



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS**

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES EN EL SÍNDROME  
INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO (PIMS) ASOCIADO A  
COVID-19 EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO DURANTE LOS AÑOS 2020-2021

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
**CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:  
**DRA. MERCY JOANNA GRANDA JIMÉNEZ**

TUTOR DE TESIS:  
**DRA. ITZEL ESTEFANI RIOS OLIVARES**

ASESOR METODOLÓGICO:  
**DR. CARLOS GONZALEZ REBELES GUERRERO**

CIUDAD DE MÉXICO – 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.

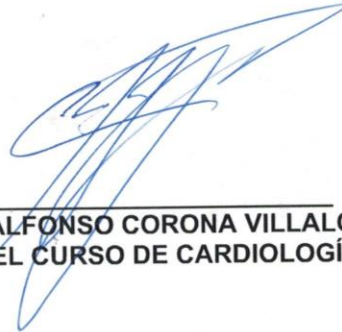
“ALTERACIONES CARDIOVASCULARES EN EL SÍNDROME INFLAMATORIO  
MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO (PIMS) ASOCIADO A COVID-19 EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE LA CIUDAD DE MÉXICO DURANTE  
LOS AÑOS 2020-2021”



DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL  
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS ALFONSO CORONA VILLALOBOS  
PROFESOR TITUTAL DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA



TUTORA DE TESIS  
DRA. ITZEL ESTEFANI RIOS OLIVARES



ASESOR METODOLOGICO  
DR. CARLOS GONZALEZ REBELES GUERRERO

## Tabla de contenido

1. RESUMEN.....	6
2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	9
2.1. Definición .....	9
2.2. Historia de la enfermedad .....	11
2.3. Etiología .....	13
2.4. Epidemiología .....	18
2.5. Enfermedad de Kawasaki .....	19
2.6. Patogénesis de PIMS.....	23
2.7. Manifestaciones clínicas .....	27
2.8. Manifestaciones cardiovasculares .....	28
2.9. Diagnóstico .....	33
2.10. Tratamiento.....	38
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	42
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	42
5. JUSTIFICACIÓN.....	43
6. OBJETIVOS.....	44
6.1. Objetivo General .....	44
6.2. Objetivos específicos .....	44
7. METODOLOGÍA .....	45
7.1. Tipo de estudio.....	45
7.2. Población objetivo .....	45
7.3. Población elegible .....	45
7.4. Criterios de inclusión .....	45
7.5. Criterios de exclusión .....	46
7.6. Ubicación del estudio .....	46
7.7. Descripción general del estudio .....	46
7.8. Operacionalización de Variables.....	47
7.9. Recursos materiales y humanos .....	50
7.10. Tamaño de la muestra .....	52
7.11. Análisis estadístico .....	52
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	53

9. RESULTADOS .....	54
10. DISCUSIÓN.....	69
11. CONCLUSIONES.....	74
12. BIBLIOGRAFÍA.....	76
13. ANEXOS .....	84
13.1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	84

## **INDICE DE TABLAS DEL MARCO TEORICO**

Tabla 1. Conceptos y criterios de PIMS <sup>(1)</sup> .....	9
Tabla 2. Directrices del Comité de Investigación de la enfermedad de Kawasaki (Ministerio de Salud de Japón) para su diagnóstico (2020) <sup>(17)</sup> .....	20
Tabla 3. Criterios de diagnóstico de la AHA para la enfermedad de Kawasaki <sup>(18)</sup> ....	20
Tabla 4. Criterios de laboratorio para EK .....	21
Tabla 5. Gravedad de las lesiones de AAC: comparación entre las directrices de la AHA 2017 y la Sociedad Japonesa de Circulación (JCS). .....	22
Tabla 6. Recomendaciones de exámenes a realizar en pacientes con PIMS.....	33

## **INDICE DE TABLAS DE RESULTADOS**

Tabla 1. Características demográficas de la población con PIMS.....	54
Tabla 2. Presentación clínica de los pacientes con PIMS .....	56
Tabla 3. Marcadores de Laboratorio en pacientes con PIMS.....	59
Tabla 4. Alteraciones clínicas, marcadores inflamatorios y ecocardiográficos en niños con PIMS y mortalidad .....	66
Tabla 5. Niños con choque asociado a PIMS.....	65

## **INDICE DE FIGURAS DE RESULTADOS**

Gráfica 1. Grupo etario de los pacientes PIMS .....	55
Gráfica 2. Índice de masa corporal de los pacientes con PIMS .....	56
Gráfica 3. Comorbilidades de los pacientes con PIMS.....	58
Gráfica 4. Alteraciones electrocardiográficas al diagnóstico de PIMS.....	60
Gráficas 5. Evaluación ecocardiográfica en pacientes con PIMS.....	61
Gráfica 6. Valores de proBNP y disfunción ventricular. *ANOVA $p < 0.05$ .....	64

## **1. RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

A finales de abril de 2020, surgieron informes de niños con un síndrome clínico diferente que era parecido a la Enfermedad de Kawasaki (EK) y al síndrome de choque tóxico; algunos de estos pacientes tuvieron exposición previa a SARS – CoV-2, condición que se designó como Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (PIMS) que se asocia a disfunción endotelial y microangiopatía. Se ha descrito el compromiso cardíaco que condiciona disfunción miocárdica, lesiones coronarias, arritmias, derrame pericárdico y/o choque. Por ser un síndrome de aparición reciente aún no se han establecido pautas de abordaje en fase aguda y seguimiento a mediano-largo plazo.

### **OBJETIVO**

Establecer la frecuencia de presentación de las alteraciones cardiovasculares al diagnóstico (miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico, lesiones coronarias, arritmias, disfunción ventricular, choque) en los pacientes con diagnóstico de PIMS. Evaluar los marcadores séricos inflamatorios y enzimas cardíacas y determinar si existe asociación entre los antecedentes demográficos, clínicos y paraclínicos con la presentación de las alteraciones cardiovasculares de los pacientes con PIMS.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Es un estudio retrospectivo, observacional, transversal analítico en paciente con diagnóstico de Síndrome inflamatorio multisistémico relacionado a COVID-19 en el Instituto Nacional de Pediatría desde marzo 2020 a diciembre 2021. Se creó en primer lugar una base de datos en Excel con todas las variables propuestas, se agruparon a los pacientes en dos grupos que correspondían a aquellos con y sin afección cardiovascular. De estos pacientes se analizaron las características clínicas, el tiempo al diagnóstico, los estudios de laboratorio y gabinete, el tratamiento utilizado, así como la evolución cardiovascular.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cuantitativas se evaluarán con medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cualitativas se describirán con frecuencias, proporciones y chi-cuadrada. El aspecto analítico se evaluará con diferencia de medias por T de Student en las dicotómicas y ANOVA en las politómicas en caso de tener distribución normal. En caso de presentar distribución no normal se evaluará por medio de U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis respectivamente.

## **RESULTADOS**

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 77 pacientes con PIMS, la edad media de diagnóstico fue de 86 meses (7,1 años). El género masculino fue el más afectado. El peso bajo constituyó el índice de masa corporal más frecuente con 68.8%. Las manifestaciones clínicas representativas fueron: el 96% de los casos fiebre con una media de  $38.9^{\circ}\text{C} \pm 0.75^{\circ}\text{C}$ , con una duración de 5 días  $\pm 3$  días. Conjuntivitis y exantema con el 78% y 62.3% respectivamente. Los síntomas gastrointestinales ocuparon el segundo lugar. Las comorbilidades estuvieron relacionados a problemas oncológicos y neurológicos con igual distribución de 7,8%, afecciones pulmonares en 6.5%. Los marcadores inflamatorios demostraron una procalcitonina con valores medios de  $18,05 \pm 31,78$  ng/mL y de NT-proBNP de 6295,46pg/mL durante la fase aguda de la enfermedad. El 17% de la población presentó taquicardia sinusal, 2,9% presentaron taquicardia ventricular y en igual proporción taquicardia supraventricular. El ecocardiograma demostró que el 13,5% presentó disfunción ventricular leve, 6,8% disfunción moderada y 2,7% disfunción severa. El 7,8% de los pacientes presentaron aneurisma pequeño de acuerdo al z-score con afección de la arteria coronaria principal izquierda y descendente anterior. El derrame pericárdico se encontró en 25,7% de los pacientes y miocarditis en 20.5% del total de la población. Del total de nuestra población 1/3 ingreso en estado de choque, la media de estancia hospitalaria fue 11 días, y hubo defunción en 8 pacientes.



Existe asociación entre fallecimiento y elevación de los marcadores inflamatorios [Procalcitonina ( $p$  0,042), ferritina ( $p$  0,05), NT- proBNP ( $p$  0,055) troponina I ( $p$  0,009)] y disfunción ventricular con significancia estadística con un valor ( $p < 0,001$ ). Existe una correlación entre NT-proBNP y disfunción ventricular con diferencias significativas entre la función ventricular normal y la disfunción leve y moderada [(4547.20  $\pm$  7357.041 pg/mL), (9148.67  $\pm$  9636.383 pg/mL) (27577.50  $\pm$  20936.94 pg/mL) respectivamente; **ANOVA**  $p < 0.05$ ]. Los niños que presentaron choque tenían una FEVI significativamente menor que aquellos sin choque (49.6  $\pm$  9.1; 58.1  $\pm$  8.4 respectivamente, **T-Student**  $p < 0,001$ )

## **CONCLUSIONES**

El paciente con PIMS requiere de un diagnóstico y tratamiento oportuno, la valoración de un cardiólogo pediatra permite evaluar las complicaciones cardiovasculares que conllevan una alta mortalidad. Aún se requiere continuar el estudio para conocer el alcance de la infección por SARS-CoV-2 y la respuesta inflamatoria.

## 2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

### 2.1. Definición

El Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (abreviado PIMS en Reino Unido, Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome y MIS-C en Estados Unidos de Norteamérica por sus siglas en inglés Multisystem Inflammatory Syndrome in children), representa los fenómenos inflamatorios asociados al contacto con SARS-CoV-2 (Coronavirus de tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo de 2019), que afectan a diferentes órganos con complicaciones que pueden producir comorbilidades o incluso la muerte.

El PIMS entre distintos grupos sanitarios como la Organización Mundial de la Salud (OMS), los Centros de Control y prevención de Enfermedades (CDC) y el Royal Collage of Paediatrics and Child Health (RCPCH-UK), difiere ligeramente de su definición por sus características generales y tiempo de presentación. Este nuevo síndrome resulta coincidente en el tiempo con la pandemia por SARS-CoV-2 y en la mayoría de las ocasiones, se asocia con infección activa o pasiva del virus.<sup>(1)</sup> Se presentan las diferentes definiciones<sup>(2)</sup> de acuerdo a cada grupo sanitario. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Conceptos y criterios de PIMS <sup>(1)</sup>

Parámetros	OMS	CDC	RCPCH, UK
<i>Terminología</i>	Afección inflamatoria multisistémica en niños y adolescentes	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C)	Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado con SARS-CoV-2 (PIMS-TS)
<i>Edad</i>	0-19 años	≤ 21 años	Grupo de edad pediátrica
<i>Hallazgos clínicos</i>	Fiebre > 3 días y, Al menos 2 de los criterios siguientes: - Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies)	Fiebre por al menos 24 h ≥ 38°C; y, - Evidencia de enfermedad grave que precise hospitalización. - Afectación de 2 o más órganos o sistemas (cardíaco, respiratorio, hematológico,	Fiebre persistente ≥38.5°C  - Evidencia de disfunción orgánica o multiorgánica (shock, cardíaca, respiratoria, renal, gastrointestinal o neurológica), con características adicionales

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotensión o choque</li> <li>- Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-pro-BNP)</li> <li>-Evidencia de coagulopatía (alteración de TP, TTPa o valores elevados de dímeros D)</li> <li>-Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal)</li> </ul>	gastrointestinal, dermatológico o neurológico)	Puede incluir diagnóstico de enfermedad de Kawasaki completa o incompleta
<i>Hallazgos Laboratorio</i>	de	Elevación de marcadores inflamatorios, cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- PCR</li> <li>- VSG</li> <li>- Procalcitonina</li> </ul>	de Uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>-elevación de PCR, VSG, fibrinógeno, PCT, dímero D, ferritina, LDH o IL-6, neutrofilia, linfopenia o descenso de cifra de albúmina</li> </ul>	Todos los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neutrofilia,</li> <li>- PCR elevado</li> <li>- Linfopenia</li> </ul>
<i>Evidencia infección SARS-CoV-2</i>	de por	Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o contacto probable con un caso de COVID-19	Evidencia de COVID-19 reciente o actual (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positiva) o con contacto con caso de COVID-19 en las últimas 4 semanas	PCR-RT para SARS-CoV-2 puede ser positivo o negativo

PCR, Proteína C reactiva. PCT, Procalcitonina. IL-6, Interleucina 6. RT-PCR, Reacción en cadena de polimerasa- transcriptasa inversa. VSG, Velocidad de sedimentación globular. LDH, Deshidrogenasa láctica. NT Pro-BNP, pro- Péptido Natriurético cerebral, TP. Tiempo de protrombina. TTPa. Tiempo de tromboplastina parcial activada.

## 2.2. Historia de la enfermedad

Desde el inicio de la pandemia de SARS-CoV-2, la morbilidad y la mortalidad ha motivado a diferentes investigadores a profundizar en su origen. En abril 7 de 2020, una niña mayor de 6 meses en Estados Unidos fue diagnosticada con Enfermedad de Kawasaki (EK) con prueba de PCR-RT positiva para Covid-19.

En abril 27, la revista *Guardian* publicó un artículo informando sobre 12 casos en Inglaterra de un síndrome inflamatorio asociado con el síndrome respiratorio agudo severo de coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que despertó la alerta en Europa; posteriormente se reportaron más casos. Dos series de casos fueron reportados por *Lancet*, una en Reino Unido y otra en Italia, que mostraban más evidencia de niños que presentaban manifestaciones de Kawasaki-like asociado a la infección por SarsCov-2.<sup>(3)(4)</sup>

El Servicio Nacional de Salud de Reino Unido (UK-NHS), envió una advertencia a finales de abril 2020 y establece el término de Síndrome inflamatorio multisistémico asociado temporalmente a COVID-19 como enfermedad nueva que podría tener características clínicas similares al Shock tóxico estafilocócico o estreptocócico, sepsis bacteriana, síndrome de activación de los macrófagos y Enfermedad de Kawasaki atípico.<sup>(5)</sup>

El 05 de mayo 2020, el Departamento de Salud de la ciudad de Nueva York reportó 15 casos con similares características, para lo cual, el 14 de mayo del mismo año, el CDC lanzó una alerta en la identificación del Síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C).<sup>(3)(6)</sup>

De acuerdo a lo mencionado, se describieron casos de niños con PIMS con características similares a las de la EK y en relación con la infección por COVID-19. Los niños afectados tienden a presentar fiebre persistente, conjuntivitis, mucositis, linfadenopatía, erupción cutánea, evidencia de afectación de órganos multisistémicos y marcadores inflamatorios elevados.

Los síntomas respiratorios y el dolor abdominal también son características comunes.

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños, parece presentarse como una manifestación tardía de la enfermedad (semanas después de la exposición al COVID-19) y puede estar relacionado con la activación inmunitaria durante el periodo de convalecencia. Se desconoce si la infección por COVID-19 es un espectro de la EK relacionada con la activación de los macrófagos, o un síndrome superpuesto. Otras diferencias notables en comparación con la EK, es que el síndrome inflamatorio multisistémico suele presentarse después de los 5 años de edad, y parece haber una mayor incidencia en los niños de ascendencia afrocaribeña e Hispanoamérica.

En Reino Unido, se encuentra la primera descripción de compromiso cardíaco en pacientes pediátricos con PIMS. En la serie, se describen 8 casos de pacientes que tenían evidencia de choque con requerimiento de aminas vasoactivas, así como niveles elevados de troponinas y NT pro-BNP. Seis de los 8 pacientes desarrollaron disfunción miocárdica, 2 tenían ecogenicidad o dilatación de las arterias coronarias y un paciente falleció por choque refractario y arritmias que requirió terapia ECMO.<sup>(7)</sup>

Actualmente se dispone de poca información sobre la patogénesis y el régimen de tratamiento óptimo para el síndrome inflamatorio multisistémico en niños. Se han utilizado protocolos de la EK pues es una entidad clínicamente muy similar a esta. Los primeros datos apuntan a que la asociación de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y corticoides brindan un curso más favorable de la enfermedad.<sup>(4)(8)(9)</sup>

### 2.3. Etiología

Los coronavirus son partículas de 120 a 160 nanómetros (nm) con envoltura, que contienen un genoma no segmentado de RNA monocatenario de polaridad positiva (27 a 32 kb), el genoma más grande entre los virus de ácido ribonucleico. Los genomas son poliadenilados en el extremo 3'. El RNA genómico aislado es infeccioso. La nucleocápside helicoidal tiene un diámetro de 9 a 11 nm. En la superficie externa de la envoltura hay proyecciones ampliamente espaciadas de forma de palo de golf o de pétalo de 20 nm de longitud, sugestivas de una corona solar.<sup>(10)</sup>



Fuente: Geo. F. Brooks, Karen C. Carroll, Janet S. Butel, Stephen A. Morse, Timothy A. Mietzner: *Microbiología médica*, 26e: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)  
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

**Figura 1.** Microscopía electrónica de SarsCov-2, tomada de *Microbiología médica*.  
[www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)

Las proteínas estructurales del virus comprenden una proteína de la nucleocápside (N) fosforilada de 50 a 60 kDa, una glucoproteína de membrana (M) de 20 a 35 kDa que sirve de proteína de matriz embebida en la doble capa de lípido de la envoltura y que interacciona con la nucleocápside, y la glucoproteína de espiga (S; 180 a 220 kDa) que constituye los peplómeros de forma de pétalo. Algunos virus, incluido el coronavirus humano OC43 (HCoV-OC43), contienen una tercera glucoproteína (HE; 65 kDa) que causa hemaglutinación y tiene una actividad de acetilesterasa.

