíacas avanzadas en pacientes con MIS-C y la disfunción ventricular pueden ayudarnos a comprender mejor el mecanismo subyacente de la lesión y presencia de largo plazo.^{16, 17}

La dilatación de la arteria coronaria o los aneurismas se han descrito en 6-24% de los pacientes. La mayoría de los casos describieron dilatación leve de la arteria coronaria con puntuaciones z 2–2.5.¹⁹ Como las puntuaciones z de las arterias coronarias se basan en valores sanos, en niños no febriles, algunos de los hallazgos en la fase aguda pueden estar relacionado con la vasodilatación coronaria en el contexto de fiebre e inflamación. Sin embargo, también ha habido informes de grandes y aneurismas de arterias coronarias gigantes, y progresión de aneurisma coronario tras el alta que genera preocupación por la posible ruptura de la íntima de la arteria coronaria. El desarrollo de un aneurisma de la arteria coronaria destaca la necesidad para el seguimiento continuo de esos pacientes.²⁰

Respecto al seguimiento las manifestaciones cardíacas generalmente remiten al alta hospitalaria, sin embargo algunas series han documentado progresión del aneurisma de arteria coronaria tras el alta, destacando nuestro conocimiento limitado de esta enfermedad y el potencial de complicaciones a largo plazo. Por lo tanto, es fundamental garantizar un adecuado seguimiento a medio y largo plazo de estos pacientes. Actualmente se recomienda el seguimiento de al menos un año después del diagnóstico inicial. En las visitas iniciales, deben obtenerse pruebas de laboratorio para documentar la normalización de marcadores inflamatorios y resolución de anomalías hematológicas.. Las pruebas de laboratorio también pueden guiar el descenso de los esteroides si se usa en la fase aguda. Los ecocardiogramas debe obtenerse a intervalos regulares para la evaluación de la función y dimensiones de la arteria coronaria. ECG también debe obtenerse debido a informes de arritmias, incluyendo bloqueo auriculoventricular, que puede progresar después de la diagnóstico. Si se identifican anomalías en el ECG, la monitorización a través de Holter puede ser útil como investigación adicional. En pacientes con antecedentes de disfunción ventricular, la resonancia magnética cardíaca puede considerarse de 2 a 6 meses después del diagnóstico para la evaluación de la función ventricular, edema, difuso, fibrosis y cicatriz.²¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con MIS-C se manifiestan con fiebre persistente, signos de inflamación generalizada y afectación de órganos multisistémicos. La mayoría de los pacientes diagnosticados con MIS-C requieren terapia de cuidados intensivos. La afectación cardiovascular es común en pacientes MIS-C con complicaciones incluyendo disfunción ventricular, shock y miocarditis, las cuales pueden tener implicaciones para el curso clínico de los pacientes. Asimismo se ha documentado que los pacientes que requirieron de estancia en una unidad de cuidados intensivos tienen niveles más altos de biomarcadores inflamatorios y enzimas cardíacas; siendo la recuperación sin aparentes secuelas clínicas el desenlace de la mayoría de los pacientes. En México no se cuenta con reportes de los hallazgos cardiovasculares (electrocardiograma, ecocardiograma) debidos a MIS-C en población pediátrica. Al establecer las pautas y el comportamiento de ésta enfermedad en nuestra población se podría establecer una estandarización para el diagnóstico y tratamiento oportuno.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿ Cuáles son las alteraciones cardiovasculares electrocardiográficas, ecocardiográficas y bioquímicas en niños mexicanos secundarias a Síndrome Inflamatorio Multisistémico por COVID-19?

JUSTIFICACIÓN

Los reportes actuales sobre los hallazgos cardiovasculares en niños cursando con Síndrome inflamatorio Multisistémico por COVID -19 están limitados principalmente a población euro-caucásica, por lo que se desconoce si los hallazgos cardiovasculares en la población mexicana corresponde al fenotipo internacional descrito. Aunque se informan manifestaciones cardíacas en MIS-C, la relación entre biomarcadores cardíacos y ecocardiográficos, las anomalías y su evolución durante la enfermedad siguen sin estar claras. El interés en la descripción del mismo radica en su posible utilidad terapéutica, valoración pronóstica y en la optimización del tratamiento.

HIPÓTESIS

El Síndrome Inflamatorio Multisistémico por COVID-19 ocasiona lesión cardíaca con hallazgos cardiovasculares característicos.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Identificar características ecocardiográficas, electrocardiográficas y bioquímicas en el Síndrome Inflamatorio Multisistémico por COVID-19 en niños mexicanos.

