



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

Asociación de la ferritina, dimero D y
PCR como marcadores de gravedad
en pacientes pediátricos diagnóstico
de COVID 19 y PIMS atendidos en el
Hospital Infantil de México Federico
Gómez

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra Carol Velázquez Sánchez

TUTORES:

Dr. Jaime del Rio Chivarr

Dra. Nayely Reyes Noriega



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

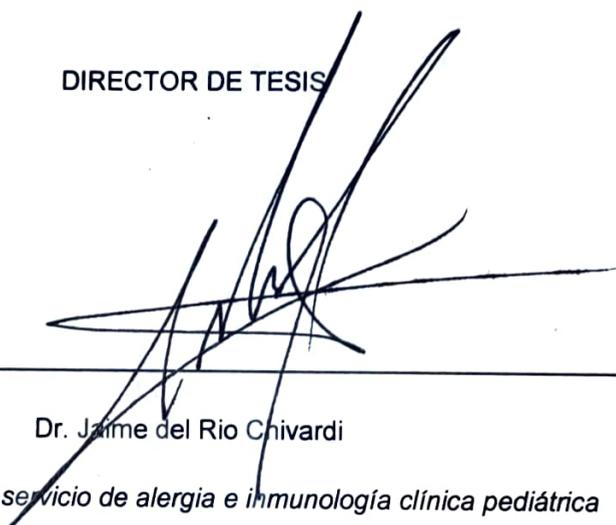
HOJA DE FIRMAS

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

Director de enseñanza y desarrollo académico

Hospital Infantil de México Federico Gómez

DIRECTOR DE TESIS

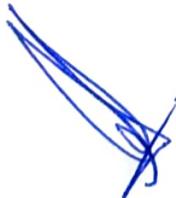


Dr. Jaime del Rio Chivardi

Medico adscrito al servicio de alergia e inmunología clínica pediátrica

Hospital Infantil de México

ASESOR METODOLOGICO



Dra. Nayely Reyes Noriega

Medico adscrito al servicio de alergia e inmunología clínica pediátrica

Hospital Infantil de México

AGRADECIMIENTOS

A Carmen, mi madre, quien siempre ha creído en mi y me ha apoyado incondicionalmente en cada momento de mi vida, sin ella, nada de esto sería posible.

A Alejandro, mi padre, quien ha sido un pilar importante para continuar cumpliendo todos y cada uno de mis sueños y anhelos.

A Paola, mi hermana, mi siempre compañera de aventuras, quien no deja que desista y siempre ha estado ahí para apoyarme.

A mis abuelitos, ya que son mi principal motivación para seguir adelante.

A Leonor que, aunque ya no estas conmigo, sigues siendo la persona mas orgullosa de ver como poco a poco se cumplen mis sueños.

A Alejandra, mi tía, quien siempre ha sido un gran apoyo en este largo camino.

Y, por último, pero no menos importante, al doctor Jaime del Rio, ya que sin su apoyo, paciencia y tiempo nada de esto hubiera sido posible. Y a la doctora Nayeli Reyes, por su apoyo en esta tesis.

Índice

MARCO TEÓRICO	6
INTRODUCCIÓN	6
MORFOLOGÍA	7
FISIOPATOLOGÍA	8
EPIDEMIOLOGÍA	10
MANIFESTACIONES CLINICAS	13
DIAGNÓSTICO	14
TRATAMIENTO	16
ANTECEDENTES	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
JUSTIFICACIÓN	26
HIPÓTESIS	26
OBJETIVOS	26
OBJETIVO GENERAL	26
OBJETIVOS ESPECIFICOS	27
METODOLOGÍA	27
UNIVERSO DE ESTUDIO	28
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	28
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	28
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	28
DEFINICIONES OPERATIVAS	29
DESCRIPCIÓN OPERATIVA	31
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	32
VARIABLES INDEPENDIENTES	32
VARIABLES DEPENDIENTES	36
RESULTADOS	37
DISCUSIÓN	41
CONCLUSIONES	47
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	48

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXOS	53

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoV) son una amplia familia de virus que pueden causar diversas afecciones desde el resfriado común hasta enfermedades más graves, como ocurre con el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) así como el que ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV).

Un nuevo coronavirus (CoV), como lo es el SARS COV-2, es una nueva cepa de coronavirus que no se había identificado previamente en el ser humano y que ha causado una nueva enfermedad a nivel mundial.(1)

El nombre de coronavirus fue atribuido por primera vez en 1968, derivado de la morfología de “corona” observada en estos virus en el microscopio electrónico; en 2005 se propuso que la familia coronaviridae, puede ser dividida en 2 subfamilias, los coronavirus y los torovirus.

Los coronavirus se dividen en tres grupos, usualmente se refieren a estos grupos de acuerdo a la serología de reacciones cruzadas; el grupo I incluye patógenos animales como el TGEV del puerco, la diarrea epidémica porcina (PEDV), el virus felino de peritonitis infecciosa, así como los coronavirus humanos HCoV-229E y HKU1, que causan infecciones respiratorias; el grupo II incluye patógenos de relevancia veterinaria como BCov, el virus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina, los coronavirus equinos, y los coronavirus humanos OC43 y NL63, que causan infecciones respiratorias, dentro de este grupo también se incluyen los virus que infectan ratas y ratones; el prototipo de este grupo es el MHV, el cual se asocia a múltiples enfermedades, como enfermedades entéricas, hepatitis, enfermedades respiratorias así como encefalitis. Hay controversia acerca de a qué grupo pertenece el SARS-COV, si este pertenece al grupo II o es un nuevo grupo de coronavirus. El grupo III solo incluye los coronavirus aviares como el IBV y coronavirus del pavo.

MORFOLOGÍA

El coronavirus es un virus capsulado, rodeado de algunos viriones pleomórficos de aproximadamente 80-120 nanómetros de diámetro, son virus de RNA en los que se ha estudiado que cuentan con un genoma complejo, formado de una nucleocápside proteica, la cual forma una cápside helicoidal que se encuentran ubicados en la membrana viral; todas las membranas de los coronavirus contienen al menos 3 proteínas víricas, las cuales son la proteína Spike (S), que está formada del tipo I de glucoproteínas los cuales forman pleómeros en la superficie del virión, dando al virus la morfología de la corona; la proteína de membrana (M), es una proteína que expande 3 veces y tiene una terminal-N, y una pequeña proteína de membrana (E), así como una proteína altamente hidrofóbica.(2) Los coronavirus son conocidos por su rápida replicación y recombinación, dando el desarrollo de nuevas cepas de coronavirus.

Este fenómeno ha dejado el desarrollo de 2 nuevos coronavirus que causan enfermedad en humanos en proporción epidémica: el virus del SARS COV responsable de la epidemia del síndrome de dificultad respiratoria (SARS) en China 2002 y el virus MERS COV responsable de la epidemia del síndrome respiratorio del medio oriente (MERS).

Previo a la emergencia del SARS-COV, existían 2 prototipos de coronavirus humanos OC43 y 229E, ambos agentes etiológicos del resfriado común. El nuevo coronavirus, que ahora se conoce con el nombre de 2019-nCoV o COVID-19, no se había detectado antes de que se notificara el brote en Wuhan (China) en diciembre de 2019.

El SARS COV-2 morfológicamente es redondo u oval, con un diámetro aproximado de 60 a 140 nanómetros con forma de corona bajo el microscopio electrónico. El SARS CCOV-2 representa el miembro número siete de coronavirus que afecta a los humanos.

El virus es filogenéticamente relacionado con el SARS COV y con otros coronavirus que se han visto relacionados con infección en el murciélago. Los murciélagos

parecen ser el huésped primario del SARS COV-2; el virus puede ser transmitido de murciélagos a humanos o a través de algún otro mecanismo (por un huésped intermediario) que aún no es conocido, aunque se sospecha que uno de estos huéspedes puede ser el pangolín, el cual es un mamífero de piel escamosa, quien es cazado por su carne y escamas principalmente en Asia y África, lugar en donde dio inicio esta gran pandemia.

FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis del SARS COV-2 incluye la adhesión al receptor de células humanas que expresan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2), internalización, replicación y la realización de nuevos viriones de células infectadas. La proteína Spike se une con el ACE2 y resulta en una fusión de membrana por cambios conformacionales en la membrana celular. Este proceso afecta órganos blancos (pulmones, tracto digestivo, corazón, vasos sanguíneo y riñones) donde la expresión del ACE2 es más alta e induce respuesta local y sistémica inflamatoria en los órganos afectados.

La base de la menor severidad en niños comparada con adultos es aún desconocida. Sin embargo, esta menor afección en niños puede ser por la diferencia en la distribución, maduración, y la función de los receptores virales como ACE2.

La capacidad de transmisión es variable a través del mundo y depende de múltiples factores; cada paciente transmite la infección a 1.5 a 6.68 individuos. Una característica de este virus, la cual da resultado a su alta contagiosidad, es que el virus puede ser transmitido por un individuo antes de presentar síntomas, así como durante el transcurso de la enfermedad. (3)

El virus se esparció rápidamente a nivel mundial, y fue definido oficialmente como pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020; a este punto de la pandemia por COVID-19, muchas variantes del SARS COV-2 se encontraban circulando mundialmente.

Los virus de RNA (como el virus de la influenza, el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis C y el SARS COV-2) se reproducen rápidamente dentro del huésped y tienen altos rangos de mutaciones; una o más mutaciones pueden ocurrir por genoma y por ronda de replicación. Esta rápida habilidad de mutación contribuye a la habilidad del virus para adaptarse a los cambios ambientales rápidamente. Las mutaciones genéticas pueden resultar en cambios de aminoácidos ("substituciones"), truncamientos o pérdida de proteínas virales; todas ellas conllevan a implicaciones para el fenotipo y algunas de ellas crean variantes que pueden incrementar la capacidad de causar daño humano.

Durante la pandemia, ocurrieron miles de mutaciones genómicas; el rango de mutaciones del SARS COV-2 es aproximadamente de 1×10^{-3} , o 1:1000 substituciones por sitio por año; este es similar pero relativamente más lento que el rango de mutaciones de la influenza A (2.3×10^{-3} substituciones/sitio/año). (4)

Así como las variantes del SARS COV-2 han emergido, el mayor foco se ha puesto en los cambios en la proteína spike, más notablemente en el dominio de unión al receptor (RBD) y dominio N-terminal (NTD). Sin embargo, la variante B.1.1.7 (originalmente identificada en el Reino Unido), B.1.351 (Republica de Sudáfrica), P1 (Brasil), y B.429 (California, EUA) se han incorporado al número de mutaciones fuera de la proteína Spike que pueden afectar la infección por SARS COV-2.

