



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CORRELACIÓN DE VARIABLES PARACLÍNICAS
Y EL DESARROLLO DE COMPLICACIONES
CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON
SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO
POR COVID-19 DEL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dr. Patricio Anduaga del Angel

TUTOR:

Dra. Begoña Segura Stanford



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIA

El esfuerzo que pusimos en este trabajo de investigación va dedicado a mis padres y mi hermano en primer lugar por el apoyo incondicional que han puesto en mí, en mi desarrollo profesional y por ser los que me han acompañado en esta maravillosa carrera.

Con el mismo ímpetu, quiero agradecer a mis asesores. Infinitamente agradecido con el apoyo de la Doctora Begoña Segura y el Doctor Alfonso Reyes, dos grandes personas que, sin su apoyo y esfuerzo, este trabajo no se hubiera realizado.

Agradezco el apoyo y la presencia del servicio de Cardiología de nuestro hospital, mis compañeros de estudio, profesores y personal educativo de este Instituto Nacional de Salud ya que gracias a todos ellos he podido aportar y colaborar a la rama más noble de la medicina, la pediatría.

A todos ellos quiero agradecerles por siempre orientarme, alentarme, acompañarme y permitirme ser una mejor persona.

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO.

Dr. Sarbelio Moreno Espinoza.

TUTOR (A):

**Dra. Begoña Segura Stanford.
MÉDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGÍA.**

ASESOR METODOLÓGICO:

**Dr. Alfonso Reyes López.
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN**

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	10
MARCO TEÓRICO	11
ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	11
EPIDEMIOLOGÍA	12
FISIOPATOLOGÍA.....	13
DEFINICIÓN DE CASO.....	15
PRESENTACIÓN CLÍNICA	17
COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.....	18
HALLAZGOS DE PARACLÍNICOS.....	21
EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR INICIAL	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
JUSTIFICACIÓN.....	24
HIPÓTESIS	25
OBJETIVOS	25
OBJETIVO PRINCIPAL	25
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	25

MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
DISEÑO.....	25
UNIVERSO DE ESTUDIO	26
UBICACIÓN TEMPORO-ESPACIAL	26
RECOLECCIÓN DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	27
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	27
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	27
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	27
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	28
VARIABLES	29
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES.....	38
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	39
ANEXOS.....	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52

ANTECEDENTES

Desde que se reportaron los primeros casos de SARS-CoV-2 en diciembre de 2019, la pandemia por COVID-19 se esparció rápidamente por todo el mundo.¹

La población pediátrica representa una pequeña proporción de casos de COVID-19. Estadística de Asia, Europa y Norte América muestra que la población pediátrica representa del 2.1 al 7.8% de casos confirmados por COVID-19.¹

Desde abril de 2020, se reportó en Europa, Norte América, Asia y América Latina un incremento de casos de niños y adolescentes con datos de inflamación multisistémica asociada a COVID-19, los cuales parecían desarrollarse después de la infección aguda por SARS-CoV-2.¹ El 7 abril de 2020, Jones y colaboradores³ reportaron el primer caso diagnosticado como enfermedad de Kawasaki (EK) con PCR positiva SARS-CoV-2. El 01 de mayo de 2020, el *UK Royal College of Pediatrics and Child Health* publicó una guía para el manejo y la definición de MIS-C.⁴

Existen definiciones operacionales para el Síndrome Inflamatorio Multisistémico por COVID-19 (MIS-C) que se usan dependiendo el país y región. El *Royal College of Pediatrics and Child Health* usó el término PIM-TS con criterios que incluyen manifestaciones clínicas inflamatorias, disfunción orgánica, PCR para SARS-CoV-2 y exclusión de otras causas infecciosas. *Centers for disease control and prevention (US CDC)* basa su definición en la presentación clínica, evidencia de enfermedad severa y falla multiorgánica (involucro de 2 o más órganos), sin otro diagnóstico probable, y PCR para SARS-CoV-2 actual o exposición en las 4 semanas previas a COVID-19. *The World Health Organization (WHO)* lo define en

base a manifestaciones clínicas, elevación de marcadores inflamatorios, evidencia de infección o contacto previo a pacientes con COVID-19 y la exclusión de otras enfermedades infecciosas.¹

Desde 1992 se describieron las primeras hipótesis de la capacidad de los virus pertenecientes a la familia coronavirus de inducir miocarditis aguda. Cerca de 80% de pacientes con MIS-C también desarrollaron complicaciones cardiovasculares inusuales con elevación de las concentraciones de troponina y péptido natriurético auricular, mientras que otros desarrollaron arritmias, disfunción del ventrículo derecho y dilataciones o aneurismas coronarios.¹

Blondiaux y colaboradores² examinaron resonancias magnéticas cardíacas de pacientes con MIS-C y complicaciones cardiovasculares. Ellos encontraron edema miocárdico difuso sin evidencia de fibrosis o necrosis.

Determinar la relación de distintas variables paraclínicas con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares es fundamental para intervenir de manera más oportuna en este grupo de pacientes, evitando así complicaciones y secuelas. Por tanto, existe la necesidad urgente de caracterizar dicha relación de factores.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 apareció por primera vez en Wuhan, China. Se declaró oficialmente como pandemia por la OMS en marzo de 2020. Para el 11 de abril de 2020, se habían registrado cerca de 490,000 casos de COVID-19 en todo el mundo. La experiencia inicial en niños sería la de una mínima afección en morbilidad y mortalidad comparada con la observada en adultos. Sin

embargo, a finales de abril de 2020, se alertó del MIS-C en niños quienes se presentaban con fiebre persistente, marcadores de laboratorio elevados y compromiso cardiovascular agudo.

El 27 de abril, *Public Health England* alertó de estos casos y mostró las definiciones preliminares, primero la de *UK Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH)* nombrándola Síndrome Inflamatorio Multisistémico Temporalmente asociado a SARS-CoV-2 (PIMS-TS) y posteriormente el *Centre for Disease Control and Prevention (CDC)* publicó su definición operacional, así como la Organización Mundial de la Salud nombrándola Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños (MIS-C).

Para finales de junio de 2020, se habían documentado cerca de 1000 casos de MIS-C en el mundo.⁵

EPIDEMIOLOGÍA

Basados en la literatura disponible, los niños que desarrollan MIS-C son en su mayoría escolares y previos sanos. La edad media varía entre 7 a 10 años, con un rango de 7 meses hasta 20 años. Mientras algunos creían que la obesidad confería factores de riesgo para desarrollar MIS-C, la mayor parte de los estudios no demostró comorbilidades asociadas a estos pacientes. Feldstein y colaboradores⁶ reportaron que el 73% de los pacientes con MIS-C eran previos sanos, mientras que las comorbilidades más asociadas fueron el sobrepeso e historia previa de asma.

Mientras que los primeros reportes sugerían una predilección en hombres similar a lo que ocurre en EK, sin embargo, no se ha encontrado una predilección de género clara, sólo se ha encontrado una ligera predilección de hombres en 6 estudios.⁵

Varios estudios han indicado que los niños de raza americana, africana, caribeña e hispanos están más afectados por MIS-C. Whittaker y colaboradores encontraron que el 38% de casos tenían descendencia de africanos, hispanos y caribeños.

En cuanto a la evidencia de infección por SARS-CoV-2, sólo un pequeño grupo de pacientes cuenta con PCR positiva, y la mayor parte de los pacientes sólo tienen un antecedente de exposición, evidencia serológica con IgG o bien antecedente de infección. El intervalo de tiempo desde la infección al inicio de los síntomas de MIS-C varía entre los estudios, desde pocos días a meses. Generalmente un gran porcentaje de pacientes tiene evidencia de IgG vs SARS-CoV-2 lo que sugiere una respuesta inmunitaria post infecciosa.

FISIOPATOLOGÍA

El SARS-CoV-2 es un virus encapsulado, no segmentado, ARN. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es una proteína encontrada en la superficie de células alveolares y enterocitos del intestino delgado que se ha propuesto como el sitio de entrada del virus. Al ingresar a la célula activa la proteína *spike* del virus (S) permite la internalización del virus. Los receptores de detección de ARN de la célula huésped detectan la internalización viral y desencadenan la producción de citocinas proinflamatorias.

Uno de los mecanismos implicados en la respuesta inmunitaria se observa con la liberación de neutrófilos que se encargan de la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Los NET son una red de ADN libre que incluyen enzimas microbicidas.

La disrupción de la regulación del sistema inmune, el aumento de las demandas metabólicas y el estado procoagulante son factores que aumentan el pronóstico de la enfermedad y el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La inflamación sistémica puede desestabilizar el endotelio vascular, mientras que la enfermedad viral incrementa la actividad de las citocinas, aumentando la demanda cardíaca. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren un daño directo del virus en el corazón utilizando los receptores ACE2 localizados en el tejido cardíaco.

El concepto de injuria miocárdica se utiliza para describir a un paciente en el que al menos una medición de troponina cardíaca sérica está por encima del valor de referencia superior del percentil 99.

Existen mecanismos fisiopatológicos ya mencionados anteriormente que pueden estar implicados en la injuria miocárdica. Si bien puede existir un daño directo viral, se cree que el mecanismo principal es indirecto secundario a la respuesta inflamatoria exagerada asociada a una tormenta de citoquinas, en la cual los linfocitos T Helper tipo 1 y tipo 2 juegan un rol importante. En este sentido, los hallazgos de que un alto porcentaje de los pacientes tienen serología positiva IgG en comparación con la detección del virus por PCR apoyan la teoría y es consistente con una respuesta inmunológica tardía.

En los pacientes con MIS-C se han encontrado elevaciones de troponinas y BNP o NT-proBNP sin evidencia clara histológica, inmunológica e inmunohistoquímica que confirmen miocarditis.

Los pacientes graves con choque usualmente presentan un patrón de disfunción sistólica ventricular izquierda transitoria asociada a grados variables de vasodilatación similar a uno de tipo vasopléjico o "caliente". En forma consistente

en los diferentes estudios publicados, se reportó una mejoría a corto plazo de 2 a 5 días de la función miocárdica siendo pocos los casos de complicaciones tardías o secuelas, lo que sugiere un mecanismo fisiopatológico más asociado a estrés fisiológico y edema miocárdico que a un daño citológico con necrosis miocárdica.

Es interesante mencionar que los valores de troponinas con frecuencia son más elevados en comparación con que lo que ocurre en la EK. Esta elevación de troponinas no se ha correlacionado con los hallazgos de resonancia cardíaca.¹⁴ Por este motivo algunos autores sugieren referirse a esta lesión como injuria miocárdica aguda no isquémica para diferenciarla de una miocarditis propiamente.

La elevación del péptido natriurético cerebral (BNP), así como del fragmento inactivo NT-proBNP se produce en respuesta a la sobrecarga de volumen o presión de las cámaras cardíacas, pero también a la estimulación neurohumoral producida por los niveles de IL-1 y TNF-alfa. En EK se asocia a disfunción diastólica y se ha utilizado como predictor de respuesta a la administración de IGIV. En el caso de MIS-C su alza se ha relacionado de manera directa con el grado de disfunción ventricular e incluso su disminución puede ser un factor protector.

DEFINICIÓN DE CASO

UK usó el término PIMS-TS considerando los siguientes criterios: Niños de edad no especificada, con fiebre y elevación de marcadores inflamatorios, con uno o más disfunciones orgánicas (choque, respiratorio, renal, gastrointestinal o neurológico), con la exclusión de otras causas microbiológicas y una PCR-RT para SARS-CoV-2 positiva o negativa¹.

