



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRIA DR SILVESTRE FRENK FREUND
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

TITULO

“PRINCIPALES DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES EN NIÑOS CON SOSPECHA DE SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNSXXI”

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

CARLOS CALDERÓN CHAGOYA

RESIDENTE DE PEDIATRÍA MÉDICA

MATRICULA 97379751

CORREO ELECTRÓNICO: chagoya_31@hotmail.com

TUTOR:

MARÍA GUADALUPE MIRANDA NOVALES

INFECTOLOGA PEDIATRA E INVESTIGADORA TITULAR A

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN ANÁLISIS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA.

CORREO ELECTRÓNICO: guadalupe.mirandan@imss.gob.mx

CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO 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.

INDICE

Resumen	3
Marco teórico	4
Planteamiento del problema	15
Justificación	15
Pregunta de investigación	16
Objetivos	16
Hipótesis	16
Materiales y métodos	17
Resultados	27
Discusión	34
Conclusiones	38
Anexos	39
Bibliografía	42

RESUMEN

Introducción: Una de las complicaciones secundarias a la infección por SARS-CoV-2 es el síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C), diferenciarlo de otras enfermedades febriles propias de la infancia puede ser un reto diagnóstico. **Objetivo:** Identificar los diagnósticos definitivos, así como la presentación clínica y hallazgos de laboratorio que distinguieron las enfermedades en las que se sospechó MIS-C, así como describir el tratamiento y desenlace de los pacientes con MIS-C. **Metodología:** Diseño: Cohorte retrospectiva de pacientes que ingresaron con diagnóstico de probable MIS-C, en el periodo de abril 2020 a abril 2023. Se utilizaron los criterios de la OMS para definir MIS-C, se compararon las características demográficas, clínicas y hallazgos de laboratorio iniciales de ambos grupos. Se utilizó estadística descriptiva con frecuencias simples y porcentajes; para las comparaciones se utilizó chi-cuadrada para variables cualitativas y la prueba U de Mann Whitney para variables cuantitativas. Se describieron los hallazgos de gabinete, tratamiento y desenlace en ambos grupos. El estudio aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación del Hospital con el número R 2022-3603-045. **Resultados:** Durante el periodo de estudio se incluyeron 63 pacientes, en 66.6% (n=42) se confirmó el diagnóstico de MIS-C y en un 33.3% (n=21) se encontró un diagnóstico diferente. Las características clínicas que tuvieron diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$) en los pacientes con MIS-C en comparación con otros diagnósticos fueron: síntomas respiratorios, alteraciones neurológicas y la presencia de hipotensión al ingreso. En los estudios de laboratorio, los pacientes con diagnóstico de MIS-C tuvieron valores de proteína C-reactiva, ferritina, neutrófilos absolutos y dímero-D más elevados, mientras que los valores de linfocitos, plaquetas y albúmina fueron más bajos ($p<0.05$). La enfermedad de Kawasaki fue el principal diagnóstico diferencial (n=7), seguido de infecciones virales/bacterianas y enfermedades reumatológicas. El 80.4% de los pacientes con MIS-C recibió 1 dosis de IGIV, 9.5% recibieron 2 dosis de IGIV; el 42.8% amerito oxígeno suplementario y el 11.9% ventilación mecánica invasiva; el 28.5% tuvo apoyo aminérgico, y en 11.9% (n=4) se realizó apendicectomía, y en uno drenaje pericárdico. Ningún paciente con diagnóstico de MIS-C falleció. **Discusión y conclusiones:** Los criterios establecidos por la OMS para el diagnóstico de MIS-C identifican a la mayoría de los pacientes. El principal diagnóstico diferencial de MIS-C fue la enfermedad de Kawasaki. Las características que discriminan y fueron estadísticamente significativas en pacientes con MIS-C en comparación con otros diagnósticos fueron: presencia de síntomas respiratorios y e hipotensión al ingreso; en cuanto a laboratorios se identificaron valores de PCR, ferritina, neutrófilos absolutos y dímero D más elevados, así como niveles séricos de linfocitos, plaquetas y albúmina más bajos.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, síndrome inflamatorio multisistémico, enfermedad de Kawasaki.