La basta mayoría de las mutaciones ocurre en una sola variante, sugiriendo que el resultado proviene de una deriva genética. Sin embargo, muchos cambios en aminoácidos comunes sugieren una evolución convergente, resultando potencialmente en una selección positiva fuerte. (5)

La variante B1.1.7 (Alpha) fue la primera en identificarse por secuenciación genética de muestras obtenidas de pacientes con COVID 19, que represento una proporción cada vez mayor de casos en Inglaterra a finales del año 2020. Subsecuentemente, la emergencia de la variante B.1.351 (Beta) en Sur África y la variante P.1 (Gamma) en Brasil incrementaron la pandemia por COVID 19. En diciembre de 2020, una nueva variante del SARS COV-2 la variante B.1.617.2 (Delta) fue detectada en India, causando un incremento agudo de los casos y muertes por COVID 19 en India

y las comunidades cercanas. Recientemente la variante B.1.1.529 (Ómicron) surgió en diciembre de 2021 y contiene más de 30 mutaciones en la proteína Spike.

Las variantes emergentes Alpha, Beta, Gamma, Delta y Ómicron fueron clasificadas como variantes de preocupación (VOC), las cuales se vieron asociadas con el incremento de la transmisión, situación más severa de la enfermedad (incremento de las hospitalizaciones o muertes), reducción significativa en la neutralización por anticuerpos generados durante una infección previa o vacunación, reducción de la eficacia de los tratamientos o vacunas y fallas en la detección diagnóstica. (6)

EPIDEMIOLOGÍA

El virus del SARS COV-2 es un peligro para la vida y la salud de las personas ya que los casos confirmados de COVID-19 a nivel mundial son 175.686.814 de los cuales India tiene 29.510.410 casos y este virus ha causado 3.803.592 muertes en todo el mundo desde el inicio de la mortal enfermedad.

El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró el virus del SARS COV-2 como pandemia, con un total de 114 países con casos confirmados. A mediados de marzo, Europa tenía más casos confirmados que cualquier otra parte del mundo; mientras que el COVID 19 se había extendido a más de 160 países.

El 19 de marzo de 2020, según los datos obtenidos por la OMS mostraban que el total de muertes en Italia (3407), excedía a aquellos en China (3253). El 28 de marzo de 2020, los casos confirmados de COVID-19 en Estados Unidos (85,228), excedían a los de China (82213) y así Estados Unidos se convertía en el país con el mayor número de casos confirmados alrededor del mundo.

El 5 de mayo de 2020 la OMS reportó 3,525,087 casos de COVID-19 confirmados y de estos, 248,913 personas murieron alrededor del mundo. Un mes después, las cifras habían escalado a 6,535,354 casos confirmados de COVID-19 y 387,155 muertes confirmadas a nivel mundial. Entre estos casos reportados 1,837,803 de los casos confirmados y 106,876 muertes fueron reportadas en los Estados Unidos,

y esto los convirtió en el país con el mayor número de infección y muertes por COVID-19.

Los Estados Unidos de América tuvo el mayor número de casos, sin embargo, se observó una disminución en los casos nuevos en julio, con una cifra de más de 70.000 casos por día a un promedio de 41.000 casos nuevos por día. A finales de agosto de 2020 el continente americano tuvo la mayor carga de COVID 19 a nivel mundial, representando casi la mitad de todos los casos nuevos. Al 10 de julio de 2020 existían 12,102,328 casos confirmados y 551,046 muertes confirmadas reportadas por la OMS. El número de casos confirmados y muertes había incrementado en 1.85 y 1.42 en un mes y 3.43 y 2.21 respectivamente en 2 meses.

Un aumento constante en casos nuevos y muertes fue visto durante el mes de septiembre de 2020 en la región del Mediterráneo Oriental, con el mayor número de casos notificados en Irak, Irán y Marruecos. El continente americano continuó siendo la región más afectada de la OMS, con Estados Unidos, Brasil, Argentina y Colombia informo el mayor número de casos en la última semana de septiembre.

El número de casos nuevos en Estados Unidos de América continuó aumentado y a fines de octubre de 2020 estos se asemejaban al pico epidémico observado en julio. A el 1 de octubre de 2020 el número de casos confirmados y muertes confirmadas reportadas por la OMS era de 33,842,281 y 1,010,634 respectivamente.

En diciembre de 2020, la OMS reporto 2 nuevas variantes del SARS COV-2, una por parte del Reino Unido denominada VOC 202012/01 y otra detectado en Sudáfrica denominado 501Y.V1. El análisis inicial de estas variantes sugirió que pueden propagarse más rápidamente. (7)

El índice de mortalidad por COVID-19 encontrado a nivel mundial fue de 3.4%, el cual es mayor que el de la temporada de influenza. El índice de fatalidad entre hombres y mujeres fue elevado en todos los grupos de edad. En un estudio realizado en Italia y China, el índice de fatalidad encontrado para una edad en especifica fue de 0-9 años (0%), 10-19 años (0-0.2%), 20-29 años (0-0.2%), 30-39

años (0.2-0.3%), 40-49 años (0.4%), 50-59 años (1-1.3%), 60-69 años (3.5-3.6%), 70-79 años (8-12.8%) y de 80 años y más (14.8-20.2%).

La mayoría de las muertes resultaban de un síndrome de diestres respiratorio, falla respiratoria aguda, coagulopatía, choque séptico, acidosis metabólica o complicaciones cardiovasculares. (8)

El virus del SARS COV-2 se esparce predominantemente por aerosoles de corto alcance, gotitas respiratorias y contacto directo e indirecto con gotas respiratorias de la infección. Niveles bajos del RNA del SARS COV-2 (concentraciones en el aire de 3.4×10^3 copias de RNA por m^3 en una muestra de aire) pueden ser detectados en el aire del ambiente de las casas de pacientes con COVID 19 incluso en ausencia fuentes generadoras de aerosoles.

Gran cantidad de partículas, la mayoría menor de 5 micras, pueden ser emitidas durante una plática convencional, cantidad que se correlaciona positivamente con la sonoridad de la vocalización, aunado a lo anterior, el contacto frecuente con superficies contaminadas, objetos prestados y comida con gotas respiratorias puede representar otra fuente de transmisión del SARS COV-2.

A mayor carga viral excretada por pacientes infectados, las partículas remanentes son viables hasta por 28 días a 20°C en superficies comunes como el vidrios, acero inoxidable y polímeros. Otras rutas de transmisión incluyen fecal-ora, y el contacto con fluidos humanos incluidos la orina, lágrimas y leche materna.

Una razón importante de la rápida transmisión del COVID-19 es la presencia de transmisión de pacientes asintomáticos o pre sintomáticos. Los pacientes asintomáticos o con síntomas leves constituyen aproximadamente el 30-60% de los pacientes infectados con el virus del SARS COV-2, y se estimó que la transmisión presintomática constituía cerca del 4.2-44.4% de los casos de COVID-19. (9)

Aún no está claro como los niños de diferentes edades contribuyen a la dispersión de SARS COV-2 en la comunidad. Diversos estudios sugieren que los niños son menos susceptibles a ser infectados y de transmitir la enfermedad. Pese a ello aún no se cuentan con estudios que corroboren dicha información.

Estas infecciones suelen cursar con fiebre y síntomas respiratorios (tos o datos de dificultad respiratoria). En los casos más graves, pueden causar con neumonía, síndrome respiratorio agudo severo, insuficiencia renal e incluso la muerte.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los signos y síntomas del COVID 19 son diferentes de paciente a paciente, pero los síntomas más comunes incluyen fiebre, fatiga, tos, expectoración, anorexia, producción de esputo y dificultad respiratoria, durante diferentes estadios de la enfermedad. Los síntomas menos comunes como dolor torácico, dolor de cabeza, confusión, hemoptisis, dificultad respiratoria y opresión torácica han sido descritos al igual que en una minoría síntomas como náusea, vómitos, diarrea y complicaciones gastrointestinales. (10)

Los riesgos de presentar cuadros graves y de fallecer son más elevados en las personas de edad avanzada y en las que tienen enfermedades no transmisibles, como lo son la hipertensión arterial, cardiopatías, neumopatías crónicas y cáncer. Además, en los datos disponibles se describen manifestaciones clínicas de esta enfermedad que generalmente son más leves en los niños que en los adultos, pero se indica también que algunos niños necesitan ser hospitalizados y sometidos a cuidados intensivos.

En un estudio realizado en el hospital de New Haven, en donde se estudiaron 89 niños menores de 18 años con prueba positiva para SARS CoV-2, de los cuales 48 (55.8%) se encontraban sintomáticos al momento de realizar la prueba. Dentro de los síntomas más comunes que se encontraron en la realización de este estudio fueron fiebre, tos y congestión nasal (52%), seguido de síntomas gastrointestinales (21%), los cuales se encontró que no existía una relación con la carga viral, edad, género o raza. (11)

DIAGNÓSTICO

Diversos estudios han mostrado que la exposición a el virus del SARS COV-2 afecta muchos parámetros, entre los que se han visto más alterados por esta enfermedad se encuentran el incremento de la cuenta de eosinófilos, la proteína C reactiva (PCR), ferritina, lactato deshidrogenasa (DHL), así como la cuenta de leucocitos.

La elevación de ferritina sérica y dimero D se encontró en pacientes con síndrome de tormenta por citocinas y enfermedad por COVID-19. La ferritina sérica es una proteína de almacenamiento de hierro cuyo principal rol es la regulación del metabolismo del oxígeno. Los niveles incrementados de ferritina pueden ser indicativos de una fuerte reacción de inflamación relacionada con la entrada viral dentro del cuerpo humano y su impacto en el metabolismo del hierro. Se ha encontrado que la elevación de los niveles de ferritina (>700 ng/mL) se correlacionan significativamente con la severidad de la enfermedad en pacientes infectados por el SARS COV-2.

Los niveles elevados de ferritina sérica se han asociado con un peor pronóstico, no solo por la relación entre su nivel elevado y el desarrollo de síndrome de diestres respiratorio, también por la relación de estos niveles con formas más severas de la enfermedad.

La aparición de síndrome de diestres respiratorio, elevación de la troponina T y la lesión miocárdica, se ha correlacionado con los niveles de proteína C reactiva (PCR). En un estudio realizado por Huang et al mostro que los pacientes con elevados niveles de PCR tienen un mayor riesgo de evolución desfavorable e incrementa la mortalidad en comparación con aquellos pacientes con niveles más bajos de PCR.