La familia Coronaviridae, junto con la familia Arteriviridae, es una de las dos familias dentro del orden Nidovirales. Las características que se utilizan para clasificar a los virus de la familia Coronaviridae son la morfología de la partícula, la estrategia singular de replicación de RNA, la organización del genoma y la homología de secuencia del nucleótido. Se conocen dos subfamilias (Coronavirinae y Torovirinae) y cinco géneros (*Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, *Bafinivirus* y *Torovirus*) en la familia Coronaviridae. Los primeros dos géneros y el último contienen virus que infectan humanos. Los *torovirus* están presentes ampliamente en ungulados y al parecer ocasionan diarreas.<sup>(10)</sup>

Se conocen como mínimo dos serogrupos de coronavirus de humanos, representados por las cepas 229E y OC43. El coronavirus nuevo aislado en 2003 en pacientes con SARS corresponde al mismo grupo que HCoV-OC43. En estos dos grupos se incluyen los coronavirus de animales domésticos, murciélagos y roedores. Hay un tercer grupo antigénico distintivo que contiene el virus de la bronquitis infecciosa aviar de los pollos. Al parecer, existe una heterogeneidad antigénica importante entre las cepas virales de un grupo antigénico principal, es decir, parecido a 229E. Se presentan reacciones cruzadas entre algunas cepas humanas y algunas cepas animales. Algunas cepas tienen hemaglutininas.<sup>(10)(11)</sup>

Los virus también pueden clasificarse en los mismos grupos basándose en el análisis de secuencia del genoma. Los coronavirus tienden a ser altamente especie-específicos. La mayor parte de los coronavirus conocidos en animales muestran un tropismo para las células epiteliales del aparato respiratorio o del tracto digestivo. El coronavirus del SARS también infecta células epiteliales que revisten los conductos de glándulas salivales (demostrado en monos). Las infecciones por coronavirus *in vivo* pueden diseminarse, al igual que con el virus de la hepatitis del ratón, o mantenerse circunscritas.<sup>(10)</sup>

Las infecciones por coronavirus en el ser humano suelen mantenerse limitadas, aunque no siempre, a las vías respiratorias altas. El brote del SARS en 2003 se caracterizó por una enfermedad respiratoria grave, que comprendía neumonía e insuficiencia respiratoria progresiva. El virus también se puede detectar en otros órganos como riñón, hígado e intestino delgado, lo mismo que en las heces.<sup>(11)</sup>

El nuevo virus del SARS probablemente se originó en un hospedador no humano, muy posiblemente murciélagos, se amplificó en la civeta de las palmeras (mamífero carnívoro que se encuentra en India y China) y, se transmitió al ser humano en los mercados de animales vivos. Los murciélagos de herradura chinos son reservorios naturales de coronavirus similares al del SARS. En regiones rurales del sur de China, donde comenzó el brote epidémico, las personas, los cerdos y las aves domésticas viven juntos y hay un uso generalizado de especies silvestres para alimentación y medicina tradicional (condiciones que favorecen el surgimiento de nuevas cepas virales).<sup>(11)</sup>

Se sospecha que los coronavirus causan algunas gastroenteritis en el ser humano. Hay varios modelos animales para los coronavirus entéricos, como el virus de la gastroenteritis transmisible porcina (TGEV, *transmissible gastroenteritis virus*). La enfermedad se presenta en animales jóvenes y se caracteriza por la destrucción de la célula epitelial y la pérdida de la capacidad de absorción. En la década de 1980 apareció en Europa un nuevo coronavirus respiratorio porcino (PRCV, *porcine respiratory coronavirus*) y produjo epizootias generalizadas en los cerdos. El análisis de la frecuencia demostró que el PRCV se derivaba del TGEV mediante una gran delección en la glucoproteína S1. En los últimos años, se han descrito tres brotes epidémicos importantes<sup>(11)</sup> causados por otros coronavirus que se enuncian a continuación.

**SRAS-CoV:** El síndrome respiratorio agudo y grave (SRAS, también conocido como SARS y SRAG) se inició en noviembre de 2002 en la provincia de



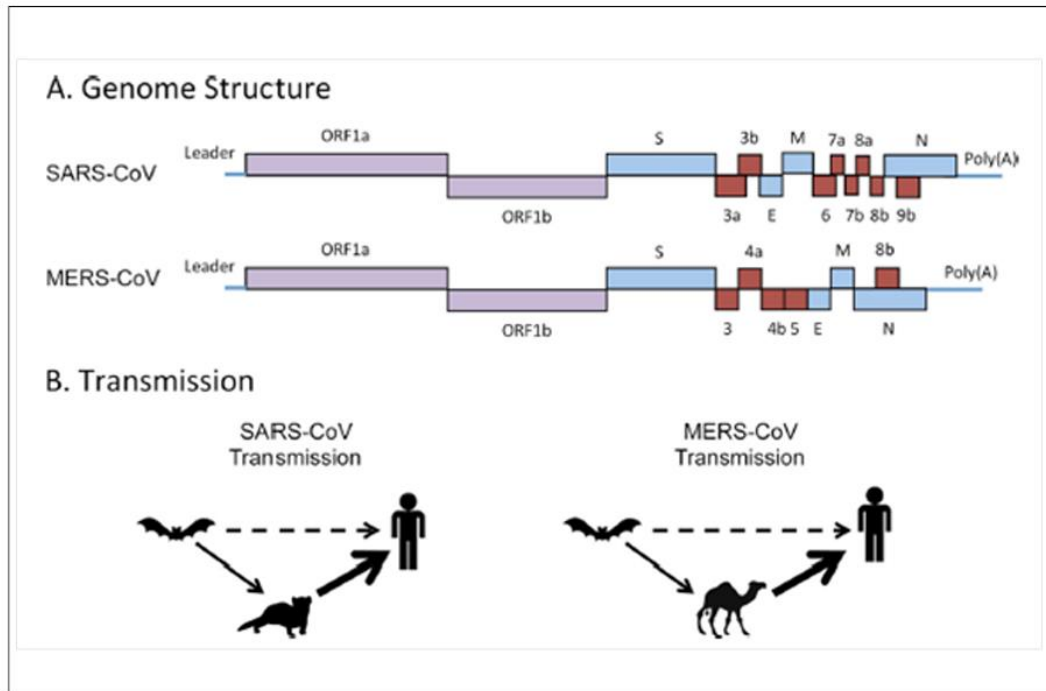
Guangdong (China), afectó a más de 8000 personas en 37 países y provocó más de 700 muertes. La mortalidad del SRAS-CoV se ha cifrado en el 10% aproximadamente.<sup>(11)</sup>

**MERS-CoV:** El coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) fue detectado por primera vez en 2012 en Arabia Saudita. Se han notificado hasta octubre de 2019 más de 2400 casos de infección en distintos países, con más de 800 muertes. El papel de los dromedarios en la difusión de este virus parece asegurado. Según se desprende del análisis de varios genomas, se cree que el virus se originó en **murciélagos** y se transmitió a los camellos en algún momento de un pasado lejano.<sup>(11)</sup>

**Covid-19:** El 31 de diciembre de 2019 se comunicaron a la OMS varios casos de neumonía en Wuhan, una ciudad situada en la provincia China de Hubei. Se trataba de un agente no identificado, distinto a los conocidos. Una semana más tarde, el 7 de enero de 2020, las autoridades chinas confirmaron que habían identificado un nuevo coronavirus, que provisionalmente se denominó 2019-nCoV. Desde entonces el goteo de nuevos infectados por el coronavirus Covid-19 ha sido continuo y su transmisión de persona a persona se ha acelerado. Los casos declarados de neumonía de Wuhan superan ya los de la epidemia de SRAS, pero la tasa de mortalidad es más baja. El virus se encuentra clasificado provisionalmente en el grupo de los betacoronavirus, y filogenéticamente muestra una secuencia genética que coincide con la del SARS-CoV en un 80%. No obstante, en un principio, parecía menos virulento y con una mortalidad significativamente inferior.<sup>(11)</sup>

En 1965, Tyrrell y Bynoe cultivaron un virus obtenido de la vía respiratoria de un niño con resfriado común, mediante pases en cultivos de tráquea embrionaria humana. Posteriormente por microscopía electrónica se comprobó la presencia de partículas similares al virus de la bronquitis infecciosa de los pollos. A partir de ese momento el número de coronavirus aislados de animales aumentó rápidamente, identificándose en enfermedades de ratas, ratones,

pavos y otras aves, bovinos, camellos y dromedarios, rumiantes salvajes, ballenas beluga, perros, gatos, conejos y cerdos, con manifestaciones clínicas en el sistema digestivo, sistema nervioso central, hígado y otros. Los estudios genéticos comprobaron que la relación genética más cercana era con los virus de los murciélagos. Así el MERS-CoV resultó tener una estrecha relación con los coronavirus de murciélago HKU4 y KHU 5. El SARS-CoV-2 comenzó con la propagación de un virus del murciélago estrechamente relacionado, primero con civetas del Himalaya y otros animales de los mercados de animales salvajes vivos, hasta que se transmitió con facilidad entre seres humanos mediante mutación y probablemente por recombinación en la provincia de Guangdong (China).



**Figura 2.** Estructura genética y transmisión de los virus SARS-CoV y MERS-CoV y sus distintos tipos de transmisión: murciélagos y civeta en el primero, y murciélagos y dromedarios en el segundo, tomada de Maroto & Piédrola. Los coronavirus. Real Acad Nac Med España.

## 2.4. Epidemiología

La extensión de la infección por SARS-CoV-2 a nivel mundial motivó a que la Organización Mundial de la Salud declare a esta enfermedad infecciosa en grado de pandemia el 11 de marzo del 2020.

Se han informado menos casos de COVID-19 en niños (de 0 a 17 años) en comparación con los adultos. Si bien los niños se han visto menos afectados en comparación con los adultos, los niños pueden enfermarse por COVID-19, algunos desarrollar enfermedad grave y pueden transmitir COVID-19 a otras personas. Los niños con afecciones médicas subyacentes tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades graves en comparación con los niños sin afecciones médicas subyacentes.

En España los pacientes pediátricos menores de 15 años han supuesto un 0,4% de los ingresos hospitalarios, un 0,7% de los ingresos a cuidados intensivos y un 0,15 por mil de los fallecidos.<sup>(12)</sup>

De acuerdo a la última actualización del 22 de abril del 2022 de la CDC en Estados Unidos, se reportaron 7880 casos que cumplen la definición de MIS-C en niños con 66 fallecimientos. La mediana de edad de los pacientes con MIS-C fue de 9 años. La mitad de los niños con MIS-C tenían entre 5 y 13 años. 57% de los pacientes notificados con información de raza/grupo étnico disponible eran niños hispanos/latinos (1,934 pacientes) o de raza negra, no hispanos (2,303 pacientes). El 98% de los pacientes tuvieron un resultado positivo en las pruebas de detección del SARS-CoV-2, el virus que causa el COVID-19. El resto 2% de los pacientes tuvieron contacto con alguien con COVID-19. 61% de los pacientes notificados eran hombres.<sup>(13)</sup>

Para la OMS con misma fecha de actualización, realiza una información global de 54.856.462 casos acumulados de COVID 19 con 2.759517 casos acumulados de fallecimiento; de acuerdo a las estadísticas en México se

reportan 5.530.560 casos acumulados con un total de fallecimientos de 324.004 casos. No se dispone de información estratificada por grupos etarios o relacionados a PIMS.

## 2.5. Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki (EK), también conocida como Síndrome de Kawasaki o Síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos, es una vasculitis aguda de etiología desconocida, generalmente autolimitada que tiene propensión por vasos de pequeño y mediano calibre, siendo las más afectadas las arterias coronarias. Es la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en países desarrollados en niños entre 6 meses y 5 años.

Se caracteriza por la aparición secuencial de una constelación de características clínicas. Sin embargo, ninguno de estos hallazgos es, en sí mismo, patognomónico de EK. Muchas de estas manifestaciones clínicas pueden, verse en otras enfermedades febriles comunes de los niños. Es por esta razón que el diagnóstico de EK a menudo se considera un desafío clínico. Aproximadamente el 15-25 % de los pacientes no tratados pueden desarrollar lesiones de las arterias coronarias entre ellas aneurismas de las arterias coronarias (AAC) y siendo esta la principal causa de morbilidad y mortalidad ocasional en la EK.<sup>(14)</sup>

La enfermedad de Kawasaki fue reconocida por primera vez en 1961 por el Dr. Tomisaku Kawasaki mientras trabajaba en el Centro Médico de la Cruz Roja japonesa en Tokio. Atendió a un niño de 4 años con fiebre y una constelación de características clínicas que no parecían encajar en ninguna enfermedad conocida. En 1967, había recopilado 50 casos de este tipo de *Síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos* y publicó su serie en el *Japanese Journal of Allergy (Arerugi)*.<sup>(15)</sup> Hasta la actualidad, es reseñable que, la definición de caso propuesta por el Dr. Kawasaki en 1967 se haya mantenido prácticamente sin

cambios. Los primeros casos notificados fuera de Japón se produjeron en Hawái a principios de la década de 1970; desde entonces, se han notificado casos de EK en más de 60 países en todo el mundo. Los criterios clínicos clásicos<sup>(16)</sup> para el diagnóstico de la EK se han actualizado periódicamente. Actualmente existen dos conjuntos de pautas aceptados principalmente: las directrices del Comité de Investigación de la enfermedad de Kawasaki (directrices japonesas) (Tabla 2),<sup>(17)</sup> y las pautas de la *American Heart Association* (AHA) (Tabla 3).<sup>(18)</sup>

**Tabla 2.** Directrices del Comité de Investigación de la enfermedad de Kawasaki (Ministerio de Salud de Japón) para su diagnóstico (2020)<sup>(17)</sup>

Características clínicas principales
1. Fiebre
2. Congestión conjuntival bilateral
3. Cambios en los labios y la cavidad oral: enrojecimiento de los labios, lengua de fresa, hiperemia de la mucosa oral o faríngea
4. Erupción cutánea (incluido el enrojecimiento en el lugar de la inoculación del bacilo de Calmette-Guérin)
5. Cambios en las extremidades periféricas: (Fase inicial) enrojecimiento de las palmas de las manos
6. Linfadenopatía cervical aguda no purulenta
Un paciente que cumple los criterios con cinco o seis signos se diagnostica como EK completa. Un paciente que cumpla 4 criterios clínicos + AAC se considera EK completa.

**Tabla 3.** Criterios de diagnóstico de la AHA para la enfermedad de Kawasaki<sup>(18)</sup>

La enfermedad de Kawasaki clásica se diagnostica en presencia de fiebre durante al menos 5 días (el día de inicio de la fiebre se considera el primer día de fiebre) junto con al menos 4 de las 5 características clínicas principales siguientes. En presencia de $\geq 4$ características clínicas principales, especialmente cuando hay enrojecimiento e hinchazón de manos y pies, el diagnóstico de la EK puede hacerse con 4 días de fiebre
Principales características clínicas
1. Conjuntivitis bilateral no purulenta
2. Cambios en los labios y la cavidad bucal: eritema, agrietamiento de los labios, lengua de fresa o papilas hipertróficas, inyección difusa de las mucosas bucal y faríngea
3. Cambios en las extremidades

- Agudo: eritema de palmas, plantas; edema de manos, pies
-Subaguda: descamación periungueal de dedos de manos y pies en la 2a y/o 3a. semanas
4. Exantema polimorfo (maculopapular difuso, urticarial, eritrodermia, similar al eritema multiforme, no vesicular ni ampoloso)
5. Linfadenopatía cervical no supurativa, generalmente unilateral (un ganglio $\geq$ 1.5 cm de diámetro)
Una historia clínica cuidadosa puede revelar que durante la enfermedad estuvieron presentes $\geq$ 1 características clínicas principales pero que se resolvió en el momento de la presentación
Se requiere la exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares (p. ej., escarlatina, infecciones virales como sarampión, adenovirus, enterovirus, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome del shock tóxico, reacciones de hipersensibilidad a fármacos, artritis idiopática juvenil sistémica)

El curso clínico de la enfermedad de Kawasaki tiene tres fases: fase febril aguda, de 10 a 14 días, fase subaguda/crónica que puede durar de 2 a 3 semanas, incluso meses y fase convaleciente unas pocas semanas a meses, durante esta fase no hay síntomas clínicos y la inflamación remite. Sin embargo, en la práctica clínica, estas fases a menudo se superponen.

El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki se basa en criterios clínicos. Los hallazgos de laboratorio, aunque inespecíficos, son útiles para respaldar el diagnóstico, sobre todo cuando las manifestaciones clínicas no son clásicas.

**Tabla 4.** Criterios de laboratorio que apoyan el diagnóstico de la EK

Criterios de laboratorio:	
<b>Hipoalbuminemia</b>	< 3,0 mg/dL
<b>Alanina aminotransferasa</b>	Elevación por encima del rango de referencia (varía según el laboratorio)
<b>Anemia para la edad</b>	Disminución de la hemoglobina por debajo del rango de referencia para la edad
<b>Leucocitosis</b>	Glóbulos blancos > 15 000/mm <sup>3</sup>
<b>Marcadores inflamatorios</b>	PCR >3mg/dL o VSG $\geq$ 40mm/h
<b>Piuria estéril (análisis de orina)</b>	$\geq$ 10 WBC/HPF (campo de alta potencia)
<b>Trombocitosis después de los 7 días</b>	plaquetas > 450.000/mm <sup>3</sup> después de 7 días

La procalcitonina sérica es un marcador precoz, sensible y sobre todo específico de la infección bacteriana, aunque también se han encontrado concentraciones elevadas de procalcitonina en pacientes con EK sin evidencia de infección bacteriana. La trombocitosis se desarrolla al final de la segunda o en la tercera semana; sin embargo, puede desarrollarse antes. La presencia de trombocitopenia durante la etapa aguda sugiere un síndrome de activación de macrófagos o microangiopatía trombótica; lo cual se asocia con un mal pronóstico. La trombocitosis progresiva se ha correlacionado con el desarrollo de AAC.<sup>(18)</sup> Según hallazgos recientes, el péptido natriurético de tipo N-terminal pro-B (NT-proBNP) es un biomarcador cardíaco que aumenta en niños con EK durante la fase aguda. Los valores del Pro-BNP son comparativamente más altos en pacientes que desarrollan AAC en comparación de aquellos con coronarias normales.<sup>(19)</sup> Sus niveles también se correlacionan con disfunción miocárdica.

La evaluación cardíaca es un componente esencial en pacientes con EK, la secuela más temida en estos es el desarrollo de anomalías de las arterias coronarias. La ecocardiografía sigue siendo la modalidad de imagen estándar para evaluar tanto la dimensión de la arteria coronaria como otras anomalías cardíacas. Tanto la AHA como el Ministerio de Salud de Japón<sup>(20)</sup> han proporcionado los criterios para la definición de AAC. (Tabla 5)

**Tabla 5.** Gravedad de las lesiones de AAC: comparación entre las directrices de la AHA 2017 y la Sociedad Japonesa de Circulación (JCS).

Terminología	AHA 2017	JCS 2013
Solo dilatación	Z-score 2 a < 2,5.  Una disminución en el Z-score durante el seguimiento $\geq 1$ , sugiere que la arteria coronaria se dilató durante la etapa aguda, aunque el diámetro estaba dentro de los estándares	

	normales y el diámetro ha retrocedido en el seguimiento	
Aneurisma pequeño	Z-score $\geq 2,5$ a $< 5$	Dilatación localizada con diámetro interno $\leq 4$ mm o si el niño tiene $\geq 5$ años, diámetro interno $> 1,5$ veces el de un segmento adyacente.
Aneurisma mediano	Z-score $\geq 5$ a $< 10$ y dimensión absoluta $< 8$ mm	Dilatación con diámetro interno $> 4$ mm pero $< 8$ mm o si el niño tiene $\geq 5$ años, el diámetro interno es 1,5 a 4 veces mayor que el de un segmento adyacente.
Aneurisma gigante	Z-score $\geq 10$ , o dimensión absoluta $\geq 8$ mm	Dilatación con diámetro interno $\geq 8$ mm o si el niño tiene $\geq 5$ años de edad, diámetro interno $> 4$ veces el de un segmento adyacente

Aunque la ecocardiografía bidimensional se ha considerado hasta ahora la modalidad de imagen de elección para la evaluación de las arterias coronarias, la Angiografía coronaria por TC (ACTC) se realiza cada vez más, es una modalidad útil para una mejor caracterización y delimitación de dilataciones de arterias coronarias, ectasia y aneurismas, especialmente en los segmentos medio y distal. También proporciona detalles precisos sobre el tamaño, la morfología o la presencia de trombos intraarteriales.

## 2.6. Patogénesis de PIMS

La enfermedad parece surgir de una respuesta inmunitaria desregulada, que conduce a un estado hiperinflamatorio y disfunción endotelial, que finalmente provoca una fuga capilar y falla multiorgánica.