MARCO TEÓRICO

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por SARS-CoV-2, se describió en diciembre de 2019 al reportarse casos de neumonía grave en Wuhan, China. Evolucionó rápidamente hasta convertirse en una pandemia mundial (declarada por la OMS el 11 de marzo del 2020), afectando a millones de personas. A diferencia de la historia natural de la enfermedad en adultos, la mayoría de los pacientes pediátricos afectados con COVID-19 tienen síntomas leves, sin embargo, algunos niños presentan enfermedad grave, y otros pueden desarrollar una respuesta hiper-inflamatoria. A finales de abril de 2020, se reportaron los primeros casos de niños con un síndrome clínico que se asemeja a la enfermedad de Kawasaki y al síndrome de choque tóxico, estos pacientes tenían evidencia de exposición previa a SARS-CoV-2¹; desde entonces han surgido múltiples reportes de casos a nivel mundial que han descrito un fenómeno similar. Si bien este síndrome ha recibido muchos nombres desde su descubrimiento, actualmente el término aceptado es el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a coronavirus, por sus siglas en inglés Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) associated with COVID-19².

Es necesario que los profesionales de la salud, que brindan atención a pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 tengan presentes las características clínicas de MIS-C. Sin embargo, estas características también se encuentran en otras patologías propias de la infancia, principalmente infecciosas, reumáticas, y neoplásicas. Por otra parte, hay que considerar que el tratamiento recomendado en caso de MIS-C es inmunoglobulina intravenosa humana más corticoesteroides, éstos, como cualquier otro fármaco no están libres de efectos adversos y en particular, el uso de corticoesteroides en el caso de neoplasias, modificarán su curso y retrasarán el tratamiento adecuado de esos pacientes.

Si bien no queda duda que la COVID-19 es una enfermedad emergente que ha causado problemas de salud, económicos y políticos a nivel mundial, y que aún queda mucho por aprender de ésta, así como de sus complicaciones agudas, subagudas y crónicas, entre estas el MIS-C; no debemos olvidar todas las posibilidades diagnósticas, y que cada paciente debe ser individualizado de acuerdo con sus características como la edad, sexo, raza, antecedentes demográficos, y comorbilidades entre otras.

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de MIS-C es incierta, de acuerdo con varios estudios esta ocurre en <1 por ciento de los niños con infección confirmada por SARS-CoV-2. En un informe del estado de Nueva York, la incidencia de MIS-C fue de 2 por 100 000 habitantes menores de 21 años. ³

La epidemiología difiere de la de la enfermedad de Kawasaki. La mayoría de los casos de MIS-C han ocurrido en escolares y adolescentes (mediana de 8-11 años). Los niños afroamericanos e hispanos parecen verse afectados con mayor frecuencia, el 25 al 45 % de los casos ocurrieron en los primeros y del 30 al 40 % en los segundos. Por el contrario, la enfermedad de Kawasaki clásica generalmente afecta a lactantes y tiene una mayor

incidencia en el este de Asia y en niños de ascendencia asiática.⁴ Li Jian et al. (2022) en una revisión sistemática y meta análisis comentan que los afroamericanos y blancos no hispanos son los dos grupos étnicos más comunes y constituyen el 24,89 % y el 25,18 % de la población con MIS-C estudiada, de acuerdo a su estudio la mayoría de los casos de MIS-C (95,21%) se recuperaron por completo, mientras que solo el 2,41% murió a causa de este síndrome⁵.

En el estudio multicéntrico sobre MIS-C en niños y adolescentes mexicanos, realizado por Garrido-García y colaboradores (2021), se analizaron los pacientes con MIS-C hospitalizados en 15 centros de México. El período de estudio fue del 1 de enero de 2020 al 31 de marzo de 2021, se incluyeron a 167 pacientes. La edad al diagnóstico fue de 59,92 a 88,87 meses. Un contacto cercano con casos confirmados de COVID-19 se informó solo en el 37,1%. La duración de la fiebre fue de 5 días. El choque al diagnóstico estuvo presente en el 46,1% de los casos, el 55,1% tenía disfunción ventricular y se encontraron manifestaciones abdominales en el 68,3% de los casos. El ecocardiograma mostró alteraciones de las arterias coronarias en el 15,6% de los casos. El tratamiento incluyó IGIV en el 80,8%, ácido acetilsalicílico en 43,7%, esteroides en 78,4% y anticoagulación en 51,5%. 82 pacientes (49,1%) requirieron ingreso en UCIP. Se utilizó soporte respiratorio en el 63,5%, con ventilación mecánica en el 26,9% de los pacientes. Se utilizó soporte inotrópico en el 44,9% de los casos. Fallecieron 14 pacientes (8,4%), se concluyó que hubo una alta tasa de mortalidad, y se invitó a crear conciencia para diagnosticar de manera temprana a los pacientes con MIS-C a fin de reducir la morbimortalidad asociada.⁶