De igual forma, muchos estudios encontraron asociación entre los niveles de dimero D y la severidad y mortalidad de COVID 19. El dimero D es un producto de la degradación de la fibrina, que indica incremento de la generación de trombina y disolución de fibrina por la plasmina. Los niveles elevados del dimero D son comunes en numerosos individuos con diversas enfermedades infecciosas e

inflamatorias; el sistema de coagulación se activa en pacientes críticamente enfermos, y los niveles de dimero D se correlacionan con la activación de la cascada de citocinas proinflamatorias. (12) (13)

En un estudio realizado en Pakistán durante la tercera oleada de COVID 19 (durante el periodo comprendido entre el 8 al 12 de abril de 2021), se observó la relación entre la ferritina, el dimero D, HDL y PCR con la severidad de la enfermedad causada por el virus del SARS COV-2. En este estudio se analizaron 129 muestras de todas las edades y sexos. Los pacientes con la enfermedad mostraron niveles elevados de PCR (98%), HDL (95%), ferritina (79%) y dimero D (98%). En este estudio se encontró que existe una relación directa entre la severidad de la enfermedad causada por el virus del SARS COV-2 y la elevación de los niveles de ferritina, PCR, dimero D y DHL. (14)

Como ya se mencionó anteriormente, los pacientes suelen cursar con fiebre y tos y la mayoría desarrolla dificultad respiratoria o neumonía, la cual puede ser diagnosticada por estudios de imagen entre los que se encuentran radiografías de tórax o tomografías computarizadas.

La tomografía es un estudio disponible a nivel mundial, y el proceso de scan es relativamente simple y rápido; los hallazgos típicos de las tomografías de tórax de pacientes con COVID-19 son un patrón de vidrio esmerilado multifocal bilateral o parches o consolidación con septos interlobares y engrosamiento vascular en las áreas periféricas del pulmón. Sin embargo, los hallazgos por tomografía pueden cambiar conforme avanza la enfermedad y estas manifestaciones pueden incluso ser compatibles con otras neumonías virales.

En este contexto, el Gold estándar para el diagnóstico de la enfermedad causada por el virus del SARS COV-2 está basada en un test molecular por reacción reversa de la transcripción de la polimerasa (RT-PCR), dirigido a la detección de RNA del virus en muestras del tracto respiratorio como exudado nasofaríngeo o aspirado bronquial.

Otro método rápido y simple, como el test de serologías de la producción de IgM e IgG en respuesta de la infección viral, el cual puede ser usado para mejorar la sensibilidad de la detección y precisión de los test moleculares. (15)

TRATAMIENTO

A la fecha, no existe terapia efectiva para la enfermedad causada por el virus del SARS COV-2. Sin embargo, la llave para el manejo del COVID-19 incluye diagnóstico temprano, aislamiento inmediato del paciente, y condiciones para prevenir la infección. El tratamiento típico para la enfermedad del COVID-19 incluye medidas de soporte general, apoyo respiratorio, así como apoyo nutricional.

El remdesivir es una droga en estudio desarrollada para el tratamiento del virus del Ébola. Es un profármaco análogo de adenosina, el cual supuestamente interrumpe la transcripción del RNA viral y es tomado como un agente antiviral de amplio espectro. Este profármaco ha exhibido mecanismos para superar la resistencia a las mutaciones genéticas en el coronavirus. Este medicamento habitualmente es bien tolerado, presentado posibles efectos adversos como náusea, elevación de enzimas hepáticas, hipotensión y falla respiratoria. Sin embargo, en un estudio doble ciego realizado en China mostro que no tenía superioridad del remdesivir frente al placebo en el tiempo de recuperación, mortalidad al día 28 o eliminación del virus.

Los corticoesteroides son un tipo de antiinflamatorio que es efectivo en el tratamiento de diversas condiciones como el asma, alergias, enfermedades autoinmunes, choque séptico y cáncer. Los corticoesteroides son un arma de doble filo ya que mientras estos agentes inhiben la inflamación, también deterioran la respuesta del sistema inmunológico y aumentan el riesgo de infección. Los efectos adversos varían dependiendo de la dosis y la duración de la terapia, dentro de ellos se incluyen hiperglucemia, obesidad central, infección, cambios de humor, osteoporosis, retraso del crecimiento, glaucoma e hipertensión. Desde el brote de COVID-19, el tratamiento con corticoesteroides se ha utilizado hasta en el 45% de

los pacientes infectados en China. Un estudio observacional retrospectivo mostro que el 72% de los pacientes de la UCI con COVID-19, recibieron terapia con glucocorticoides. En COVID-19 los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria se asocia con una disminución del riesgo de muerte en comparación con los pacientes que no reciben esteroides (46% frente a 61.8%). Sin embargo, la evidencia existente sobre el uso de esteroides en esta población específica de pacientes sigue sin ser concluyente debido a limitaciones metodológicas.

La inmunoglobulina es un producto de la inmunoglobulina humana derivada del plasma que está indicada en diversas inmunodeficiencias y en enfermedades autoinmunes e inflamatorias. La inmunoglobulina tiene efectos antiinflamatorios que pueden neutralizar toxinas bacterianas; los efectos adversos más comunes son dolor de cabeza, fiebre y taquicardia. En un estudio observacional prospectivo, la inmunoglobulina fue usada en pacientes con SARS con severa leucopenia o trombocitopenia y parece ser benéfico para el control de las citopenias incrementando la cuenta de leucocitos y plaquetas. Sin embargo, sin un grupo control, el rol de la inmunoglobulina en el tratamiento del SARS se queda indeterminado. (16)

ANTECEDENTES

Si bien el SARS COV 2 ha sido una enfermedad que ha afectado a la población de manera mundial, no existen muchos registros de como esta enfermedad se presenta en niños.

Aunque en niños se presenta con un curso clínico no tan severo de la enfermedad, se puede presentar como COVID-19 agudo o síndrome multiinflamatorio sistémico en niños, del cual se han reportado más de 5900 casos al centro de control y prevención de enfermedades (CDC) al 26 de junio de 2021, de los cuales cerca de la mitad de los pacientes requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos, y más de un tercio cursaron con choque. (17)

Este síndrome fue descrito por primera vez mayo de 2020, en el que se presenta en niños el desarrollo de un síndrome inflamatorio sistémico con expresividad variable. Este síndrome muestra datos clínicos y analíticos muy parecidos a los desarrollados en la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de shock toxico o el síndrome de activación macrofagica; y que se ha visto que puede evolucionar a formas graves, entre las que destacan miocarditis o shock cardiogénico.

Este nuevo síndrome se asocia en la mayoría de las ocasiones con infección activa o reciente de SARS COV-2; aunque aún no está clara la relación etiológica, la gran mayoría de los pacientes presentan serología positiva para IgG y elevación de los biomarcadores de inflamación, lo que hace sospechar de una desregulación inmunitaria causada por este virus, más que un efecto patogénico directo. Es por esto que se ha propuesto llamar a este “Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado al SARS COV-2” (PIMS-TS) o “Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado al SARS COV-2” (MISC-C). (18)

Mientras que numerosos estudios han intentado explicar los mecanismos genéticos y biológicos que desencadenan el PIMS-TS, su patología y la variada presentación clínica aun deja mucho que investigar.

Se asume que un proceso complejo el cual envuelve antígenos específicos del virus SARS COV-2, los cuales son presentados a células T autorreactivas, los que asemejan a estructuras similares a superantígenos, que causan una reacción cruzada con anticuerpos contra SARS COV-2 y una respuesta de citocinas desbalanceada, los que se cree que pueden iniciar el PIMS-TS en niños genéticamente predispuestos.

En un estudio realizado en Estados Unidos, para tratar de identificar los factores de riesgo asociados con la severidad del PIMS. Se estudiaron diversos factores, dentro de los que se encontraba características sociodemográficas (sexo, edad, raza o etnia), obesidad, signos y síntomas (tos, disnea, dolor abdominal, vomito, diarrea, rash, lesiones mucocutáneas, inyección conjuntival) resultados de laboratorio (dimero D, fibrinógeno, BNP, pro-BNP, proteína C reactiva e interleucina 6), así como la cuenta más baja de linfocitos y plaquetas. Este estudio reveló que la edad (mayores de 5 años) es un factor para la gravedad del paciente ya que, a mayor edad, el riesgo de choque, disfunción miocárdica y miocarditis es mayor; otro factor que influye es la raza, ya que se asocia a mayor disfunción cardíaca en pacientes no hispanos de raza negra, contra los niños no hispanos de raza blanca, de igual forma la obesidad está ligada a la disfunción cardíaca. En la tabla 1 se muestran las diferentes características clínicas y demográficas encontradas en 6 estudios realizados en Reino Unido, América latina, Estados Unidos e Inglaterra.

Otro hallazgo asociado a la severidad del PIMS es el incremento de dimero D y ferritina, el cual se ve más ligado con choque y disfunción cardíaca, mientras que la elevación de la interleucina 6 se asocia más con choque; la linfocitosis, así como la trombocitopenia se vio asociada a choque. La elevación de troponinas, BNP, pro-BNP y proteína C reactiva, se asocia a choque y miocarditis. Por otro lado, se encontró una correlación entre los pacientes que presentaban lesiones

mucocutáneas, inyección conjuntival y anomalías coronarias con el sexo masculino.
(19)

En un meta análisis en el cual se analizaron los marcadores inflamatorios bioquímicos y la severidad del PIMS, se encontró que la monitorización de los mismos (PCR, PCT, ferritina, dimero D, HDL, fibrinógeno, leucocitos, plaquetas) puede ayudar a predecir la progresión de la enfermedad. Los resultados obtenidos no mostraron diferencias significativas entre leucocitosis, PCT y ferritina entre los pacientes con PIMS y COVID 19 que no cumplían con los criterios de PIMS. Los pacientes pediátricos con SARS COV-2 tienen un riesgo de progresión crítico con COVID 19 o PIMS grave. Tanto PIMS como COVID 19 grave exhibieron una inflamación sistémica prominente, incluido un grado similar de PCR, dimero D.

Los pacientes con PIMS severo mostraron elevación de leucocitos, PCR, dimero D y ferritina comparados con pacientes con PIMS no severo. Se encontró que la tormenta de citocinas era más común en casos severos de PIMS. En el manejo de pacientes con PIMS, el monitoreo dinámico de los marcadores de inflamación incluido la cuenta de leucocitos, niveles de PCR, dimero D y ferritina pueden ayudar a los pediatras a evaluar efectivamente el progreso de PIMS en fases tempranas antes de que la enfermedad se transforme a severa y amerite cuidados en una unidad de cuidados intensivos. (20)

La historia clínica de pacientes con PIMS sugiere que la mayoría han experimentado síntomas leves de COVID-19 o han tenido contacto con miembros de la familia positivos para COVID 19.