La definición de caso propuesta por WHO es la siguiente: 1. Edad de 0 a 19 años de edad, 2. Fiebre de más de 3 días, 3. Al menos 2 de los siguientes: Dermatitis o conjuntivitis bilateral no purulenta, signos de inflamación mucocutáneo, hipotensión o choque, datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias, evidencia de coagulopatía, síntomas gastrointestinales, marcadores inflamatorios elevados como VSG, PCR o PCT, exclusión de otras infecciones, sepsis o síndromes de choque por staphylococcus o Streptococcus, evidencia de COVID-19 (PCR, antígeno o serología) positiva, o sospecha de contacto con personas con COVID-19.⁵

La definición de caso propuesta por US CDC es la siguiente: 1. Edad menor de 21 años; 2. Presentación clínica que incluya lo siguiente: Fiebre de más de 38°C durante más de 24 horas, evidencia de inflamación por laboratorio con más de uno de los siguientes: PCR elevada, VSG elevada, fibrinógeno elevado, PCT elevado, Dímero D elevado, ferritina elevada, DHL elevada, IL-6 elevada, neutrofilia, linfocitopenia, hipoalbuminemia. Evidencia de enfermedad severa que requiere hospitalización con involucro de más de 2 órganos (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico), 3. No contar con otro diagnóstico de sospecha, 4. Prueba PCR para SARS-CoV-2 positiva actual o reciente, serología, o prueba de antígenos; o bien exposición a COVID-19 en las últimas 4 semanas al inicio de los síntomas.⁵

Las definiciones propuestas por RCPCH, CDC y OMS comparten en sus criterios la inclusión de fiebre, evidencia por laboratorio de inflamación sistémica y un involucro multiorgánico sin tener otra probabilidad diagnóstica, así como evidencia de infección por SARS-CoV-2 o contacto previo a paciente con COVID-19. Varían

entre ellas la duración de la fiebre, los criterios de involucro orgánico y las pruebas de evidencia de infección por SARS-CoV-2.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El MIS-C tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, y frecuentemente se manifiesta con fiebre persistente, alteraciones dermatológicas, mucocutáneas y gastrointestinales. Otros síntomas comúnmente asociados son los cambios de las mucosas, dermatosis y conjuntivitis. A diferencia de los adultos, la odinofagia y los síntomas respiratorios no son frecuentes. Un pequeño grupo de pacientes puede manifestarse con hipotensión y estado de choque con un involucro miocárdico que requiere admisión a cuidados intensivos con soporte cardiovascular y respiratorio.

La fiebre se reporta hasta en el 97% de los casos. Las dermatológicas y mucocutáneas como el rash, conjuntivitis, enrojecimiento e inflamación de los labios son las más reportadas y son más comunes en niños que en adolescentes. Los síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, vómito y diarrea se presenta entre el 54 y 100% de los casos⁵.

El involucro nervioso y respiratorio también se ha reportado. Los síntomas neurológicos más frecuentes son cefalea, alteraciones visuales, confusión y signos de meningitis hasta en el 12-56% de los casos. Mientras que los síntomas respiratorios similares a los que produce el COVID-19 no siempre se manifiestan en MIS-C, puede provocar disnea, hipoxia y distrés respiratorio.

El MIS-C comparte muchas similitudes con la EK, incluso una proporción de pacientes con MIS-C cumple todos los criterios de EK. Sin embargo, actualmente está claro que los dos síndromes tienen diferencias claves, incluido la distribución

de edad, raza y etnia y manifestaciones clínicas. La edad media en casos de EK es de 1.5 años, lo cual es sustancialmente más joven que los casos de MIS-C. Además, EK tiene predilección en aquellos pacientes asiáticos, mientras que MIS-C afecta principalmente a africanos, americanos, hispanos y caribeños. Cuando se compara con EK, las características clínicas del MIS-C incluyen un involucro más severo gastrointestinal, miocárdico y multiorgánico. Las complicaciones cardiovasculares en general son más predominantes en MIS-C que en EK. El choque cardiogénico que requiere apoyo vasopresor se ha reportado más en pacientes con MIS-C comparado con EK. Los hallazgos de laboratorios clásicos de MIS-C también son distintos en aquellos pacientes con EK. PCT y PCR son notablemente más elevados y las plaquetas y linfocitos son más bajos en aquellos pacientes con MIS-C comparados con pacientes con EK.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Existe suficiente información para demostrar el involucro del sistema cardiovascular en MIS-C. La mayor parte de los estudios documentaron alteraciones cardíacas evidenciadas por ecocardiografía y electrocardiografía y enfatizaron en la disfunción miocárdica de estos pacientes. El compromiso cardiovascular se puede manifestar como derrame pericárdico, miocarditis, valvulitis, compromiso coronario y arritmias cuyo espectro de manifestación comprende desde formas subclínicas hasta aquellas con requerimiento de apoyo vasoactivo e inotrópico e incluso, en algunos casos, asistencia ventricular extracorpórea (ECMO).

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se reportó entre el 31-100% de los casos en diferentes estudios. La primera serie de casos reportada de UK, mostró

presencia de disfunción cardíaca en 6 de 8 pacientes (75%).¹¹ Belhadjer y colaboradores⁷ describieron una cohorte de 35 pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos por falla cardíaca severa asociada a MIS-C donde la disfunción sistólica ventricular izquierda fue la más frecuente. Al ingreso se realizó un ecocardiograma que mostró en el 72% disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), entre el 30-50% era de leve a moderada, mientras que el 28% presentó FEVI <30% indicando disfunción severa. El 70% de los pacientes se recuperó totalmente en un rango de 2 a 5 días.

Una gran cantidad de pacientes presentaron elevación de los niveles de troponina y BNP/pro-BNP los cuales han mostrado gran utilidad como marcadores miocárdicos. La mayoría de los pacientes en otras series se recuperaron totalmente, pero el 6-14% de los pacientes tuvieron disfunción persistente al egreso.

Los mecanismos de disfunción miocárdica aún no están totalmente esclarecidos. Las posibles causas en adultos con COVID-19 incluyen miocarditis, lesión hipóxica, isquemia por daño microvascular o enfermedad coronaria, cardiomiopatía y la respuesta inflamatoria propia del MIS-C. La forma tan variable de presentación tanto en temporalidad como modalidad de la disfunción sugiere la interacción de varios mecanismos fisiopatológicos. Mientras que la infección aguda explica el daño inicial al miocardio, la fase post infecciosa correspondiente a MIS-C explica la inflamación miocárdica y disfunción en sujetos posiblemente predispuestos que pueden manifestarse con choque cardiogénico y distributivo.¹²

Blondiaux y colaboradores² publicaron una serie de casos de RM cardíaca en pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos con miocarditis asociada a MIS-C. En esta serie los hallazgos más comunes se encontraron en pacientes de

más de 5 años, con troponina y BNP elevados con cambios ecocardiográficos con disfunción sistólica. Se encontró edema miocárdico difuso sin evidencia de necrosis o fibrosis focal miocárdica. Todos los pacientes se recuperaron rápidamente sin evidencia de alteración en arterias coronarias o aneurismas.

Algunas enfermedades virales como el MERS-CoV se han asociado a lesión miocárdica y miocarditis con elevación de troponinas, tal vez debido al estrés fisiológico cardíaco, hipoxia o daño directo. Miocarditis, pericarditis y derrame pericárdico son diagnósticos asociados a MIS-C. Uno de los primeros reportes de lesión miocárdica asociada a SARS-CoV-2 fue un estudio de 41 pacientes en Wuhan, China, donde 5 pacientes (12%) tuvieron elevación de troponinas de más de 28 pg/ml.⁹ Pouletty y colaboradores⁸ reportaron en una cohorte hasta 44% de pacientes con miocarditis y 25% con pericarditis. Miocarditis se asoció a altas cargas virales e infiltrados mononucleares identificados por autopsia en algunos pacientes con COVID-19.

La presentación clínica de miocarditis aguda tiene un rango variable de severidad. Se pueden presentar con dolor torácico, disnea, arritmias y disfunción ventricular izquierda. Se encuentran con elevación de troponinas, con cambios electrocardiográficos que se asemejan a un síndrome coronario agudo. Estas alteraciones electrocardiográficas son resultado de inflamación miocárdica manifestados con anormalidades del segmento ST y onda T (inversión de la onda T).

Las palpitaciones se presentan en 7% de los pacientes. Estudios han mostrado 7-60% de los pacientes presentan alteraciones del ritmo.¹² Se ha descrito que la más frecuente es la taquicardia sinusal. Un estudio mostró que las arritmias estaban

presentes en 17% de pacientes hospitalizados y 44% de pacientes de unidad de cuidados intensivos. Esto ocurre en la enfermedad viral debido a hipoxia, estrés inflamatorio y anormalidades del metabolismo.⁹

Las anormalidades de las arterias coronarias son una de las manifestaciones más severas del MIS-C y se han reportado en la mayoría de los estudios. La dilatación y aneurismas se han descrito en 6-24% de los casos.¹² La mayoría de los casos describieron dilatación de arterias coronarias con z-scores 2 - 2.5. Los z-scores de las arterias coronarias están basados en pacientes sanos, no febriles, alguno de los hallazgos en las fases agudas puede estar relacionado a vasodilatación coronaria como parte de la fiebre e inflamación.¹² Sin embargo, hay reportes de aneurismas coronarios grandes y gigantes.

HALLAZGOS DE PARACLÍNICOS

Se ha detectado la evidencia de inflamación sistémica, disfunción miocárdica y activación de la coagulación. Por definición se espera la elevación de marcadores inflamatorios, incluyendo proteína C reactiva (PCR), ferritina, procalcitonina (PCT) e interleucina 6 (IL-6). Los marcadores de lesión miocárdica más frecuentemente reportados son la elevación de troponinas y el NT-pro-BNP. Los altos niveles de dímero D y fibrinógeno muestran la disfunción de la coagulación en estos pacientes. Además, se han encontrado alteraciones como linfocitopenia, neutrofilia, hipoalbuminemia, anemia y trombocitopenia.

Valverde y colaboradores¹⁰ publicaron una cohorte de pacientes con MIS-C admitidos a la unidad de cuidados intensivos. Ellos encontraron que la mayor parte de pacientes tenían elevación de marcadores inflamatorios y los más

frecuentemente medidos fueron IL-6, PCR, ferritina y procalcitonina. PCR se midió en el 96% de los casos de los cuales se encontró anormal en el 99%. Ferritina se midió en el 77% de los casos de los cuales 79% se encontró elevada. Procalcitonina se midió en 51% de los casos de los cuales 96% se encontró elevado. Un pequeño grupo tenía medido IL-6 (12%) y se encontró elevado en el 88% de los casos.

Así mismo, se encontraron biomarcadores cardíacos elevados. Troponina se midió en el 65% de los casos, de los cuales estaba elevada en el 93%. NT pro-BNP se midió en el 53% de los cuales 94% casos estaba elevada.

En cuanto a los parámetros hematológicos, un gran número de pacientes mostró elevación del dímero D y anormalidades en el recuento de plaquetas. Dímero D se midió en el 67% de los casos en quienes el 90% tuvo niveles elevados por encima de 2599 ng/ml. El recuento de plaquetas se midió en el 97% de los casos en quienes 38% tuvieron anormalidades (26% con trombocitosis y 12% trombocitopenia). La biometría hemática completa se realizó en el 94% de los pacientes en quienes 56% tuvo leucocitosis y 3% leucopenia.

EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR INICIAL

Una vez realizado el diagnóstico de MIS-C siguiendo la definición que cada unidad hospitalaria ocupe, se recomienda comenzar el estudio con un electrocardiograma, troponina sérica y BNP o NT-proBNP. Con estos elementos se puede iniciar a clasificar a pacientes en aquellos con MIS-C con compromiso cardiovascular y MIS-C inflamatorio sin injuria cardíaca. En los pacientes con compromiso cardiovascular se recomienda la evaluación precoz con ecocardiograma. En caso de ser normal, se sugiere repetirlo entre los siguientes 7

a 14 días de la enfermedad.¹⁴ Por el contrario, si fuese anormal, se debe efectuar un seguimiento a las 48 horas. El control de biomarcadores se puede evaluar cada 24 a 48 horas para describir el descenso y objetivarlo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El MIS-C se caracteriza por manifestaciones clínicas de un síndrome inflamatorio asociado a falla de al menos dos órganos y antecedente de infección o exposición a COVID-19 cuente con pruebas de PCR positiva o negativa, excluyendo otras causas infecciosas. Existen definiciones operacionales establecidas con validez internacional.

Existe una gran proporción de pacientes que desarrollan complicaciones cardiovasculares secundarias a MIS-C, tales como disfunciones ventriculares, daño miocárdico agudo, choque y miocarditis, mismas que pueden deteriorar el estado del paciente y tener un impacto negativo en la evolución de la enfermedad.

En la literatura internacional, se han identificado tanto rutas fisiopatológicas como marcadores paraclínicos asociados al desarrollo de MIS-C y que pueden determinar la progresión y gravedad del síndrome.

Dado que no existen datos nacionales sobre el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con MIS-C, es crucial evaluar los posibles factores que afectan el curso del MIS-C para desarrollar una complicación cardiovascular y lograr de esta manera, encontrar indicadores que puedan predecir el desarrollo y severidad de complicaciones cardiovasculares.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué relación existe entre las variables paraclínicas y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con MIS-C del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

Los estudios que se han publicado sobre las variables paraclínicas para predecir el riesgo y progresión de complicaciones en MIS-C están limitados principalmente a la población Norte Americana y Europea por lo que se desconoce la relación que existe. Además, están limitados al tipo de complicación observada, y no hay registro nacional que relacione estos hallazgos laboratoriales en relación específica de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con MIS-C.

Por tanto, si bien entendemos que la elevación de dichos marcadores se asocia directamente con la presencia con MIS-C, no está clara la relación estrecha de ellos y el desarrollo de complicaciones cardiovasculares y si pudiera existir una relación que pueda predecir el riesgo como factor predictivo.

El interés de realizar este estudio radica en la descripción de la relación de estas variables, que, si bien no podrá describir la causalidad, podrá ser un inicio en el entendimiento del desarrollo de las complicaciones cardiovasculares, teniendo un impacto positivo en la utilidad diagnóstica y de valoración previo al desarrollo de dichas complicaciones y en su seguimiento como valoración pronóstica.

HIPÓTESIS

La alteración de las variables paraclínicas a evaluar se correlaciona de manera directa con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con MIS-C por SARS-CoV-2

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la correlación de las variables paraclínicas con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con MIS-C del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Identificar si existen variables paraclínicas que puedan predecir el desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con MIS-C del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Determinar si estas variables paraclínicas pueden predecir la severidad de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con MIS-C del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Se trata de un estudio de cohorte observacional, descriptivo, correlacional y retrospectivo.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Todos aquellos pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez que desarrollaron una complicación cardiovascular secundaria a MIS-C.

UBICACIÓN TEMPORO-ESPACIAL

El estudio abarcará el periodo de tiempo comprendido del 1 de marzo de 2020 al 1 de marzo de 2021 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

RECOLECCIÓN DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las condiciones generales de los pacientes y los resultados de los paraclínicos: resultado de biometría hemática para evaluar recuento de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y plaquetas, hemoglobina, dímero D, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), deshidrogenasa láctica (DHL), ácido úrico, creatinina, albúmina, ferritina y fibrinógeno, se recolectaron de expedientes físicos y electrónicos del archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Para elaborar la base de datos, la descripción y la correlación de las variables se usará el software STATA Statistics/Data Analysis® versión 16.0.

Para la descripción de las variables con datos cualitativos se expresarán como frecuencias y porcentajes; para los datos cuantitativos como media y desviación estándar de acuerdo con la distribución de datos.

Las variables cualitativas se convirtieron a variables numéricas con etiquetas para su correlación con el resto de las variables. Los pacientes se dividieron en grupos con y sin hallazgos ecocardiográficos; con y sin hallazgos electrocardiográficos.

Para la correlación de variables se determinó su normalidad y heterogeneidad con la prueba de normalidad de Saphiro-Wilk. De acuerdo con las características de las variables se correlacionaron según la prueba de U de Mann-Whitney o T de Student las variables paraclínicas con los grupos de pacientes con hallazgos ecocardiográficos o electrocardiográficos y los pacientes sin hallazgos ecocardiográficos o electrocardiográficos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes entre 0 y 18 años con diagnóstico de MIS-C según la definición operacional propuesta por la US-CDC quienes desarrollaron alguna complicación cardiovascular evidenciada por hallazgo ecocardiográfico o electrocardiográfico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de MIS-C quienes no cumplieron la definición operacional.

Pacientes entre 0 y 18 años con sospecha de MIS-C quienes no completaron el abordaje diagnóstico.

Aquellos pacientes quienes presentaban alguna enfermedad, complicación o secuela cardiovascular secundaria a cualquier otro evento que no fuera MIS-C.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra corresponde a 26 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio está realizado en base a los aspectos bioéticos de la Declaración de Helsinki, Adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial, en Finlandia en Junio

1964, y enmendada por la 29a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975, 35a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48a Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000, y la Nota de clarificación sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002; al igual que las Normas de Buena Práctica Clínica (EC Good Clinical Practices).

Evaluado y aprobado comité de investigación y enseñanza del Hospital Infantil de México Federico Gómez, dando fé y autorización de que en este estudio no se atenta contra el bienestar de los pacientes involucrados en esta investigación.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio tiene múltiples limitantes. En primer lugar, se realizará sólo en un centro hospitalario, siendo además retrospectivo. Segundo, al tratarse de un estudio correlacional, no será factible determinar causalidad entre las determinantes clínicas evaluadas y el desarrollo de cardiopatía. Tercero, al ser una entidad nosológica nueva, las definiciones operacionales para MIS-C aún estaban por definirse y el estudio se limita a un año. Cuarto, la cantidad de la muestra es relativamente pequeña lo que tendrá un impacto en los resultados estadísticos.

VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Género	Cualitativa nominal.	Condición orgánica, masculino, femenino o indeterminado.	Clasificada como femenino, masculino o indeterminado.	Masculino. Femenino. Indeterminado.
Edad	Cuantitativa continua.	Tiempo que ha vivido el individuo.	Edad expresada en años.	años.
Hemoglobina	Cuantitativa.	Proteína en los eritrocitos transportadora de oxígeno.	Se obtendrá del expediente considerándose normal 12-18.	gr/dl
Leucocitos	Cuantitativa.	Células del sistema inmunitario.	Se obtendrá del expediente considerándose normal 4-11.	10 ³ /uL
Neutrófilos	Cuantitativa.	Células del sistema inmunitario.	Se obtendrá del expediente considerándose normal 4.5-7.5	10 ³ /uL
Porcentaje de neutrófilos	Cuantitativa.	Valor porcentual de neutrófilos de acuerdo con los leucocitos totales.	Se obtendrá del expediente considerándose normal 35-57.	%
Bandas	Cuantitativa.	Células del sistema inmunitario.	Se obtendrá del expediente considerándose normal 0-10.	%
Linfocitos	Cuantitativa.	Células del sistema inmunitario.	Se obtendrá del expediente considerándose normal 1-4.8.	10 ³ /uL

Porcentaje de linfocitos	Cuantitativa.	Valor porcentual de linfocitos de acuerdo con los leucocitos totales.	Se obtendrá del expediente considerándose normal 25-45.	%
Plaquetas	Cuantitativa.	Fragmentos de megacariocitos encargados de la coagulación.	Se obtendrá del expediente considerándose normal 145-450.	10 ³ /uL
Creatinina	Cuantitativa.	Producto final del metabolismo de la creatina.	Se obtendrá del expediente considerándose normal 0.4-1.5.	mg/dl
Tasa de filtrado glomerular	Cuantitativa.	Índice de la función renal de acuerdo con el volumen filtrado por unidad de tiempo.	Se obtendrá del expediente considerándose normal >60.	mL/min/1.73m ²
Albúmina	Cuantitativa.	Proteína producida por el hígado encargada de mantener la presión oncótica y de transporte.	Se obtendrá del expediente considerándose normal 3.4-5.	g/dl
Deshidrogenasa láctica	Cuantitativa.	Enzima productora de energía a nivel celular.	Se obtendrá del expediente considerándose normal 81-234.	U/L
VSG	Cuantitativa.	Reactante de fase aguda.	Se obtendrá del expediente considerándose normal 0-20.	mm/hr
Dímero D	Cuantitativa.	Producto final de la degradación de la fibrina.	Se obtendrá del expediente considerándose normal <550.	ng/ml

Fibrinógeno	Cuantitativa.	Factor de coagulación (Factor I).	Se obtendrá del expediente considerándose normal 200-400.	mg/dl
Ferritina	Cuantitativa.	Proteína intracelular que almacena hierro.	Se obtendrá del expediente considerándose normal 20-290.	ug/L
Procalcitonina	Cuantitativa.	Reactante de fase aguda.	Se obtendrá del expediente considerándose normal 0-2.0.	ng/ml
Proteína C reactiva	Cuantitativa.	Reactante de fase aguda.	Se obtendrá del expediente considerándose normal 0-0.3.	mg/dl
proBNP	Cuantitativa.	Vasodilatador y antagonista del sistema RAA.	Se obtendrá del expediente considerándose normal <500.	pg/ml
Troponina I	Cuantitativa.	Proteína que conforma el complejo troponina en el músculo cardíaco.	Se obtendrá del expediente considerándose normal <10.	pg/ml
Cratinfosfoquinasa	Cuantitativa.	Enzima intracelular que transfiere fosfatos de alta energía.	Se obtendrá del expediente considerándose normal <192.	U/L
Alteración ecocardiográfica	Cualitativa. Dicotómica nominal.	Trastorno de la función cardíaca documentada por ECOTT.	Se obtendrá de la evaluación del ECOTT durante la fase aguda de MIS-C.	Si / No
Alteración electrocardiográfica	Cualitativa. Dicotómica nominal.	Trastorno del ritmo cardíaco o anomalía documentado por ECG 12 derivaciones.	Se obtendrá de la evaluación del ECG durante la fase aguda de MIS-C.	Si / No

RESULTADOS

De los 67 pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos por infección grave por COVID-19 del primero de marzo de 2020 al primero de marzo de 2021, se excluyeron 39 pacientes por no documentarse los criterios suficientes para definir MIS-C de acuerdo con los criterios de la CDC. Se excluyeron dos pacientes con enfermedad cardiovascular por otros eventos que no fueron MIS-C.

De los 26 pacientes estudiados, a todos se les realizó PCR-RT para SARS CoV2, siendo positiva en 8 pacientes (30.7%). Se realizó IgG siendo positiva en 17 pacientes (65.4%). Se documentó exposición a contacto con personas COVID-19 confirmado o sospechoso en 21 pacientes (80.7%).