Objetivos específicos:

- Analizar manifestaciones cardiacas en PIMS.
- Describir manifestaciones anatómica y funcionales ecocardiográficas en niños.
- Establecer frecuencia relativa y absoluta que presentan cada una de mis variables.

MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo.

Criterios de inclusión

1. Niños con Síndrome Inflamatorio Multisistémico documentado según la definición operacional por CDC. En edad de 0-18 años , del periodo marzo 2020 a marzo 2021.

Criterios de Exclusión

1. Niños con sospecha de PIMS que no cumplen con definición operacional.
2. Niños con sospecha de PIMS que no completaron abordaje diagnóstico.

Población en estudio

Pacientes pediátricos de 0 a 18 años de edad . Los casos provendrán de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Infantil de México Federico Gómez HIMFG.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra tomada corresponde a 68 niños hasta el momento ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Infantil de México Federico Gómez HIMFG.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de variables se utilizarán porcentajes, medias, medianas y tasas. Los datos cualitativos se expresarán como frecuencias y porcentajes, los datos cuantitativos como media y desviación estándar de acuerdo a la distribución de datos. Los datos continuos se presentarán como media \pm desviación estándar o mediana (intervalo intercuartílico [IQR]).

Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Tipo de Variable
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta fecha de inicio de seguimiento referida por el tutor	Se obtendrá mediante los datos del expediente clínico.	Años Meses	Cuantitativa continua
Sexo	Conjunto de características biológicas que definen al espectro de humanos como hembra y macho	Se obtendrá mediante los datos del expediente clínico.	Masculino / Femenino	Cualitativa Nominal
Evidencia de COVID -19	Presencia de infección por SARS COV 2	Se obtendrá mediante la historia clínica del paciente y/ o pruebas bioquímicas	PCR, serologías, antecedente de exposición a COVID-19	Cualitativa Nominal
Alteración electrocardiográfica	Trastorno del ritmo cardiaco o valor anormal	Se obtendrá mediante el electrocardiogr	Si/ no	Cualitativa Dicotómica nominal

	de algún segmento del EKG por edad	ama del paciente		
Alteración ecocardiográfica	Trastorno de la función cardíaca documentada por algún valor por ECOTT alterado	Se obtendrá mediante el análisis de la valoración ecocardiográfica en fase aguda de PIMS	derrame pericárdico, insuficiencia valvular, disfunción ventricular derecha, disfunción ventricular izquierda	Cualitativa nominal
Alteración coronaria	Cálculo de Z score de mediciones de arterias coronarias basados en nomograma de Dallaire	Se obtendrá mediante el análisis de la valoración ecocardiográfica en fase aguda de PIMS	Ectasia Aneurismas coronarios	Cualitativa nominal
Muerte	Pérdida irreversible de todas las funciones cerebrales y del resto de órganos	Se obtendrá mediante el registro del expediente clínico, se basa en la deficiencia biológica y legal	SI/NO	Cualitativa Dicotómica nominal
Causa de muerte	Etiología de la misma	Se obtendrá mediante la revisión de la nota de defunción en el expediente	Insuficiencia cardíaca/ Edema agudo pulmonar/ Muerte súbita/ Choque séptico	Cualitativa Dependiente politómica

Daño miocárdico	Definido por la detección de un valor de troponinas cardiacas y/ o BNP por encima de límite superior de referencia.	Se obtendrá mediante la revisión de resultados bioquímicos	SI/ NO	Cualitativa nominal
Soporte inotrópico	Necesidad de uso aminas vasoactivas para mantener tensión arterial dentro de percentilas para la edad	Se obtendrá mediante revisión de expediente	SI/ NO	Cualitativa nominal
Soporte ventilatorio	Necesidad de apoyo con ventilación mecánica invasiva para mantener adecuada oxigenación	Se obtendrá mediante revisión de expediente	SI/ NO	Cualitativa nominal

RESULTADOS

De un total de 67 pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos por infección grave por COVID-19 en el periodo de marzo 2020 a marzo 2021 , se excluyeron 39 pacientes por no contar con la definición operacional de Síndrome Inflamatorio Multisistémico según CDC y OMS (ya descrita previamente en el marco teórico). De igual manera se excluyeron a dos pacientes con cardiopatía subyacente de éste estudio con el fin de evitar sesgos en los hallazgos ecocardiográficos y electrocardiográficos.