En un estudio francés el periodo medio entre los síntomas de COVID 19 y el inicio de los signos de PIMS fue de 42 días (rango de 18-72 días). La mayoría de los pacientes con PIMS se encontraban con IgM o IgG positivos para COVID 19, cuando se presentaron los síntomas inflamatorios.

La presencia de IgG, la cual típicamente aparece 2 semanas después de la primo infección, sugiere el inicio retrasado de PIMS posterior de la infección primaria. Sin embargo, el exudado nasofaríngeo u orofaríngeo de varios pacientes se encontraba

positivo, indicando que el PIMS puede incluso ocurrir durante la fase tardía de COVID 19. (21)

Al tratarse de una entidad nueva y que comparte muchas características clínicas con otras enfermedades, en mayo de 2019, la OMS estableció una definición preliminar de caso de PIMS-TS, para lo cual definió que debían cumplir con los siguientes criterios:

1. Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre desde hace tres días o más y dos de los criterios siguientes:
 - a) erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies)
 - b) hipotensión o choque
 - c) características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos signos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-proBNP)
 - d) pruebas de coagulopatía (a partir del TP, el TTPa o de valores elevados de dímeros D)
 - e) problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).
2. Valores elevados de marcadores de inflamación (VSG, proteína C reactiva o procalcitonina).
3. Ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.
4. Pruebas de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o posible contacto con un enfermo de COVID-19. (1)

Sin embargo, la OMS no es la única que ha emitido una definición, han surgido 2 nuevas definiciones que han sido emitidas por el centro de control y prevención de enfermedades (CDC) y el colegio real de pediatras y salud de los niños del Reino Unido.

La definición emitida por el centro de control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos es la siguiente:

Un individuo menor de 21 años, con fiebre, evidencia de inflamación por laboratorios y evidencia o clínica de enfermedad severa que requiere hospitalización, con involucro multisistémico de órganos (>2) (corazón, riñones, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico)

- Fiebre >38°C por más de 24 horas o el reporte subjetivo de fiebre por al menos 24 horas.
- Evidencia de laboratorio incluyendo, pero no limitado a por lo menos 1 de los siguientes: elevación del nivel de PCR, VSG, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, DHL o IL-6; neutrofilia, linfopenia y disminución de albumina. Y
- No otros diagnósticos diferenciales plausibles. Y
- Positividad reciente para infección para SARS-Cov2 por PCR-RT, serología, o prueba de antígeno; o exposición a COVID 19 dentro de las 4 semanas previas del inicio de los síntomas.

Por otro lado, la definición del colegio real de pediatras y la salud de los niños del Reino Unido, establece que:

- Un niño con fiebre persistente, inflamación (neutrofilia, elevación de PCR y linfopenia) y evidencia de disfunción única o multiorgánica (shock, enfermedad cardíaca, respiratoria, renal, gastrointestinal, o neurológica), con síntomas adicionales. Entre los que se incluyen niños que cumplen criterios parciales o totales para enfermedad de Kawasaki.
- Exclusión de otra causa microbiológica, incluyendo sepsis bacteriana, shock por estafilococos o estreptococos, infección asociada a con miocarditis como el enterovirus.
- La prueba para SARS Cov-2 puede resultar negativa o positiva.

Todas estas definiciones han sido desarrolladas basados en un limitado número de casos publicados. (22)

El síndrome multifactorial sistémico pediátrico es una complicación rara de COVID 19 que parece afectar a niños mayores y adolescentes sanos, y se atribuye a una respuesta inmune anormal después de que se presenta la infección aguda.

Estos niños se presentan con fiebre persistente, síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, vomito o diarrea), rash, conjuntivitis, mucositis. Los hallazgos de laboratorio que podemos encontrar son leucopenia, trombocitopenia, anemia leve y aumento de los marcadores de inflamación (PCR, VSG, dímero D, procalcitonina, fibrinógeno, ferritina, y marcadores cardíacos elevados [troponinas, pro-BNP]), estos últimos correlacionan con la gravedad de la enfermedad. El ecocardiograma demuestra típicamente dilatación coronaria o aneurismas, función ventricular izquierda deprimida, o derrame pericárdico.

La mayoría de los casos de PIMS se suelen presentar como Kawasaki atípico, síndrome de choque por Kawasaki y síndrome de choque tóxico. (23) En otros síndromes hiperinflamatorios pediátricos, como la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de activación macrofágica y la linfocitosis hemofagocítica, el inicio de la terapia antiinflamatoria y la inmunosupresión en ocasiones pueden revertir el estado de hiper inflamación y prevenir o mitigar el daño a órgano. Por lo cual la inmunomodulación se ha usado como tratamiento del PIMS-ST, con el objetivo de inhibir la secreción de citocinas y restaurar la homeostasis autoinmune. (24)

Durante estos años de pandemia se han investigado diversas formas de tratar el PIMS, dentro de los medicamentos que se han estudiado, se encuentra el Remdesivir, el cual es un antiviral que se puede integrar dentro de la hebra de RNA de enfermedades respiratorias graves y terminar prematuramente el proceso de replicación del ARN del virus. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud tiene recomendaciones contradictorias para el tratamiento de niños y adolescentes, basado en la evidencia de ensayos controlados aleatorizados en adultos.

Los glucocorticoides son los más usados y efectivos agentes antiinflamatorios e inmunosupresores en la práctica clínica ya que tienen el potencial de reducir la severidad de la inflamación de los pulmones en pacientes con covid-19 severo. La evidencia de la OMS acerca del uso de glucocorticoides para el tratamiento de

covid-19, recomienda su uso de forma sistémica para tratar adultos con covid-19 severo; sin embargo, no se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de niños y adolescentes.

La inmunoglobulina es una recomendación de la terapia de primera línea para la enfermedad de Kawasaki, ya que produce efecto antiinflamatorio, el cual reduce las anomalías coronarias y la miocarditis en los pacientes con Kawasaki. Dado que el PIMS muestra manifestaciones clínicas muy similares a la enfermedad de Kawasaki, la aplicación de inmunoglobulina intravenosa parece ser un medicamento potencial para el tratamiento.

Sin embargo, la eficacia y seguridad de estos medicamentos en el tratamiento de COVID-19 y PIMS en niños no está claro aún, ya que no se han realizado estudios que establezcan su eficacia y seguridad de uso en pacientes con este padecimiento. (25)

En enero de 2021 se publicó un estudio acerca de COVID 19 y PIMS en Latinoamérica, en el cual se incluyó a médicos pediatras, infectólogos pediatras y urgenciólogos de los siguientes países: México, Colombia, Perú, Costa Rica y Brasil; quienes recolectaron casos de COVID 19 confirmados en menores de 18 años que contaran con prueba positiva para el virus de SARS COV-2 (exudado nasofaríngeo, lavado broncoalveolar, líquido cefalorraquídeo, sangre o heces) en un periodo comprendido del 1 de julio al 11 de agosto de 2020. Se obtuvo una muestra de 409 niños, de los cuales 95 (23.2%), cumplieron definición de acuerdo a la CDC para PIMS. (26)

Sin embargo, en México aún no se cuenta con estudios realizados para conocer la epidemiología ni el curso clínico que tiene esta enfermedad en niños, por lo que es importante la realización de un estudio que ayude a la identificación de la misma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los niños representan un número pequeño de casos de COVID 19; en mucho menor proporción se reportan hospitalizaciones y defunciones. Muchos países europeos, de Norteamérica y Asia han reportado casos del síndrome multinflamatorio sistémico pediátrico PIMS.

El síndrome multinflamatorio sistémico pediátrico es una complicación rara de COVID 19, de la cual se cuenta poca información y experiencia, existen reportes con un número reducido de pacientes; en México no hay información al respecto. Existen diversos factores pronósticos que se han estudiado en la población adulta, dentro de los que se encuentran los biomarcadores de inflamación, principalmente la ferritina, dimero D y PCR, sin embargo, en población pediátrica hay escasos estudios que puedan ayudar a predecir el curso de la enfermedad y pronóstico de la misma, por lo que es importante describir si existe asociación con la elevación de marcadores de la inflamación y la severidad de la enfermedad por SARS COV-2 y PIMS en los niños mexicanos que acuden al HIMFG.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una asociación entre la elevación de los marcadores bioquímicos de inflamación (PCR, dimero D, ferritina) y la gravedad de la enfermedad causada por el virus del SARS COV-2 (COVID leve, moderado, severo, crítico y PIMS), en pacientes pediátricos de entre 0-18 años que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

El PIMS es un síndrome inflamatorio grave, recientemente descrito, ocasionado por la infección por SARS COV 2. Describir la forma de presentación y el curso clínico de esta enfermedad en población de niños mexicanos es muy importante ya que no existen reportes previos y a nivel mundial son pocos.

Conocer los parámetros que pueden predecir la gravedad de los pacientes y su posible curso clínico, permitirá dar una atención y tratamiento oportuno para prevenir complicaciones y fallecimientos

HIPÓTESIS

- La elevación de ferritina, dimero D y PCR por arriba de 1.5% de los valores normales se correlacionará con la gravedad y peor curso clínico en los pacientes diagnosticados con COVID 19 y PIMS que son atendidos en el HIMFG. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Asociar la elevación de los niveles de marcadores bioquímicos de la inflamación (PCR, dimero D, ferritina) y la gravedad de la enfermedad causada por el virus del SARS COV 2 (COVID leve, moderado, severo, crítico y PIMS) en pacientes pediátricos de entre 0-18 años que acuden en un

periodo de tiempo comprendido entre enero de 2020 a diciembre de 2022 al Hospital Infantil de México Federico Gómez

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características clínicas y comorbilidades en pacientes con diagnóstico de COVID 19 y PIMS en pacientes atendidos en el HIMFG
- Conocer la prevalencia de COVID leve, moderado, severo, crítico y PIMS en niños que acuden al HIMFG
- Asociar los parámetros de biometría hemática y biomarcadores de la inflamación (PCR, dimero D, ferritina) en pacientes diagnosticados con enfermedad por COVID 19 y PIMS
- Establecer la asociación de la gravedad de COVID-19 y PIMS con la elevación sérica de ferritina, dimero D y PCR en pacientes atendidos en el HIMFG

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal analítico que incluyó a todos los pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México que cumplieron con la definición operacional establecida por la CDC para caso sospechoso de síndrome multinflamatorio sistémico temporalmente asociado a COVID 19, y enfermedad por COVID-19; para lo cual se realizó una búsqueda en el expediente electrónico y físico y se analizó los factores de riesgo asociados, comorbilidades, curso clínico, laboratorios y biomarcadores de la inflamación.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes que acudieron al HIMFG para su atención con infección respiratoria aguda, con diagnóstico de COVID 19 por PCR y PIMS diagnosticados de enero 2020 a diciembre 2022.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de 0-18 años
- Pacientes con diagnóstico de PIMS o COVID-19 diagnosticados en el HIMFG
- Pacientes con serología o PCR para SARS COV-2 positiva

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no cumplan criterios para PIMS o enfermedad por COVID-19
- Pacientes con datos de laboratorio no concluyentes
- Pacientes sin prueba para SARS COV-2 o nexo epidemiológico negativo
- Pacientes en quienes se demuestre otra causa del síndrome de hiperinflamación o de infección de vía aérea inferior

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que se pierda seguimiento o no sé de tratamiento
- Pacientes que durante su estancia hospitalaria adquieran una infección asociada a cuidados de la salud.