Una hipótesis para explicar cómo el SARS-CoV-2 puede provocar esta respuesta sistémica es a través del mimetismo molecular, pero también un superantígeno puede desempeñar un papel importante en el proceso, desencadenando células T autorreactivas. Existe evidencia de que las células

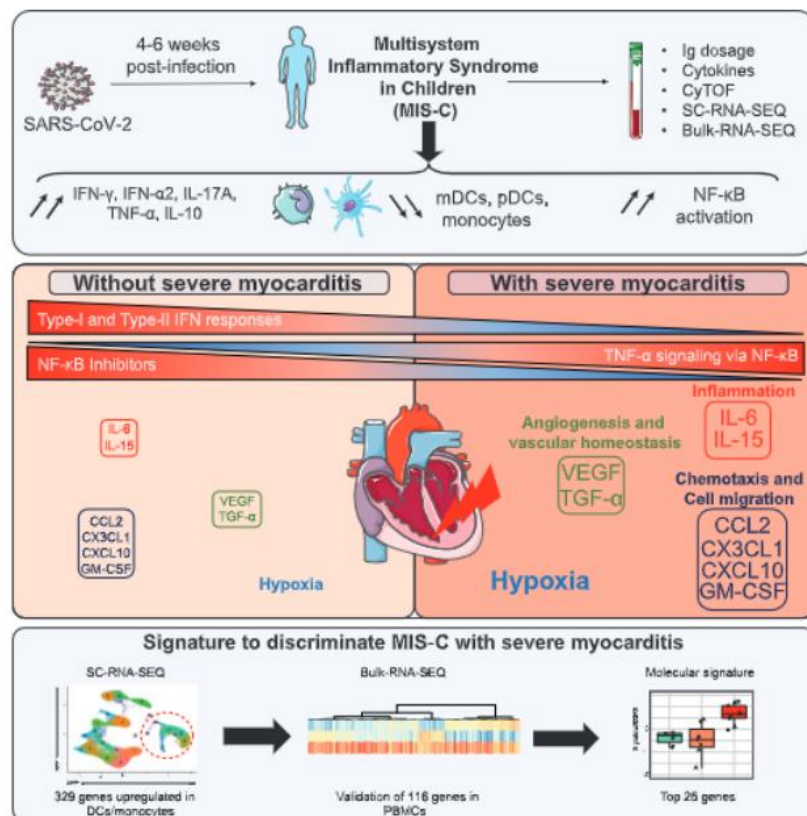


de individuos no expuestos pueden responder a los epítomos de proteína S del SARS-CoV-2, lo que respalda la hipótesis de inmunidad viral cruzada de otras cepas de coronavirus.

También se sabe que el SARS-CoV-2 codifica un superantígeno conocido por causar Síndrome de Choque tóxico que, como ya se señaló, muestra una superposición clínica notable con PIMS; la presencia de un dominio de superantígeno en cepas virales seleccionadas de SARS-CoV-2 también podría explicar por qué se ha observado PIMS en Europa y América del Norte, pero no en países asiáticos.<sup>(21)</sup> Por otro lado, la mejora dependiente de anticuerpos (ADE, por sus siglas en inglés) es otro mecanismo posiblemente involucrado en la patogénesis tanto de la infección por COVID como de PIMS, con implicaciones clínicas cruciales. ADE podría explicar la superposición clínica entre PIMS y la enfermedad grave del dengue y por qué algunos pacientes, que desarrollan títulos altos de anticuerpos específicos del virus, tienen un peor resultado clínico.<sup>(22)</sup> Se ha demostrado ADE para otros coronavirus: niveles elevados de anticuerpos IgG SARS-CoV-1 en casos críticos de SARS y respuestas de anticuerpos neutralizantes anti-S IgG desarrollarán más rápido formas fatales por que se atribuye el daño tisular a la ADE. Un mecanismo con respecto a ADE para el coronavirus sugiere que el complejo Fc Receptor-anticuerpo imita al receptor viral al mediar la entrada viral, aunque este efecto parece depender en gran medida de la dosis de anticuerpos. Los pacientes con PIMS tienen anticuerpos anti-spike más altos, en comparación con los niños infectados por SARS-CoV-2 pero que no desarrollan PIMS. También se ha especulado que, en los bebés, el ADE derivado de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 adquiridos por la madre unidos a los mastocitos puede ser el mecanismo desencadenante de PIMS. Otra posibilidad es que los anticuerpos dirigidos contra una cepa no neutralicen o subneutralicen las infecciones virales de otras cepas y conduzcan a ADE. Finalmente, se ha demostrado la diseminación del virus en niños fallecidos por COVID-19 grave, con o sin

PIMS,<sup>(23)</sup> lo que sugiere que la replicación directa del virus en diferentes órganos tiene un papel en los casos más graves.<sup>(24)</sup>

Desde un punto de vista patológico, **el daño endotelial** es una de las principales características de la enfermedad. Este daño puede conducir a la sobreexpresión de algunas moléculas fundamentales para la inflamación, como los receptores tipo Toll (TLR), IL-1, IL-6, TNF-alfa. (Figura 3). El papel del daño endotelial se sugiere por el hallazgo de células de Burr y esquistocitos en pacientes con PIMS y COVID-19 grave, y puede explicar la aparición de insuficiencia renal así como microangiopatía trombótica observada en algunos pacientes tratados exitosamente con eculizumab.<sup>(24)</sup> Por lo mencionado, se concluye que la respuesta hiperinflamatoria se asocia con disfunción endotelial y microangiopatía.



**Figura 3.** Cascada inflamatoria y su interacción con el desarrollo de miocarditis, tomada de Cevins et al., Med 2, 1072–1092. Elsevier Inc.

El daño microvascular (donde coexisten fenómenos de angioespasmo), el aumento de la permeabilidad de los vasos, defectos de la perfusión, el estrés oxidativo y el daño por aumento de la demanda de oxígeno del miocardio secundario a la hipoxia severa son algunos de los factores que explican la pancarditis que se presenta.<sup>(25)</sup>

Un nuevo papel CD147, expresado en linfocitos, macrófagos y células dendríticas para la infección por COVID. De hecho, la proteína espiga puede interactuar con CD147 en las **células dendríticas** y permitir la entrada del virus. La no integrina que agarra la molécula de adhesión intracelular específica de las células dendríticas (DC-SIGN) mejora la respuesta inmune durante las infecciones virales. La expresión sola no tiene impacto en la infección por SARS-CoV2, pero amplifica la infección de células ya permisivas, es decir, células que expresan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).<sup>(24)</sup>

Estudios recientes han demostrado que los pacientes afectados por COVID-19 pueden tener complicaciones cardiovasculares por daño directo de los cardiomiocitos secundario a la invasión viral o lesión miocárdica indirecta atribuible a la inflamación (citocinas). Los estudios de autopsia en pacientes con PIMS son limitados, pero han indicado inflamación del endocardio, miocardio y pericardio, así como necrosis de la banda de contracción.<sup>(26)</sup>

Otro factor del daño miocárdico es la regulación a la baja de la enzima protectora del miocardio, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) condicionada por SARS-CoV-2, que se ha propuesto como un mecanismo potencial de lesión del miocardio. Se ha observado que los niños presentan un comportamiento diferente a las enfermedades agudas graves por SARS-CoV-2, probablemente debido a la infraexpresión de los receptores ACE2; sin embargo, esta fisiología no termina de explicar la afección en PIMS.<sup>(24)</sup>

## 2.7. Manifestaciones clínicas

Desde el punto de vista clínico a la par de la afectación multisistémica, la miocarditis con insuficiencia cardíaca y choque es la característica más llamativa. La fuga capilar es otra característica fundamental de PIMS aunque puede presentarse en ausencia de evidencia de disfunción cardíaca y con rápida reversibilidad. Desde las primeras observaciones de pacientes con PIMS, se evidenció que existe un retraso entre el pico de casos en pacientes adultos infectados con COVID-19 y el pico de PIMS. El aislamiento del virus en niños con PIMS no siempre es posible debido a la baja carga viral, mientras que la serología positiva se observa con mucha más frecuencia. Estas observaciones conducen a la interpretación de PIMS como una enfermedad postinfecciosa.

Los niños con PIMS comúnmente presentan fiebre persistente, astenia, eritema polimorfo difuso, conjuntivitis no purulenta y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas reportados incluyen cambios en las mucosas, edema periférico, exantema y características clínicas similares a la EK; en contraste con los adultos que presentan odinofagia y síntomas respiratorios, los niños raramente los presentan. Notablemente en ciertos sujetos la presentación puede ser con hipotensión o choque que involucre miocarditis aguda, vasodilatación e inflamación multisistémica. Frecuentemente requieren cuidados intensivos, soporte circulatorio y ventilatorio.<sup>(27)</sup>

En un estudio prospectivo multicéntrico realizado en Brasil donde se incluye a 56 pacientes con PIMS, se evidenciaron 46% con síntomas similares a Kawasaki – like y 29% de características clínicas de Kawasaki incompleto, 18% presento disfunción cardíaca, 5% síndrome de choque tóxico y 2% con Síndrome de activación de macrófagos. La media de duración de los síntomas antes de hospitalización fue de 5 días y la media de duración de la fiebre de 6 días. Los síntomas gastrointestinales se presentaron en 71% de los casos que se caracterizaron por diarrea, dolor abdominal y vómito. Los síntomas respiratorios se reportan en un 46% de los casos, entre ellos desaturación y

disnea. Todos los pacientes presentan elevación de los marcadores inflamatorios y disfunción miocárdica.<sup>(28)</sup>

Para Liguoro I., Pilotto Ch., y cols., en una revisión sistemática que incluyó 1789 niños con PIMS, el síntoma más común descrito en 51.6% de los niños fue la fiebre, tos en 47.3%, y dolor de garganta en el 17.9% de los casos. Raramente los niños también presentaron disnea (7.7%), requerimiento de oxígeno suplementario por SpO<sub>2</sub> < 92% (3.3%). Entre los síntomas gastrointestinales destacan la diarrea (9.7%), vómito (7.2%). El contacto familiar de un contacto positivo pudo ser identificado en 73.3% de los casos.<sup>(3)(29)</sup>

### **Factores asociados a PIMS**

Aunque ciertas comorbilidades han sido asociados más en adultos que en niños con COVID, la predisposición en PIMS aún no es clara. While Beilhadajer, Dufort y Feldstein y cols., proponen la hipótesis en la cual los pacientes con sobrepeso tienen un alto riesgo de presentar PIMS.<sup>(30)</sup> Así como también se ha propuesto que algunos niños con alguna condición crónica como asma o enfermedades inmunitarias. Interesantemente, ninguno de los pacientes presentaba alguna condición cardiológica como cardiopatía congénita o enfermedad cardiovascular preexistente.<sup>(31)</sup>

## **2.8. Manifestaciones cardiovasculares**

### **Disfunción miocárdica**

Los mecanismos de disfunción miocárdica no están del todo dilucidados; las causas de daño miocárdico en adultos con COVID-19 incluyen miocarditis aguda, lesión hipóxica, lesión isquémica por daño microvascular cardiaco, enfermedad de las arterias coronarias, alteración de la función del corazón derecho con Cor pulmonar agudo, miocardiopatía por stress (Takotsubo) y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. La variedad del tiempo y la

modalidad de presentación con disfunción ventricular sugiere los diferentes mecanismos fisiopatológicos responsables: mientras la infección aguda puede explicar los mecanismos responsables de la miocarditis aguda, una segunda fase caracterizada por reacción inmunológico posviral e inflamación multisistémica explica la subsecuente disfunción. En esta segunda fase una combinación de choque cardiogénico y distributivo puede ser observado.

El alcance de la imagen cardiovascular en pacientes con PIMS y disfunción ventricular puede ayudar a entender mejor los mecanismos de lesión y el seguimiento a largo plazo.<sup>(31)</sup>

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo ha sido descrita en una larga proporción de niños con PIMS. En el primer reporte de casos en Gran Bretaña, se presentó disfunción ventricular en 6 de 8 pacientes.<sup>(32)</sup> Subsecuentemente en la serie de casos, la disfunción ventricular fue reportada en 35-100% de niños con PIMS, dependiendo de la definición y de los criterios de inclusión.<sup>(8)</sup> Belhadjer y cols., describieron 35 pacientes con PIMS que desarrollaron disfunción del ventrículo izquierdo (FEVI <50%) o choque con elevación de biomarcadores inflamatorios.<sup>(9)</sup> El manejo de estos pacientes incluyó ventilación mecánica y soporte inotrópico en 80% de los pacientes y Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en 28%. Ninguno paciente falleció en esta publicación.

Grimaud y cols., reportaron 20 pacientes que fueron admitidos por choque cardiogénico /vasopléjico y una mediana de disfunción del VI de 35% (IQR 25.55%); 19 de los 20 pacientes con PIMS requirieron apoyo inotrópico/vasopresor, pero no ECMO y todos los pacientes recuperaron la disfunción del VI.<sup>(33)</sup> Mannarino S, Raso I, Garbin M, et al., informaron manifestaciones cardíacas de PIMS en 26 pacientes (81%) e incluyeron disfunción ventricular, regurgitación valvular, dilatación de la arteria coronaria, arritmia y anomalías de la conducción.

El ecocardiograma mostró 9 (28%) niños con Fracción de eyección conservada, 13 (41%) con función levemente reducida y 5 (16%) con función moderada y severamente reducida. La insuficiencia mitral estuvo presente en 23 casos (72%), de los cuales 1 (3%) fue grave y 4 (13%) moderada. Solo un niño (3%) desarrolló una ectasia coronaria transitoria del tronco principal izquierdo, con un puntaje Z de Boston < 2,5.<sup>(34)</sup>

Un estado inflamatorio intenso, así como estados isquémicos transitorios secundarios a la hipoperfusión e hipotensión (en los casos más graves de PIMS) pueden ser posibles determinantes del aturdimiento cardíaco. PIMS con miocarditis muestra un perfil inflamatorio más fuerte en comparación con pacientes sin miocarditis. Se encontró que once citoquinas y quimioquinas, incluidas CSF2, CCL2, IL-6, CXCL10, FLT3L, 177 VEGF, TGF-A, IL-1RA, PD-L1, CX3CL1, TGF-B1, eran más altas en PIMS con severa miocarditis.<sup>(35)</sup> Por el contrario, se identificó una expresión ligeramente mayor de IFN- $\alpha$ 2 e IL-17A en PIMS sin miocarditis. Otro posible mecanismo de daño es la invasión directa del SARS-CoV-2 en el corazón: el análisis de biopsia post-mortem en algunos niños mostró miocarditis, endocarditis, pericarditis con necrosis de cardiomiocitos así como la presencia de partículas virales en endotelio, miocardio, macrófagos miocárdicos como hallazgos que refuerzan la relación entre PIMS y SARS-CoV-2.<sup>(36)</sup>

### **Lesión coronaria**

Complicación con mayor impacto a largo plazo en los afectados. La dilatación de las arterias coronarias y los aneurismas se describen con frecuencia, pero la prevalencia varía significativamente entre los informes. La revisión cardiológica más reciente informa una incidencia de 8-24% ó 6-24% en los estudios más grandes, sin embargo, al excluir los estudios que incluyeron menos de 50 pacientes, la incidencia informada es de 14 a 28%.<sup>(7,30,51)</sup>

En PIMS la mayor parte del compromiso coronario es leve (dilatación o pequeños aneurismas, puntuación Z (2.5–5) y transitorio, como lo reportado por el estudio francés de Belhadjer et al., y el estudio italiano de Verdani et al., pero se han reportado algunos informes de grandes aneurismas (puntuación Z > 10).<sup>(30)</sup>

La puntuación Z para las coronarias fue descrita en niños saludables sin procesos febriles, por lo cual se debe tener en cuenta el fenómeno de dilatación coronaria transitoria en la miocarditis posviral y en relación a la fiebre e inflamación. La progresión de los aneurismas coronarios es secundaria a lesión de la íntima; las dilataciones coronarias transitorias en la fase aguda de la EK podrían reflejar una respuesta fisiológica al aumento de la demanda miocárdica de oxígeno provocada por fiebre, taquicardia, inflamación miocárdica, hipoxia local o disfunción endotelial inducida por carditis, sin embargo, el mecanismo patológico es, hasta el momento, desconocido lo mismo que sucede con los pacientes con PIMS.<sup>(8)(27)(37)(38)</sup>

De acuerdo con Valverde y cols., en orden de frecuencia las arterias coronarias afectadas en PIMS de mayor a menor son la arteria coronaria principal izquierda (16,4 %), descendente anterior izquierda (14 %), coronaria derecha (11,9 %) y circunfleja (4,6%).<sup>(39)</sup>

### **Arritmias**

Los diversos estudios han demostrado que PIMS cursa con arritmias variables, la mayoría inespecíficas en un 7-60% de pacientes. La patogenia de las mismas sigue sin estar clara y puede relacionarse con inflamación, alteraciones electrolíticas o lesión miocárdica.<sup>(39)</sup>

Las anormalidades mayormente reportadas han sido alteraciones inespecíficas que incluyen anomalías en la repolarización como depresión o elevación difusa del segmento ST o inversión de la onda T en precordiales izquierdas, disfunción del nodo sinusal transitorio, prolongación del intervalo QTc y extrasístoles



prematuras atriales y/o ventriculares. El bloqueo de primer y segundo grado fue reportado en una serie de casos con fibrilación atrial.<sup>(40)</sup> Sin embargo, también se han reportado arritmias sostenidas que provocan colapso hemodinámico con necesidad de soporte ECMO.<sup>(8)(41)</sup>

En el estudio de Mannarino S, Raso I, Garbin M, et al.,<sup>(34)</sup> se describieron anomalías en el electrocardiograma de 14 pacientes (44%), sin diferencia entre grupos. Se registraron alteraciones del segmento ST y ondas T negativas en 12 (38%); 3 pacientes (9%) desarrollaron un patrón de Brugada (BrS) tipo 1, uno de los cuales también presentó fibrilación auricular (FA) durante la colocación del catéter venoso central requiriendo cardioversión eléctrica. Un paciente mostró un patrón BrS tipo 2. Ninguno de ellos tenía antecedentes familiares positivos ni de muerte súbita cardíaca o síndrome de Brugada; estos patrones probablemente se manifestaron por la fiebre. Ocurrieron anomalías del ritmo en tres pacientes (9%), incluido bloqueo cardíaco de primer grado, ritmo de la unión de escape alternando con ritmo sinusal con contracciones ventriculares prematuras con intervalo de acoplamiento corto y un paciente presentó fibrilación auricular.

El PIMS se asocia con cambios electrocardiográficos a lo largo del curso de la enfermedad que normalmente regresan a lo normal durante la hospitalización en el 72,4% de los casos.<sup>(39)</sup> Regan W y et al., incluyeron 63 pacientes en su estudio y demostraron que hubo cambios estadísticamente significativos en el intervalo PR, la duración, el eje del QRS y los intervalos QT corregidos, los valores medios de las variables de ECG todavía se encontraban en gran medida dentro de los límites normales. Solo se observaron pequeños cambios en la conducción cardíaca y la repolarización durante el curso de la enfermedad. Los cambios en las amplitudes del ECG fueron comunes, con niños que presentaban amplitudes más bajas en los complejos QRS precordiales (onda S V1 y onda R en V4) y ondas T laterales planas (derivación

I y V6) que persistieron durante su ingreso y que se recuperaron significativamente entre el alta y los ECG de seguimiento ( $p < 0,001$ ).<sup>(38)</sup>

## 2.9. Diagnóstico

### Laboratorio

Dado que se trata de una enfermedad multisistémica la evaluación clínica y de laboratorio tiene como objetivo documentar la repercusión de la enfermedad en los diferentes parénquimas.