La población de estudio final se compone de 26 pacientes (tabla 6). Encontramos que son femeninos 11 pacientes (42%) y masculinos 15 pacientes (57%) como lo muestra la tabla 5 y el gráfico 3. La edad media de los 26 pacientes fue de 9.9 años (IC 95%, 7.6 - 12.3 años).

A la población total se les realizó y se documentó biometría hemática, creatinina, TFG estimada por Schwartz, albúmina, DHL, dímero D, fibrinógeno, ferritina, PCT, PCR, ecocardiograma y electrocardiograma. Sólo 19 pacientes (73%) cuenta con VSG, 19 pacientes (73%) cuenta con proBNP, 21 pacientes (81%) cuenta con Tnl y tan sólo 10 pacientes (39%) cuenta con CPK (tabla 7).

Dentro de los hallazgos de variables paraclínicas, la más frecuentemente alteradas en estos pacientes fue la albúmina, encontrada disminuida en 25 de 26 muestras (96%, IC 95% 2.1 – 2.7). Seguido del dímero D y procalcitonina, elevadas en 24 de 26 muestras (92%, IC 95% 2,891.7 – 9,624.9) y 24 de 26 muestras (92%,

IC 95% 5.8 – 26.5) respectivamente. La troponina I se encontró alterada en 19 de 21 muestras (90%, IC 95% -115.7 – 1336.4). CPK sólo se encontró alterada en 2 de 10 muestras (20%, IC 95% 55.2 – 151.8). El resto de los hallazgos de variables paraclínicas se muestran en la tabla 7.

Se documentaron alteraciones ecocardiográficas mediante ecocardiografía transtorácica en 18 pacientes (69%) mientras que se documentaron alteraciones electrocardiográficas mediante electrocardiografía de 12 derivaciones en tan solo 6 pacientes (23%).

Dentro de las alteraciones ecocardiográficas, encontramos 29 alteraciones clasificadas en 10 categorías en los 26 pacientes, enlistadas en conjunto con su frecuencia y porcentaje en la tabla 3. Siendo las más frecuentes el derrame pericárdico en 24% (n=7), insuficiencia tricuspídea en 21% (n=6), alteraciones coronarias incluyendo ectasias y aneurismas en 17% (n=5) y disfunción del ventrículo izquierdo en 14% (n=4). De las alteraciones electrocardiográficas, encontramos 7 alteraciones clasificadas en 5 categorías en los 26 pacientes, enlistadas en conjunto con su frecuencia y porcentaje en la tabla 4. Dentro de las más frecuentes encontramos el BIRDHH en 29% (n=2) y BCRDHH en 29% (n=2).

En la correlación estadística (mostrada en la tabla 1 y 2) no se obtuvo ningún valor estadísticamente significativo. En la correlación de las variables paraclínicas y la alteración ecocardiográfica, las variables más cercanas a la significancia estadística fueron el recuento de linfocitos ($p = 0.058$) y el valor porcentual de linfocitos ($p = 0.084$). Dentro de la correlación de variables paraclínicas y alteración electrocardiográfica, las variables más cercanas a la significancia estadística fueron el recuento porcentual de bandas ($p = 0.075$) y la PCR ($p = 0.067$).

DISCUSIÓN

Desde las primeras publicaciones y descripciones del MIS-C se sabe del involucro sistémico y cardíaco de esta entidad y que, además, puede presentarse de forma similar a la enfermedad de Kawasaki. Así mismo, en la revisión de las publicaciones, está ya determinado la condición inflamatoria de esta entidad y la elevación de los reactantes de fase aguda. Sin embargo, pudieran existir patrones de elevación distintos en estas entidades. Tampoco está determinada la correlación de estas variables paraclínicas con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares evidenciadas mediante ecocardiograma y electrocardiograma.

Basados en la evidencia, las publicaciones reportan una edad media de entre 7 a 10 años, con un rango de 7 meses hasta los 20 años. Encontramos una distribución de edad similar a la reportada, teniendo como media 9.9 años (IC 95% 7.6 – 12.3).

La mayor parte de los estudios no encontraron comorbilidades asociadas a estos pacientes con MIS-C. Feldstein y colaboradores reportaron hasta un 73% de pacientes previos sanos. Encontramos en nuestra población 58% de pacientes previos sanos, lo que supone una diferencia con respecto a lo descrito, probablemente debido a la limitante de ser un estudio de un solo centro hospitalario que se considera de referencia a nivel nacional en donde la mayor parte de la población que se atiende padece enfermedades de base.

Los primeros reportes de MIS-C sugieren una discreta predilección en hombres similar a la EK. Sin embargo, esta predilección no está clara. Seguimos encontrando esta discreta predilección por el género masculino siendo este del 57%.

En los estudios revisados, muestran evidencia que la mayor parte de los pacientes sólo tienen un antecedente de exposición o infección y evidencia de IgG más que una PCR-RT positiva. Encontramos datos similares siendo lo menos frecuente la evidencia documentada por PCR-RT sólo en 30.7% de los casos y lo más frecuente el antecedente de exposición a COVID-19.

Se han encontrado elevaciones de troponinas y proBNP sin evidencia clara de miocarditis o hallazgos ecocardiográficos de lesión miocárdica. Como ya fue descrito en un estudio publicado en China se encontró que, de 41 pacientes, un 12% de ellos mostró un valor de troponinas de más de 28 pg/ml. Si bien hemos encontrado elevaciones de estos marcadores en 90.5% para troponinas y 52.6% para proBNP como se muestra en la tabla 7, no encontramos evidencia de correlación con la presencia de los hallazgos por ecocardiografía transtorácica ni por electrocardiografía, teniendo valores $p > 0.05$ sin significancia estadística. A diferencia de la evidencia mostrada con respecto al valor predictivo de la elevación del proBNP con disfunción ventricular, no hemos logrado encontrar una correlación directa. Esta falta de correlación se ha encontrado en otros estudios con respecto a troponinas y proBNP. Patricia Álvarez y colaboradores, no lograron correlacionar los valores de troponinas con los hallazgos en la resonancia cardiaca.

Existe suficiencia evidencia del involucro del sistema cardiovascular en el MIS-C. La mayoría reporta alteraciones evidenciadas por ecocardiograma y electrocardiografía. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se reportó en un rango variable del 31 al 100% de los casos. Belhadjer y colaboradores reportaron en su estudio que esta alteración fue la más frecuente hasta en un 72%. Encontramos en nuestro estudio disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en sólo

17% de los pacientes siendo superada en frecuencia por los derrames pericárdicos que se encontraron hasta en el 24% de los casos. Esto pudiera explicarse debido a que en todos los pacientes no se realizaron pruebas de función avanzadas lo que pudo subestimar la frecuencia de la disfunción sistólica. Sin embargo, queda claro que el involucro de este sistema cardiovascular es importante y que dentro de las manifestaciones más frecuentes se encuentran el derrame pericárdico, la disfunción sistólica y las alteraciones de las arterias coronarias.

Según Francesca y colaboradores, entre el 7 al 60% de los pacientes presentó una alteración del ritmo, siendo la más frecuente la taquicardia sinusal. En nuestra población encontramos con mayor frecuencia los BRDHH siendo estos al menos la mitad de los casos, sin embargo, no se puede determinar si este hallazgo es secundario a la presencia del MIS-C o si sólo es el hallazgo habitual que puede encontrarse en población sana. Sin embargo, encontramos un caso con taquicardia sinusal, PR prolongado y acortamiento del QT. En este mismo estudio, se muestran las alteraciones de las arterias coronarias como las manifestaciones más severas del MIS-C. Sin embargo, el estudio sólo reporta estas alteraciones en 6 al 24% de los casos. En nuestra población encontramos datos similares, siendo las ectasias y aneurismas de las coronarias en el 17% de los casos.

Por la propia definición del MIS-C, se espera la elevación de los distintos marcadores inflamatorios, incluyendo PCR, ferritina, PCT en IL-6. Los marcadores de lesión miocárdica más frecuentemente elevados fueron la troponina y el proBNP. Así como la coagulopatía reportada como elevación del dímero D y el fibrinógeno. Además, se encontraron alteraciones como linfocitopenia, neutrofilia, hipoalbuminemia, anemia y trombocitopenia. Según Valverde y colaboradores, la

PCR se midió en 96% de los casos y se encontró elevada en 99% de los casos. La ferritina se midió en 77% de los casos encontrándose elevada en 79% de ellos. PCT se midió en 51% de los casos encontrándose elevada en 96% de ellos. En cuanto a la troponina se midió en 65% de los casos siendo elevada en 93% y el proBNP medida en 53% de los casos encontrándose elevada en el 94%. Enlistamos los mismos hallazgos en la tabla 7, donde se puede observar la distribución similar en la frecuencia de los valores anormales. Sin embargo, a pesar de estar presentes estas elevaciones de forma tan predominante, no se encontró una correlación con la presencia o no de alteraciones ecocardiográficas o electrocardiográficas.

Así que, si bien no se corrobora la correlación de estas variables paraclínicas con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, es de suma importancia tener en cuenta esta falta de correlación al momento de la toma de decisión clínica. Por lo que se considera realizar valoraciones cardiovasculares con ecocardiografía y electrocardiografía a todos los pacientes que sean diagnosticados con MIS-C al momento del diagnóstico y en su seguimiento, aún cuando no presenten elevaciones de estas variables.

CONCLUSIONES

Sin duda, el sistema cardiovascular es uno de los sistemas más afectados en pacientes con MIS-C. Se encuentran alteraciones cardiovasculares en un gran porcentaje de la población con esta entidad.

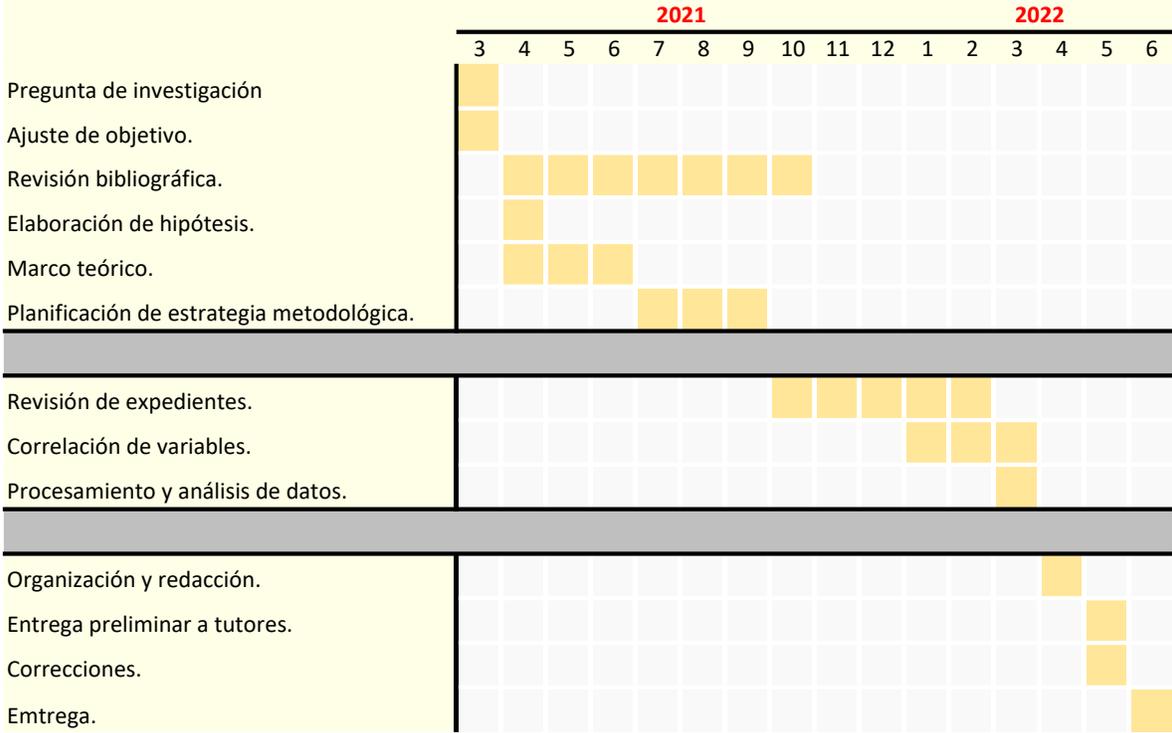
Dentro de las alteraciones más frecuentes encontramos mediante ecocardiografía el derrame pericárdico, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y las alteraciones de arterias coronarias. Los hallazgos electrocardiográficos más frecuentes son los BRDHH y taquicardia sinusal.