- Pacientes en quienes no se tomen todas las serologías para enfermedad por COVID-19

DEFINICIONES OPERATIVAS

COVID 19

Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas: tos, disnea, fiebre o cefalea*

Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas:

- Mialgias
- Artralgias
- Odinofagia
- Escalofríos
- Dolor torácico
- Rinorrea
- Polipnea
- Anosmia
- Disgeusia
- Conjuntivitis

*En menores de cinco años de edad, la irritabilidad puede sustituir a la cefalea

Y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio por PCR o serología.

Clasificación de gravedad

- Leve: Prueba positiva para SARS-CoV-2 (PCR-TR, serología) con síntomas de COVID-19 sin disnea, dificultad respiratoria o alteración en radiografía.
- Moderado: Prueba positiva para SARS-CoV-2 (PCR-TR, serología) y evidencia clínica o radiológica de enfermedad del tracto respiratorio inferior, con saturación de oxígeno (SpO₂) $\geq 94\%$ al aire ambiente (AA).

- Severo: Prueba positiva para SARS-CoV-2 (PCR-TR, serología) con alguno de los siguientes:
 - Taquipnea
 - SpO2 \leq 94% AA
 - Infiltrados en Radiografía de tórax $>$ 50%
 - índice de Kirby $<$ 300 mm Hg
 - índice de oxigenación \geq 4
- Critico: Prueba positiva para infección por SARS-CoV-2 (PCR-TR, serología) con cualquiera de los siguientes:
 - Insuficiencia respiratoria
 - Choque séptico
 - Disfunción multiorgánica

PIMS

Un individuo menor de 21 años, con fiebre, evidencia de inflamación por laboratorios y evidencia o clínica de enfermedad severa que requiere hospitalización, con involucro multisistémico de órganos ($>$ 2) (corazón, riñones, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico)

- Fiebre $>$ 38°C por más de 24 horas o el reporte subjetivo de fiebre por al menos 24 horas.
- Evidencia de laboratorio incluyendo, pero no limitado a por lo menos 1 de los siguientes: elevación del nivel de PCR, VSG, fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, ferritina, DHL o IL-6; neutrofilia, linfopenia y disminución de albumina. Y
- No otros diagnósticos diferenciales plausibles. Y
- Positividad reciente para infección para SARS-Cov2 por PCR-RT, serología, o prueba de antígeno; o exposición a COVID 19 dentro de las 4 semanas previas del inicio de los síntomas.

DESCRIPCIÓN OPERATIVA

Se realizará un estudio retrospectivo en el que se evaluará a los pacientes que lleguen a urgencias al área de sospechosos COVID, área de COVID confirmados o unidad de terapia medica pediátrica y que cumplan con definición operacional de PIMS de acuerdo a los criterios establecidos por la CDC, o enfermedad por COVID-19 confirmada que cuenten con prueba de PCR positiva, antígenos positivos o nexa epidemiológico confirmado y que ameriten ingreso a hospitalización.

Se analizarán los factores de riesgo, así como la clínica con la que debutaron y complicaciones, antecedentes patológicos por medio de la historia clínica. Se llevará seguimiento de la evolución clínica durante su ingreso hospitalario, así como del manejo que se requirió durante su estancia hospitalaria y si amerito valoración por alguna subespecialidad pediátrica.

Se analizarán los estudios de laboratorio que se tomaron a su ingreso y si se correlaciona con el nivel de gravedad que presentaron los pacientes.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis de las bases de datos, donde se obtendrán medidas de tendencia central y dispersión, así como frecuencias y porcentajes de los datos demográficos relacionados a COVID 19 y PIMS, para determinar la prevalencia de este síndrome en el HIMFG. Para el análisis bivariado, se utilizaron el test de Chi-cuadrada.

Se utilizará el programa Microsoft Excel 2019 v16.35 (Microsoft Corporation) para la recolección y ordenamiento de datos y el programa IBM SPSS Statistics para el análisis estadístico.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Fiebre	Aumento de la temperatura corporal >38°C. 1	>38°C por más de 24 horas o el reporte subjetivo de fiebre por al menos 24 horas	Cualitativa dicotómica 0=<38°C 1=>38°C	Grados centígrados
Comorbilidad	Dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona. 2	Presencia de enfermedad crónica preexistente (neurológica, cardíaca, reumatológica, pulmonar, gastrointestinal)	Cualitativa polinomial	Presente o ausente
VSG	Distancia en que los glóbulos rojos se asientan con el tiempo. 3	>10 mm/hr	Cualitativa dicotómica 0=<10 mm/hr 1=>10 mm/hr	Resultados de laboratorio (mm/hr)
Fibrinógeno	Glicoproteína con diferentes sitios de unión, los cuales son expuestos en la proteína nativa o revelados después de cambios conformacionales importantes para la fibrinólisis o la formación de gel de fibrina. 4	>400 mg/dL	Cualitativa dicotómica 0=<400 mg/dL 1=>400 mg/dL	Resultados de laboratorio (mg/dL)

Procalcitonina	Polipéptido sérico que se encuentra en el plasma en cantidades mínimas (0,5 ng/ml) y se eleva intensamente en las infecciones bacterianas sistémicas graves. 5	>2 ng/mL por laboratorio central >0.5 ng/mL por resultado de urgencias	Cualitativa dicotómica	Resultados de laboratorio (ng/mL)
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. 6	Pacientes masculinos o femeninos atendidos en el HIMFG	Cualitativa dicotómica 0=hombre 1=mujer	Masculino o femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales. 6	Edad de los pacientes atendidos en el HIMFG	Cuantitativa continua	Meses Años
DHL	Proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida. El incremento de la DHL refleja varios fenómenos tales como: actividad osteoblástica, hemolisis, daño y necrosis celular, proliferación neoplástica. 7	>227 U/L	Cualitativa dicotómica 0=<227 U/L 1=>227 U/L	Resultados de laboratorio (U/L)
Leucocitos	Células encargadas de la defensa frente a agresiones	Valores por arriba o debajo del percentil para la edad	Cualitativa dicotómica	Resultados de laboratorio (10 ³ /μL)

	externas, mediante mecanismos de fagocitosis (neutrófilos, monocitos) o en la respuesta inmune celular o humoral (linfocitos, células plasmáticas, monocitos y eosinófilos). 8			
Plaquetas	Número total de plaquetas encargadas de la hemostasia primaria por unidad de volumen de sangre. 8	Valores por arriba o debajo del percentil para la edad	Cualitativa dicotómica	Resultados de laboratorio (10 ³ /μL)
Albumina	Proteína que actúa como agente oncótico derivado del plasma. 9	<3.4 g/Dl	Cuantitativa dicotómica	Resultados de laboratorio (g/dL)
Prueba de detección para SARS COV-2	Detección de secuencias virales específicas mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (AAN) o anticuerpos. 10	Positiva	Cualitativa Dicotómica	Hisopado nasofaríngeo/ Ab en sangre
Dolor abdominal	Experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial de	Presencia de dolor abdominal en pacientes atendidos por COVID 19 o PIMS en el HIMFG	Cualitativa dicotómica	Presente o ausente

	origen abdominal. 11			
Diarrea	Deposición de tres o más veces al día (o con una frecuencia mayor que la normal para la persona) de heces disminuidas en consistencia o líquidas. 10	Presencia de diarrea en pacientes atendidos por COVID 19 o PIMS en el HIMFG	Cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Rash	Erupción cutánea que implica cambios en la coloración, sensación o textura de la piel. 2	Presencia de rash en pacientes atendidos por COVID 19 o PIMS en el HIMFG	Cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Dolor de cabeza	Dolor o molestia en la cabeza, el cuero cabelludo o el cuello. 2	Presencia de dolor de cabeza en pacientes atendidos por COVID 19 o PIMS en el HIMFG	Cualitativa dicotómica	Presente o ausente
Síntomas respiratorios	Tipo de enfermedad que afecta los pulmones y otras partes del aparato respiratorio. 2	Presencia de síntomas respiratorios en pacientes atendidos por COVID 19 o PIMS en el HIMFG	Cualitativa dicotómica	Presente o ausente

1.- Gómez, A. (Enero 2008). La fiebre en la edad pediátrica. 1, 27, 53-57. 2.-Definicion por el National Institute of Health (NIH); 3.- Battivala SP. Focus on diagnosis: the erythrocyte sedimentation rate and the C-reactive protein test. *Pediatr Rev.* 2009 Feb;30(2):72-4; 4.- Hoppe B. Fibrinogen and factor XIII at the intersection of coagulation, fibrinolysis and inflammation. *Thromb Haemost.* 2014 Oct;112(4):649-58; 5.- Casado, J & Blanco, A. (Enero 2001). Procalcitonina: un nuevo marcador de infección bacteriana. 1, 54, 69-73. 6.- Definición de la real academia española (RAE); 7.- randa Torrelío, Eduardo. (2010). Interpretación de la deshidrogenasa láctica. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 49(2), 132-134. 9.-Definicion de la asociación española de pediatría (AEP); 10.- Definición de la organización mundial de la salud (OMS); 11.- Definicion de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor

VARIABLES DEPENDIENTES

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
PCR	Proteína principal de fase aguda cuya concentración puede aumentar más de 1000 veces en estados inflamatorios graves. 1	0.0-30 mg/dL por laboratorio central >0.3 mg/mL por resultado de urgencias	Cuantitativa continua	Resultados de laboratorio (mg/mL)
Dimero D	Producto de degradación de la fibrina soluble que resulta de la descomposición ordenada de trombos por el sistema fibrinolítico. 2	>550 ng/mL por laboratorio central >630 mg/mL por resultado de urgencias	Cuantitativa continua	Resultados de laboratorio (ng/mL)
Ferritina	Proteína de fase aguda que aparece en la sangre dentro de las 6 a 10 horas posteriores a cualquier evento de daño tisular. 3	20-290 mg/L	Cuantitativa continua	Resultados de laboratorio (mg/L)

1.- Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-Reactive Protein. *Front Immunol.* 2019 Apr 30;10:943; 2.- Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Nov 7;70(19):2411-2420; 3.- Kaftan AN, Hussain MK, Algenabi AA, Naser FH, Enaya MA. Predictive Value of C-reactive Protein, Lactate Dehydrogenase, Ferritin and D-dimer Levels in Diagnosing COVID-19 Patients: a Retrospective Study. *Acta Inform Med.* 2021 Mar;29(1):45-50

RESULTADOS

En este estudio se incluyó una población total de 437 niños y adolescentes en el rango de edad de 0 a 19 años de edad, de los cuales 220 fueron hombres (50.3%) y 217 fueron mujeres (49.6%), para el análisis se dividió en 2 al grupo de estudio, el primero de este compuesto por 405 pacientes quienes tuvieron únicamente PCR positiva para la infección causada por el virus del SARS COV-2, con un total de 202 hombres (49.9%) y 203 mujeres (50.1%). En el segundo grupo se analizaron a 32 pacientes que desarrollaron síndrome multinflamatorio sistémico pediátrico temporalmente asociado a COVID (PIMS-ST), 25 pacientes diagnosticados con anticuerpos IgG positivo y PCR negativa para SARS COV-2 y 7 casos con PCR positiva para la enfermedad por COVID 19, siendo de estos 18 hombres (56.3%) y 14 mujeres (43.8%).