Evidencia de SARS COV 2

Se documentó infección por SARS COV 2 en toda la población estudiada. A todos los pacientes se les realizó PCR –RT para SARS COV2 mediante hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo . De los 26 paciente, el 30.7% (8 pacientes) se reporta con prueba positiva. Al 69% (18 pacientes) se les realizó medición de anticuerpos por serología, con reporte de IgG (+) en 17 pacientes (94%).

Se documentó antecedente de exposición a contacto con COVID-19 confirmado o sospechoso en 21 pacientes del total de 26 (80%).

El tiempo desde la infección hasta la aparición de los síntomas de MIS-C va de 3 a 22 días con una media de 8 días.

Características de pacientes

Del total de 26 pacientes en éste estudio, la Tabla1. demuestra que no hubo predominio de sexo en la incidencia de MIS-C, con reporte del 50% del sexo masculino y 50% del sexo femenino. La edad media de éstos pacientes fue de 115 meses (9.5 años) , con una edad mínima de 2 meses y máxima de 207 meses (17.2 años).

Se documentaron comorbilidad en 11 pacientes de los 28 pacientes inicialmente incluidos como se observa en la Tabla 2. Siendo éstas obesidad (definida por IMC> pecentil 90 para la edad) en primer lugar con un porcentaje de 28% , nefropatía (enfermedad renal crónica y glomerulonefritis) en 18% cardiopatía (atresia tricuspídea y miocardiopatía dilatada) en un 18% ,púrpura trombocitopénica idiopática en un 9% ,tumor en SNC en un 9% ,lupus eritematosos sistémico en un 9% y finalmente, trisomía 21 en un 9% .Los restantes 16 pacientes se tratan de previos sanos.

Respecto al cuadro clínico se reporta en Tabla 3 los síntomas más comunes los cuales fueron fiebre en un 100% de los pacientes, síntomas cardiovasculares como hipotensión y estado de choque en un 84%, afección gastrointestinal en un 23% referidos como diarrea, dolor abdominal y vómito; síntomas neurológicos como cefalea y crisis convulsivas en un 15%, síntomas respiratorios incluidos tos y dificultad respiratoria en un 50%, rash en el 26%e inyección conjuntival en un 23%. Es importante mencionar que 7 de los 26 pacientes (26%) presentaron el espectro clínico de Enfermedad e Kawasaki.

Se ingresaron la Unidad de Cuidados Intensivos un total de 23 de los 26 pacientes (88%), con una estancia media de 7 días en dicha unidad y una estancia media de 18 días intrahospitalaria. Requirieron de ventilación mecánica invasiva el 76.9% de los pacientes (n=20) así como de soporte inotrópico en un 84.6% (n=22).

La mayoría de pacientes fueron tratados con esteroide (88.5%) e Inmugobulina IV (57.7%) como se observa en Tabla 5 y gráfico 6. Se utilizó terapia biológica por mala evolución en dos pacientes y plasmaféresis en otros dos pacientes. A los pacientes con alteraciones coronarias (11%) se agregó antiagregación plaquetaria además del tratamiento ya descrito.

El total de paciente recibió antibioticoterapia de amplio espectro con aislamiento microbiológico en hemocultivos de agentes como E.Coli, P.aeruginosa, S.

hominis, Klebsiella pneumoniae y Pseudomonas aeruginosa, Serratia

liquefaciens, S.haemolyticus. 11 pacientes del total cursaron con lesión renal aguda.

En relación a la mortalidad fallecieron tres pacientes (11%) ,siendo la causa choque séptico, dichos pacientes contaban con comorbilidades (LES, ERC, tumor en SNC).

Hallazgos bioquímicos

Se evidenció estados de hiperinflamación con reactantes de fase aguda elevados, además de evidencia serológica de daño miocárdico en Tabla 4. El 100% de los pacientes reportaron deshidrogenasa láctica por encima de valores de rangos normales , NT-proBNP y troponina T se encontraron elevados en nueve de catorce pacientes (64%) y en diecisiete de dieciocho pacientes (94%) respectivamente. Asimismo proteína C reactiva, procalcitonina, fibrinógeno y Dímero D como marcadores de inflamación se documentaron mayores al rango de referencia.

Cursaron con elevación transitoria de enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa,, gamma glutamil tranferasa) 12 pacientes.