En la [Tabla 6](#) se describen los diferentes estudios de laboratorio de primera y segunda línea dependiendo del compromiso hemodinámico.<sup>(12)(25)</sup>

**Tabla 6.** Recomendaciones de exámenes a realizar en pacientes con PIMS

<b>Exámenes de primera línea</b>	
- Hemograma completo con fórmula diferencial	Leucocitosis (habitualmente $<20000/\text{mm}^3$ ) con linfopenia Anemia variable Trombopenia leve ( $>50000/\text{mm}^3$ )
- PCR	PCR $>20\text{mg/dL}$
- Procalcitonina	PCT $>0.5\text{mcg/mL}$
- IL6	IL6 $>8.5\text{pg/mL}$
- Ferritina	Ferritina $>120\text{mg/dl}$
- Electrolitos	Hiponatremia
- Pruebas de función hepática (transaminasas + bilirrubina)	Aumento de las transaminasas
- Albúmina	Hipoalbuminemia
Pruebas de coagulación:	
- TP- TTPA	Aumentados
- Dímero D	Aumento significativo de dímero D ( $>500\text{ng/mL}$ )
- Fibrinógeno	Aumento de fibrinógeno ( $>400\text{mg/dL}$ )
- Gasometría venosa + lactato	Acidosis metabólica /respiratoria
- Función renal: creatinina + BUN	
- Enzimas cardíacas: troponinas-pro-BNP	Pro-BNP $> 125\text{pg/mL}$ Troponina ultrasensible: $>14\text{ng/L}$
<b>Electrocardiograma</b>	
<b>Estudio de SARS-COV-2</b>	
- PCR para SARS-CoV-2	
- Serología (IgM /IgG) para SARS-CoV-2	
<b>Exámenes de descarte de otros focos</b>	
- Hemocultivos 1-2	
- Examen general de orina + cultivo	

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hisopado de virus respiratorios</li> <li>- Radiografía de Tórax</li> </ul>
Otros estudios según hallazgos del examen físico: inmunocromatografía faríngeo- cultivo faríngeo, IgM Mycoplasma pneumoniae, IgM VEB, ecotomografía abdominal, otros.
<b>Evaluación de segunda línea y/o en paciente con compromiso hemodinámico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gases en sangre + ácido láctico</li> <li>- Procalcitonina</li> <li>- Pro-BNP</li> <li>- Amilasa-Lipasa (si fenotipo gastrointestinal)</li> <li>- IL-6</li> <li>- Ecocardiograma</li> <li>- Si sospecha de SAM: CD25 soluble</li> </ul>

Los marcadores cardíacos, incluidos el péptido natriurético cerebral (BNP), el propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), la troponina y la aspartato aminotransferasa (AST), son parámetros clínicos que se utilizan con frecuencia para predecir la progresión del deterioro en fases agudas. Los péptidos natriuréticos se sintetizan principalmente en el corazón y se regulan al alza por el estrés del miocardio en respuesta a la sobrecarga de volumen o presión de las cámaras cardíacas, pero también a la estimulación neurohumoral producido por los niveles de IL-1 y TNF-a presentes en estos pacientes.<sup>(39)</sup>

El BNP y su hormona precursora NT-proBNP son marcadores cardíacos de laboratorio adecuados para el diagnóstico y la estratificación del riesgo de insuficiencia cardíaca. NT-proBNP también es un biomarcador potencial para predecir lesiones en las arterias coronarias en pacientes con EK. En casos de PIMS su alza se ha encontrado en concordancia con el grado de disfunción ventricular e incluso su disminución puede dar una señal precoz de mejoría.

La troponina es una proteína asociada a los músculos que se libera en la circulación sanguínea durante la lesión celular y se utiliza como marcador cardíaco para el cribado y la detección de lesiones cardíacas. Debido a su especificidad cardíaca, la troponina puede ser el criterio para el diagnóstico de lesión miocárdica.

La AST, también llamada glutamato oxaloacetato transaminasa (GOT), se libera de los miocitos cardíacos necróticos y puede detectarse en el suero. Varios estudios informaron niveles elevados de BNP o NT-proBNP y troponina en pacientes con COVID-19 grave que ingresaron en unidades de cuidados intensivos, requirieron ventilación mecánica o murieron. Los parámetros de laboratorio de marcadores inflamatorios o cardíacos se utilizan con frecuencia para optimizar las pautas de manejo en la práctica clínica. La identificación temprana de las características del compromiso cardíaco en pacientes con PIMS es vital para diseñar modalidades de tratamiento rápido y prevenir complicaciones cardiovasculares.<sup>(42)</sup>

En un metaanálisis, Zhao, Yan et al., determinó que los niveles de BNP son más altos en pacientes con PIMS que en pacientes con COVID no grave sin embargo no hubo diferencia significativa en los resultados de marcadores como BNP, troponinas y AST en pacientes con COVID y PIMS.<sup>(42)</sup>

Kavurt, Ahmet Vedat et al., en un estudio demostró que existe mayor correlación de marcadores clínicos y ecocardiográficos en pacientes con PIMS, 43 pacientes tenían troponina-I sérica positiva ( $> 45$  ng/L) y se detectaron niveles elevados de NT-proBNP ( $> 500$  ng/L) en 48 pacientes; en el grupo de pacientes con FEVI alterada, se identificaron niveles de troponina-I significativamente mayor (mediana 658 frente a 65 ng/L;  $p < 0,001$ ), NT-pro BNP (mediana 14 233 frente a 1824 ng/L;  $p = 0,001$ ), procalcitonina (mediana 10,9 vs. 2,1  $\mu\text{g/L}$ ;  $p = 0,009$ ) y niveles de ferritina (mediana 1234 vs. 308  $\mu\text{g/L}$ ;  $p < 0,03$ ).<sup>(43)</sup>

Haghighi Aski, Behzad et al., en una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó a 916 pacientes, alrededor del 38,0% de los niños padecía disfunción ventricular izquierda significativa (leve a moderada) que se acompañaba de hipocinesia ventricular izquierda difusa junto con dilatación; el 20,0% presentó afectación de las arterias coronarias como aneurisma, dilatación o ectasia, y el

28,1% diferentes tipos de anomalías en el ECG como arritmias auriculares o ventriculares. Curiosamente, tales cambios cardíacos podrían estar acompañados de un aumento tanto de la enzima cardíaca (troponina) como de las proteínas relacionadas con la función cardíaca (NT-proBNP) en un 33,3 % y un 43,6 %, respectivamente.<sup>(44)</sup> El valor medio de NT-proBNP también puede estar alto en paciente con disfunción ventricular leve. Se sabe que el NT-proBNP se asocia con daño miocárdico, estrés y fibrosis, los niveles elevados de NTproBNP constituyen un criterio diagnóstico independiente de insuficiencia cardíaca. El aumento de NT-proBNP en PIMS sin compromiso cardíaco grave puede estar relacionado con el estado inflamatorio significativo.<sup>(34)</sup>

### **Evaluación cardiovascular**

Una vez realizado el diagnóstico de PIMS-COVID-19, se recomienda comenzar el estudio cardiovascular con un electrocardiograma (ECG) y marcadores biológicos (troponinas y BNP); la ecocardiografía transtorácica se considera urgente en todos los pacientes con elementos clínicos y/o de laboratorio sugerentes de daño miocárdico y/o choque.<sup>(25)</sup>

Con estos elementos y según los resultados obtenidos, Alvarez et.al., sugiere clasificar a los pacientes en dos grupos: aquellos con PIMS con compromiso cardiovascular y aquellos PIMS sin daño cardíaco. En todos estos casos es de gran relevancia la incorporación al manejo multidisciplinario del equipo de cardiología institucional.

El electrocardiograma se solicitará para evaluar elementos que hagan sospechar la presencia de miocarditis, pericarditis, isquemia y alteraciones del ritmo.<sup>(25)</sup>

El ecocardiograma Doppler color con técnica convencional y avanzada deberá estudiar la función biventricular, la presencia de discinesia o alteraciones segmentarias, derrame pericárdico y compromiso valvular. Además, incluirá la

evaluación de las arterias coronarias, utilizando los parámetros Z-score para precisar su tamaño. En caso de anormalidad, se definirá su compromiso en base a dilatación, aneurismas pequeño, mediano o gigante.<sup>(14)</sup>

Todavía está por determinarse si la insuficiencia valvular en niños con PIMS se relaciona con la inflamación de la válvula propia (valvulitis) o secundaria a la dilatación ventricular, sin embargo, entre el 92-96% regresa a lo normal entre 1 y 4 semanas.<sup>(45)</sup>

La función sistólica global del ventrículo izquierdo (VI) se evaluó con métodos lineales y 2D. El acortamiento fraccional (FS) se basó en el modo M y se clasificó como reducción normal (25–43%), leve (20–24%), moderada (15–19%) o severa ( $\leq$  14%). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se basó en el método de Simpson modificado y se clasificó como normal ( $\geq$  55%), leve (45–54%), moderada (30–44%) o grave ( $<$  30%).<sup>(46)</sup>

Wong, Jamet et al., en un estudio con participación de 67 jóvenes demostró que la peor función cardíaca ecocardiográfica definida por Strain global longitudinal (GLS) se identificó  $6,6 \pm 2,4$  días después del inicio de la enfermedad febril. Veintisiete pacientes (40,3 %) demostraron un rendimiento sistólico del VI deteriorado, según lo evaluado por el acortamiento fraccional (FS) del VI derivado del modo M. La evaluación ecocardiográfica 3D mostró que 33 pacientes (49,2%) tenían función sistólica del VI reducida (FE VI 3D  $<$  55%). El análisis de tensión 2D reveló que 31 pacientes (46,3 %) tenían una tensión longitudinal global anómala del VI (GLS del VI mayor que  $-16$  %) con una media de GLS del VI observada de  $-15,5 \pm 5,9$  %. Dieciocho pacientes (26,8%) tenían evidencia de insuficiencia valvular moderada o severa. Nueve (13,4 %) de estos pacientes presentaron insuficiencia mitral de moderada a grave y 8 (11,9 %) presentaron insuficiencia tricúspidea de moderada a severa. Se encontró que 21 pacientes (31,3%) tenían derrame pericárdico, el

60% de los cuales se calificó como leve y el 40% como moderado. Ninguno de los pacientes requirió drenaje del derrame.<sup>(47)</sup>

En relación a las arterias coronarias, dieciocho (26,8 %) tuvieron algún grado de dilatación coronaria durante el eco de ingreso basado en un puntaje  $Z > 2$ . Al ingreso, se identificó que 7 pacientes (10,4 %) tenían dilatación de la arteria coronaria principal izquierda (TCI) (puntaje  $Z > 2$ ), 11 pacientes (16,4%) dilatación de la descendente anterior izquierda (LAD) y 3 pacientes (4,4%) dilatación de la circunfleja (LCx).<sup>(47)</sup>

## **2.10. Tratamiento.**

Los pacientes con diagnóstico de PIMS-COVID-19 deben ser hospitalizados y/o trasladados a un centro con disponibilidad de Unidad de Paciente Crítico Pediátrico, ya que 60 a 80% de ello requieren de soporte intensivo en su manejo. <sup>(28)(41)</sup>

Las claves para el manejo exitoso y un mejor pronóstico son el reconocimiento precoz del choque, reposición y reanimación adecuada con fluidos, monitorización invasiva precoz, intubación y ventilación mecánica, optimización del aporte de oxígeno, minimizar el consumo de oxígeno y el uso apropiado de inotrópicos y vasopresores, según necesidad.

### **Tratamiento farmacológico**<sup>(3)(5)(12) (27)(48)(49)(50)(51)(52)</sup>

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

#### **Inmunomodulador**

La IGIV se utiliza en dosis de 2 g/kg/dosis, sobre todo en casos que cumplen criterios de EK o de Síndrome de choque tóxico. En caso de inestabilidad

hemodinámica, se podrá administrar 1 g/kg adicional durante 2 días. Se debe considerar la administración de una segunda dosis a las 36 h de la primera ante la persistencia de fiebre.

### **Corticoides sistémicos**

La administración de corticoides por vía intravenosa está indicada para pacientes que no respondan a una primera dosis de IGIV así como disfunción ventricular izquierda severa. Se debe considerar su uso precoz ante factores de riesgo para la presencia de aneurismas coronarios.

- Formas leves-moderadas: metilprednisolona por vía intravenosa 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días y suspender. En aquellos casos que requieren un tratamiento de seis o más días, persistencia de manifestaciones clínicas o biomarcadores de inflamación elevados, se realizará paso posterior a prednisona oral y reducción progresiva en 2-3 semanas.
- Formas graves (choque, especialmente si requieren altas dosis de inotrópicos/vasopresores): metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días o metilprednisolona intravenosa 30 mg/kg/día durante 1-3 días (máximo 1 g). Se continuará en caso de buena respuesta con prednisona por vía oral a 1-2 mg/kg/día, con disminución progresiva hasta normalización de los parámetros inflamatorios.
- Formas Kawasaki-like: asociar corticoides juntamente con la IGIV en los pacientes de alto riesgo de resistencia a IGIV (varón, menor de 12 meses, PCR mayor de 100 mg/l, cifra de plaquetas inferior a 300.000/mm<sup>3</sup>, alanina aminotransferasa mayor de 100 UI/l, neutrofilia superior al 80%, sodio menor de 133 mmol/l).

### **Bloqueo de interleucina-1**

El bloqueo de IL-1 (**anakinra**) se ha utilizado con éxito en la neumonía grave con hiperinflamación por SARS-CoV-2, SAM y en EK refractaria a



IGIV/corticoides. Con base en esto, podría ser de utilidad en PIMS. Su vida media corta, su rapidez de acción y la escasa asociación a sobreinfecciones bacterianas lo postulan como un fármaco seguro. Aunque se presenta en jeringa para administración subcutánea, se ha empleado por vía intravenosa en casos graves. Se recomienda mantener durante 5-14 días, según respuesta clínica.

### **Bloqueo de factor de necrosis tumoral alfa**

**Infliximab** se ha propuesto como una alternativa al tratamiento en los pacientes con EK resistente a IGIV, sin embargo, en los ensayos clínicos, aunque aceleró la mejoría clínico-analítica, no modificó el pronóstico a nivel coronario a largo plazo. La experiencia en PIMS es limitada.

### **Bloqueo de interleucina 6**

**Tocilizumab** está aprobado para el tratamiento del síndrome liberador de citocinas asociado a células T con receptor antígeno quimérico (CAR-T) en Linfoma de células B grandes y existen diferentes ensayos para el tratamiento de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Se ha empleado puntualmente en el PIMS; no obstante, el uso de tocilizumab en pacientes con EK podría acelerar la formación de aneurismas coronarios.

### **Tratamiento antitrombótico y antiagregante**

Indicaciones de heparina de bajo peso molecular:

Se considerará el uso de heparina de bajo peso molecular de forma profiláctica en los siguientes casos:

- Dímero D con valor igual o superior a 6 veces su valor normal.
- Paciente inmobilizado.
- Presencia de aneurismas gigantes.
- Disfunción grave del ventrículo izquierdo (fracción de eyección < 30%).
- Antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica.

- Antecedentes personales de enfermedad isquémica arterial (periférica, cardíaca o neurológica).

Se usará enoxaparina subcutánea a 1 mg/kg/día (en el caso de presentar insuficiencia renal con filtrado glomerular menor de 30 ml/min/m<sup>2</sup>, se utilizará una dosificación de 0,25 mg/kg/12 h). Control de anti-Xa a las 48-72 h (nivel recomendado 0,3-0,49). Se mantendrá hasta resolución del cuadro y hasta que el dímero D este normalizado según valores de referencia en el centro de ingreso. En pacientes con tromboembolia o sospecha de trombosis venosa profunda, se indicará enoxaparina a 1 mg/kg/dosis cada 12 h por vía subcutánea. En dosis de anticoagulación (0,5-1 de anti-Xa), control de anti-Xa a las 48 h (ajuste de dosis según referencia). Se mantendrá durante todo el ingreso realizándose consulta al servicio de Hematología de forma previa al alta.

### **Tratamiento con ácido acetilsalicílico**

Existen 2 posibles indicaciones:

- Antiinflamatoria: pacientes PIMS que cumplan criterios de EK clásica o incompleta. Será indicado junto con la IGIV. Se debe iniciar tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a 30-50 mg/kg/día cada 6 h, por vía oral, hasta que el paciente esté 48 h afebril. En ese momento, se disminuirá a dosis antiagregante, 3-5 mg/kg/día en una dosis oral. Se mantendrá esta dosis hasta 6-8 semanas del inicio de la enfermedad y tras comprobar la normalización del recuento plaquetario, reactantes de fase aguda y ecocardiograma.
- Antiagregante: en los pacientes con PIMS con afectación clínica grave, presencia de aneurismas, datos clínicos o analíticos de inflamación o trombocitosis superior a 700.000/mm<sup>3</sup>, se valorará AAS a dosis antiagregante durante 6 semanas (se debe confirmar una ecocardiografía normal tras este periodo). Esta recomendación se realiza porque se ha descrito alteraciones coronarias también en pacientes sin características de EK o EK incompleta.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Desde la aparición de la pandemia de COVID 19, la población pediátrica ha sido menos afectada por la enfermedad tanto en frecuencia como en severidad. Sin embargo, desde abril del 2020 se han reportado casos de presentación y gravedad variables, caracterizados por fenómenos inflamatorios sistémicos, condición denominada Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (PIMS). Se describe compromiso cardíaco, hasta en un 80% de los casos caracterizado por lesión miocárdica con significativa elevación de biomarcadores: Troponinas séricas I/T, BNP o NT-ProBNP, unido a diversos grados de disfunción ventricular, pericarditis, derrame pericárdico, valvulitis y arritmias. Además, se ha evidenciado la presencia de compromiso coronario, en un rango que va desde dilataciones hasta aneurismas. El seguimiento cardiológico hospitalario y ambulatorio de los pacientes con PIMS se ha sistematizado en base a la presentación clínica, lesión miocárdica (miocarditis, valvulitis, pericarditis), choque cardiogénico y alteraciones coronarias. De acuerdo a la OMS no se dispone de cifras oficiales que reporten los casos de PIMS en la edad pediátrica. En México no existen datos que permitan hacer comparaciones y establecer pautas en el manejo. Mediante este estudio se busca exponer las alteraciones cardiovasculares en los pacientes diagnosticados con PIMS durante la pandemia por SARS-CoV-2 con el fin de comprender la enfermedad, su evolución y el manejo óptimo al diagnóstico.

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las alteraciones cardiovasculares en el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19 en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría durante los años 2020-2021?

## **5. JUSTIFICACIÓN**

Las primeras preguntas al comienzo de la pandemia por SARS-CoV-2 en la edad pediátrica se basaron en comprender cuando se debe tener un alto índice de sospecha de PIMS y el momento de solicitar la valoración cardiovascular. De acuerdo a la adquisición del conocimiento y los diferentes estudios se comprendió que la evaluación cardiovascular involucra la evaluación del ritmo, función ventricular y arterias coronarias como en EK, sin embargo, se identificaron diferencias con esta última.