En la tabla numero 2 se muestra la prevalencia de comorbilidades asociadas a la enfermedad por el virus del SARS COV 2.

Las comorbilidades para su estudio se agruparon por aparatos y sistemas, dentro de ellos se encontró en padecimientos neurológicos como principales afecciones la epilepsia (n=52, 81.2%), parálisis cerebral infantil (n=58, 90.6%), retraso global del neurodesarrollo (n=15, 23.4%); cardiológico representado por comunicación intraventricular (n=28, 70%), comunicación Interatrial (n=10, 25%), persistencia de conducto arterioso (n=2, 5%); gastrointestinal como principal afectación la desnutrición crónica (n=12, 80%) y síndrome colestásico (n=3, 20%); neumológico representado por asma (n=12, 66.6%) y fibrosis quística (n=6, 33.3%); endocrinológico con principal patología la diabetes mellitus (n=16, 72%), hipotiroidismo congénito (n=4, 18.1%), diabetes insípida (n=2, 9%); hematológico con principal patología la leucemia linfoblástica aguda (n=87, 82.8%), leucemia mieloblástica aguda (n=3, 2.8%), purpura trombocitopénica idiopática (n=8, 7.6%), tumor de Wilms (n=4, 3.8%), tumor supracelular (n=3, 2.58%);

reumatológico con lupus eritematoso sistémico (n=7, 100%); quirúrgico con las siguientes afectaciones atresia de vías biliares (n=4, 6.6%), atresia esofágica (n=12, 20%), tumor de Wilms (n=4, 6.6%), estreñimiento crónico (n=16, 26.6%), malformación ano-rectal (n=19, 31.6%), apendicitis aguda (n=3, 5%), coledocolitiasis (n=2, 3.3%); infectológico considerado por pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (n=7, 100%) y por ultimo renal, siendo la principal afección la enfermedad renal crónica (n=28, 77.7), acidosis tubular renal (n=6, 16.6%), y pacientes monorenal (n=2, 3.3%).

TABLA 2: PREVALENCIA DE COMORBILIDADES EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON INFECCION POR EL VIRUS DEL SARS COV-2 CON PCR POSITIVA

COMORBILIDAD ASOCIADA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>Neurológico</i>	64	15.8
<i>Cardiológico</i>	40	9.9
<i>Gastrointestinal</i>	15	3.7
<i>Neumológico</i>	18	4.4
<i>Endocrinológico</i>	22	5.4
<i>Hematoncológico</i>	105	25.9
<i>Reumatológico</i>	8	2
<i>Quirúrgico</i>	60	14.8
<i>Infectológico</i>	7	1.7
<i>Renal</i>	36	8.9
<i>Previo sano</i>	115	28.4

En la tabla número 3 se muestra la prevalencia de manifestaciones clínicas en pacientes con infección por el virus del SARS COV-2.

TABLA 3: PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES CLINICAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON INFECCION POR EL VIRUS DEL SARS COV-2 CON PCR POSITIVA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>Fiebre</i>	265	65.4
<i>Dolor abdominal</i>	112	27.7
<i>Diarrea</i>	79	19.5
<i>Rash</i>	21	5.2
<i>Cefalea</i>	65	16
<i>Síntomas respiratorios</i>	235	58

En la tabla número 4 se muestran las principales alteraciones encontradas en estudios de laboratorio en la enfermedad de covid-19.

TABLA 4: PREVALENCIA DE ALTERACIONES EN LABORATORIOS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON INFECCION POR EL VIRUS DEL SARS COV-2 CON PCR POSITIVA

LABORATORIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
VSG >10 mm/hr	182	44.9
Fibrinógeno >400 mg/dl	171	42.2
Procalcitonina positiva	42	10.4
Deshidrogenasa láctica >227 U/L	188	46.4
Leucocitos normales	202	49.9
Leucopenia	75	18.5
Leucocitosis	99	24.4
Plaquetas normales	279	68.9
Trombocitopenia	84	20.7
Trombocitosis	13	3.2
Hipoalbuminemia	91	22.5

En la tabla 5 se muestra la asociación de la elevación de los marcadores de la inflamación y la gravedad de la infección por el virus del SARS COV-2, así como la prevalencia de la gravedad.

TABLA 5: PREVALENCIA DE GRAVEDAD EN COVID 19 Y SU ASOCIACION CON LA ELEVACION DE MARCADORES DE LA INFLAMACION

COVID			PCR >0.3 mg/dl		Dímero D > 550 ng/dl		Ferritina >290 mg/l	
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Leve	144	35.6	67	16.5	91	22.4	32	7.9
Moderado	161	39.8	86	21.2	98	24.1	48	11.8
Grave	51	12.6	39	9.6	39	9.6	25	6.17
Critico	40	9.9	32	7.9	35	8.6	20	4.9

El síndrome multinflamatorio sistémico, es una entidad post infecciosa, la cual se reporta su aparición de 3-6 semanas posterior a la infección por el virus del SARS COV-2; los pacientes presentaban principalmente afectación multisistémica y falla multiorgánica, lo cual se vio en diversos estudios asociados a una elevación de los marcadores de la inflamación, siendo estos un factor predictor de la gravedad de los mismos, sin embargo, se cuenta con muy poca información al respecto.

Dentro de las principales comorbilidades asociadas a PIMS ST en la población estudiada, se encontraron a 2 pacientes (6.3%) con diagnostico neurológico (epilepsia), 3 pacientes (9.4%) con afectaciones a nivel pulmonar (asma), 1 paciente

(3.1%) con afección reumatológica (lupus eritematoso sistémico), 1 paciente (3.1%) que amerito procedimiento quirúrgico (apendicitis aguda) y 25 pacientes (78.1%) sin ningún antecedente de importancia.

En la tabla 6 se muestra la prevalencia de manifestaciones clínicas presentadas por lo pacientes con el diagnóstico de PIMS.

TABLA 6: PREVALENCIA DE MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON PIMS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>Fiebre</i>	31	96.9
<i>Dolor abdominal</i>	20	62.5
<i>Diarrea</i>	18	56.3
<i>Rash</i>	24	75
<i>Cefalea</i>	9	28.1
<i>Síntomas respiratorios</i>	10	31.3

En la tabla 7 se muestran las alteraciones en laboratorio encontradas en pacientes con diagnóstico de PIMS.

TABLA 7: PREVALENCIA DE ALTERACIONES EN LABORATORIOS EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON PIMS

LABORATORIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<i>VSG >10 mm/hr</i>	26	81.3
<i>Fibrinógeno >400 mg/dl</i>	26	81.3
<i>Procalcitonina positiva</i>	9	28.1
<i>Deshidrogenasa láctica >227 U/L</i>	26	81.3
<i>Leucocitos normales</i>	14	43.8
<i>Leucopenia</i>	3	9.4
<i>Leucocitosis</i>	15	46.9
<i>Plaquetas normales</i>	22	68.8
<i>Trombocitopenia</i>	7	21.9
<i>Trombocitosis</i>	3	9.4
<i>Hipoalbuminemia</i>	11	34.4

En la tabla número 8 se muestra la asociación de la elevación de los marcadores de la inflamación y la gravedad de PIMS determinada por el ingreso a terapia médica.

TABLA 8: ASOCIACION DE LA ELEVACION DE MARCADORES DE LA INFLAMACION Y LA GRAVEDAD EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON PIMS

MARCADORES DE LA INFLAMACION	HOSPITALIZACION		TERAPIA MEDICA PEDIATRICA	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<i>PCR >0.3 mg/dl</i>	19	59.3	9	28.1
<i>Dímero D >550 mg/dl</i>	20	62.5	10	31.25
<i>Ferritina >290 mg/L</i>	8	25	6	18.7

En la tabla 9 se muestra a los pacientes que ameritaron ingreso a terapia medica y su asociación con inestabilidad hemodinámica o ventilatoria.

TABLA 9: ASOCIACION DEL INGRESO DE PACIENTES A TERAPIA MEDICA CON INESTABILIDAD HEMODINAMICA O VENTILATORIA

	TERAPIA MEDICA PEDIATRICA	
	Frecuencia	Porcentaje
<i>Inestabilidad hemodinámica</i>	10	31.2
<i>Inestabilidad ventilatoria</i>	4	12.5

DISCUSIÓN

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante la pandemia acontecida por el virus del SARS COV-2 causante de la enfermedad denominada COVID 19 se convirtió en centro de referencia para la atención de pacientes pediátricos con dicha enfermedad; este estudio comprende un total de 2 años en el periodo de enero de 2020 a diciembre de 2022, en el que se logró recolectar una muestra de 405 pacientes con pruebas PCR positiva para el virus de SARS COV-2.