Así mismo, se han encontrado los marcadores de inflamación, enzimas cardíacas y alteraciones hematológicas en más de la mitad de la población, siendo en algunos casos cercano al 100%.

Sin embargo, no se evidencia una correlación de la alteración de dichas variables con la presencia y desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

Por lo que podemos concluir que es imperativo el abordaje cardiovascular en busca de alteraciones cardíacas en cualquier paciente que tenga diagnóstico de MIS-C con el objetivo de tener una evaluación oportuna y poder realizar un seguimiento adecuado de estos pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES



ANEXOS

Tabla 1 Características de la población (n=26) de acuerdo al hallazgo ecocardiográfico transtorácico (ECOTT).

Parámetro	Con alteración (n = 18) 69.2%			Sin alteración (n = 8) 30.3%			Valor p
	N	Prom.	± SD	N	Prom.	± SD	
Generales							
Género	18	1.6	± 0.50	8	1.50	± 0.53	0.6138
Edad (años)	18	10.2	± 5.37	8	9.19	± 7.06	0.6774
Biometría hemática							
Hb (gr/dl)	18	11.6	± 2.44	8	14.20	± 4.82	0.1821
Leu (10 ³ /uL)	18	13.0	± 8.80	8	11.35	± 5.93	0.6348
Neu (10 ³ /uL)	18	11.5	± 8.45	8	9.10	± 5.25	0.5673
NeuPct (%)	18	74.2	± 16.73	8	69.31	± 15.58	0.3444
Ban (%)	18	13.3	± 13.86	8	8.38	± 9.04	0.4845
Lin (10 ³ /uL)	18	1.0	± 0.85	8	1.56	± 0.76	0.0588
LinPct (%)	18	8.8	± 5.99	8	16.95	± 12.06	0.0848
Plq (10 ³ /uL)	18	126.2	± 58.55	8	233.00	± 241.15	0.1916
Función renal y hepática							
Cr (mg/dl)	18	1.4	± 1.49	8	0.59	± 0.19	0.1132
TFG (mL/min/1.73m ²) [‡]	18	65.1	± 44.38	8	87.76	± 25.39	0.1931
Alb (g/dl)	18	2.3	± 0.59	8	2.68	± 0.81	0.1530
DHL (U/L)	18	347.4	± 111.48	8	573.75	± 652.10	0.6973
Marcadores inflamatorios							
VSG (mm/hr)	13	22.5	± 7.66	6	21.00	± 11.76	0.7478
DD (ng/ml)	18	6,789.0	± 9328.62	8	5,064.25	± 5867.05	0.4702
Fib (mg/dl)	18	444.8	± 188.40	8	358.90	± 192.14	0.2968
Ferr (ug/L)	18	1,062.2	± 915.38	8	946.83	± 911.26	0.8895
PCT (ng/ml)	18	19.6	± 29.84	8	8.26	± 9.04	0.4047
PCR (mg/dl)	18	14.8	± 7.85	8	14.28	± 8.83	0.8732
proBNP (pg/ml)	13	1,248.9	± 1167.87	6	591.27	± 1017.54	0.1360
TnI (pg/ml)	14	863.2	± 1923.21	7	104.77	± 137.52	0.7091
CPK (U/L)	7	96.1	± 66.70	3	120.67	± 80.90	0.6279

Abreviaciones: Alb Albúmina sérica, Ban Valor porcentual de bandas, CPK Creatinfosfoquinasa, DD Dímero D, DHL Deshidrogenasa láctica, Ferr Ferritina, Fib Fibrinógeno, Hb Hemoglobina, Leu Leucocitos, Lin Linfocitos, LinPct Valor porcentual del recuento de linfocitos, Neu Neutrófilos, NeuPct Valor porcentual del recuento de neutrófilos, PCR Proteína C reactiva, PCT Procalcitonina, Plq Plaquetas, proBNP Propéptido natriurético cerebral N-terminal, SD Desviación estándar, TFG Tasa de filtrado glomerular, TnI Troponina I, VSG Velocidad de sedimentación glomerular.

[‡] TFG estimada por la fórmula de Schwartz clásica ($TFG = 0.413 \times \text{talla (cm)}/CrS \text{ (mg/dl)}$).

Tabla 2 Características de la población (n=26) de acuerdo al hallazgo electrocardiográfico (ECG).

Parámetro	Con alteración (n = 6) 23%		Sin alteración (n = 20) 77%		Valor p
	N	Prom. ± SD	N	Prom. ± SD	
Generales					
Género	6	1.7 ± 0.52	20	1.55 ± 0.51	0.6138
Edad (años)	6	11.1 ± 4.80	20	9.58 ± 6.15	0.5957
Biometría hemática					
Hb (gr/dl)	6	11.3 ± 2.30	20	12.74 ± 3.73	0.4285
Leu (10 ³ /uL)	6	11.0 ± 6.84	20	12.94 ± 8.36	0.6923
Neu (10 ³ /uL)	6	9.8 ± 6.45	20	11.05 ± 8.03	0.8551
NeuPct (%)	6	73.6 ± 17.56	20	72.43 ± 16.29	0.8852
Ban (%)	6	18.7 ± 12.03	20	9.75 ± 12.32	0.0756
Lin (10 ³ /uL)	6	0.8 ± 0.37	20	1.26 ± 0.93	0.1200
LinPct (%)	6	8.4 ± 2.48	20	12.18 ± 10.00	0.7148
Plq (10 ³ /uL)	6	115.3 ± 32.61	20	172.20 ± 163.55	0.4651
Función renal y hepática					
Cr (mg/dl)	6	1.7 ± 2.30	20	9.10 ± 36.23	0.6923
TFG (mL/min/1.73m ²) [‡]	6	78.9 ± 47.67	20	61.90 ± 35.55	0.6473
Alb (g/dl)	6	2.1 ± 0.48	20	2.47 ± 0.71	0.1868
DHL (U/L)	6	335.7 ± 97.69	20	441.50 ± 421.28	0.7378
Marcadores inflamatorios					
VSG (mm/hr)	5	24.0 ± 9.70	14	21.29 ± 8.77	0.5702
DD (ng/ml)	6	3251.5 ± 1904.92	20	7160.35 ± 9313.72	0.8551
Fib (mg/dl)	6	426.6 ± 86.48	20	415.88 ± 213.34	0.9066
Ferr (ug/L)	6	1273.8 ± 825.62	20	952.57 ± 924.71	0.2235
PCT (ng/ml)	6	7.3 ± 4.86	20	18.76 ± 28.74	0.7150
PCR (mg/dl)	6	19.9 ± 8.88	20	13.11 ± 7.21	0.0678
proBNP (pg/ml)	5	1270.8 ± 1335.55	14	959.26 ± 1103.39	0.4047
TnI (pg/ml)	6	173.8 ± 263.81	15	784.99 ± 1869.53	0.8763
CPK (U/L)	3	90.3 ± 32.39	7	109.14 ± 79.80	0.7110

Abreviaciones: Alb Albúmina sérica, Ban Valor porcentual de bandas, CPK Creatinfosfoquinasa, DD Dímero D, DHL Deshidrogenasa láctica, Ferr Ferritina, Fib Fibrinógeno, Hb Hemoglobina, Leu Leucocitos, Lin Linfocitos, LinPct Valor porcentual del recuento de linfocitos, Neu Neutrófilos, NeuPct Valor porcentual del recuento de neutrófilos, PCR Proteína C reactiva, PCT Procalcitonina, Plq Plaquetas, proBNP Propéptido natriurético cerebral N-terminal, SD Desviación estándar, TFG Tasa de filtrado glomerular, TnI Troponina I, VSG Velocidad de sedimentación glomerular.

[‡] TFG estimada por la fórmula de Schwartz clásica (TFG = 0.413 × talla (cm)/CrS (mg/dl)).

Tabla 3 Alteraciones ecocardiográficas

Alteración	n	(%)
Aneurisma de coronarias	2	5.41
Derrame pericárdico	7	18.92
Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo	1	2.70
Disfunción sistólica biventricular	1	2.70
Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo	4	10.81
Ectasia de coronarias	3	8.11
Insuficiencia aórtica	1	2.70
Insuficiencia mitral	3	8.11
Insuficiencia pulmonar	1	2.70
Insuficiencia tricuspídea	6	16.22
Sin alteraciones	8	21.62
Total	37	100

Tabla 4 Alteraciones electrocardiográficas

Alteración	n	(%)
Acortamiento del QT	1	3.70
BCRDHH	2	7.41
BIRDHH	2	7.41
PR prolongado	1	3.70
Taquicardia sinusal	1	3.70
Sin alteraciones	20	74.07
Total	27	100

Tabla 5 Distribución por género

Género	n	(%)
Femenino	11	42.31
Masculino	15	57.69
Total	26	100

Tabla 6 Características de la población.