MANIFESTACIONES CLINICAS

En niños que tienen antecedente de infección por SARS-CoV-2 confirmado o de sospecha, el tiempo transcurrido entre la infección aguda y el inicio de los síntomas de MIS-C es habitualmente de dos a seis semanas. Sin embargo, se han informado casos de MIS-C que ocurren > 6 semanas después de la infección aguda por SARS-CoV-2. En muchos casos, se desconoce la duración del tiempo entre la infección aguda y el inicio de los síntomas de MIS-C porque el niño cursó con una infección asintomática.⁷

Las características clínicas y paraclínicas observadas con mayor frecuencia de acuerdo con Whittaker et al (2020) fueron:⁸

- Fiebre casi 100% de los casos: fiebre > 3 días.
- Síntomas digestivos (> 50%): dolor abdominal, vómitos, diarrea
- Síntomas mucocutáneos: exantema (eritrodermia escarlatiniforme, eritema multiforme, livedo reticularis), conjuntivitis no exudativa, alteraciones mucosas, edema periférico (>66%)
- Disfunción cardiovascular: choque, taquicardia, hipotensión, hipoperfusión (aproximadamente 50%)
- Síntomas neurológicos: cefalea, meningismo, confusión (10-20%)
- Síntomas respiratorios: tos, disnea (30-60%)
- Laboratorio: leucocitosis con linfopenia, neutrofilia y trombocitopenia

- Marcadores de inflamación: elevación de proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), ferritina, fibrinógeno, deshidrogenasa láctica (DHL), interleucina-6 (IL-6), procalcitonina (PCT) normal o elevada (en ausencia de infección bacteriana)
- Coagulación: fibrinógeno y dímero D (DD) elevados
- Bioquímica: hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de transaminasas (ALT, AST), hipertrigliceridemia.
- Marcadores cardiacos: NT-pro-BNP muy elevado (> 200 ng/l), elevación de enzimas miocárdicas (troponina-I, CPK-MB)

En cuanto a los hallazgos encontrados por estudios de imagen ⁸⁻¹⁰

- Ecocardiograma (Función del VI deprimida: 31 a 58%, Dilatación de la arteria coronaria/aneurisma: 8 a 38%. Otros hallazgos pueden incluir insuficiencia mitral y derrame pericárdico, los pacientes graves suelen tener alteraciones ecocardiográficas).
- Radiografía de tórax (normal en muchos pacientes, los hallazgos anormales incluyeron pequeños derrames pleurales, consolidaciones en parches, consolidaciones focales y atelectasias).
- TAC de tórax (hallazgos generalmente similares a los de la radiografía de tórax, opacificación nodular en vidrio esmerilado)
- USG o TAC de abdomen (hallazgos inespecíficos e incluyen líquido libre, ascitis, inflamación intestinal y mesentérica, y edema pericolequístico)

Jiang, L et al (2022)⁵ En la revisión sistemática y metaanálisis de Jiang, L et al,⁵ detectaron que los síntomas típicos de MIS-C incluyen fiebre, síntomas gastrointestinales no específicos, erupción cutánea, dolor abdominal, conjuntivitis, y síntomas respiratorios, esta revisión reveló que la mayoría de los casos de MIS-C (95,21%) se recuperaron por completo, mientras que solo el 2,41% murió a causa de este síndrome.