Este estudio nos permitirá conocer las alteraciones cardiovasculares de esta nueva enfermedad en la población pediátrica mexicana para establecer protocolos de evaluación inicial cardiovascular, identificar aquellos con mayor riesgo de complicaciones cardíacas y determinar tiempos de seguimiento para valorar el verdadero impacto en la salud cardíaca.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. Objetivo General**

Determinar las alteraciones cardiovasculares en pacientes con diagnóstico de PIMS asociado a COVID-19 durante los años 2020-2021 que ingresan al Instituto Nacional de Pediatría.

### **6.2. Objetivos específicos**

1. Determinar las características demográficas y antropométricas de los pacientes con diagnósticos de PIMS durante el 2020-2021.
2. Describir las características clínicas y antecedentes patológicos previos de los pacientes con COVID a su ingreso al INP.
3. Evaluar los marcadores séricos inflamatorios y enzimas cardíacas de los pacientes con PIMS durante los años 2020 – 2021.
4. Establecer la frecuencia de presentación de las alteraciones cardiovasculares al diagnóstico (miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico, lesiones coronarias, arritmias, disfunción ventricular, choque) en los pacientes con diagnóstico de PIMS.
5. Describir las complicaciones durante la fase aguda, apoyo inotrópico, ventilatorio y mortalidad de los pacientes con PIMS.
6. Determinar si existe asociación entre los antecedentes demográficos, clínicos y paraclínicos con la presentación de las alteraciones cardiovasculares de los pacientes con PIMS.

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1. Tipo de estudio**

El diseño del estudio es transversal analítico

- Por su intervención: Observacional
- Por su dirección: Retrospectivo
- Por su seguimiento: Transversal
- Por sus fuentes de datos: Retrolectivo
- Por su análisis: Comparativo
- Muestra: Heterodémica
- Por su tipo de muestra: No Probabilístico

### **7.2. Población objetivo**

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de PIMS que presentan afección cardiovascular (miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico, lesiones coronarias, isquemia, arritmias, disfunción ventricular, choque) con al menos 1 ecocardiograma durante la fase aguda de la enfermedad, que ingresan al Instituto Nacional de Pediatría durante los años 2020-2021.

### **7.3. Población elegible**

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos que ingresan al Instituto Nacional de Pediatría durante los años 2020-2021 con diagnóstico de PIMS.

### **7.4. Criterios de inclusión**

- Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de PIMS durante los años 2020 – 2021 que hayan sido tratados en la etapa aguda de la enfermedad en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes clínicos de pacientes con PIMS y afección cardiovascular.

- Expedientes clínicos de pacientes con PIMS que cuenten con un ecocardiograma al momento del diagnóstico.

### **7.5. Criterios de exclusión**

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de COVID atendido en otra institución.
- Expedientes de pacientes con Enfermedad de Kawasaki, Síndrome de Activación de los macrófagos o Choque séptico estafilocócico o estreptocócico que no cumplieran con los criterios de la CDC u OMS para PIMS.

### **7.6. Ubicación del estudio**

Servicio de Cardiología, área de contingencia y UTIP COVID del Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

### **7.7. Descripción general del estudio**

Del archivo clínico físico y electrónico del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México se analizarán los expedientes de los pacientes con PIMS entre enero 2020 a diciembre 2021. Se creó en primer lugar una base de datos en Excel con todas las variables propuestas, se agruparon posteriormente los pacientes en dos grupos que correspondían a aquellos con y sin afección cardiovascular. De estos pacientes se analizaron las características clínicas, el tiempo al diagnóstico, los estudios de laboratorio y gabinete, el tratamiento utilizado, así como la evolución cardiovascular. Una vez concluida la recolección de datos en Excel, se exportaron al programa estadístico SPSS versión 22 para su análisis a través de medidas de tendencia central y dispersión.

## 7.8. Operacionalización de Variables

Variable	Definición operacional	Indicador	Tipo de Variable
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Meses	-
<b>Sexo</b>	Características fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Masculino Femenino	<b>Cualitativa nominal</b>
<b>Peso</b>	Característica de la materia basada en la atracción ejercida por la fuerza de gravedad y la acción de la presión atmosférica	Kilogramos	<b>Cuantitativa continua</b>
<b>Talla</b>	Medida de la estatura del cuerpo desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo	centímetros	<b>Cuantitativa continua</b>
<b>Índice de Masa corporal</b>	Indicador de relación entre el peso y la talla que se utiliza para identificar sobrepeso y obesidad	Kg/m <sup>2</sup> Peso normal Sobrepeso Obesidad	<b>Cuantitativa continua</b>
<b>Antecedentes previos</b>	Presencia de enfermedades o comorbilidades que posee un individuo	Oncológicos Hematológicos Cardiológicos Neurológicos Infectológico	<b>Cuantitativa Nominal</b>
<b>Contacto COVID</b>	Contacto cara a cara con una persona confirmado de COVID por más de 15 minutos sin mascarilla; o en un espacio cerrado por más de 2 horas	Si no	<b>Cualitativa nominal</b>
<b>Tiempo de contacto</b>	Tiempo en días de contacto con contacto confirmado de COVID	Número de días	<b>Cuantitativa continua</b>



<b>PCR SARS-CoV-2</b>	Prueba confirmatoria molecular que una persona está infectada	Positivo Negativo	<b>Cualitativa nominal</b>
<b>Ab Sars</b>	Prueba rápida que detecta proteínas del virus	Positivo Negativo	<b>Cualitativa nominal</b>
<b>IgG SARS-CoV-2</b>	Anticuerpos de respuesta humoral que se activan tras contacto con partículas virales	Positivo Negativo	<b>Cualitativa nominal</b>
<b>Síntomas clínicos</b>	Manifestaciones subjetivas del individuo durante el proceso de la enfermedad	Dolor abdominal Tos Rinorrea Dificultad respiratoria	<b>Cualitativa ordinal</b>
<b>Temperatura</b>	Aumento de la temperatura corporal arriba de los 38°C	Grados centígrados	<b>Cuantitativa continua</b>
<b>Frecuencia cardiaca</b>	Valor de la frecuencia cardiaca a su ingreso	Latidos por minuto	<b>Cuantitativa continua</b>
<b>Saturación de oxígeno</b>	Medición de oxígeno que lleva los glóbulos rojos.	Porcentaje	<b>Cuantitativa continua</b>
<b>Choque</b>	Datos de hipoperfusión de órganos y sistemas.	Si No	<b>Cualitativa nominal</b>
<b>Procalcitonina</b>	Marcador inflamatorio que se eleva en pocas horas en procesos infeccioso.	ng/mL	<b>Cuantitativa continua</b>
<b>Eritrosedimentación</b>	Marcador inflamatorio que mide la velocidad en que se asientan los glóbulos rojos en un tubo de ensayo.	mm/h	<b>Cuantitativa continua</b>
<b>Proteína C reactiva</b>	Proteína plasmática circulante que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.	mg/dL	<b>Cuantitativa continua</b>
<b>Troponina</b>	Sustancias que se liberan a la sangre cuando existe daño cardiaco	ng/mL	<b>Cuantitativa continua</b>
<b>Pro-BNP</b>	Péptido natriurético cerebral o tipo B, secretado	pg/mL	<b>Cuantitativa continua</b>

	por los ventrículos cardíaco en respuesta a un alargamiento excesivo de las células del miocardio.		
<b>Electrocardiograma</b>	Registro eléctrico del corazón que se produce en cada latido y sus alteraciones	0 Normal 1 Taquicardia 2 Bradicardia 3 Bloqueo AV 4 QT largo	<b>Cualitativa nominal</b>
<b>Fracción de eyección del Ventrículo izquierdo</b>	Diferencia entre el volumen telediastólico y telediastólico dividido para el volumen telediastólico por 100 (Método de Simpson)	Porcentaje	<b>Cuantitativa continua</b>
<b>Disfunción miocárdica</b>	Condición que afecta la función del ventrículo izquierdo	FEVI >55% (normal) FEVI 45-54% (leve) FEVI 35-44% (moderado) FEVI <35% (severo)	<b>Cualitativa nominal</b>
<b>Derrame pericárdico</b>	Acumulación de líquido en el pericardio	No Leve <10mm Moderado 11-20mm Grave >20mm	<b>Cualitativa ordinal</b>
<b>Alteraciones coronarias</b>	Dilatación o formación de aneurismas en el trayecto de las arterias coronarias.	Si NO	<b>Cualitativa nominal</b>
<b>Alteración coronaria</b>	Dilatación o formación de aneurismas en el trayecto de las arterias coronarias.	Ectasia Z score 2-2.5 Aneurisma pequeño: Z 2.5 – 5 Moderado: Z 5-10 Grande Z >10	<b>Cualitativa ordinal</b>
<b>Choque</b>	Disminución del gasto cardíaco, aumento de la resistencia periférica y	Si No	<b>Cualitativa nominal</b>

	aumento del transporte de oxígeno		
<b>Desenlace</b>	Modo en el termina la acción de una enfermedad	Vivo Muerto	<b>Cualitativa nominal</b>
<b>Días de estancia</b>	Número de días que permanecen los pacientes ingresados en un hospital.	Número de días	<b>Cuantitativa continua</b>

## 7.9. Recursos materiales y humanos

### **RECURSOS MATERIALES** para la elaboración del protocolo.

- Una Computadora
- Hoja de cálculo en Excel.
- Programa de escritura electrónica.
- Programa para Análisis estadístico SPSS versión 22.
- Acceso a Bibliotecas médicas, fuentes de información científica como Medline, Lilax, PUBMED, Up ToDate, Cochrane, Springer Link, JAMA Evidence, Science Direct, OVID, CONRICyT, entre otros.

### **08.10.2021 BUSQUEDA EN PUBMED**

1. ("pediatric multisystem inflammatory disease covid 19 related"[Supplementary Concept] OR "pediatric multisystem inflammatory disease covid 19 related"[All Fields] OR "multisystem inflammatory syndrome in children"[All Fields]) AND "MIS-C"[All Fields] = **553**
2. ("paediatrics"[All Fields] OR "pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "paediatric"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) AND ("inflammatories"[All Fields] OR "inflammatory"[All Fields]) AND ("multisystem"[All Fields] OR "multisystemic"[All Fields] OR "multisystems"[All Fields]) AND ("syndrom"[All Fields] OR "syndromal"[All Fields] OR "syndromally"[All Fields] OR "syndrome"[MeSH Terms] OR "syndrome"[All Fields] OR "syndromes"[All Fields] OR "syndrome s"[All Fields] OR

"syndromic"[All Fields] OR "syndroms"[All Fields]) AND "PIMS"[All Fields] = **143**

3. "covid 19"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19 vaccines"[All Fields] OR "covid 19 vaccines"[MeSH Terms] OR "covid 19 serotherapy"[All Fields] OR "covid 19 serotherapy"[Supplementary Concept] OR "covid 19 nucleic acid testing"[All Fields] OR "covid 19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 serological testing"[All Fields] OR "covid 19 serological testing"[MeSH Terms] OR "covid 19 testing"[All Fields] OR "covid 19 testing"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[MeSH Terms] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication]) = **185150**
4. "cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields] OR "cardiovasculars"[All Fields]) AND ("condition s"[All Fields] OR "conditions"[All Fields] OR "disease"[MeSH Terms] OR "disease"[All Fields] OR "condition"[All Fields]) = **686438**
5. **#1 AND #2 = 54**
6. **#3 AND #4 = 6349**
7. **#5 AND #6 = 7**

- La muestra será tomada de archivos físicos y electrónicos de expedientes de pacientes con PIMS del Instituto Nacional de Pediatría.

## **RECURSOS HUMANOS**

- Médico residente de Cardiología Pediátrica quien realizará la búsqueda de fuentes de información para sustentar su estudio de investigación, se

encargará de la captación de las variables de estudio, plasmará los resultados obtenidos y presentará las conclusiones del estudio.

- El Tutor científico de Tesis apoya al médico residente para analizar y establecer el tema de estudio, las variables a usar, los resultados y conclusiones obtenidas.
- El asesor metodológico se encarga de apoyar al médico residente y Tutor de Tesis con la verificación del análisis estadístico, variables presentadas, resultados y conclusiones.

#### **7.10. Tamaño de la muestra**

Se incluyen todos los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de PIMS asociado a COVID-19 durante los años 2020-2021 en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México y se dividieron en dos grupos de acuerdo con la presencia o ausencia de afección cardiovascular.

#### **7.11. Análisis estadístico**

Se realizará mediante una matriz de Excel, los datos de los pacientes que incluyan las diferentes variables a ser captadas, en base a los archivos del expediente clínico electrónico y físico.

De todos estos pacientes, se analizará las características clínicas, el tiempo al diagnóstico, los estudios de laboratorio y gabinete, el tratamiento utilizado, la afección cardiovascular. Una vez concluida la recolección de datos en Excel, se exportarán al programa estadístico SPSS versión 22 para su análisis a través de medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se describirán con frecuencias, proporciones y chi cuadrado. El aspecto analítico se evaluará con diferencia de medias por T de Student en las dicotómicas y ANOVA en las politómicas

en caso de tener distribución normal. En caso de presentar distribución no normal se evaluará por medio de U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis respectivamente.

## **8. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Con base al Título Segundo del Capítulo I del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este protocolo se considera sin riesgo ya que no se realiza ninguna intervención, solo se realizará revisión retrospectiva del expediente clínico.

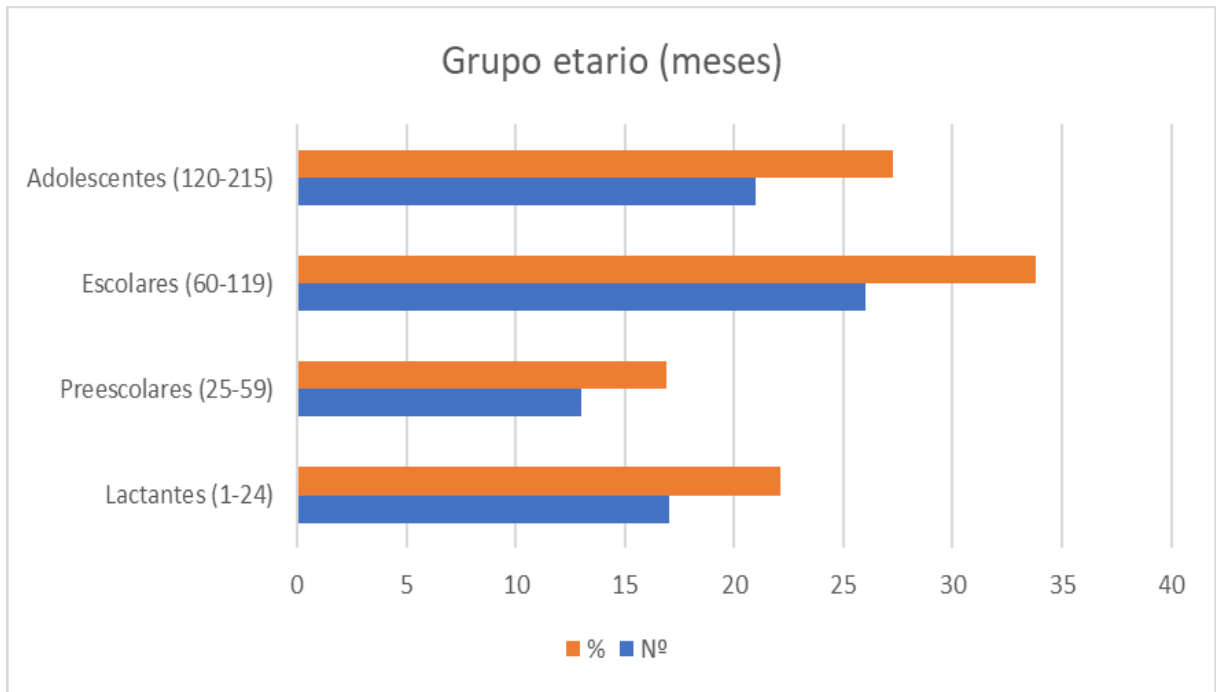
## 9. RESULTADOS

En nuestro estudio de acuerdo a los criterios de la OMS, se registró un total de 77 pacientes con diagnóstico de PIMS que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría desde marzo 2020 hasta diciembre 2021; de los cuales la edad media de ingreso fue de 86 meses (7.1 años) con una desviación estándar de 61,81 meses. El género masculino fue el más afectado representando el 61% del total de pacientes. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de PIMS

<b>Variables</b>	<b>N (%)</b>	<b>media (SD)</b>	<b>Rango</b>
<b>Pacientes</b>	77 (100)		
<b>Edad (meses)</b>		86±61,81	4-209
<b>Lactantes</b>	17 (22,1)		1-24
<b>Preescolares</b>	13 (16,9)		25-59
<b>Escolares</b>	26 (33,8)		60-131
<b>Adolescentes</b>	21 (27,3)		132-215
<b>Género</b>			
<b>Masculino</b>	47 (61)		
<b>Femenino</b>	30 (39)		
<b>Peso (kg)</b>		27,60 ± 17,72	
<b>Talla (m)</b>		1,17 ± 0,31	
<b>IMC</b>		17,51 ± 4,16	
<b>Peso normal (kg/m<sup>2</sup>)</b>	21 (27,3)		18,5 – 24,9
<b>Peso bajo (kg/m<sup>2</sup>)</b>	53 (68,8)		<18,5
<b>Sobrepeso (kg/m<sup>2</sup>)</b>	2 (2,6)		25 – 29,9
<b>Obesidad (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1 (1,3)		>30

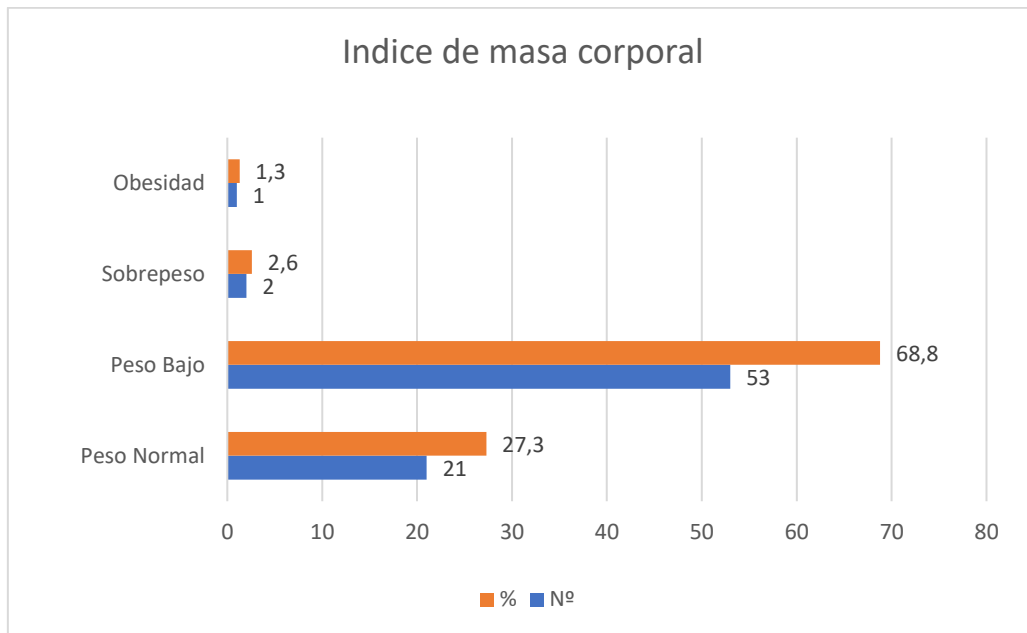
**Gráfica 1.** Grupo etario de los pacientes con PIMS



Del total de pacientes admitidos, la edad escolar fue el grupo más afectado, representa un tercio de la población que corresponde al 33,8%, el segundo lugar lo ocupan los adolescentes con el 27,3% y el tercer lugar los lactantes con el 22,1%.