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Generales													
Género	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Masculino
Edad (meses)	181	122	26	2	214	54	11	69	103	155	135	202	12
Biometría hemática													
Hb (gr/dl)	12.5	13.6	25.1	12.6	12.1	8.9	17.3	13.5	13.3	7.9	11.2	10.4	8.8
Leu (10 ³ /uL)	15.7	20.2	8	3.4	4	10.8	16.6	8	7.2	1.1	25.9	29.2	3.1
Neu (10 ³ /uL)	13.82	18.58	5.79	1.77	3.44	6.59	12.28	6.88	6.3	0.96	25.07	27.16	2.42
NeuPct (%)	87	68	72.4	34	36	59	67	86	88	87.2	96.8	78	60
Ban (%)	1	24	0	18	48	2	7	0	0	0	0	15	18
Lin (10 ³ /uL)	1.88	1.01	1.99	1.36	0.16	2.81	3.15	0.56	0.58	0.07	0.57	0.58	0.37
LinPct (%)	12	5	24.9	40	4	26	19	7	8	6.8	2.2	2	12
Plq (10 ³ /uL)	235	23	88	166	73	163	144	225	72	86	105	227	110
Función renal y hepática													
Cr (mg/dl)	1.23	0.7	0.36	0.34	0.86	0.27	0.64	0.56	1.18	2.86	1.78	3.27	0.16
TFG (mL/min/1.73m ²) [†]	54.73	84.37	103.25	66.81	78.76	163	48.4	86.29	45.5	21.37	27.38	20.08	0
Alb (g/dl)	1.8	1.8	4.5	2.4	3.3	1.8	2.1	3.4	2.7	1.7	1.9	3	2.6
DHL (U/L)	390	240	305	450	268	291	466	270	231	508	317	335	625
Marcadores inflamatorios													
VSG (mm/hr)	13	20	30	0	22	20	-	24	28	-	-	-	13
DD (ng/ml)	1860	8836	8065	8772	38639	17697	653	773	4623	780	14191	1996	2358
Fib (mg/dl)	862	447.7	224	210	441.7	288.1	154.5	494.8	583.8	33.4	436.9	552.7	426.7
Ferr (ug/L)	1450	481	169	972	556	417	79.8	103	3580	1580	413	733	1480
PCT (ng/ml)	0.68	25.97	14.09	12	1.85	5.6	8	0.42	25.25	10.43	25.8	100	8.35
PCR (mg/dl)	10.9	18.1	2.76	18.2	15.5	9.46	5.66	2.29	19	6.12	20.4	8	12.5
proBNP (pg/ml)	-	969.9	-	644	-	457	635.6	25.5	2767.1	2601.2	-	-	91.3
Tnl (pg/ml)	-	38.4	-	22.6	14.8	-	215.5	0	53.4	4771.9	-	-	17.6
CPK (U/L)	-	100	-	-	30	44	-	-	228	-	-	-	-
ECOTT y ECG													
ECOTT	Aneurisma de coronarias, IT.	Ectasia de coronarias.	S/A.	S/A.	IP.	Disfunción diastólica del VI.	Ectasia de coronarias, DP, IT.	Aneurisma de coronaria, ectasia de coronaria, IT, DP.	IT.	DP.	Disfunción sistólica del VI.	Disfunción sistólica del VI.	Disfunción sistólica del VI.
ECG	S/A.	S/A.	S/A.	S/A.	S/A.	S/A.	S/A.	S/A.	S/A.	S/A.	S/A.	S/A.	S/A.

Abreviaciones: Alb Albúmina sérica, Ban Valor porcentual de bandas, CPK Creatinfosfoquinasa, DD Dímero D, DHL Deshidrogenasa láctica, DP Derrame pericárdico, Ferr Ferritina, Fib Fibrinógeno, IAo Insuficiencia aórtica, IM Insuficiencia mitral, IP Insuficiencia pulmonar, IM Insuficiencia tricuspídea, Hb Hemoglobina, Leu Leucocitos, Lin Linfocitos, LinPct Valor porcentual del recuento de linfocitos, Neu Neutrófilos, NeuPct Valor porcentual del recuento de neutrófilos, PCR Proteína C reactiva, PCT Procalcitonina, Plq Plaquetas, proBNP Propéptido natriurético cerebral N-terminal, SD Desviación estándar, S/A Sin alteraciones, TFG Tasa de filtrado glomerular, Tnl Troponina I, VI Ventrículo izquierdo, VSG Velocidad de sedimentación glomerular. [†]TFG estimada por la fórmula de Schwartz clásica (TFG = 0.413 × talla (cm)/CrS (mg/dl)).

Tabla 6 Características de la población (continuación).

No.	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Generales													
Género	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
Edad (meses)	12	207	159	140	179	124	192	173	62	157	203	135	66
Biometría hemática													
Hb (gr/dl)	15.2	15.4	11.7	11.4	13.2	10.3	10.4	8.5	14.2	14	10.9	9.9	10.4
Leu (10 ³ /uL)	16.4	6.8	26.2	15.3	17.4	17.8	5.7	5.7	9.5	7.8	11.7	24.3	7
Neu (10 ³ /uL)	14.12	4.83	24.63	11.93	13.22	15.84	5.3	5.02	8.2	6.47	10.6	22.36	6.16
NeuPct (%)	86	71.1	81	68	74	81	68	79	86.3	51	91	82	52
Ban (%)	4	0	13	10	2	8	25	9	12	32	13	10	36
Lin (10 ³ /uL)	2.62	1.55	1.05	1.99	1.91	0.89	0.17	0.51	1.1	0.55	0.7	1.46	0.77
LinPct (%)	15.9	22.8	4	13	11	5	3	9	11.5	7	5.9	6	11
Plq (10 ³ /uL)	156	172	117	85	810	110	277	90	68	135	113	159	127
Función renal y hepática													
Cr (mg/dl)	0.62	0.65	0.99	0.59	0.7	0.92	0.57	6.3	0.53	0.83	0.72	1.23	0.3
TFG (mL/min/1.73m ²) [†]	49.29	116.91	68.83	103.6	90.27	61.05	110.86	9.31	89.61	77.62	88.91	53.72	154.19
Alb (g/dl)	2.7	2.4	1.8	2.8	2.7	1.8	2.1	1.7	2.1	2.9	2.4	1.8	1.7
DHL (U/L)	2134	298	299	142	249	309	703	380	476	299	236	394	229
Marcadores inflamatorios													
VSG (mm/hr)	21	-	32	34	-	20	21	-	26	18	40	20	16
DD (ng/ml)	2277	484	10287	2123	400	17099	1294	4405	1858	1315	2971	6483	2477
Fib (mg/dl)	173.5	694.3	724.1	436	291	583.8	258.6	351.6	325	494.8	552.7	398.5	436.9
Ferr (ug/L)	2960	863	604	726	10.6	1270	604	1610	642	1460	653	2690	588
PCT (ng/ml)	9.25	2.87	96.72	0.62	0.34	26.09	0.82	12.58	2.6	3.47	3.56	13.57	7.79
PCR (mg/dl)	11.1	20.9	20	24.8	0.3	20.1	16.1	20.5	4.5	23.1	32	19.4	19.7
proBNP (pg/ml)	2612.4	10	2334.4	106.5	152.3	-	22.4	137.9	863.4	438.6	3500.7	-	1413.4
Tnl (pg/ml)	392.6	11.6	5929.8	156.2	1.7	68.2	80.5	12.2	196.2	21.3	692.6	100	20.5
CPK (U/L)	212	-	-	92	58	-	-	-	107	-	111	-	53
ECOTT y ECG													
ECOTT	S/A.	S/A.	Disfunción sistólica del VI.	S/A.	S/A.	S/A.	S/A.	DP.	IM, DP.	IM, DP.	DP, disfunción sistólica biventricular.	IT.	IM, IAo, IT.
ECG	S/A.	S/A.	S/A.	S/A.	S/A.	S/A.	S/A.	BIRDHH.	PR alargado.	BCRDHH.	BIRDHH.	BCRDHH.	Taquicardia sinusal, acortamiento del QT

Abreviaciones: Alb Albúmina sérica, Ban Valor porcentual de bandas, CPK Creatinfosfoquinasa, DD Dímero D, DHL Deshidrogenasa láctica, DP Derrame pericárdico, Ferr Ferritina, Fib Fibrinógeno, IAo Insuficiencia aórtica, IM Insuficiencia mitral, IP Insuficiencia pulmonar, IM Insuficiencia tricuspídea, Hb Hemoglobina, Leu Leucocitos, Lin Linfocitos, LinPct Valor porcentual del recuento de linfocitos, Neu Neutrófilos, NeuPct Valor porcentual del recuento de neutrófilos, PCR Proteína C reactiva, PCT Procalcitonina, Plq Plaquetas, proBNP Propéptido natriurético cerebral N-terminal, SD Desviación estándar, S/A Sin alteraciones, TFG Tasa de filtrado glomerular, Tnl Troponina I, VI Ventrículo izquierdo, VSG Velocidad de sedimentación glomerular. [†]TFG estimada por la fórmula de Schwartz clásica (TFG = 0.413 × talla (cm)/CrS (mg/dl)).

Tabla 7 Hallazgos de laboratorio

Variable	Valor normal	n=26	(%)	Anormal	(%)	Prom.	IC 95%
PLQ	150-450	26.0	100.0	17.0	65.4	159.1	73.7 - 217.8
Alb	4-5	26.0	100.0	25.0	96.2	2.4	2.1 - 2.7
DHL	80-243	26.0	100.0	21.0	80.8	417.1	266.6 - 567.6
VSG (mm/hr)	<20	19	73.1	14	73.7	22.0	17.7 - 26.3
DD (ng/ml)	<500	26	100.0	24	92.3	6258.3	2891.7 - 9624.9
Fib (mg/dl)	<400	26	100.0	15	57.7	418.4	341.6 - 495.1
Ferr (ug/L)	<300	26	100.0	22	84.6	1026.7	664.3 - 1389.2
PCT (ng/ml)	<0.5	26	100.0	24	92.3	16.1	5.8 - 26.5
PCR (mg/dl)	<6.0	26	100.0	21	80.8	14.7	11.4 - 17.9
proBNP (pg/ml)	<500	19	73.1	10	52.6	1041.2	492.6 - 1589.8
Tnl (pg/ml)	<10	21	80.8	19	90.5	610.4	-115.7 - 1336.4
CPK (U/L)	<192	10	38.5	2	20.0	103.5	55.2 - 151.8