Hallazgos cardiovasculares

Se realizaron 29 valoraciones ecocardiográficas durante la hospitalización de dichos pacientes. Se observaron alteraciones ecocardiográficas en 21 de los estudios . La anomalía más común fue la disfunción sistólica izquierda documentada por FEVI (Fracción de eyección del ventrículo izquierdo) < 55% en 6 pacientes, se observó en un solo paciente (3%) disfunción sistodiastólica del ventrículo izquierdo . En segundo lugar la anomalía más común fue derrame pericárdico en 5 pacientes , los cuales no ocasionaron datos ecocardiográficos o clínicos de repercusión hemodinámica.

Se documentó disfunción ventricular derecha en 2 pacientes por valores de doppler tisular alterados y FAVD <35% (Fracción de acortamiento del ventrículo derecho) .

Fueron encontradas alteraciones coronarias en tres pacientes (11%); 2 pacientes con ectasia de la arteria coronaria derecha (uno de los cuales remitió durante su seguimiento) y un paciente con aneurisma pequeño de arteria de coronaria izquierda y ectasia de arteria descendente anterior.

El 15% de los pacientes (4) cursaron con insuficiencias valvulares leves, 2 pacientes con insuficiencia mitral, un paciente con insuficiencia aórtica y pulmonar y un paciente con insuficiencia pulmonar aislada.

En relación a los hallazgos electrocardiográficos, se analizaron 24 electrocardiogramas y sólo se encontró alteración en un paciente(prologación de PR).

Se observaron elevaciones marcadas de los biomarcadores cardíacos en todos los pacientes con FEVI <55%, DHL > 300 U/L, pro BNP > 1000pg/mL) y Troponina T > 100ng/L).

Existe además una correlación estadísticamente significativa (p0.05) entre los niveles elevados de Triponina T y los pacientes fallecidos.

DISCUSIÓN

Se ha reportado que los niños cursando con Síndrome Inflamatorio Multisistémico tiene involucro cardíaco y presentan características clínicas similares con otros síndromes de inflamación aguda como son Enfermedad de Kawasaki, síndrome de choque tóxico o

síndrome de activación de macrófagos. Sin embargo, las diferencias en la presentación clínica y los hallazgos de laboratorio diferencian a éstas entidades.

La fisiopatogenia todavía no está del todo definida, se cree que existe un estado de hiperinflamación y de daño miocárdico, corroborado por elevación de niveles de troponinas y proBNP. En relación a lo anterior puede existir disfunción sistólica y bajo gasto secundario a la vasoplejía. Se ha observado que las anomalías ecocardiográficas mejoran posterior a la fase aguda y resuelven de manera más rápida con la administración de gammaglobulina IV, sin embargo, durante el seguimiento a largo plazo se desconoce si los parámetros de función avanzada (strain, función diastólica) puedan persistir.

Según la cohorte de Valverde, Miller et al. la incidencia de involucro miocárdico fue del 93% con presentación de choque en un 40% y arritmia en 35%; en la realización de este estudio el 88% de los pacientes debutaron con choque y requirieron de apoyo inotópico para el mantenimiento de la función arterial, 17 de los 26 pacientes presentaron además de anomalías de la función cardíaca documentadas por ecocardiografía. En contraste sólo en un paciente se reportó anomalía electrocardiográfica.

En reportes de series de caso la afectación coronaria fluctúa entre el 20-30% de los pacientes a diferencia de los resultados obtenidos en este estudio unicéntrico en el cual se documentó incidencia del 11%.

Respecto a las características demográficas de la población estudiada se encontró que la comorbilidad mayormente asociada fue obesidad en un 28%, Minocha et al. Reportan incidencia similar de obesidad en pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos en USA. De igual manera encontraron una correlación entre valores de PCR y BNP elevados con disfunción ventricular izquierda, en comparación en la realización de este estudio todos los pacientes que cursando con disfunción ventricular izquierda reportada como una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se reportaron niveles elevados de troponinas, deshidrogenasa láctica y pro BNP, además de una relación estadísticamente significativa entre los niveles elevados de troponinas y los pacientes fallecidos.

Es de importancia mencionar que en el estudio publicado por Matsubara et al. en el cual describen los hallazgos ecocardiográficos en niños con MIS-C, se demostró que los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada existía alteración de los parámetros de deformación sistólica y diastólica reflejados particularmente en el strain del atrio izquierdo y de la pared libre del ventrículo derecho. Además, aunque la mayoría de los pacientes recuperaron la función sistólica posterior a la fase aguda, la disfunción diastólica persistió. En contraste, en esta población estudiada encontramos disfunción diastólica en solamente dos pacientes, pudiendo explicarse por la ausencia de la realización de función avanzada en dichos pacientes.