**Gráfica 2.** Índice de masa corporal de los pacientes con PIMS



El índice de masa corporal dominante fue el peso bajo con 68,8% y a diferencia del total de la población solo se presentó obesidad en 1 niño, lo que representa el 1,3%.

**Tabla 2.** Presentación clínica de los pacientes con PIMS

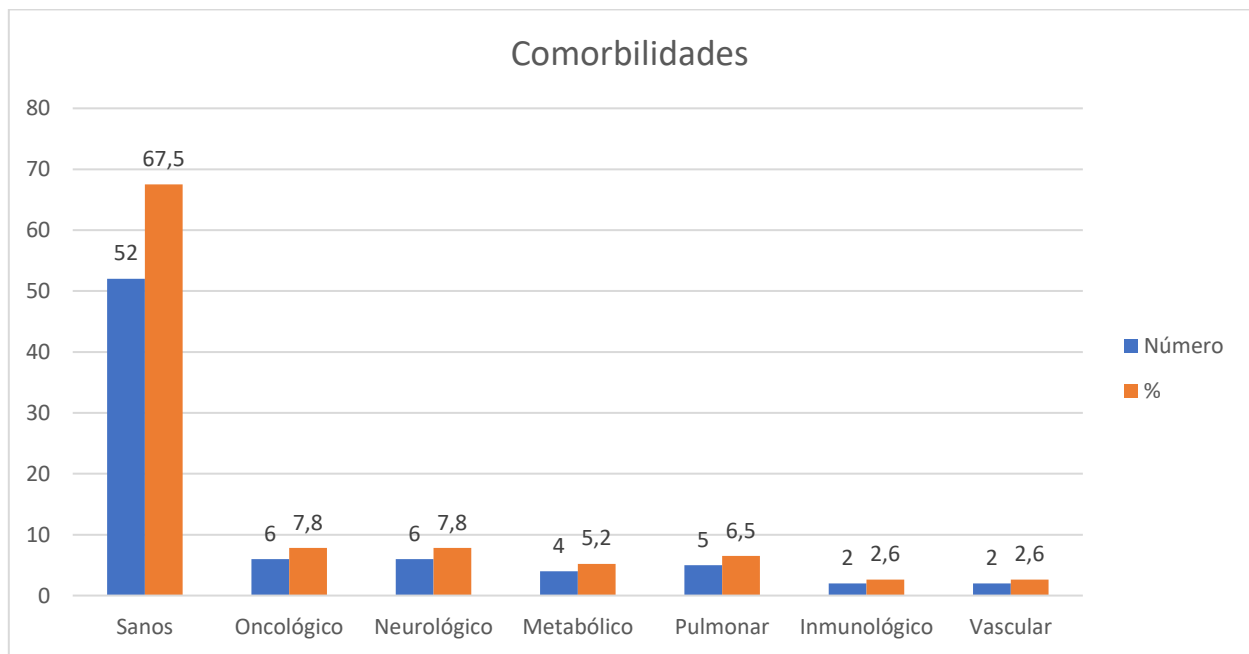
Presentación clínica	Número	%	Media (DS)	Rango
<b>Contacto COVID</b>	28	36		
<b>Presentación clínica</b>				
<b>Fiebre</b>	74	96		
<b>Fiebre duración (días)</b>			5,38 ± 3,2	0-14
<b>Fiebre (grados)</b>			38,9 ± 0,75	36-40
<b>Tos</b>	20	26		
<b>Rinorrea</b>	12	15,6		
<b>Disnea</b>	18	23,4		
<b>Exantema</b>	48	62,3		
<b>Conjuntivitis</b>	60	78		

<b>Eritema</b>	37	48	
<b>Edema</b>	34	44	
<b>Ganglio cervical</b>	20	26	
<b>Queilitis</b>	47	61	
<b>Dolor abdominal</b>	46	59,7	
<b>Diarrea</b>	35	45,7	
<b>Vómito</b>	33	42,9	
<b>Artralgia</b>	10	13	
<b>Choque</b>	23	30	
<b>Trombosis</b>	1	1,3	
<b>Neurológico</b>	26	33,8	
<b>Signos</b>			
<b>TAS</b>			97,2 ± 15,2 60-130
<b>TAD</b>			59,7 ± 12,4 33-93
<b>SaO2</b>			92,18 ± 5,7 70-99
<b>FC</b>			140 ± 20 84-200
<b>FR</b>			33 ± 10,5 15-58
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>			11 ± 14 2-94
<b>Desenlace</b>			
<b>Vivos</b>	69	89,6	
<b>Fallecidos</b>	8	10,4	

De 77 pacientes, un tercio de la población (36%) se documentó contacto positivo con personas infectadas con COVID-19. Las manifestaciones clínicas principales fueron: 74 (96%) pacientes cursaron con fiebre a su ingreso, la temperatura media fue de 38.9°C con una desviación estándar de 0.75°C, la duración total fue de 5 ± 3 días. La conjuntivitis y el exantema fueron los síntomas con mayor frecuencia que corresponde al 78% y 62.3% respectivamente. En relación a los síntomas gastrointestinales, en nuestra población se identificó el dolor abdominal como síntoma más frecuente en 46 pacientes (59.7%), vómito en 33 pacientes (42.9%)

y diarrea en 35 pacientes (32.5%). Con respecto a los síntomas respiratorios la frecuencia de presentación fue menor del 27%. Del total de la población admitida a nuestro hospital aproximadamente  $\frac{1}{3}$  ingresaron en estado de choque lo que corresponde a 23 pacientes (30%). (Tabla 2) La media de estancia hospitalaria fue de 11 días y del total de nuestra población, 8 pacientes fallecieron lo que representa el 10,4% del grupo de estudio.

**Gráfica 3.** Comorbilidades de los pacientes con PIMS



Ninguno de los pacientes en estudio tenía como antecedente una enfermedad cardíaca congénita, diabetes mellitus o hipertensión arterial sistémica como lo reportado en la población adulta. La mayoría de los pacientes (67,5%) eran previamente sanos, existieron 25 pacientes con comorbilidades relacionados a problemas oncológicos y neurológicos con igual distribución de 7,8%, seguido de afecciones pulmonares en 5 pacientes (6,5%) y metabólicas en 4 niños que equivalen al 5,2%; además se observó que 2 pacientes con historia de Enfermedad de Kawasaki en estadio I, también presentaron PIMS.

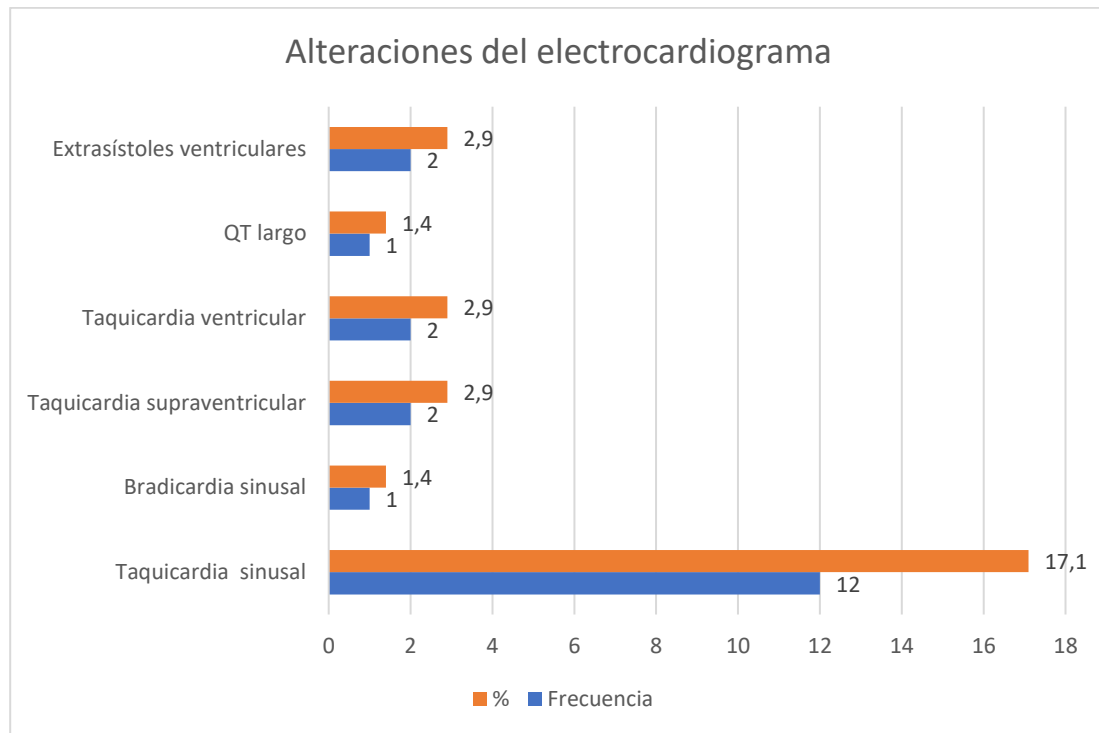
**Tabla 3.** Marcadores de Laboratorio en pacientes con PIMS

Marcador	Valor medio (DS)
Leucocitos $\mu\text{L}$	14961,17 $\pm$ 25109,84
Hemoglobina g/dL	12,20 $\pm$ 2,01
Hematocrito %	36,33 $\pm$ 5,98
Plaquetas $\mu\text{L}$	243720 $\pm$ 195671
PCR mg/dL	12,81 $\pm$ 13,56
Procalcitonina ng/mL	18,05 $\pm$ 31,78
VSG mm/h	39,81 $\pm$ 23,45
Ferritina ng/dL	1390 $\pm$ 2555,79
Dimero D $\mu\text{g/mL}$	19,21 $\pm$ 116,44
Fibrinógeno mg/dL	413,68 $\pm$ 166,57
NT- proBNP pg/mL	6295,46 $\pm$ 10,166
Troponina I pg/mL	91,66 $\pm$ 154,08
RT-PCR positiva n (%)	24 (31,2)
Serología positiva n (%)	7 (9,1)

**PCR:** proteína C reactiva. **VSG:** velocidad de sedimentación globular. **NT-proBNP:** Péptido natriurético tipo B n-terminal. **RT-PCR:** reacción en cadena de polimerasa de transcripción reversa.

De los marcadores de laboratorio se evidenció alteración de la serie blanca, roja y plaquetaria, los valores de leucocitos con media de 14961,17  $\pm$  25109  $\mu\text{L}$ , hemoglobina con media 12,20  $\pm$  2,01 g/dL y las plaquetas con media 243720  $\pm$  195671  $\mu\text{L}$ . Los valores medios de los marcadores inflamatorios fueron PCR 12,81  $\pm$  13,56 mg/dL, procalcitonina 18,05  $\pm$  31,78 ng/mL, VSG 39,81  $\pm$  23,45 mm/h, hay elevación del valor de ferritina con valor mínimo de 32ng/dL, valor máximo 15536ng/dL y un valor medio 1390  $\pm$  2555,79ng/dL, el Dimero D presento un valor medio de 19,21  $\pm$  116,44  $\mu\text{g/mL}$ , Troponina I 91,66  $\pm$  154,08pg/mL y NT-proBNP con valor mínimo de 35 pg/ml, valor máximo de 55537pg/mL y un valor medio de 6295,46  $\pm$  10,166 pg/mL. (Tabla 3)

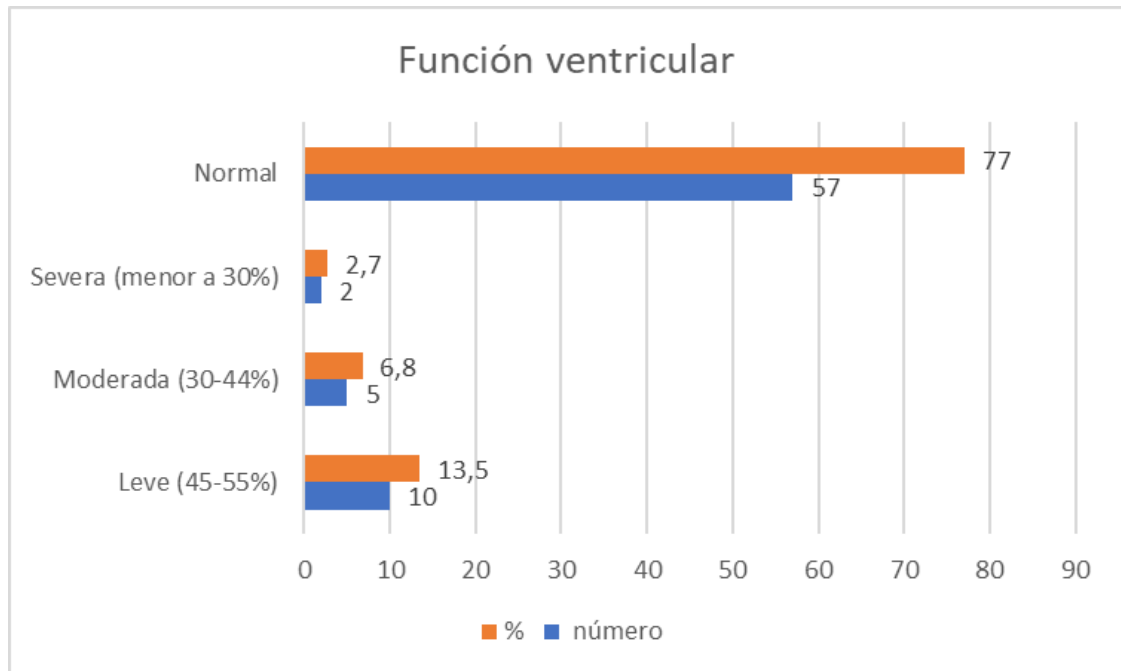
**Gráfica 4.** Alteraciones electrocardiográficas al diagnóstico de PIMS



Del total de la población, el 17% presentó alteraciones electrocardiográficas, la principal fue taquicardia sinusal en 12 pacientes (17,1%), esperada como respuesta al proceso inflamatorio, 2 pacientes (2,9%) presentaron taquicardia ventricular sin respuesta a maniobras de desfibrilación produciendo el fallecimiento; 2 pacientes presentaron taquicardia supraventricular que requirieron inicialmente cardioversión farmacológica y posteriormente cardioversión eléctrica con retorno a ritmo sinusal. En 2 pacientes se documentaron extrasístoles ventriculares aisladas, 1 paciente con QT largo y 1 paciente con bradicardia sinusal. También se observó alternancia eléctrica en los pacientes con derrame pericárdico y algunas alteraciones del segmento ST y PR.

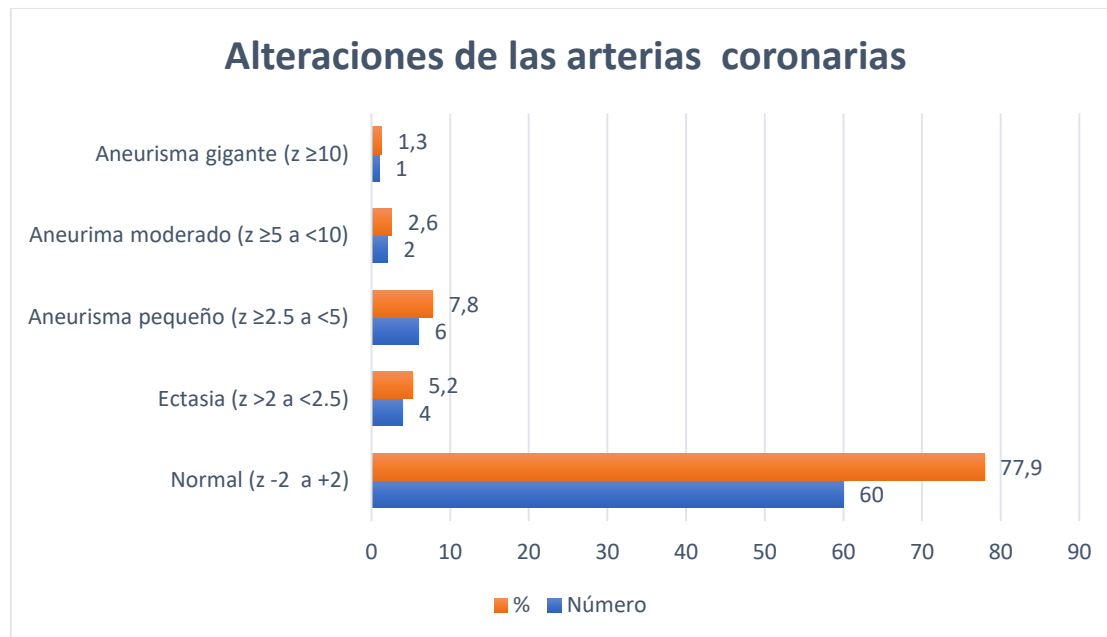
## Gráficas 5. Evaluación ecocardiográfica en pacientes con PIMS

### 5A. Función ventricular



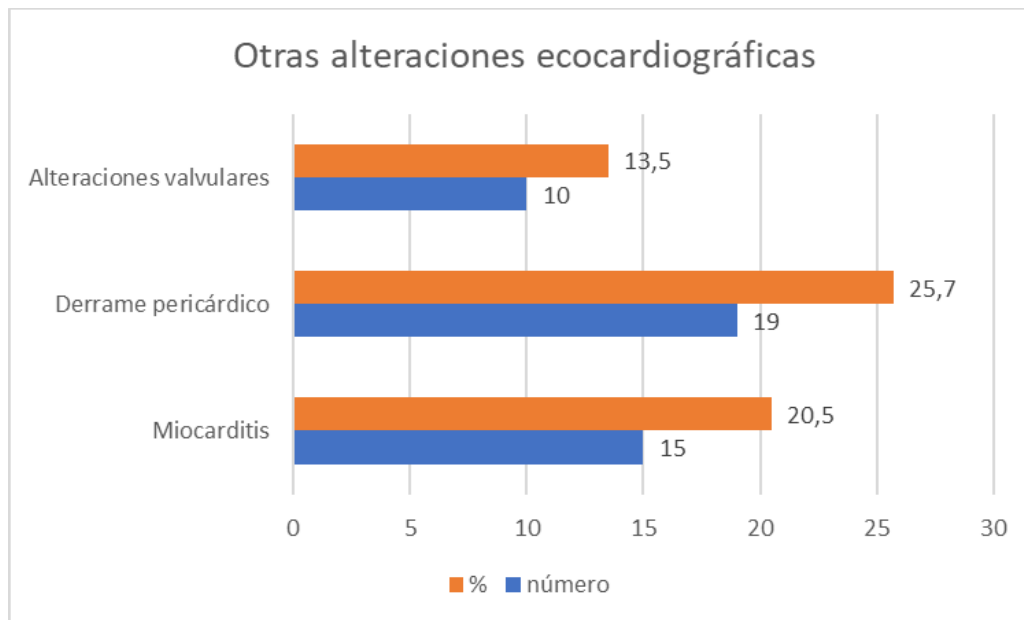
Con respecto a este parámetro, la función ventricular se registró normal en 57 pacientes lo que representa el 77%, de los que presentaron disfunción ventricular, clasificada por método de Simpson modificada (2 vistas ortogonales) tenemos 10 pacientes (13,5%) que tuvieron disfunción ventricular leve, seguida de disfunción moderada en 5 niños (6,8%) y disfunción severa en 2,7%.