Dentro de las principales comorbilidades encontradas en nuestro grupo de estudio se encontraron a 64 pacientes (15.8%) con algún padecimiento neurológico, 40 pacientes (9.9%) con afectaciones cardiacas, 15 pacientes (3.7%) con alguna enfermedad del tracto gastrointestinal, 18 pacientes (4.4%) con afección pulmonar, 22 pacientes (5.4%) con algún padecimiento endocrinológico, 105 pacientes (25.9%) con padecimientos hematológicos, 8 pacientes (2%) con afección reumatológica, 60 pacientes (14.8%) quienes tenían el antecedente de un

padecimiento que amerito procedimiento quirúrgico, 7 pacientes (1.7%), con antecedente de alguna enfermedad infectologica y 36 pacientes (8.9%) con afección a nivel renal, comparado con un estudio transversal realizado en 366,542 pacientes con infección por el virus del SARS COV-2 en menores de 18 años reportados por la Secretaría de Salud de México (27), hasta el 9 de julio del 2022, en donde se encontró que en los pacientes que presentaban al menos una comorbilidad predominaba el asma (34%), inmunosupresión (6.48%), diabetes (5.15%) y enfermedad cardiovascular (4.01%), cabe destacar que en nuestro centro hospitalario predomina la población con algún padecimiento hematológico, principalmente la leucemia linfoblástica aguda, lo cual podría verse sesgado ya que nuestro centro hospitalario es un centro de concentración de pacientes oncológicos.

Otro estudio realizado en China en el año 2021 realizado en población adulta (28), en donde se comparó la presencia de comorbilidades y la gravedad de la infección por SARS COV 2, encontraron que los cuadros graves y con mayor probabilidad de defunción, son en las personas de edad avanzada y en las que tienen enfermedades no transmisibles, como lo son la hipertensión arterial, cardiopatías, neumopatías crónicas y cáncer, lo cual se asocia a los resultados encontrados en nuestro estudio, ya que los paciente que presentaban mayor inestabilidad hemodinámica y ventilatoria, contaban con padecimientos crónicos, siendo el que más prevaleció en nuestro universo de estudio, los pacientes con padecimientos oncológicos.

Las principales manifestaciones clínicas que encontramos en nuestra población para solo pacientes con diagnóstico de infección por covid-19 fueron la presencia de fiebre presentándose en 265 pacientes (65.4%), dolor abdominal en 112 pacientes (27.7%), diarrea en 79 pacientes (19.5%), rash en 21 pacientes (5.2%), cefalea en 65 pacientes (16%) y con síntomas respiratorios 235 pacientes (58%), comparado con un estudio realizado en 2021 en un centro de atención masiva de Japón se encontró que en niños menores de 12 años prevalecían la fatiga (95%), tos (12.6%) y la fiebre (97.4%) (29), lo cual concuerda con los resultados obtenidos en nuestra población, sin embargo, es de resaltar que la prevalencia de fiebre no resulta tan alta como lo reportado a nivel mundial.

Dentro de las principales variables que se analizaron, fueron los resultados de laboratorio, en ellos se encontró que la velocidad de sedimentación globular >10 mm/hr se encontraba presente en 182 pacientes (44.9%), el fibrinógeno >400 mg/dl en 171 pacientes (42.2%), la procalcitonina siendo positiva en 42 pacientes (56.6%), la deshidrogenasa láctica >227 U/L en 42 pacientes (46.6%), en cuanto a los leucocitos, 202 pacientes (49.9%) presentaron leucocitos dentro de rangos normales, 75 pacientes (18.5%) presento leucopenia y 99 pacientes (24.4%) presentaron leucocitosis, en cuanto a la cuenta plaquetaria, 279 pacientes (68.9%) presento niveles normales de plaquetas, 84 pacientes (20.7%) presento trombocitopenia y 13 pacientes (3.2%) presento trombocitosis, la hipoalbuminemia se presentó en 91 pacientes (22.5%).

La asociación de la elevación de biomarcadores de la inflamación con la gravedad de la enfermedad causada por el virus del SARS COV-2 para el dimero D, se encontró en 91 pacientes con covid leve, 98 pacientes con covid moderado, 39 pacientes con covid grave y 35 pacientes con covid critico; para la ferritina se encontró a 32 pacientes con covid leve, 48 pacientes con covid moderado, 25 pacientes con covid grave y 20 pacientes con covid critico; para la PCR un total de 37 pacientes con covid leve, 86 pacientes con covid moderado, 39 pacientes con covid grave y 32 pacientes con covid crítico, con significancia estadística para el dimero D (p 0.631), ferritina (p 0.373) y PCR (p 0.482) comparado con la gravedad causada por la infección del virus del SARS COV-2. De total de nuestra muestra ameritaron estancia en terapia intensiva 37 pacientes con diagnostico de covid grave y 36 con el diagnostico de covid crítico, con un total de 6 defunciones (1.4%).

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, la asociación entre la elevación de los marcadores de la inflamación y la gravedad de la enfermedad causada por el virus del SARS COV-2, reportó que los pacientes que presentaban inestabilidad hemodinámica, ventilatoria o que requerían el ingreso a terapia medica pediátrica presentaban elevación significativa de dichos marcadores, con mayor prevalencia del dimero D.

Un metaanálisis realizado en China, donde se analizó a los marcadores inflamatorios bioquímicos, principalmente la PCR, PCT, ferritina, dimero D, DHL, fibrinógeno, leucocitos, plaquetas y la severidad del PIMS y la infección causada por SARS COV2 se encontró que existía una significancia estadística para la elevación de ferritina y dimero D, asociada con mayor inflamación sistémica (30), sin embargo en nuestros resultados no se encontró dicha asociación, ya que los pacientes que presentaron evolución tórpida presentaban elevación principalmente del dimero D y la PCR.

El síndrome multiinflamatorio sistémico temporalmente asociado a covid (PIMS), es un nueva enfermedad postinfecciosa, la cual se presentó durante la pandemia por covid-19; los niños que se presentaban con este nuevo cuadro clínico tenían características similares a la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de shock toxico, linfocitosis hemofagocítica y el síndrome de activación macrofagica, los primeros casos reportados fueron en el Reino Unido, con casos similares en Estados Unidos y Europa; la mayoría de los pacientes con esta nueva entidad presentaban PCR negativa para COVID 19, pero con presencia de anticuerpos IgG positivos, un indicador de que los pacientes habían cursado con antecedente de infección previa por este virus, lo cual se asocio a una respuesta inmune descontrolada, que predisponía a los pacientes que cursaron con dicha enfermedad a tener inestabilidad hemodinámica y ventilatoria, ameritando ingreso a terapia medica pediátrica, es por eso que se inició la búsqueda de algún factor que predijera el curso clínico en estos pacientes.

El Hospital Infantil de México, al ser un centro de tercer nivel y referencia a nivel nacional, no fue la excepción, encontrándose un total de 32 pacientes con el diagnostico de PIMS, de los cuales 7 contaban con PCR para SARS COV-2 positiva y 25 con PCR negativa para SARS COV-2, pero anticuerpos IgG positivos, en un periodo comprendido de enero 2020 a diciembre 2022.

Al analizar las comorbilidades que se presentaban en nuestra población con el diagnostico de PIMS, se encontraron a 2 pacientes (6.3%) con antecedente de padecimientos neurológicos (epilepsia), 3 pacientes (9.4%) con afectaciones a nivel

pulmonar (asma), 1 paciente (3.1%) con afección reumatológica (lupus eritematoso sistémico), 1 paciente (3.1%) que amerita procedimiento quirúrgico (apendicitis aguda) y 25 pacientes (78.1%) sin ningún antecedente de importancia. Al tratarse de una entidad que aun no se ha terminado de estudiar no contamos con evidencia que nos hable acerca de las comorbilidades que se presentan en dicha enfermedad a nivel mundial, motivo por el cual el estudio realizado cobra relevancia clínica.

Las manifestaciones clínicas que se estudiaron en la muestra de pacientes con PIMS fue la presencia de fiebre, la cual se reportó en 31 pacientes (96.9%), dolor abdominal en 20 pacientes (62.5%), diarrea en 18 pacientes (56.3%), rash en 24 pacientes (75%), cefalea presente en 9 pacientes (28.1%) y síntomas respiratorios en 10 pacientes (31.3%), comparado con un estudio publicado en el *Journal of Paediatrics and Child Health* (31), en donde se analizaron a 16 pacientes con diagnóstico de PIMS, se encontró que dicho padecimiento se caracterizaba por la presencia de fiebre persistente, rash, conjuntivitis, disnea respiratorio, dolor abdominal y diarrea, concordando con los hallazgos encontrados en nuestra población de estudio.

Los principales hallazgos de laboratorio que se encontraron en los pacientes con diagnóstico de PIMS fueron la elevación de la velocidad de sedimentación globular >10 mm/hr en el 81.3% de los pacientes, el fibrinógeno >400 mg/dl en el 81.3% de los pacientes, la procalcitonina positiva en el 28.1% de los pacientes, la deshidrogenasa láctica en el 81.3%, los leucocitos se encontraron normales en el 43.8% de los pacientes, en el 9.4% se encontró con leucopenia y el 46.9 con leucocitosis, en el 68.8% se encontró plaquetas normales, en el 21.9% trombocitopenia y en el 9.4% trombocitosis, la hipoalbuminemia se reportó en el 34.4% de los pacientes. Un metanálisis realizado en el Reino Unido (32), en donde se analizó una muestra de 46 niños, se encontró que todos los pacientes presentaban elevación de los marcadores de la inflamación, el 82% de los pacientes presentó IgG positiva, 2 pacientes no contaban con anticuerpos o PCR positiva, sin embargo tenían el antecedente de contacto con familiares quienes habían sido diagnosticados con enfermedad por COVID-19; la presencia de estado protombótico,

reportada como la elevación del fibrinógeno se presentó en el 87% de los pacientes, lo cual es similar a lo encontrado en nuestra población de estudio, ya que los pacientes que ameritaron uso de profilaxis antitrombótica presentaban elevación de fibrinógeno y dímero D, sin dejar atrás que al igual que en este estudio, en nuestra población, los pacientes que presentaron PIMS no contaban con PCR para SARS COV-2, pero sí con anticuerpos positivos.

Como marcador de gravedad en nuestro estudio se tomó en cuenta la elevación de los marcadores de la inflamación y el ingreso a la terapia médica, encontrándose 9 pacientes (28.1%) con elevación de PCR, 10 pacientes (31.25%) con elevación del dímero D y 6 pacientes (18.7%) con elevación de la ferritina; de los pacientes que ameritaron estancia en terapia intensiva pediátrica, 10 pacientes (31.2%) presentaron inestabilidad hemodinámica, reportado como el uso de apoyo aminérgico; y 4 pacientes reportados con inestabilidad ventilatoria asociada al uso de ventilación mecánica invasiva; ambos parámetros mostraron significancia estadística con una p 0.003 para los pacientes con inestabilidad respiratoria y una p <0.001 para inestabilidad hemodinámica, de igual forma se encontró con significancia estadística para el dímero D y el ingreso a terapia médica pediátrica con una p 0.631, para ferritina con una p 0.373 y PCR con una p 0.482.