CONCLUSIÓN

Durante la realización de este estudio se encontró que el 88% de los pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico cursaron con estado de choque.

De la muestra estudiada se documentó alteración de la función cardíaca por ecocardiografía en un 66% (17) siendo la disminución de FEVI el hallazgo más común en un 26%, seguido del derrame pericárdico en 19%.

Se observó además elevación de marcadores de inflamación en todos los pacientes cursando con dicha entidad y elevación de biomarcadores cardiacos en los pacientes con función ventricular izquierda disminuida.

En éste estudio la incidencia de alteraciones coronarias o anomalías electrocardiográficas fue del 12% y 1% respectivamente, en contraste con literatura internacional.

Es necesaria la realización de seguimiento a largo plazo de los pacientes estudiados y la protocolización en la realización de función avanzada por ecocardiografía en pacientes cursando con MIS-C.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Revisión de expedientes	Marzo 2020- Marzo 2021
Creación de base de datos	Marzo 2020- Abril 2021
Análisis de Estudios	Marzo 2021- Mayo 2021
Correlación Clínica	Marzo 2021- Junio 2021
Análisis y Resultados	Abril 2021- Junio 2021

LIMITACIONES DE ESTUDIO

Al tratarse de una entidad recién descrita en el contexto de la pandemia por COVID-19 , la temporalidad del estudio se limita a un periodo de un año. Asimismo el número de muestra , a pesar de ser un centro de referencia, fue estimado en 30 pacientes pediátricos. Los cambios en ala función ventricular derecha e izquierda han demostrado ser indicadores importantes de la evolución clínica de pacientes cursando con afección grave por SARS COV 2; comparado a los parámetros ecocardiográficos convencionales, el strain longitudinal medido por ecocardiografía (función avanzada) puede evaluar función de manera muy precisas y puede discernir cambios sutiles y tempranos en la función ventricular. Por lo anterior mencionado considero como necesario la realización de un estudio futuro con función avanzada por dicho método, ya que éste documenta función básica.

Se sabe además que existe recuperación de la función cardiaca posterior a la fase aguda , sin embargo no existen estudios al momento que evalúen la presencia de secuelas en pacientes que presentaron lesión miocárdica significativa, por lo que es de suma importancia la realización de mayores estudios con seguimiento a mediano y largo plazo de éstos pacientes.

ANEXOS

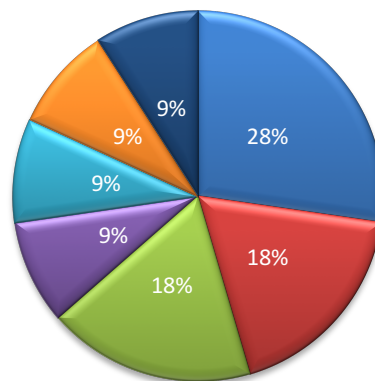
TABLA1. DISTRIBUCIÓN POR SEXO

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	13	50%
Masculino	13	50

TABLA2. COMORBILIDAD

Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje	Fallecidos
Obesidad	3	28%	0
Nefropatía	2	18%	1
Cardiopatía	2	18%	0
PTI	1	9%	0
Tumor SNC	1	9%	1
LES	1	9%	1
Trisomía 21	1	9%	0

No. Pacientes



■ Obesidad ■ Nefropatía ■ Cardiopatía ■ PTI ■ Tumor SNC ■ LES ■ Trisomía 21

TABLA3. CUADRO CLÍNICO

Síntomas		
	Frecuencia	Porcentaje
Fiebre	26	100%
Rash	7	26%
Inyección conjuntival	6	23%
Síntomas gastrointestinales	15	57%
Síntomas cardiovasculares	22	84%
Síntomas neurológicos	4	15%
Síntomas respiratorios	13	50%