## 5B. Alteraciones coronarias en pacientes con PIMS



En la evaluación coronaria de los pacientes con PIMS, se identificó que el 77,9% mantuvo coronarias normales, mientras que la anomalía coronaria más frecuente fue el aneurisma pequeño en 6 pacientes (7,8%), en 4 de ellos la descendente anterior estuvo comprometida, 1 paciente presentó aneurisma en el tronco de la coronaria izquierda antes de su bifurcación y 1 de la coronaria derecha. Por otro lado, existieron 4 pacientes (5,2%) que presentaron ectasia; 2 pacientes aneurisma moderado –1 con afección de la coronaria derecha y descendente anterior y otro paciente con compromiso aislado de la coronaria derecha-, y finalmente 1 paciente (1,3%) desarrolló aneurisma gigante de la coronaria derecha con z score +16.47.

### 5C. Otras alteraciones ecocardiográficas en pacientes con PIMS

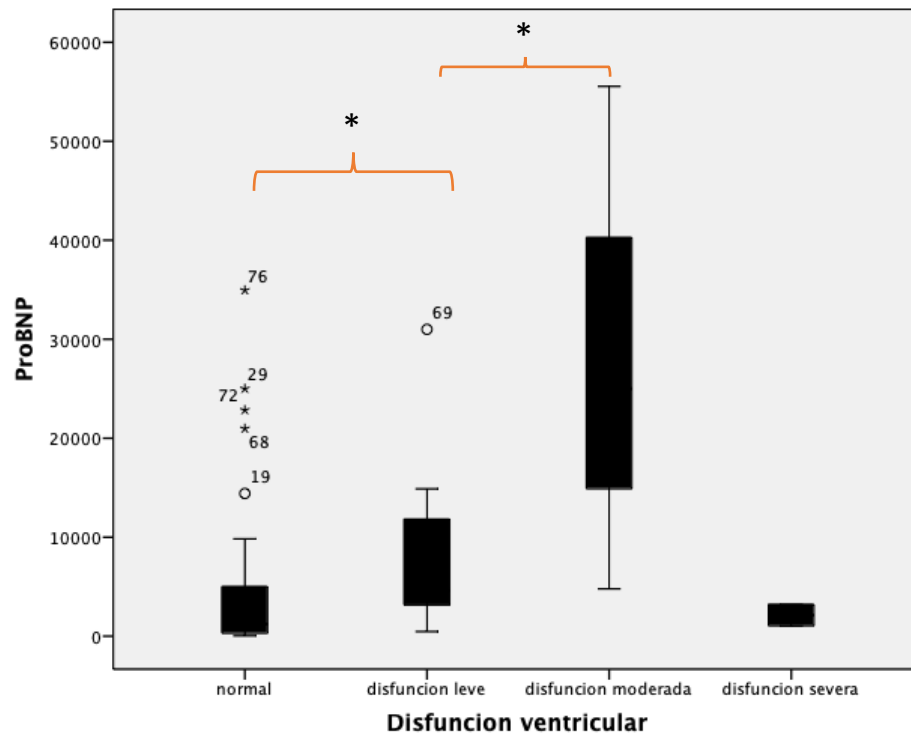


Además de los hallazgos ecocardiográficos citados también cabe destacar que 15 pacientes presentaron miocarditis que representa el 20,5% de nuestra población, relacionado a la cardiomiopatía inflamatoria, con datos como disfunción diastólica o hipocinesia segmentaria ventricular. El derrame pericárdico se presentó 19 pacientes (25,7%), ninguno presentó datos ecocardiográficos de tamponade como colapsabilidad de la aurícula derecha o variabilidad de velocidades del llenado ventricular y los tractos de salida.

En el contexto del paciente con PIMS, se correlacionó la disfunción ventricular y valores de NT-proBNP determinando diferencias estadísticamente significativas: la función ventricular normal se relacionó con valores de NT-proBNP de  $4547.20 \pm 7357.041$  pg/mL, la disfunción ventricular leve con valor medio de NT-proBNP de  $9148.67 \pm 9636.383$  pg/mL y la disfunción ventricular moderada con valores de NT-proBNP de  $27577.50 \pm 20936.94$  pg/mL mediante **ANOVA**  $p < 0.05$ . (Gráfica 6).



**Gráfica 6.** Valores de proBNP y disfunción ventricular. \*ANOVA  $p < 0.05$



Por otra parte, se analizaron los niños que presentaron choque en contraste con aquellos que no lo presentaron (Tabla 4) y, se estableció que tienen relación estadísticamente significativa a más días de estancia hospitalaria ( $p < 0,001$ ) y edad escolar de presentación ( $p < 0,001$ ). Las manifestaciones clínicas que demostraron significancia en los pacientes con choque fueron: mayor duración de los días de fiebre ( $p < 0,001$ ), el índice de masa corporal en los pacientes con choque representó  $19,69 \pm 5,12$  ( $p < 0,001$ ), la media de frecuencia respiratoria  $37,47 \pm 12,13$  rpm ( $p < 0,018$ ), dada su condición de choque la mayoría se encontró en fase descompensada con presión sistólica media de  $86,91 \pm 16,43$  mmHg ( $p < 0,001$ ), presión diastólica media de  $53,61 \pm 12,20$  mmHg ( $p < 0,004$ ). Los resultados demostraron correlación entre el estado de choque y alteración de los marcadores de laboratorio [plaquetas  $144217,29 \pm 139321,6 \mu\text{L}$  ( $p < 0,001$ ) y procalcitonina  $27,37 \pm 38,37$  ng/mL ( $p < 0,05$ )].

Respecto a la función ventricular en los pacientes con choque se determinó una FEVI significativamente menor en comparación con que aquellos sin choque ( $49.6 \pm 9.1$ ;  $58.1 \pm 8.4$  respectivamente, **T-Student**  $p < 0,001$ ); y como es de esperar estos pacientes

también presentaron elevación del NT-proBNP con media de  $11864,7 \pm 13178,87$  pg/mL ( $p0,003$ ), además de encontrar esta relación en los pacientes con choque también hay significancia estadística con alteración de la arteria coronaria izquierda ( $p0,02$ ).

**Tabla 4.** Niños con choque asociado a PIMS

<b>Variables</b>	<b>Niños sin Choque</b>	<b>Niños con choque</b>	<b>Valor-p</b>
<b>Días de estancia</b>	6,80 ( $\pm 4,47$ )	21,57 ( $\pm 21,68$ )	<b>&lt; 0,001</b>
<b>edad (meses)</b>	70,48 ( $\pm 56,02$ )	121,61 ( $\pm 61$ )	<b>0,001</b>
<b>Fiebre en días °C</b>	5,85 ( $\pm 3,47$ )	4,26 ( $\pm 2,2$ )	<b>0,046</b>
<b>Peso kg</b>	23,19 ( $\pm 15,20$ )	37,92 ( $\pm 19,20$ )	<b>0,001</b>
<b>IMC kg/m<sup>2</sup></b>	16,58 ( $\pm 3,32$ )	19,69 ( $\pm 5,12$ )	<b>0,002</b>
<b>Frecuencia cardiaca</b>	138 ( $\pm 21,32$ )	144,48 ( $\pm 16,07$ )	0,171
<b>Frecuencia respiratoria</b>	31,30 ( $\pm 9,3$ )	37,47 ( $\pm 12,13$ )	<b>0,018</b>
<b>TAS mmHg</b>	101,59 ( $\pm 12,52$ )	86,91 ( $\pm 16,43$ )	<b>&lt; 0,001</b>
<b>TAD mmHg</b>	62,31 ( $\pm 11,71$ )	53,61 ( $\pm 12,20$ )	<b>0,004</b>
<b>SaO<sub>2</sub> %</b>	93,24 ( $\pm 4,87$ )	89,70 ( $\pm 6,81$ )	<b>0,012</b>
<b>Hematocrito %</b>	36,50 ( $\pm 5,64$ )	35,95 ( $\pm 6,83$ )	0,712
<b>Leucocitos <math>\mu</math>L</b>	12216,67 ( $\pm 7053,85$ )	21404,78 ( $\pm 44680,44$ )	0,143
<b>Segmentados <math>\mu</math>L</b>	8744,63 ( $\pm 4920$ )	10905,3 ( $\pm 8480,33$ )	0,164
<b>Plaquetas <math>\mu</math>L</b>	285816 ( $\pm 201850$ )	144217,39 ( $\pm 139321,06$ )	<b>0,001</b>
<b>PCR mg/dL</b>	10,38 ( $\pm 8,65$ )	18,66 ( $\pm 20,29$ )	0,077
<b>Procalcitonina ng/mL</b>	9,46 ( $\pm 21,63$ )	27,37 ( $\pm 38,37$ )	<b>0,05</b>
<b>VSG mm/h</b>	42,61 ( $\pm 23,84$ )	31,84 ( $\pm 20,87$ )	0,085
<b>Ferritina ng/dL</b>	1083,31 ( $\pm 2531,22$ )	1937,87 ( $\pm 2562,63$ )	0,202
<b>Troponina ng/mL</b>	40,77 ( $\pm 71,71$ )	185,8 ( $\pm 214,16$ )	<b>&lt; 0,001</b>

<b>NT-proBNP pg/mL</b>	3925 ( $\pm$ 7572)	11864,7 ( $\pm$ 13178,87)	<b>0,003</b>
<b>FEVI %</b>	58.1 ( $\pm$ 8.4)	49.6 ( $\pm$ 9.1)	<b>&lt; 0,001*</b>
<b>Z-score de la coronaria izquierda</b>	0,44 ( $\pm$ 1,42)	0,51 ( $\pm$ 1,55)	<b>0,02</b>
<b>Z-score de la descendente anterior</b>	0,29 ( $\pm$ 1,84)	0,40 ( $\pm$ 1.56)	0,82
<b>Z-score de la circunfleja</b>	0,061 ( $\pm$ 1,24)	0,18 ( $\pm$ 1,01)	0,73
<b>Z-score de la coronaria derecha</b>	0,54 ( $\pm$ 2,81)	1,15 ( $\pm$ 2,05)	0,36

SaO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno. PCR: proteína C reactiva. VSG: velocidad de sedimentación globular. NT-proBNP: Péptido natriurético tipo B n-terminal. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo \*T-student.

Al comparar los pacientes vivos y los fallecidos ([Tabla 5](#)) se estableció que la edad de los pacientes fallecidos fue significativamente mayor comparada con los sobrevivientes ( $p < 0,001$ ) y se encontraron algunas diferencias estadísticamente significativas en relación al peso bajo en quienes fallecieron ( $p 0,006$ ); la duración de los días de fiebre ( $p 0,046$ ), las comorbilidades relacionadas con PIMS y defunción fueron 4/8 oncológicos, 3/8 previamente sanos y 1 tenía un antecedente inmunológico. Todos los fallecidos presentaron elevación de los marcadores inflamatorios [Procalcitonina ( $p 0,042$ ), ferritina ( $p 0,05$ ), NT- proBNP ( $p 0,055$ ), troponina I ( $p 0,009$ )], alteración del tronco de la coronaria izquierda ( $p 0,02$ ) y disfunción ventricular con significancia estadística ( $p < 0,001$ ). Así mismo se encontró diferencia estadísticamente significativa mediante la realización de prueba **Chi-cuadrado**, se evidenció que los pacientes que fallecieron presentaron con mayor frecuencia miocarditis ( $p 0,008$ ) por el compromiso inflamatorio comparado con los pacientes sobrevivientes.

**Tabla 5.** Comparación de las manifestaciones clínicas, marcadores inflamatorios y ecocardiográficos en pacientes vivos versus fallecidos con PIMS.

Niños con PIMS	Vivo media (DS)	Fallecido media (DS)	Valor - p
<b>Edad</b>	77,17 (±57,29)	159,75 (±51,18)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Días de estancia</b>	10,20 (±12,52)	19,88 (±22,64)	0,064
<b>Fiebre (días)</b>	5,67 (±3,17)	2,88 (±2,64)	<b>0,019</b>
<b>Peso (kg)</b>	17,01 (±2,04)	15,09 (±5,33)	<b>0,006</b>
<b>Índice de Masa corporal (kg/m<sup>2</sup>)</b>	17,21 (±4,16)	20,06 (±3,40)	<b>0,05</b>
<b>Frecuencia cardiaca</b>	140,78 (±20,77)	134,88 (±10,62)	0,21
<b>Tensión sistólica (mmHg)</b>	97,68 (±14,54)	93,13 (±21,35)	0,428
<b>Tensión diastólica (mmHg)</b>	59,93 (±12,62)	58,25 (±11,52)	0,709
<b>SaO<sub>2</sub> (%)</b>	92,42 (±5,45)	90,13 (±7,79)	0,286
<b>Hematocrito (%)</b>	35,95 (±5,51)	39,65 (±8,90)	0,099
<b>Leucocitos µL</b>	15461,88 (±26216,15)	10642,50 (±12049,57)	0,377
<b>Segmentados µL</b>	9433,61 (±5416,48)	9014,13 (±11614)	0,858
<b>PCR mg/dL</b>	13,17 (±13,78)	9,26 (±11,36)	0,42
<b>Procalcitonina ng/mL</b>	13,90 (±27,39)	38,77 (±44,86)	<b>0,042</b>
<b>VSG mm/h</b>	39,50 (±23,81)	44 (±19,39)	0,682
<b>Ferritina ng/dL</b>	1057,26 (±1873,96)	3722,50 (±4908,43)	<b>0,005</b>
<b>Troponina ng/mL</b>	70,47 (±123,32)	221,42 (±251,53)	<b>0,009</b>
<b>NT- ProBNP pg/mL</b>	5419,98 (±8208,11)	12752,13 (±19032,61)	<b>0,05</b>
<b>FEVI %</b>	57,13 (±7,43)	42,25 (±13,92)	<b>&lt; 0,001</b>

<b>Tronco de la coronaria izquierda (z-score)</b>	1,52 ( $\pm 0.19$ )	0,57 ( $\pm 0.41$ )	0,155
<b>Descendente anterior (z-score)</b>	1,77 ( $\pm 0,22$ )	0,03 ( $\pm 0,025$ )	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Circunfleja (z-score)</b>	1,19 ( $\pm 0,15$ )	0,05 ( $\pm 0,04$ )	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Coronaria derecha (z-score)</b>	1,42 ( $\pm 0,18$ )	1,13 ( $\pm 0,8$ )	0,048
<b>Miocarditis N (%)</b>	10 ( $\pm 15.4$ )	5 ( $\pm 62,5$ )	<b>0,008*</b>

SaO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno. PCR: proteína C reactiva. VSG: velocidad de sedimentación globular.  
 NT-proBNP: Péptido natriurético tipo B n-terminal. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.  
 \* Chi-cuadrado

## 10. DISCUSIÓN

De los datos obtenidos en el análisis descriptivo se evidencian tanto similitudes como diferencias de las variables comparadas con los estudios realizados en otros centros pediátricos a nivel internacional. El género más afectado fue el masculino con el 61% mismo que se relaciona con el resultado obtenido por Valverde et al. (Europa), en su estudio multicéntrico<sup>(39)</sup> en el que se identificó el 67% del total de la población, así mismo se relacionó que la edad media de presentación corresponde a la edad escolar con 86 meses que corresponde a 7,1 años, similar Valverde et al., en que la media fue de 8,4 años, mientras que para Minocha et al., en un estudio en New York su media de edad fue de 2,8 años.<sup>(26)</sup>

Dentro de las manifestaciones clínicas se evidenció que 74 (96%) de nuestros pacientes cursaron con fiebre como lo menciona Sperotto F et al.,<sup>(27)</sup> y varias publicaciones en que este patrón de presentación se repite. Cabe notar que existe una diferencia en relación a la presentación de las demás características clínicas ya que el exantema y la conjuntivitis fueron los signos con mayor frecuencia que corresponde al 62,3% y 78% respectivamente; los síntomas gastrointestinales se ubicaron en segundo lugar con dolor abdominal en el 59,7% y diarrea en un 32,5% de los casos, contrastando nuestros resultados con Canturutti et al.,<sup>(53)</sup> en el que se demostró que los síntomas gastrointestinales fueron predominantes en 72% de sus pacientes y para Belhadjer et al.,<sup>(9)</sup> en el 80% de los casos. Para Clark et al.,<sup>(7)</sup> a pesar de existir dominancia de presentación de los síntomas gastrointestinales, en segundo lugar se presentó el exantema y la conjuntivitis, información similar a los hallazgos de Valverde et al.<sup>(39)</sup>

Las comorbilidades que se asociaron en nuestra población fueron de tipo oncológico, neurológico y en tercer lugar ocupada por problemas pulmonares, ligeramente diferente a otros estudios en los cuales las patologías pulmonares crónicas tenían mayor vulnerabilidad para contraer PIMS. De acuerdo a Gil Guevara et al., (México) se identificó que un 45,3% de los casos tenían alguna condición subyacente como obesidad 25%, cáncer 9%, alteraciones neuromusculares 8% y enfermedades respiratorias 7%.<sup>(54)</sup> Por otra parte, se

mencionó que la obesidad se consideró como un factor de riesgo tanto para la población adulta como pediátrica para infección por Sars-Cov-2, sin embargo, en nuestra población se demostró que el 68,8% cursaba con bajo peso, por lo cual se puede asumir que los extremos en el IMC son factores de riesgo para PIMS. Se evidenció en nuestra población que los pacientes que cursaron con choque y muerte, 4/8 tenían comorbilidad oncológica y 1/8 con antecedente inmunológico de Lupus eritematoso sistémico que en forma parcial representa lo mencionado por Felsenstein et al., en que el asma o con alguna condición que comprometa el sistema inmunitario estaría asociado a mortalidad por PIMS.<sup>(31)</sup>

Los marcadores inflamatorios tuvieron alteración durante la fase aguda de PIMS con elevación de valores de la fórmula leucocitaria con una media de  $14961,17 \pm 25109 \mu\text{L}$ , PCR en  $12,81\text{mg/dL}$ , procalcitonina de  $18,05 \text{ ng/mL}$ , eritrosedimentación de  $39,81\text{mm/h}$ , existió un valor elevado de la ferritina de  $1390 \text{ ng/dL}$  y el valor medio de NT-proBNP fue de  $6295,46 \text{ pg/mL}$  y que para Mannarino et al., concluyeron con valores similares y estadísticamente significativos.<sup>(34)</sup> En un metaanálisis, Zhao, Yan et al., determinó que los niveles de BNP son más altos en pacientes con PIMS que en pacientes con COVID no grave sin embargo no hubo diferencia significativa en los resultados de marcadores como BNP, troponinas y AST en pacientes con COVID y PIMS en ese estudio.<sup>(42)</sup>

Los diversos estudios han demostrado que los pacientes con PIMS cursan con arritmias variables, la mayoría inespecíficas en un 7-60% de pacientes y que de acuerdo a nuestro estudio existe subestimación de los resultados por el acceso limitado a estas áreas, pérdida de numerosos electrocardiogramas y subregistro de alteraciones en el ritmo. Los hallazgos en el ritmo se han relacionado a la actividad inflamatoria. Regan et al.,<sup>(38)</sup> encontraron principalmente el bloqueo AV de primer grado en 25% y QT largo en 22% como principales complicaciones; a diferencia de nuestro estudio que dichas alteraciones se presentó menor al 1,5%, mientras que el 2,9% desarrollo taquicardia supraventricular y taquicardia ventricular asociada a disfunción ventricular.