DEFINICION DE CASO MIS-C

Criterios de acuerdo con los centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC): ⁹

- I. Individuos menores a 21 años que presentan fiebre, elevación de inflamación por laboratorio y evidencia de afectación clínica grave que requiere hospitalización, con involucro multisistémico (por lo menos 2 órganos afectados: cardiaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico).
- II. Sin evidencia de otro diagnostico alternativo.
- III. Infección positiva actual o reciente por SARS-CoV- 2, por rRT-PCT, serología o prueba de antígenos. O exposición a COVID-19 dentro de las 4 semanas previas al inicio de los síntomas.

Criterios de acuerdo con el Royal College of Pediatrics and Child Health (RCPCH)¹⁰

- I. Un niño que presenta fiebre persistente, inflamación y evidencia de disfunción de uno o varios órganos (choque, trastorno cardíaco, respiratorio, renal, gastrointestinal o neurológico) con características adicionales (fiebre persistente mayor a 38.5°C, fibrinógeno anormal, ausencia de microorganismos potencialmente causantes,

PCR elevada, dímero D elevado, ferritina elevada, hipoalbuminemia, linfopenia, neutrofilia o neutrófilos en rangos normales).

II. Exclusión de cualquier otra causa microbiana, incluyendo sepsis bacteriana, síndromes de choque estafilocócico o estreptocócico, infecciones asociadas con miocarditis como enterovirus.

III. La prueba rRT-PCR para SARS-CoV-2 puede ser positiva o negativa.

Criterios de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS):¹¹

I. 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 DD); e) problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).

II. Valores elevados de marcadores de inflamación (VSG, proteína C reactiva o procalcitonina).

III. Ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación, incluida la septicemia bacteriana y los síndromes de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.

IV. Pruebas de COVID-19 (rRT-PCR, pruebas de antígenos o serología positivas) o posible contacto con un enfermo de COVID-19.

TRATAMIENTO ¹²⁻¹⁶

El manejo de MIS-C ha ido evolucionando a lo largo de la pandemia. Actualmente la piedra angular del tratamiento es la inmunoglobulina intravenosa (IGIV). El manejo depende de la gravedad de presentación de la enfermedad y la respuesta a la terapia inicial.

Tratamiento inmunomodulador

- Inmunoglobulina intravenosa: Todas las guías sugieren el uso de inmunoglobulina intravenosa en pacientes que cumplan criterios para MIS-C. La dosis de IGIV es de 2 g/kg administrado en una sola infusión durante 8 a 12 horas. En pacientes obesos, la dosis debe basarse en el peso corporal ideal. Para pacientes con inestabilidad hemodinámica o con disfunción significativa del ventrículo izquierdo, si existe el riesgo de sobrecarga hídrica, se puede administrar en dosis divididas durante dos días. Se debe considerar la administración de una segunda dosis a las 36h de la primera si hay persistencia de fiebre. Se deben extraer sangre de los pacientes para realizar pruebas serológicas de SARS-CoV-2 y otros patógenos antes de la administración de IVIG.

Las reacciones adversas más frecuentes¹³ (>10%) son: cardiovasculares (dolor torácico, hipertensión o hipotensión, taquicardia), dermatológicas: (dermatitis, hematomas), gastrointestinales: (dolor abdominal, diarrea, náuseas), hematológicas (anemia, hemólisis, prueba de Coombs directa positiva), hepáticas: (aumento en los valores de las pruebas de función hepática), inmunológicas: (desarrollo de anticuerpos), locales: (dolor o hematomas y dolor en el lugar de la inyección), neurológicas:(fatiga, dolor de cabeza) neuromuscular y

esquelético: (astenia, mialgia), respiratorias: (asma, bronquitis, tos, epistaxis, infección del tracto respiratorio superior) y otras como fiebre. Entre las menos frecuentes (<10%) caben destacar el edema pulmonar, trombosis, la erupción cutánea, urticaria, citopenias, reacción de hipersensibilidad y la meningitis aséptica. El uso de IGIV puede disminuir el efecto terapéutico de las vacunas, La vacunación con organismos vivos debe suspenderse hasta 6 a 11 meses después de la administración de inmunoglobulina.