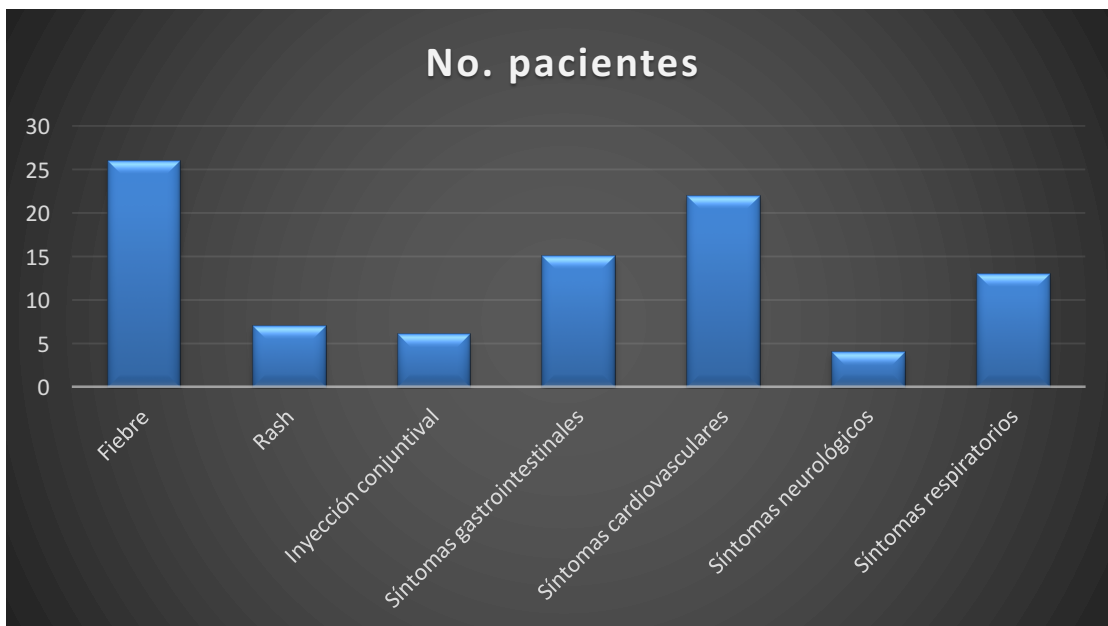


TABLA4. Hallazgos laboratorios

Estudio de laboratorio (rango normal)	Pacientes con valor anormal (%)	Media (valor min-max)
Dímero D (<500ng/ml)	23/26 (88%)	5070.23 (252-38639)

Fibrinógeno (<400mg/dl)	25/26 (96%)	410.40(4.5-862)
Ferritina (20-300mg/L)	23/26 (88%)	866.66 (10.6-3580)
PCT (<0.5ng/ml)	25/26 (96%)	15.4 (0.34-100)
PCR (<6.0mg/L)	21/26 (80%)	14.06 (0.3-32)
Pro BNP (<500pg/mL)	9/14 (64%)	676.54 (22.4-3500)
Troponina T (<10 ng/L)	17/18 (94%)	576.55 (1.7-5929)
DHL (110-210 U/L)	26/16 (100%)	402.73 (211-2134)

TABLA 5. Tratamiento administrado

Tratamiento administrado	Frecuencia	Porcentaje
Inotrópicos	22	84.6%
VMI	20	76.9%
Antibioticoterapia	26	100%
Esteroides	23	88.5%
IgG IV	15	57.7%
Plasmaféresis	2	7.7%
Tocilizumab	2	7.7%