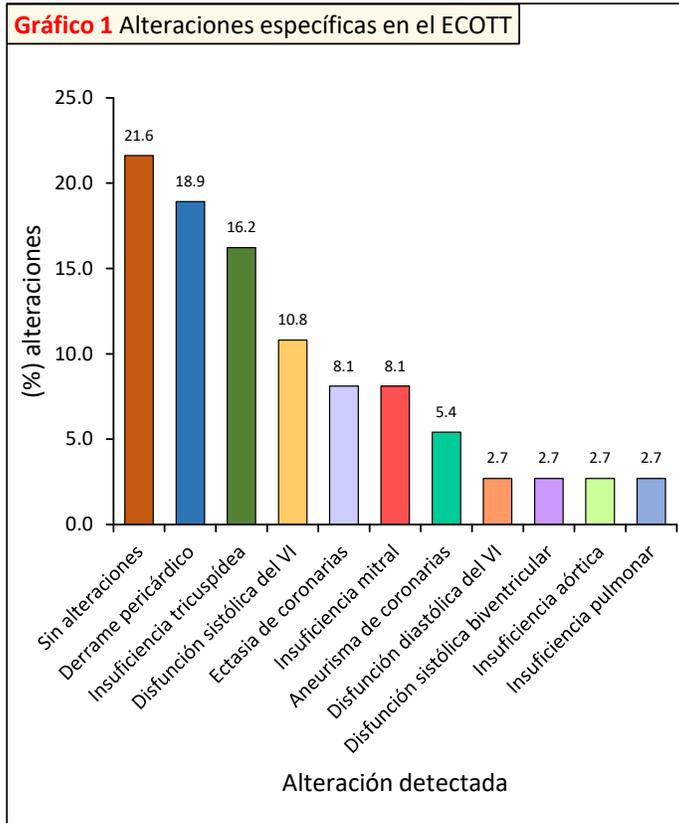


Gráfico 2 Alteraciones específicas en el ECG

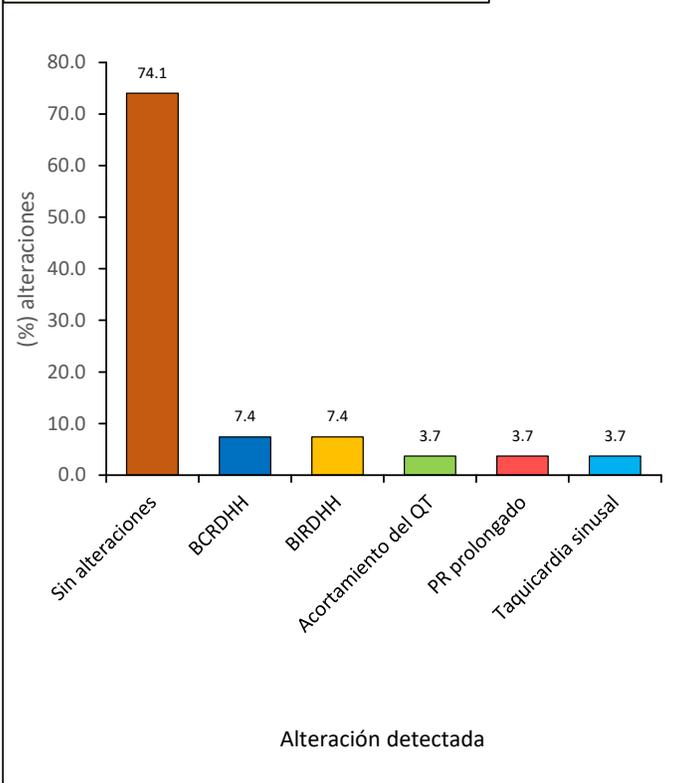
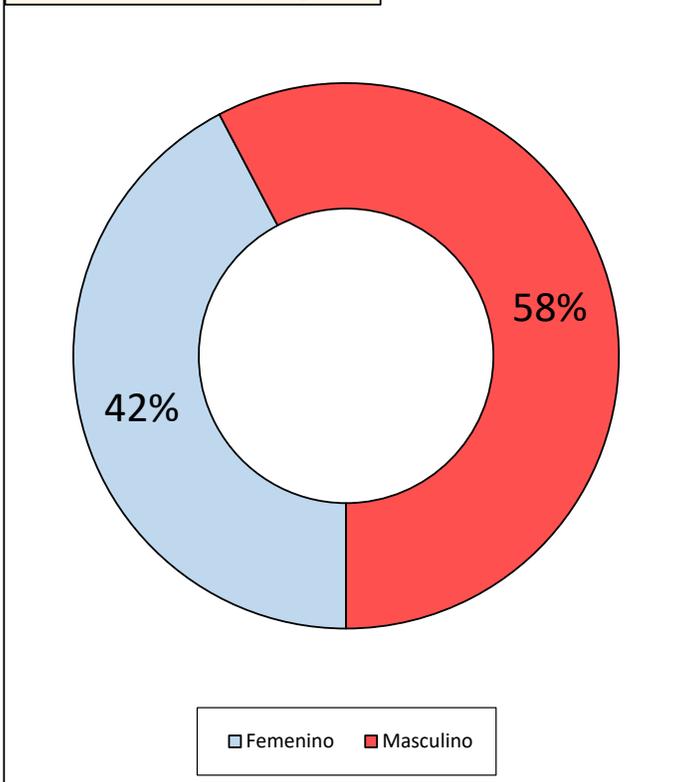
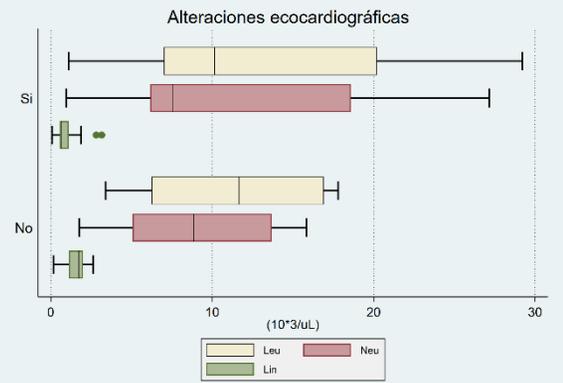
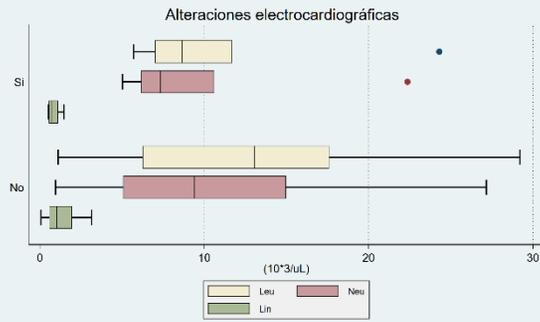
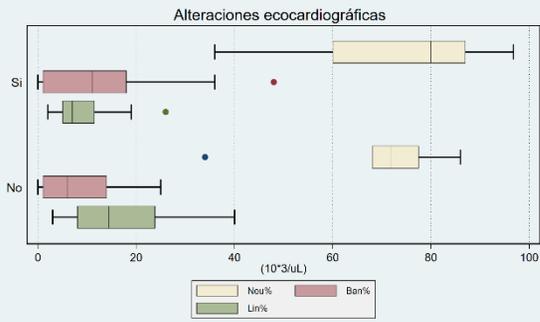
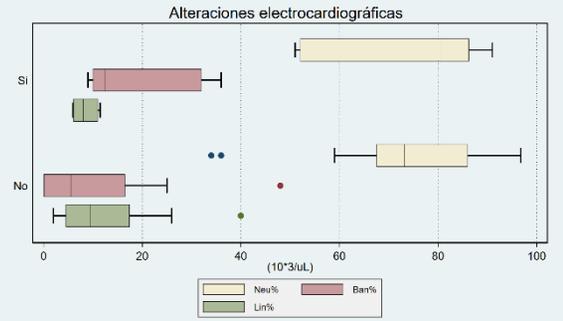
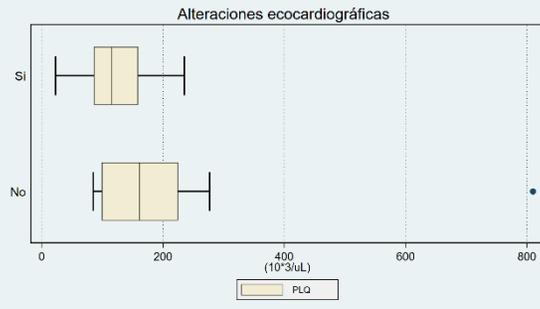
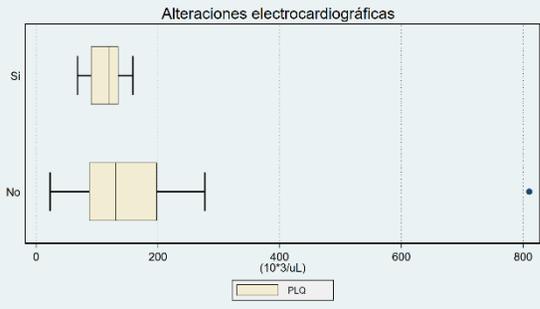
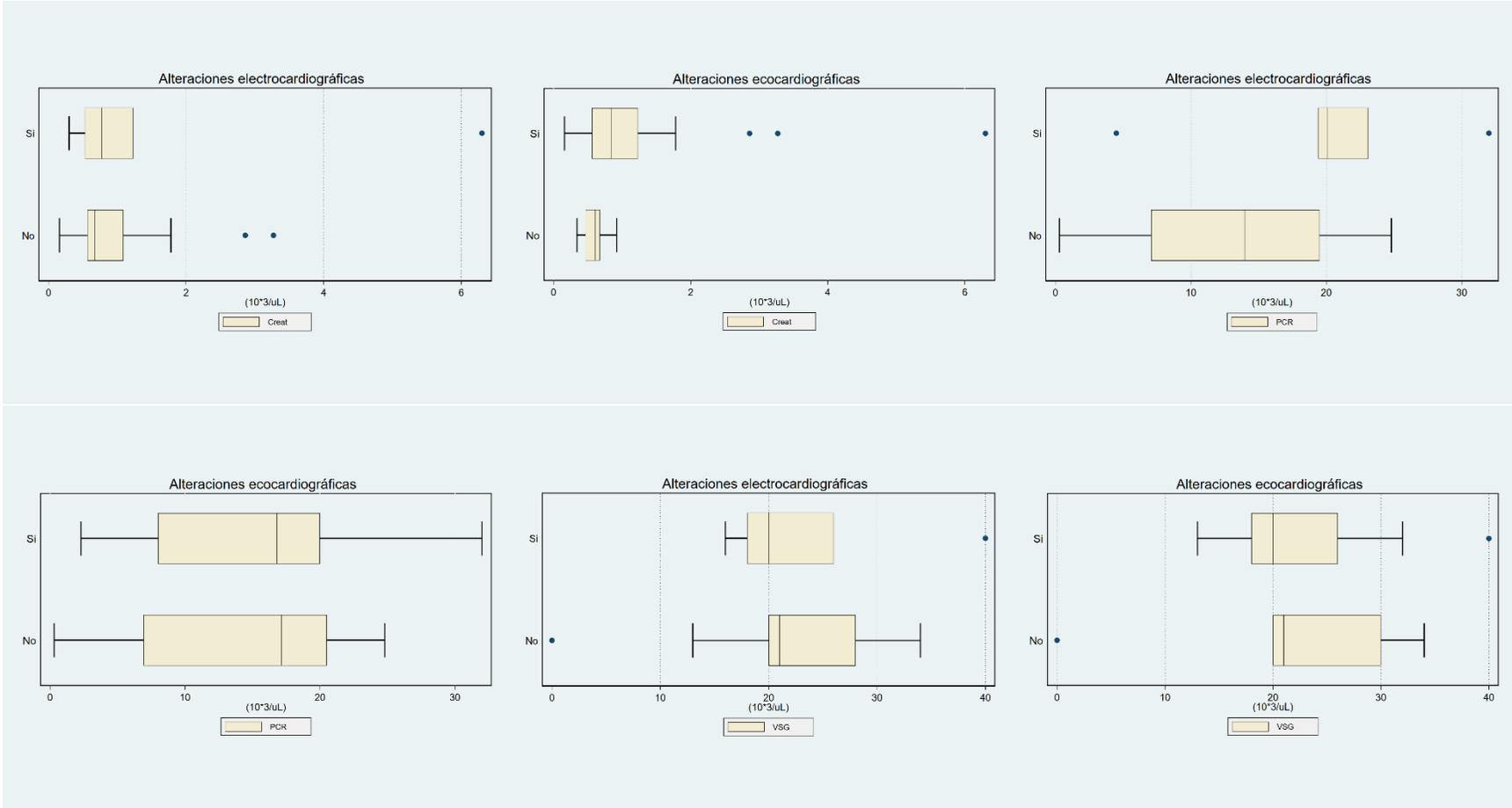
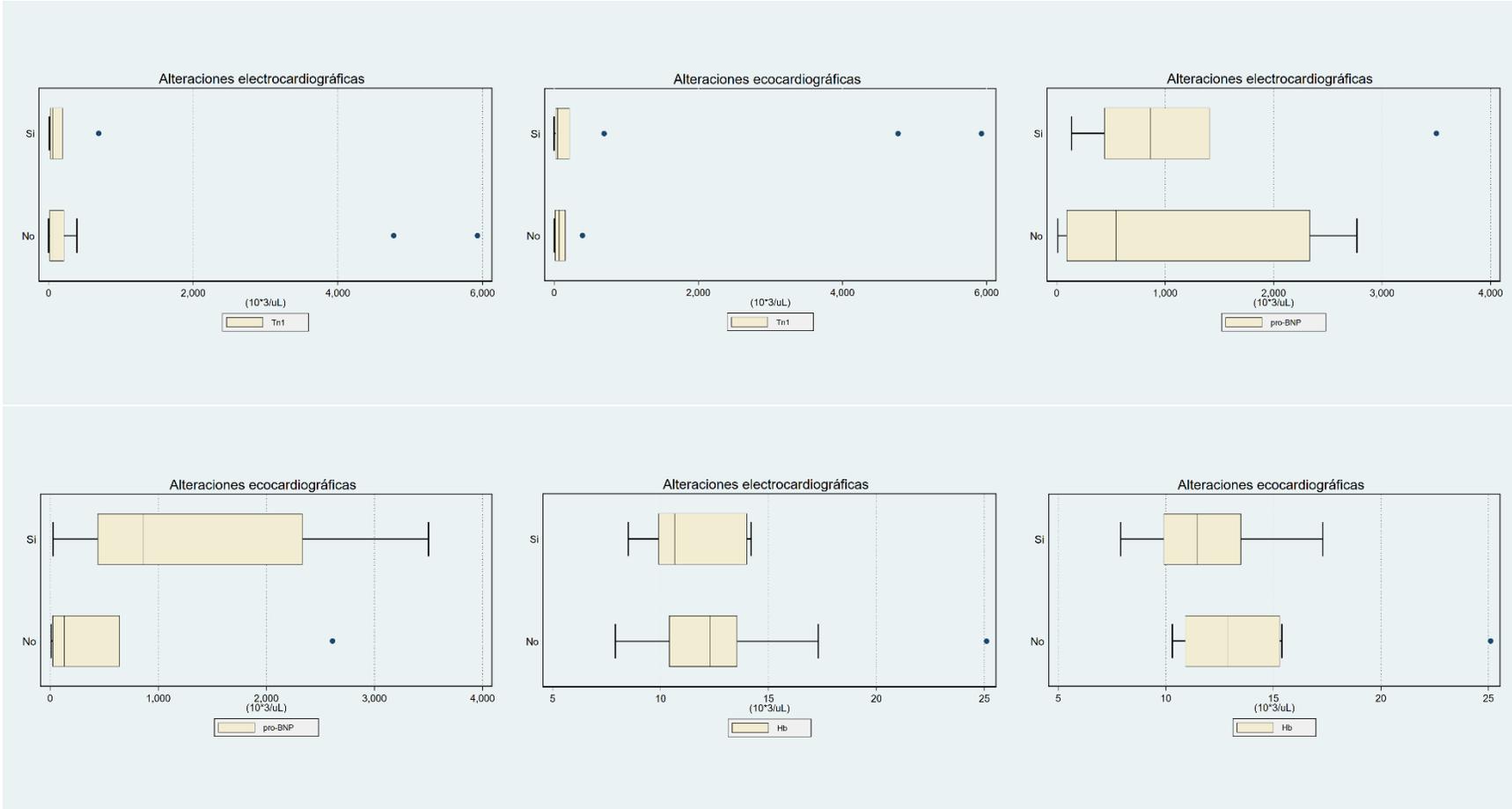