-Glucocorticoides: La administración de corticoides por vía intravenosa estaría indicada desde el inicio o bien como alternativa para pacientes que no respondan a una primera dosis de IGIV. Se sugiere en pacientes con manifestaciones moderadas o graves (choque que requiere uso de vasopresores, disfunción sistólica del VI, troponina elevada, arritmia, aneurisma coronario) en pacientes con fiebre persistente y aumento de los marcadores inflamatorios o evidencia de coagulopatía intravascular a pesar del tratamiento con IVIG, estos hallazgos pueden sugerir el síndrome de activación de macrófagos (SAM) o el síndrome de liberación de citoquinas, que pueden no responder a la terapia con IGIV. Si no se dispone de IGIV, el tratamiento de estos pacientes con glucocorticoides sistémicos solos es una opción razonable. En general se administra de manera concomitante con IVIG. En pacientes que inicialmente tienen manifestaciones menos graves, se pueden administrar glucocorticoides como tratamiento de segunda línea si hay una respuesta inadecuada a la IGIV. En cuanto a la dosificación y vía de administración inicialmente es por vía intravenosa con metilprednisolona a una dosis de 2 mg/kg/día en dos dosis divididas, una vez que ha disminuido la fiebre y hay mejoría clínica, se puede pasar a una dosis oral equivalente de prednisolona o prednisona en el momento del alta y luego disminuir gradualmente durante dos a cuatro semanas. En circunstancias que amenazan la vida o casos refractarios, se han utilizado dosis de pulso de glucocorticoides (metilprednisolona intravenosa 30 mg/kg/dosis, con un máximo de 1 g). De acuerdo a Son MBF et al (2021)¹⁴ la terapia combinada, en comparación con la IVIG sola, se asoció con una menor necesidad de soporte hemodinámico uno o dos días después del tratamiento inicial.

Otros inmunomoduladores:

-Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa: el infliximab se ha utilizado como terapia de segunda línea en pacientes con MIS-C que tienen inflamación persistente o disfunción miocárdica, también se ha utilizado junto con inmunoglobulina intravenosa para la terapia inicial. Sin embargo, aún se necesitan más resultados de ensayos clínicos que respalden la eficacia antes de que se use de forma rutinaria como terapia inicial.

-Inhibidores de IL1 e IL6: El inhibidor de IL-1 (anakinra) se ha utilizado con éxito en la neumonía grave con hiper-inflamación por SARS-CoV-2, SAM, y en enfermedad de Kawasaki refractaria a IGIV/corticoides; el inhibidor de IL-6 (Tocilizumab) está aprobado para el tratamiento del síndrome liberador de citocinas y en neumonía por SARS-CoV-2, sin embargo, en pacientes con enfermedad de Kawasaki podría acelerar la formación de aneurismas coronarios. Por lo que la recomendación es que el uso de estos agentes debe guiarse por un subespecialista (reumatólogo pediatra) y debe realizarse en el contexto de un ensayo clínico siempre que sea posible.

-Tratamiento antitrombótico:¹⁵¹⁶ El uso de ácido acetilsalicílico no está bien definido, algunas guías sugieren su uso similar a la enfermedad de Kawasaki, inicialmente con dosis antiinflamatorias (80-100 mg/kg/día), una vez

que el paciente haya permanecido afebril por al menos 48-72 horas se sugiere reducir a dosis antiagregante (3-5 mg/kg/día), manteniendo esta dosis de 6 a 8 semanas del inicio de la enfermedad y tras comprobar la ausencia de trombocitosis, disminución de reactantes de fase aguda y ecocardiograma sin alteraciones. Los pacientes con tromboembolismo venoso actual o anterior, disfunción del ventrículo izquierdo, o DD mayor a 10 veces de su valor normal, deben recibir anticoagulación terapéutica (normalmente con heparina de bajo peso molecular como enoxaparina), siempre que el niño no tenga un mayor riesgo de hemorragia (trombocitopenia, hemorragia activa). Los pacientes con aneurismas coronarios grandes o gigantes deben recibir anticoagulación terapéutica además de aspirina. En pacientes que no tienen indicación de anticoagulación terapéutica pero que tienen manifestaciones graves de MIS-C que requieren atención en la UCIP, se sugiere administrar una terapia anticoagulante en dosis profiláctica, siempre que el riesgo de sangrado no sea elevado.

-Antivirales: No se ha demostrado la eficacia de algún antiviral, por lo que no están recomendados.