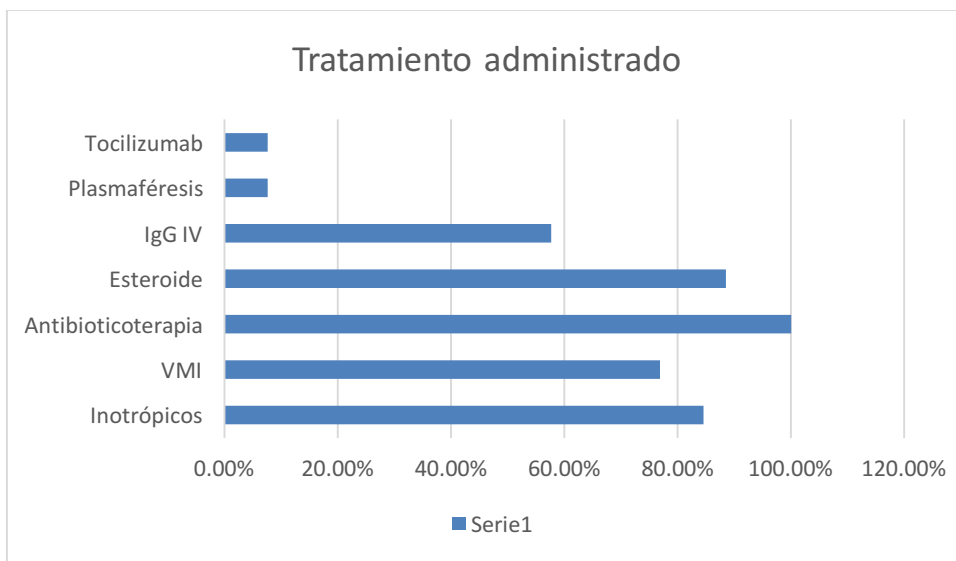


GRÁFICO 6. Tratamiento administrado

GRÁFICO 7. Hallazgos ecocardiográficos

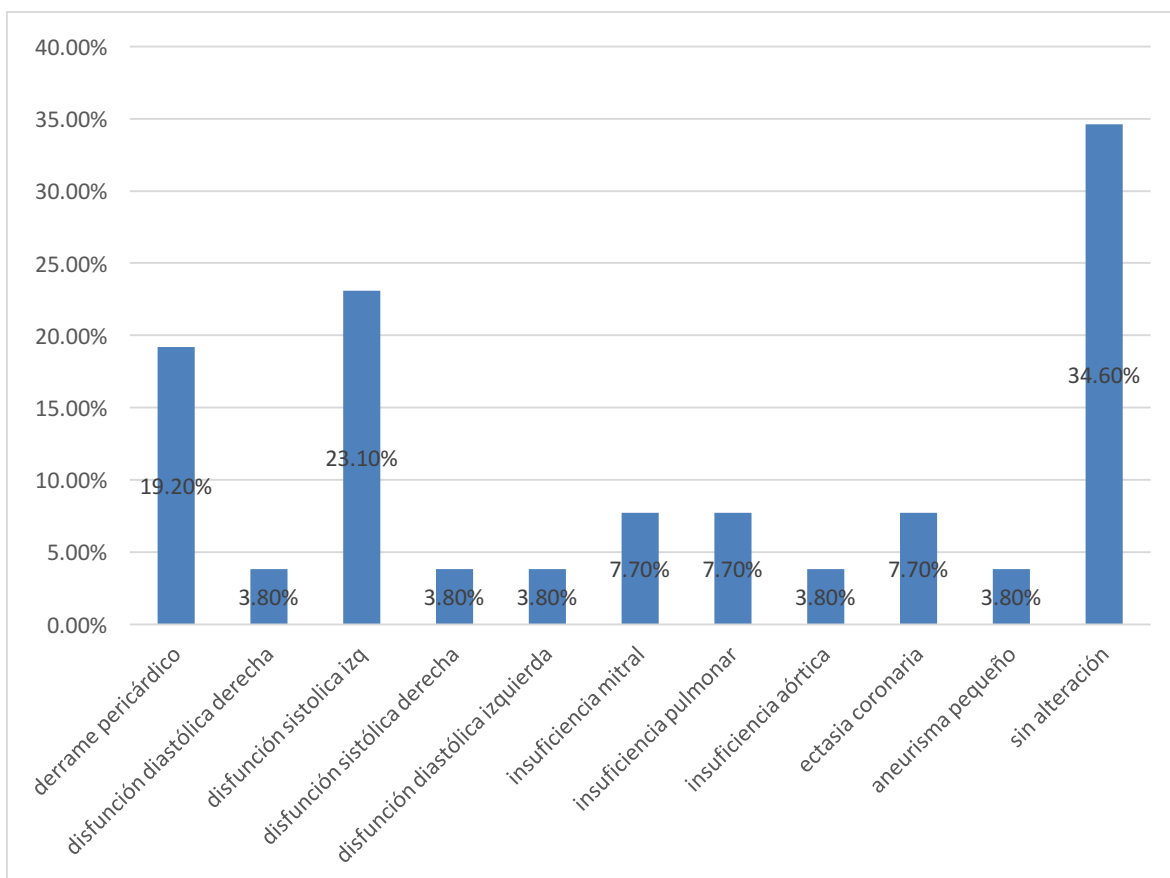


TABLA 8. Función ecocardiográfica

Hallazgos
ecocardiográficos

Hallazgos ecocardiográficos	Frecuencia	Porcentaje
Disfunción sistólica	7	26%
Disfunción diastólica	2	7%
Alteración coronaria	3	12%
Derrame pericárdico	5	19%
Insuficiencia valvular	4	15%
Sin alteraciones	9	34%