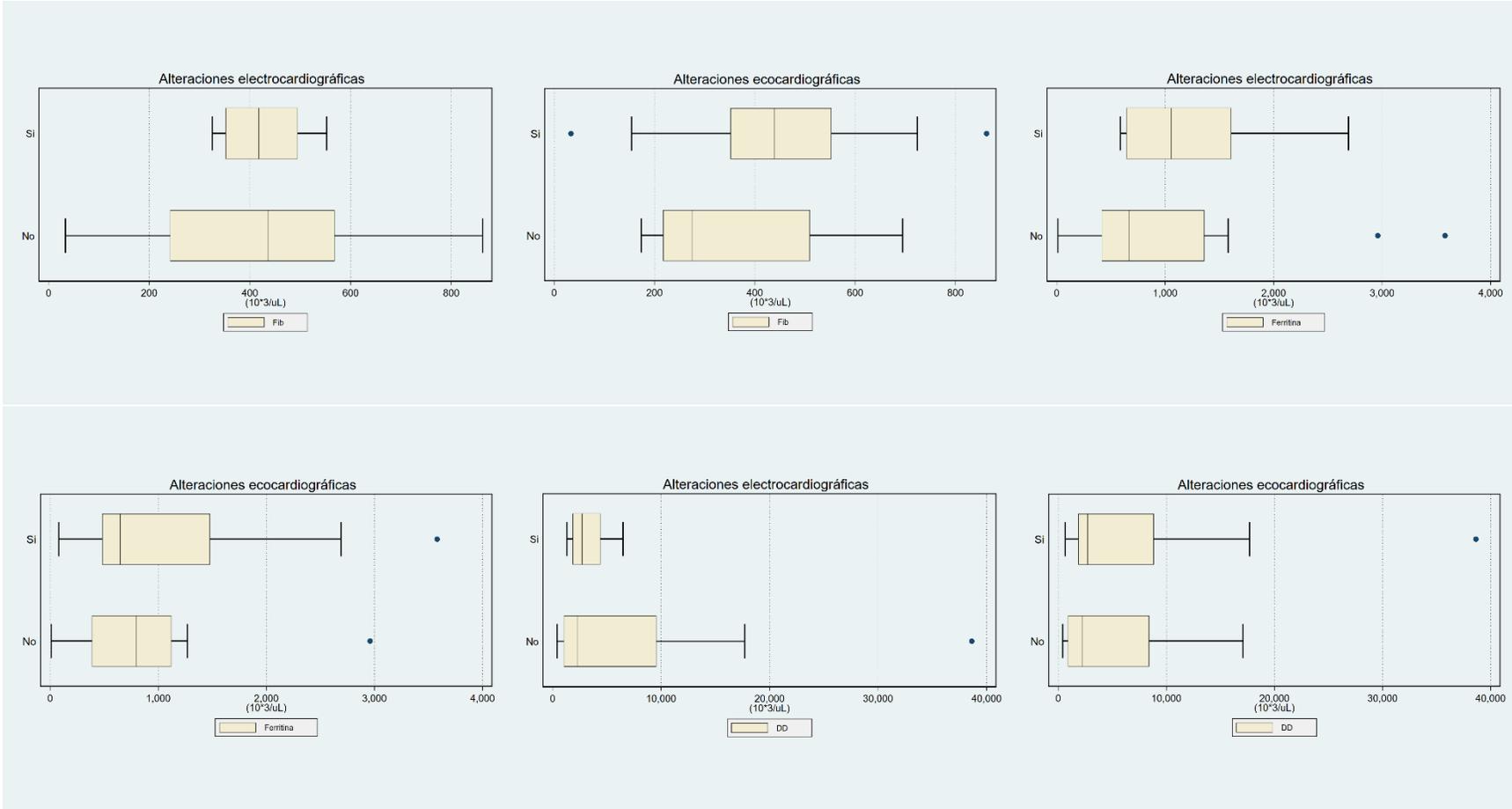
Gráfico 3 Distribución por género

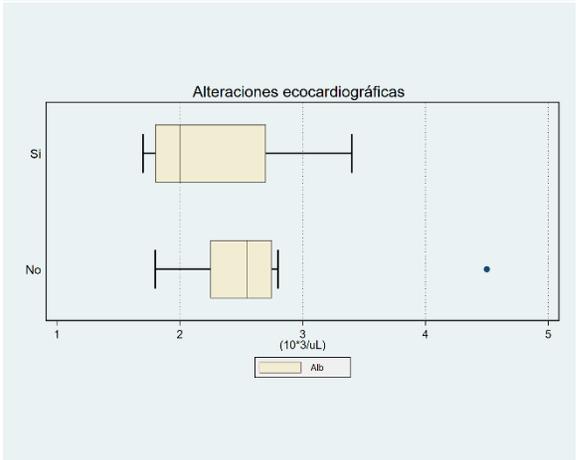
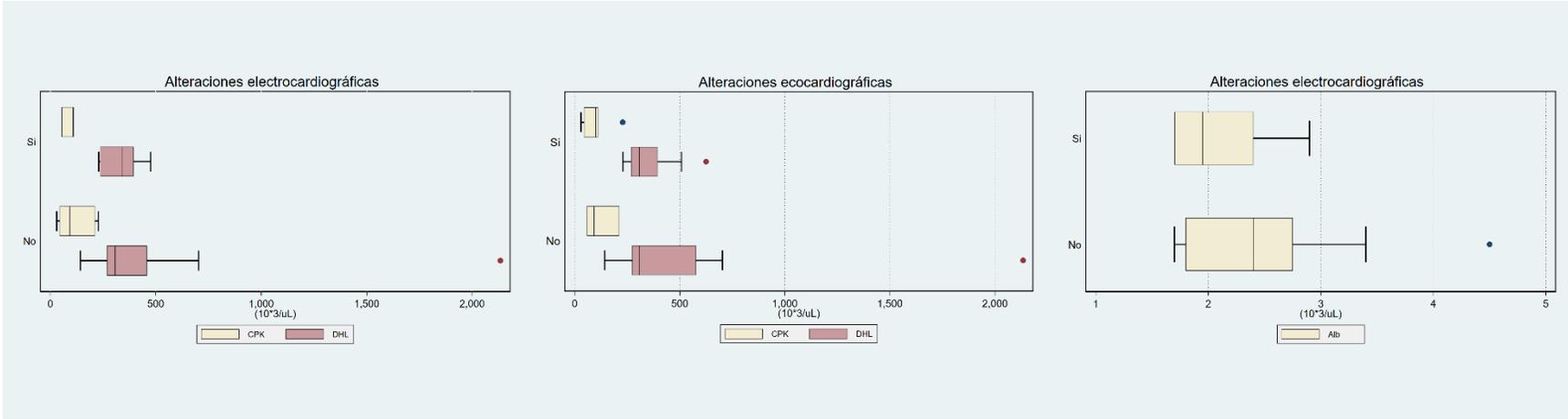












REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(11):e276–88. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30651-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4)
2. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, Tzaroukian L, Levy Y, Sileo C, et al. Cardiac MRI in children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Radiology* [Internet]. 2020;297(3):E283–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020202288>
3. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: Novel virus and novel case. *Hosp Pediatr* [Internet]. 2020;10(6):537–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/hpeds.2020-0123>
4. Flood J, Shingleton J, Bennett E, Walker B, Amin-Chowdhury Z, Oligbu G, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. *Lancet Reg Health Eur* [Internet]. 2021;3(100075):100075. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100075>
5. Rafferty MS, Burrows H, Joseph JP, Leveille J, Nihtianova S, Amirian ES. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus pandemic: Current knowledge and implications for public health. *J Infect Public Health* [Internet]. 2021;14(4):484–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2021.01.008>

6. 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* [Internet]. 2020;383(4):334–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>
7. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation* [Internet]. 2020;142(5):429–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>
8. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020;79(8):999–1006. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217960>
9. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020;38(7):1504–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
10. Valverde I, Singh Y, Sanchez-de-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, Di Filippo S, et al. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation* [Internet]. 2021;143(1):21–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050065>
11. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* [Internet].

2020;395(10237):1607–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31094-1)

12. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2021;180(2):307–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-020-03766-6>

13. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020;10(1):69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-020-00690-8>

14. Álvarez Z P, Larios G G, Toro R L, Acevedo A V, Arancibia G F, Cárdenas M L, et al. Recommendation for the recognition, management and follow up of cardiovascular compromise in patients with Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome associated with COVID-19 (PIMS-CT). Position statement of Chilean Scientific Societies. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2020;91(6):982–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.vi91i6.3215>