-Choque: los niños que presentan datos de choque deben ser reanimados de acuerdo con los protocolos estándar. La epinefrina o la norepinefrina son los agentes vasoactivos preferidos para el tratamiento del choque refractario a líquidos en niños, prefiriendo la epinefrina cuando hay evidencia de disfunción del ventrículo izquierdo. En los niños que presentan disfunción grave del ventrículo izquierdo, la milrinona es una buena opción terapéutica. En casos de enfermedad fulminante, puede ser necesario el apoyo hemodinámico mecánico en forma de oxigenación por membrana extracorpórea.

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Enfermedad de Kawasaki (KD) ^{17 18 19}:

Aproximadamente el 50 por ciento de los niños con MIS-C cumplen con los criterios para KD completa o incompleta, en particular, existen similitudes entre MIS-C y el síndrome de choque en KD, que ocurre en aproximadamente el 5 por ciento de los casos de KD y se caracteriza por un compromiso cardiovascular prominente.

Criterios para KD completa, fiebre de al menos 5 días de duración y la presencia de al menos 4 de los siguientes 5 criterios: 1) inyección conjuntival bulbar bilateral, 2) cambios en la membrana mucosa oral, incluidos labios inyectados o fisurados, faringe inyectado o lengua de fresa, 3) cambios en las extremidades periféricas, incluido el eritema de las palmas de las manos o las plantas de los pies, edema de las manos o los pies (fase aguda) y descamación periungueal (fase de convalecencia), 4) Erupción polimorfa y 5) linfadenopatía cervical de al menos 1 ganglio linfático >1,5 cm de diámetro)

Criterios para KD incompleta: 1) fiebre mayor a 5 días y 2-3 criterios clínicos o fiebre mayor a 7 días sin alguna otra explicación 2) PCR mayor a 3 mg/dL y/o VSG > 40 mm/h, 3) ecocardiograma anormal o por lo menos 3 hallazgos de laboratorio: anemia para la edad, trombocitosis mayor a 450 000 después del séptimo día de fiebre, hipoalbuminemia < 3 g/dL, ALT elevada, Leucocitosis mayor a 15,000 mm³, Leucocituria > 10 leu x campo.

Las diferencias clave que se han reportado en las publicaciones para distinguir entre MIS-C y KD han sido las siguientes:

- La edad de presentación; MIS-C comúnmente afecta a niños mayores y adolescentes (6-11 años), mientras que la KD clásica generalmente afecta a bebés y niños pequeños (6 meses a 5 años).
- KD tiene predominio en masculinos (1.5:1), MIS-C no ha demostrado un predominio aparente.
- Origen étnico, en MIS-C, los niños de raza negra e hispanos se ven más frecuentemente afectados, en cambio los niños asiáticos representan solo una pequeña cantidad de casos. En KD existe una mayor incidencia en niños asiáticos.
- El desencadenante o trigger en KD es desconocido, pero se ha sugerido una posible infección viral o bacteriana, MIS-C se establece 3-6 semanas después de la exposición a SARS-CoV-2.
- Los síntomas gastrointestinales, particularmente el dolor abdominal son muy comunes en MIS-C, mientras que estos síntomas son menores en KD clásico.
- La disfunción miocárdica y el estado de choque ocurren con mayor frecuencia en MIS-C en comparación con la KD clásica.
- Los pacientes con MIS-C tienen menos probabilidades de desarrollar conjuntivitis, adenopatía cervical y erupción cutánea en comparación con los pacientes con KD.
- En cuanto a los hallazgos laboratoriales, los marcadores inflamatorios, PCR, ferritina y dímero D, se suelen encontrar más elevados en MIS-C en comparación con KD; los recuentos absolutos de linfocitos y plaquetas tienden a ser más bajos en MIS-C en comparación con KD.
- En general, para establecer el diagnóstico de MIS-C versus KD se basa en las pruebas de SARS-CoV-2 y el historial de exposición.

A través del tiempo, se espera una exposición global al virus SARS-CoV2, con lo cual existirá seroconversión, y será un verdadero reto diagnóstico distinguir a los pacientes con MIS-C de aquellos con KD.