TABLA 9. Anormalidades ecocardiográficas en 17 pacientes con PIMS

Paciente	Edad (meses)	Troponina T	BNP	DHL	EKG	ECOTT
1	96	53	2760	213	normal	Disfunción diastólica VD
2	132			317	normal	Disfunción sistólica VI
3	10	215	635	466	normal	Ectasia ACD
4	192			335	normal	Disfunción sistólica VI
5	144	4771	2601	211	normal	Derrame pericárdico leve
6	72	20.5	1413	229	normal	IM leve
7	92	12.2	206	380	normal	Derrame pericárdico leve
8	180	692	3500	236	notmal	Derrame pericárdico leve, disfunción sistólica biventricular
9	122	24		224	normal	Disfunción sistólica VI
10	23	1760	91	625	normal	Disfunción sistólica VI
11	62	38	969	212	normal	Ectasia ACD
12	159	5929	2334	299	normal	Disfunción sistólica VI
13	207	14.8		268	normal	IP leve
14	185			390	normal	IA e IP leve
15	51			305	normal	Disfunción diastólica VI
16	63			476	PR alargado	IM leve, derrame pericárdico
17	74			215	normal	Aneurisma pequeño ACI, ectasia DAI , derrame pericárdico leve

Bibliografía

1. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 in United States. Daisuke Matsubara et al. *JACC*. 25 August 2020.
2. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents Li Jiang*, Kun Tang, et al. *The Lancet*. Vol 20, nov 20.
3. Clinical manifestations associated with Kawasaki disease shock syndrome in Mexican children. Gámez-González LB, Murata C, MuñozRamírez M, Yamazaki Nakashimada M *Eur J Pediatr* 2013; 172: 337–42
4. Diagnosis, treatment, and longterm management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. *Circulation* 2004; 110: 2747–71
5. Phenotype, Susceptibility, Autoimmunity, and Immunotherapy Between Kawasaki Disease and Coronavirus Disease-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Men-Ren Chen, et al. *Frontiers in Immunology*. February 2021, volume 12.
6. Lin MT, Wu MH. The global epidemiology of Kawasaki disease: Review and future perspectives. *Glob Cardiol Sci Pract*. (2017) 3:e201720.
7. Polymorphisms of HLA genes in Korean children with Kawasaki disease. Oh J, Han JW, Lee SJ, Lee KY, Suh BK, Koh DK, et al. *Pediatr Cardiol*. (2008) 29:402–8.
8. Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. Hussain M, Jabeen N, Raza F, Shabbir S, Baig AA, Amanullah A, et al. *J Med Virol*. (2020) 24:221–5.
9. The global phosphorylation landscape of SARS-CoV-2 infection. *Cell*. (2020) Bouhaddou M, Memon D, Meyer B, White KM, Rezelj VV, Correa Marrero M, et al. 182:685–712.e19.
10. Human leukocyte antigen susceptibility map for severe acute respiratory syndrome coronavirus. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A, et al. *J Virol*. (2020) 94:e00510-20.
11. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. (2020) 383:334–46. doi: 10.1056/NEJMoa2021680
12. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. Theocharis P, Wong J, Pushparajah K, Mathur SK, Simpson JM, Pascall E, et al *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* n.d.
13. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-martinez C et al (2020) *Lancet* 395:1607–1608.
14. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al (2020) *Lancet* 6736:1–8.
15. Hyper-inflammatory syndrome in a child With COVID-19 treated successfully with intravenous immunoglobulin and tocilizumab. Balasubramanian S, Nagendran T, Ramachandran B, Ramanan A (2020) *Indian Pediatr* 1–5.
16. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. Shi S, Qin M, Shen B et al (2020) *JAMA Cardiol* 1–8.
17. SARS-CoV-2-related inflammatory multisystem syndrome in children: different or shared etiology and pathophysiology as Kawasaki disease? McCrindle BW, Manlhiot C (2020) *JAMA - J Am Med Assoc* 8–10.
18. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A et al (2020) An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 6736:1–8.
19. Multisystem inflammatory syndrome related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York city. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M et al (2020) *JAMA J Am Med Assoc* 8–10.
20. Whittaker E, Bamford A, Kenny J et al (2020) Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA - J Am Med Assoc* 1–1
21. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. Sperotto, Fierdman et al. *Eur J Pediatr* (2021) 180:307–322.