Los resultados anteriormente obtenidos demuestran que existe una asociación entre la elevación de los marcadores de la inflamación y la gravedad de los pacientes diagnosticados con el síndrome multiinflamatorio sistémico, motivo por el cual puede ser usado como predictor de gravedad de dichos pacientes; comparando nuestros resultados con un estudio multicéntrico realizado en Reino Unido (33), en donde se encontró 78 casos con el diagnóstico de PIMS que ameritaron ingreso a terapia intensiva pediátrica en los que reportaron elevación de PCR, dímero D, ferritina, troponinas y linfopenia, sin embargo en dicho estudio no se asocia la elevación de los mismos con la presencia de gravedad, por lo anterior, nuestro estudio es de importancia clínica, ya que se establecieron los límites inferiores a partir de los cuales los pacientes pueden llegar a presentar inestabilidad hemodinámica o ventilatoria.

CONCLUSIONES

La infección causada por el virus del SARS COV-2 y el síndrome multinflamatorio sistémico temporalmente asociado a covid tuvieron un gran impacto no solo en la sociedad Mexicana, si no a nivel mundial, por lo que el reconocimiento de los marcadores de la inflamación como predictores de la mala evolución en pacientes pediátricos permitirá el reconocimiento oportuno de aquellos pacientes con potenciales complicaciones y de esta forma disminuir el impacto en el costo de salud en los centros hospitalarios de referencia al disminuir la tasa de complicaciones. De igual forma es importante destacar que existen a nivel mundial muy pocos estudios que reporten estos padecimientos en la edad pediátrica, motivo por el cual este estudio toma importante relevancia clínica.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MAYO 2021-MAYO 2022	MARZO 2022-JULIO 2022	AGOSTO 2022-SEPTIEMBRE 2022
REVISION DE LITERATURA	X		
ELABORACION DE BASE DE DATOS		X	
ANALISIS ESTADISTICO		X	
ANALISIS DE RESULTADOS			X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19: informe científico, 15 de mayo de 2020. 2020
2. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2005 Dec;69(4):635–64.
3. Rathore V; Galhotra A, Pal R, and Kant Sahu K. COVID-19 Pandemic and Children: A Review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2020;25(7):574–585
4. Buchan BW, Yao JD. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2: The emergence of important genetic variants and testing options for clinical laboratories. *Clin Microbiol Newsl* [Internet]. 2021;43(11):89–96.
5. Plante JA, Mitchell BM, Plante KS, Debbink K, Weaver SC, Menachery VD. The variant gambit: COVID-19's next move. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2021;29(4):508–15
6. Zeng B, Gao L, Zhou Q, Yu K, Sun F. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. 2022;20(1):200
7. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021;29(1):20–36.
8. Tsang HF, Chan LWC, Cho WCS, Yu ACS, Yim AKY, Chan AKC, et al. An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2021;19(7):877–88.
9. To KK-W, Sridhar S, Chiu KH-Y, Hung DL-L, Li X, Hung IF-N, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2021;10(1):507–35.
10. Majumder J, Minko T. Recent developments on therapeutic and diagnostic approaches for COVID-19. *AAPS J* [Internet]. 2021;23(1):14.
11. Peaper DR, Murdzek C, Oliveira CR, Murray TS. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 testing in children in a large regional US health system during the Coronavirus disease 2019 pandemic. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2021;40(3):175–81.

12. Qeadan F, Tingey B, Gu LY, Packard AH, Erdei E, Saeed AI. Prognostic values of serum ferritin and D-dimer trajectory in patients with COVID-19. *Viruses* [Internet]. 2021;13(3):419
13. Pérez-García N, García-González J, Requena-Mullor M, Rodríguez-Maresca MÁ, Alarcón-Rodríguez R. Comparison of analytical values D-dimer, glucose, ferritin and C-reactive protein of symptomatic and asymptomatic COVID-19 patients. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2022;19(9):5354.
14. Hassan Shah SST, Naeem I, Wahid B. Analyzing correlation of clinical severity of COVID-19 with other biochemical parameters: A retrospective study from Pakistan. *Tohoku J Exp Med* [Internet]. 2021;255(4):315–23.
15. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control* [Internet]. 2021;49(1):21–9.
16. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M, et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;56(2):106080.
17. Martin B, DeWitt PE, Russell S, Anand A, Bradwell KR, Bremer C, et al. Characteristics, outcomes, and severity risk factors associated with SARS-CoV-2 infection among children in the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022;5(2):e2143151.
18. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS) [Internet]. Aeped.es. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/aep.sim-peds.v1.pdf>
19. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, Bryant B, Datta SD, Campbell AP, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2021;5(5):323–31.
20. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2021;93(7):4358–69.
21. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Aug;16(8):413-414. doi: 10.1038/s41584-020-0448-7.
22. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 2020;324(3):259–69.
23. Rivera-Díaz M, Rodríguez-Herrera R. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica* [Internet]. 2020;33(3):115–8
24. Schlapbach LJ, Andre MC, Grazioli S, Schöbi N, Ritz N, Aebi C, et al. Best practice recommendations for the diagnosis and management of children with Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in children, MIS-C) in Switzerland. *Front Pediatr* [Internet]. 2021;9:667507.

25. Wang Z, Zhao S, Tang Y, Wang Z, Shi Q, Dang X, et al. Potentially effective drugs for the treatment of COVID-19 or MIS-C in children: a systematic review. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2022;181(5):2135–46.
26. Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Urbe AF, Arteaga-Menchaca E, Lavariega-Saráchaga M, Salcedo-Lozada P, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American children: A multinational study: A multinational study. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2021;40(1):e1–6.
27. Méndez-Hernández P, Hernández-Galdamez DR, González-Block MA, Romo-Dueñas DK, Cahuantzi-Tamayo RM, Taxis-Morales O, Medina-Urzúa JJ, Cerón-Meza R, Hernández-Vicente IA, Lumbreras-Guzmán M. Increased risk of hospitalization and death in Mexican children and adolescents with COVID-19 and comorbidities. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2023;80(2):105-114. English. doi: 10.24875/BMHIM.22000124. PMID: 37155722.
28. Woodruff RC, Campbell AP, Taylor CA, Chai SJ, Kawasaki B, Meek J, Anderson EJ, Weigel A, Monroe ML, Reeg L, Bye E, Sosin DM, Muse A, Bennett NM, Billing LM, Sutton M, Talbot HK, McCaffrey K, Pham H, Patel K, Whitaker M, L McMorrow M, P Havers F. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children. *Pediatrics*. 2022 Jan 1;149(1):e2021053418. doi: 10.1542/peds.2021-053418. Epub 2021 Dec 22. PMID: 34935038; PMCID: PMC9213563.
29. Akaishi T, Ishii T. Coronavirus disease 2019 transmission and symptoms in young children during the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Delta variant and Omicron variant outbreaks. *J Int Med Res*. 2022 May;50(5):3000605221102079. doi: 10.1177/03000605221102079. PMID: 35619217; PMCID: PMC9150257.
30. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2021;93(7):4358–69.
31. Avcu G, Arslan A, Arslan SY, Sahbudak Bal Z, Turan C, Ersayoglu I, Cebeci K, Kurugol Z, Ozkinay F. Misdiagnosis of multisystem inflammatory syndrome in children: A diagnostic challenge. *J Paediatr Child Health*. 2023 Apr;59(4):667-672. doi: 10.1111/jpc.16371. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36779307.
32. Penner J, Abdel-Mannan O, Grant K, Maillard S, Kucera F, Hassell J, Eyre M, Berger Z, Hachon Y, Moshal K; GOSH PIMS-TS MDT Group. 6-month multidisciplinary follow-up and outcomes of patients with paediatric inflammatory multisystem syndrome (PIMS-TS) at a UK tertiary paediatric hospital: a retrospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Jul;5(7):473-482. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00138-3. Epub 2021 May 25. PMID: 34043958.
33. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, Johnson M, Griffiths B, du Pré P, Mohammad Z, Deep A, Playfor S, Singh D, Inwald D, Jardine M, Ross O, Shetty N, Worrall M, Sinha R, Koul A, Whittaker E, Vyas H, Scholefield BR, Ramnarayan P. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Sep;4(9):669-677. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30215-7. Epub 2020 Jul 9. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Jul 17;: PMID: 32653054; PMCID: PMC7347350.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio retrospectivo que se llevó a cabo durante una pandemia, y la limitación de información que se tiene respecto al tema, existe la posibilidad que no se cuenten con todos los datos completos, así como la pérdida del seguimiento de los pacientes.

Si bien este centro al tratarse de un hospital de referencia nacional para el diagnóstico y tratamiento de COVID-19 y PIMS, al no tratarse de un estudio multicéntrico, es posible que dichos datos no sean representativos de todo el país.

ANEXOS

Tabla 1. Comparación de los factores sociodemográficos y clínicos de PIMS.

	Reino Unido n=46	Inglaterra n=58	EUA n=167262	EUA n=1080	Latino América n=409	Reino Unido n=78	Reino Unido n=268
SEXO							
Mujeres	16 (35%)	20 (34%)	82882 (49.6)	476 (44)	187 (45.7)	26 (33)	90 (33.6)
Hombres	30 (65%)	36 (66%)	83789 (50.1)	602 (56)	222 (54.3)	52 (67)	161 (60)
EDAD	10.2 (8.8-13.3)	9 (5.7-14)	11.9 (6-16.1)	7 (5-12)	5.8 (2-10)	11 (8-14)	8.2 (4-12)
COMORBILIDADES	8 (17%)		69879 (41.8)	286 (26)	83 (61.2)	15 (19)	12 (4.5)
ETNIA							
Blancos	9 (20%)	12 (21%)	92847 (55.5)	133 (14)	-	17 (22)	114 (42)
Asiáticos	11 (24%)	18 (31%)	3608 (2.2)	-	-	22 (28)	63 (22)
Africanos	16 (35%)	22 (38%)	27030 (16.2)	339 (36)	-	37 (47)	60 (22)
Otros	10 (22%)	6 (10%)	39143 (23.4)	88 (9)	-	2 (3)	10 (3.7)
PCR POSITIVA	12/45 (27%)	15 (26%)	-	-	-	17 (22)	6 (8)
ANTIGENOS POSITIVOS	36/42 (86%)	40/46 (83%)	-	-	-	9/10 (90)	8 (10.7)
CLINICA	-		-				
Dolor abdominal		31 (53%)		693 (64)	101 (24)	70 (90)	45 (60)
Diarrea		30 (52%)		573 (53)	-	50 (64)	49 (65)
Rash		30 (52%)		584 (54)	-	35 (45)	49 (65)
Dolor de cabeza		15 (26)		-	48 (11)	-	1 (1.3)
Síntomas respiratorios		12 (21%)		287 (27)	102 (25)	-	11 (14)