COVID-19 agudo grave ^{20 21}

En general la presentación clínica y el compromiso de los sistemas de órganos pueden ayudar a diferenciar el MIS-C del COVID-19 agudo grave, algunas diferencias clave son las siguientes:

- MIS-C se presenta más frecuentemente en niños previamente sanos, mientras que la mayoría de los casos de COVID-19 agudo grave ocurren en niños con problemas de salud subyacentes (cáncer, asma y obesidad).
- MIS-C se presenta más frecuentemente en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 conocida (comprobada por rRT-PCR o prueba rápida de antígenos) o sospechada en las semanas (en general de 2-6 semanas) previas al inicio de los síntomas inflamatorios.
- La afectación pulmonar grave es una característica propia de COVID-19 agudo grave, en cambio los síntomas respiratorios en pacientes con MIS-C, suelen ser secundarios a un estado de choque o a una disfunción cardíaca
- El estado de choque y la disfunción miocárdica se encuentran más frecuentemente en MIS-C.

- Los síntomas gastrointestinales, así como la afectación multiorgánica son más comunes en MIS-C.
- En COVID-19 agudo grave es raro encontrar manifestaciones mucocutáneas, en cambio en MIS-C son comunes.
- En los exámenes de laboratorio, los marcadores inflamatorios se encuentran más elevados en MIS-C en comparación con COVID-19 agudo grave. La linfopenia y la trombocitopenia también son más comunes en MIS-C.
- La rRT-PCR y la prueba de antígenos contra SARS-CoV2 se encuentran positivas en mayor frecuencia en pacientes con COVID-19 agudo grave, en cambio los títulos de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 son más altos en pacientes con MIS-C.

Síndrome de choque tóxico²²

El síndrome de shock tóxico es una enfermedad aguda y grave, producida por exotoxinas que actúan como superantígenos, poniendo en marcha una respuesta inflamatoria sistémica. Es secundario a la infección principalmente por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*. De acuerdo con los CDC, los criterios clínicos para el síndrome de choque tóxico estafilocócico son:

-Temperatura $\geq 38,9^{\circ}\text{C}$

-Erupción cutánea (eritrodermia macular difusa)

-Descamación (1 a 2 semanas después del inicio de la erupción)

-Hipotensión

-Compromiso multisistémico (3 o más):

*Gastrointestinales: vómitos o diarrea al inicio de la enfermedad

*Muscular: mialgia grave o elevación de la creatina fosfoquinasa > 2 veces el límite superior de lo normal

*Mucocutáneo: hiperemia vaginal, orofaríngea o conjuntival

*Renal: nitrógeno ureico en sangre o creatinina sérica > 2 veces el límite superior de lo normal o piuria (> 5 leucocitos/campo de gran aumento) en ausencia de infección del tracto urinario

*Hepático: bilirrubina o transaminasas > 2 veces el límite superior de lo normal

*Hematológico: Plaquetas <100.000/microL

*Sistema nervioso central: desorientación o alteraciones de la conciencia sin signos neurológicos focales cuando no hay fiebre ni hipotensión

-Criterios de laboratorio: Cultivos (sangre o líquido cefalorraquídeo) negativos para patógenos alternativos, pruebas serológicas negativas (si se obtienen) para fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, leptospirosis o sarampión.

Los casos se pueden clasificar en: Caso probable: Un caso que cumple con los criterios de laboratorio y cuatro de los cinco criterios clínico; o Caso confirmado: un caso que cumple con los criterios de laboratorio y los cinco criterios clínicos, incluida la descamación.

Como podemos ver el síndrome de choque tóxico comparte muchas similitudes clínicas con el MIS-C, para hacer el diferencial con esta entidad, son necesarias las pruebas microbiológicas, es decir, pruebas para detección de infección por SARS-CoV-2 y cultivos bacterianos.

Sepsis bacteriana

La sepsis es un síndrome clínico que complica una infección grave y se caracteriza por el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), desregulación inmunitaria, alteraciones de la microcirculación y disfunción de órganos diana. En niños con fiebre, choque y marcadores inflamatorios elevados, es una consideración diagnóstica importante, es apropiado obtener hemocultivos e iniciar antibióticos empíricos en espera de los resultados del cultivo. Ciertas características clínicas como el compromiso cardíaco pueden sugerir el diagnóstico de MIS-C en lugar de sepsis bacteriana, pero, en última instancia, al igual que en síndrome de choque tóxico se necesitan pruebas microbiológicas para hacer la distinción, cultivos positivos en el caso de sepsis y pruebas diagnósticas principalmente serológicas contra SARS-COV- 2 en MIS-C.