Las alteraciones cardiovasculares observadas en los hallazgos ecocardiográficos identificaron que 25,7% de pacientes presentaron derrame pericárdico, un 15% miocarditis, el 13,5% presentó disfunción ventricular moderada y el 7,8% desarrolló aneurisma pequeño coronario, resultados diferentes a los del estudio de Mannarino et al., (Italia) en los que se reportó disfunción ventricular moderada a severa en el 16% de los casos; mientras que, para Pérez et al., (Colombia) se observó que la alteración coronaria fue la lesión cardiovascular más frecuente en 35% de los casos que incluían ectasia y aneurisma pequeño seguido por derrame pericárdico en 25% de los pacientes.<sup>(55)</sup> Respecto al compromiso coronario, autores como Belhadjer et al., y Verdoni et al.,<sup>(4)</sup> han observado ectasia coronaria como la lesión más frecuente, diferente a nuestros resultados en que la dilatación coronaria ocupó el segundo lugar en 5,2%, y la lesión predominante se presentó con aneurismas coronarios pequeños en 7,8%; en 4 de ellos la descendente anterior estuvo comprometida, 1 paciente presentó aneurisma en el tronco de la coronaria izquierda antes de su bifurcación y 1 paciente en la coronaria derecha; para Wong et al., al igual que los resultados de nuestro estudio informaron que a nivel coronario, 7 pacientes mostraron algún grado de dilatación de los cuales la coronaria principal izquierda, descendente anterior y circunfleja se encontraron afectadas con 10,4%, 16,4% y 4,4% respectivamente, lo cual permite distinguir que la arteria coronaria izquierda es más afectada en relación a la coronaria derecha.<sup>(47)</sup> Así mismo Gil Guevara et al., también demostró aneurisma coronario en 6,7% de todos los casos en un estudio similar realizado en la población mexicana.<sup>(54)</sup>

Por otra parte, en este mismo estudio concluyeron que el derrame pericárdico es frecuente, representando el 31,3% sin necesidad de drenaje similar con nuestro estudio que existe un valor relativamente semejante del 25,7%.<sup>(47)</sup>

La población pediátrica que ingresó en estado de choque, requirió terapia intensiva y uso de aminas, se registró en el 30% de los casos (23/77), levemente menor que diversos estudios como el de Valverde et al., y Belhadjer et al., en los cuales los registros oscilan entre 40% y 80% respectivamente. En nuestra población se



obtuvieron resultados estadísticamente significativos en este grupo de pacientes respecto a más días de estancia hospitalaria ( $21,57 \pm 21,68$ ;  $p < 0.001$ ), edad escolar de presentación de ( $121,61 \pm 61$  meses;  $p 0.001$ ), mayor duración de días de fiebre ( $4,26 \pm 2.2$ ;  $p 0.046$ ), alteración de la frecuencia respiratoria ( $37,47 \pm 12,13$ ;  $p 0.018$ ), afección de la tensión sistólica ( $86,91 \pm 16,43$  mmHg;  $p < 0.001$ ) y alteración de la saturación de oxígeno ( $89,70 \pm 16,43\%$ ;  $p 0.012$ ).

La asociación entre choque y elevación de niveles de NT-proBNP en contraste con quienes no tuvieron choque se obtuvieron valores de ( $11864,7 \pm 13178,87$  vs  $3925 \pm 7572$  pg/mL,  $p 0.003$ ) mismos hallazgos demostrados por Clark et al ( $11411 \pm 2143$  vs  $2273 \pm 638$  pg/mL,  $p 0.001$ ).<sup>(7)</sup>

La correlación entre los valores de NT-proBNP y función ventricular; en nuestro estudio se demostró diferencias estadísticamente significativas con la función ventricular normal, la disfunción leve y la disfunción moderada [( $4547.20 \pm 7357.041$  pg/mL), ( $9148.67 \pm 9636.383$  pg/mL) ( $27577.50 \pm 20936.94$  pg/mL) respectivamente; mediante ANOVA  $p < 0.05$ ], al igual que diversos estudios como el metaanálisis de Ruvinsky et al., donde se determinó que existe una alta correlación del NT-proBNP y las alteraciones ecocardiográficas.<sup>(56)</sup>

La edad de los pacientes que fallecieron con PIMS fue significativamente mayor que los que sobrevivieron ( $p < 0.001$ ) y se encontraron algunas diferencias estadísticamente significativas que se correlaciona con el peso bajo en quienes fallecieron ( $p 0.006$ ), así como elevación de los marcadores inflamatorios [Procalcitonina ( $p 0.042$ ) Ferritina ( $p 0.05$ ) NT- proBNP ( $p 0.055$ ) Troponina I ( $p 0.009$ )] y disfunción ventricular con significancia estadística ( $p < 0.001$ ); teniendo en cuenta estos resultados existe limitación en la literatura para determinar cuáles fueron las asociaciones implícitas en la mortalidad. Para Valverde et al., sólo 1 fallecimiento se relacionó a taquicardia ventricular y disfunción severa,<sup>(39)</sup> mientras que para Clark et al., las 2 defunciones que ocurrieron fueron secundarias a limitaciones de los recursos disponibles; sin embargo, Haghighi et al.,<sup>(44)</sup> menciona que la mortalidad se encuentra relacionada probablemente a las complicaciones cardiovasculares demostradas con elevación de los marcadores inflamatorios y

disfunción ventricular. Pérez et al., analizó los riesgos entre sobrevivientes y fallecidos y demostró que la mortalidad se relacionó a factores cardiovasculares como disfunción diastólica (p 0.02), derrame pericárdico (p 0.01) y arritmias cardíacas (p 0.03).<sup>(55)</sup> Por otra parte, González et al., en un estudio de cohorte multinacional informó que aquellos pacientes que desarrollaron PIMS tuvieron menor mortalidad en comparación con aquellos casos infectados por Sars-CoV-2 sin PIMS que tuvieron mayor mortalidad y se asoció a edad menor de 2 años y comorbilidades principalmente de tipo pulmonar y cardíaco.<sup>(57)</sup>

## 11. CONCLUSIONES

- La población pediátrica diagnosticada en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de estudio fue de 77 pacientes, el género masculino fue el más afectado. La edad promedio de nuestros pacientes se encontraban en edad escolar y el peso bajo fue de mayor proporción.
- La presentación clínica fue con fiebre en todos los grupos de edades con media de  $38.9^{\circ}\text{C} \pm 0.75^{\circ}\text{C}$ , conjuntivitis y exantema fueron los signos con mayor frecuencia que corresponde al 78% y 62.3% respectivamente. Los síntomas gastrointestinales ocuparon el segundo lugar. Los antecedentes patológicos de nuestra población estaban relacionados a procesos oncológicos, respiratorios crónicos e inmunológicos.
- Del total de la población diagnosticada con PIMS el 10% falleció y un tercio se encontró en estado de choque a su ingreso.
- Se evidenció una elevación de los marcadores inflamatorios con valor promedio de NT-proBNP 6295,46 pg/mL.
- Las alteraciones electrocardiográficas principales fueron taquicardia sinusal 17%, taquicardia ventricular, taquicardia supraventricular y extrasístoles ventriculares en igual presentación de 2,9% para cada una, y QT largo en 1,4%.
- Las alteraciones cardiovasculares observadas en orden de frecuencia fueron: derrame pericárdico en 25,7%, miocarditis 15%, disfunción ventricular de tipo leve en 13,5% y aneurismas pequeños de las arterias coronarias con preferencia de la arteria coronaria izquierda y sus ramas en 7,8%.
- Existió diferencia estadísticamente significativa en los pacientes que fallecieron con mayor edad de presentación, mayor severidad de disfunción ventricular y elevación de los marcadores inflamatorios, por lo cual se considera que edades menores son un factor protector para el desarrollo de PIMS.
- Existe asociación estadísticamente significativa entre los valores de NT-proBNP con la función ventricular normal, leve y moderadamente disminuida; no existe correlación con la disfunción ventricular severa probablemente porque la muestra se encuentra reducida y en ese momento este biomarcador de estudio se realiza particularmente.

## **LIMITACIONES**

Entre las limitaciones del estudio se encuentra que se realizó en un solo centro hospitalario de tercer nivel de la Ciudad de Mexico, por lo que no refleja el comportamiento de PIMS a nivel nacional; y al tratarse de un estudio retrospectivo, se han perdido algunas variables. Así mismo, desde la declaración de pandemia el acceso al área COVID fue restringido, con pérdida de numerosos estudios electrocardiográficos, así como también el NT-proBNP es un biomarcador realizado de forma extrahospitalaria, lo cual limitó un mayor estudio y seguimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralt Garcia G, Gómez >Cortés B, Tagarro A, et al. Spanish consensus document on diagnosis, stabilisation and treatment of pediatric multisystem inflammatory syndrome related to SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *An Pediatr.* 2021;94(2):116.e1-116.e11.
2. Kabeerdoss J, Pilaian RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int* [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>
3. Tang Y, Li W, Baskota M, Zhou Q, Fu Z, Luo Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: a systematic review of published case studies. *Transl Pediatr.* 2021;10(1):121–35.
4. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10239):1771–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
5. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with Cov-19. *R Coll Paediatr Child Heal.* 2020;1–6.
6. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: A case series. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(3):393–8.
7. Clark BC, Sanchez-De-toledo J, Bautista-Rodriguez C, Choueiter N, Lara D, Kang H, et al. Cardiac abnormalities seen in pediatric patients during the SARS-COV2 pandemic: An international experience. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(21):718–41.

8. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Correspondence Hyperinflammatory shock in children during. *Lancet* [Internet]. 2020;6736(20):2019–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
9. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429–36.
10. Rna E, Ip Y, Hill M, Reserved AR, Policy P, Coronavirus A, et al. Propiedades de los coronavirus. 2022;1–7.
11. Maroto & Piédrola. Los coronavirus. *Real Acad Nac Med Españaa* [Internet]. 2019;136(03):235–8. Available from: [https://analesranm.es/wp-content/uploads/2019/numero\\_136\\_03/pdfs/ar136-rev01.pdf](https://analesranm.es/wp-content/uploads/2019/numero_136_03/pdfs/ar136-rev01.pdf)
12. Consenso nacional sobre estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 ( SIM-PedS ). 2.
13. States U. CDC COVID Data Tracker COVID Data Tracker Health Department-Reported Cases of Mult Inflammatory Syndrome in Children ( MIS-C ) United States MIS-C Cases by Jurisdiction Daily MIS-C Cases and COVID-19 Cases Rep CDC ( 7-Day Moving Average ). 2021;1–6.
14. López SB, Cobos LA, Máximo J, Linde M. Depósito legal : SE 659-2021 NIPO : en trámite.
15. Burns JC. Commentary: Translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(11):993–5.
16. Zhu F, Ang JY. 2021 Update on the Clinical Management and Diagnosis of Kawasaki Disease. *Curr Infect Dis Rep*. 2021;23(3):1–11.
17. Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, Abe J, Ito S, Kato T, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition). *Pediatr Int*. 2020;62(10):1135–8.

18. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. Vol. 135, *Circulation*. 2017. 927–999 p.
19. Lin KH, Chang SS, Yu CW, Lin SC, Liu SC, Chao HY, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5(4).
20. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008)--digest version. *Circ J*. 2010;74(9):1989–2020.
21. DeBiasi RL, Harahsheh AS, Srinivasalu H, Krishnan A, Sharron MP, Parikh K, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome of Children: Subphenotypes, Risk Factors, Biomarkers, Cytokine Profiles, and Viral Sequencing. *J Pediatr*. 2021;237:125-135.e18.
22. Halstead SB. Dengue Antibody-Dependent Enhancement: Knowns and Unknowns. 2014;1–18.
23. Yonker LM, Neilan AM, Bartsch Y, Patel AB, Regan J, Arya P, et al. Pediatric Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Clinical Presentation, Infectivity, and Immune Responses. *J Pediatr*. 2020;227(August):45-52.e5.
24. Panaro S, Cattalini M. The Spectrum of Manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 (SARS-CoV2) Infection in Children: What We Can Learn From Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Front Med*. 2021;8(October):1–10.
25. Álvarez Z P, Larios G G, Toro R L, Acevedo A V, Arancibia G F, Cárdenas M L, et al. Recomendación para la sospecha, manejo y seguimiento del compromiso cardiovascular en pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Pediatría asociado a COVID-19 (PIMS-TC). Declaración de Posición de la Sociedad Chilena de Pediatría (SOCHIPE) y So. *Rev Chil Pediatr*.

2020;91(6):982–90.

26. Wu EY, Campbell MJ. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2021;23(11). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01602-3>
27. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, Vanderpluym CJ, Newburger JW, Dionne A, et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. 2021;307–22.
28. Lima-Setta F, Magalhães-Barbosa MC de, Rodrigues-Santos G, Figueiredo EA das N, Jacques M de L, Zeitel R de S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(3):354–61.
29. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1029–46.
30. Maxted AM, Ph D, Rosenberg ES, Ph D, Easton D, Ph D, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. 2020;
31. Felsenstein S, Duong P, Lane S, Jones C, Pain CE, Hedrich CM. Cardiac pathology and outcomes vary between Kawasaki disease and PIMS-TS. *Clin Immunol* [Internet]. 2021;229(June):108780. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2021.108780>
32. One-Year Outcomes of Critical Care Patients Post–COVID-19 Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. 2021;10–2.
33. Care I, Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS - CoV - 2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00690-8>
34. Mannarino S, Raso I, Garbin M, Ghidoni E, Corti C, Goletto S, et al. Cardiac



- dysfunction in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An Italian single-center study. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):1–9.
35. De Cevins C, Luka M, Smith N, Meynier S, Magérus A, Carbone F, et al. A monocyte/dendritic cell molecular signature of SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children with severe myocarditis. *Med.* 2021;2(9):1072-1092.e7.
  36. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, Duarte-Neto AN, Soares Gomes-Gouvêa M, Viu Degaspere N, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2020;4(10):790–4.
  37. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020;369:m2094.
  38. Regan W, O'Byrne L, Stewart K, Miller O, Pushparajah K, Theocharis P, et al. Electrocardiographic Changes in Children with Multisystem Inflammation Associated with COVID-19: Associated with Coronavirus Disease 2019. *J Pediatr [Internet].* 2021;234:27-32.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.12.033>
  39. 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.* 2021;143(1):21–32.
  40. She J, Liu L, Liu W. COVID - 19 epidemic : Disease characteristics in children. 2020;(March):747–54.
  41. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS – CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19 : Version 2. 2021;73(4):13–29.

42. Zhao Y, Patel J, Huang Y, Yin L, Tang L. Cardiac markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021;49:62–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.05.044>
43. Matsubara D, Kauffman HL, Wang Y, Calderon-Anyosa R, Nadaraj S, Elias MD, et al. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(17):1947–61.
44. Haghghi Aski B, Manafi Anari A, Abolhasan Choobdar F, Zareh Mahmoudabadi R, Sakhaei M. Cardiac abnormalities due to multisystem inflammatory syndrome temporally associated with Covid-19 among children: A systematic review and meta-analysis. *IJC Hear Vasc* [Internet]. 2021;33:100764. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100764>
45. Hejazi OI, Loke YH, Harahsheh AS. Short-term Cardiovascular Complications of Multi-system Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in Adolescents and Children. *Curr Pediatr Rep* [Internet]. 2021;9(4):93–103. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40124-021-00258-5>
46. Ramcharan T, Nolan O, Yi C, Nanda L, Raghu P, Alex K. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome : Temporally Associated with SARS - CoV - 2 ( PIMS - TS ): Cardiac Features , Management and Short - Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2020;2(Table 1). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>
47. Wong J, Theocharis P, Regan W, Pushparajah K, Stephenson N, Pascall E, et al. Medium - Term Cardiac Outcomes in Young People with Multi - system Inflammatory Syndrome : The Era of COVID - 19. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2022;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00246-022-02907-y>
48. Malviya A, Mishra A. Childhood Multisystem Inflammatory Syndrome: An Emerging Disease with Prominent Cardiovascular Involvement—A Scoping

- Review. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(1):48–59.
49. Takasago S, Sakai A, Sugiyama M, Mizokami M, Hamada H, Ishizaka Y, et al. Case Report: Changes in Cytokine Kinetics During the Course of Disease in a Japanese Patient With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Front Pediatr*. 2021;9(July):1–8.
  50. Wolfler A, Mannarino S, Giacomet V, Camporesi A, Zuccotti G. Correspondence Acute myocardial injury : a novel clinical pattern in children with. *Lancet child Adolesc Heal* [Internet]. 2020;4642(20):1016–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30168-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30168-1)
  51. Pediatría OLADE, Pediatría D, Inflammatorio S. Documento español de consenso sobre diagnóstico , estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2. 2021;94:1–11.
  52. Taffarel P, Bar FJ, Rodr AP, Widmer J, Meregalli C. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños , relacionado con COVID-19 : actualización a propósito de la presentación de 2 pacientes críticos. 2021;119(1):26–35.
  53. Ben-Shimol S, Livni G, Megged O, Greenberg D, Danino D, Youngster I, et al. COVID-19 in a Subset of Hospitalized Children in Israel. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(7):757–65.
  54. Gil Guevara R, Marroquín Yáñez M de L, Jiménez-Juárez RN, Olivar Lopez V, Chávez Lopez A, Sienna Monge JLL, et al. Characteristics and Outcomes of Cases of Children and Adolescents With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome in a Tertiary Care Center in Mexico City. *Front Pediatr*. 2022;10(May).
  55. Pérez López P, Carvajal Duque D, Salgado García DM, Vega Vega MR, Ramos-Castaneda JA, Ardila Gómez IJ, et al. Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children From the South of Colombia: One Year of Experience. *Front Pediatr*. 2022;10(April):1–8.
  56. Ruvinsky S, Voto C, Roel M, Fustiñana A, Veliz N, Brizuela M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Related to COVID-19 in Children From Latin

America and the Caribbean Region: A Systematic Review With a Meta-Analysis of Data From Regional Surveillance Systems. *Front Pediatr.* 2022;10(April):1–12.

57. Gonzalez-Dambrauskas S, Vasquez-Hoyos P, Camporesi A, Cantillano EM, Dallefeld S, Dominguez-Rojas J, et al. Paediatric critical COVID-19 and mortality in a multinational prospective cohort. *Lancet Reg Heal - Am.* 2022;12.

## 12. ANEXOS

### 12.1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	DURACIÓN: TIEMPO/MES														
	Sep 21	Oct. 21	Nov 21	Dic 21	Ene 22	Feb 22	Mar 22	Abr 22	May 22	Jun 22	Jul 22	Ago 22	Sep 22	Oct 22	Nov 22
1. Búsqueda del problema y desarrollo del tema de investigación	X	X	X												
2. Búsqueda de literatura bibliográfica		X	X	X	X	X									
3. Elaboración del tema tentativo de tesis y sustento bibliográfico al tutor científico				X	X	X									
4. Planteamiento del problema y pregunta de investigación y marco teórico				X	X	X									
5. Justificación, Objetivos: general y específicos						X	X								
6. Marco metodológico							X	X							
7. Correcciones del Proyecto de tesis							X	X	X	X					
8. Presentación al grupo académico INP										X					
9. Aprobación de Proyecto por el Grupo académico del INP											X				
10. Recolección de datos y revisión de expedientes clínicos de pacientes con PIMS											X	X			
11. Procesamiento de la información												X			

12. Análisis de la información y discusión												X	X		
13. Redacción de tesis y aprobación del tutor científico y metodológico													X	X	X