Apendicitis/ Abdomen agudo ^{23 24}

MIS-C suele presentarse con fiebre asociada con dolor abdominal y otros síntomas gastrointestinales, lo cual puede hacer sospechar de abdomen quirúrgico, por lo que los estudios imagen pueden llegar a ser necesarios para hacer la distinción.

Nora Manz et al (2021), después de analizar los datos clínicos de tres pacientes con un cuadro clínico característico de apendicitis (fiebre, dolor abdominal, vómitos de varios días de evolución), con los hallazgos intraoperatorios y falta de mejoría postoperatoria, que al ser reevaluados se diagnosticaron como MIS-C y recibieron tratamiento dirigido, propusieron un algoritmo dirigido a los cirujanos pediátricos para que consideren MIS-C como un diagnóstico diferencial para el abdomen agudo.

Yock Corrales et al (2021) realizaron un estudio en el cual incluyeron niños de 17 años o menos evaluados en 5 países de América Latina con un diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 y niños que cumplían con la definición de MIS-C. De 1010 niños, Cuarenta y dos niños (4,2%) tenían diagnóstico clínico de abdomen agudo, Cuatro (9,5%) fueron diagnosticados de MIS-C y no fueron intervenidos quirúrgicamente. Los 38 niños restantes (3,8%) fueron intervenidos de cirugía abdominal por sospecha de apendicitis, 34 de ellos (89,7%) tuvieron diagnóstico intraoperatorio de apendicitis aguda (AA), mientras que 4 de ellos tuvieron hallazgos no quirúrgicos. Los niños con AA eran significativamente mayores que los que no la tenían ($P < 0,0001$). Los niños con apendicitis complicada presentaron con mayor frecuencia fiebre (85,7% vs 60%), distensión intestinal en la radiografía de abdomen (7,1% vs ninguna), leucocitosis (85,7% vs 40%) y niveles elevados de proteína C reactiva (35,7% vs. 5%), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. El estudio mostró que los niños pueden presentar abdomen agudo durante MIS-C, lo que no siempre se asocia con hallazgos intraoperatorios de apendicitis. Se necesitan más estudios para caracterizar mejor a los niños con abdomen agudo durante COVID-19 o MIS-C, para evitar retrasos en el diagnóstico de condiciones quirúrgicas y, al mismo tiempo, minimizar abordajes quirúrgicos innecesarios.

Enfermedades reumáticas ²⁵

Sener S, Basaran O, et al (2021) evaluaron retrospectivamente las características demográficas y clínicas, hallazgos de laboratorio y de imagen, y los tratamientos de seis pacientes con MIS-C con enfermedad reumática previa. Tres de los pacientes tenían fiebre mediterránea familiar (FMF), uno tenía dermatomiositis juvenil, uno tenía artritis idiopática juvenil (AIJ) sistémica y otro paciente tenía AIJ oligoarticular. Todos los pacientes tenían marcadores inflamatorios elevados y niveles elevados de dímero D y a todos los pacientes se les administró inmunoglobulina intravenosa y metilprednisolona. Se administró Anakinra a cuatro pacientes, concluyendo que los signos clínicos y de laboratorio de MIS-C pueden superponerse con los hallazgos de diversas enfermedades reumáticas, y esto puede ocasionar un retraso en el diagnóstico.

Los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) generalmente tienen una afectación considerable principalmente a nivel renal y de sistema nervioso central, que no son características comunes de MIS-C, y a diferencia del MIS-C en el que la mayoría de los niños se encuentran en buenas condiciones antes del inicio agudo de la enfermedad febril, los niños con LES generalmente manifiestan síntomas iniciales como fatiga o malestar general durante un periodo de tiempo antes de los síntomas graves.

Otras infecciones virales

Varios patógenos virales pueden manifestarse con afectación multisistémica y/o miocarditis; entre estos se incluyen el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el adenovirus y los enterovirus. Estos virus rara vez causan una enfermedad multisistémica grave en niños inmunocompetentes. Las pruebas de serología y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) hacen el diagnóstico diferencial con MIS-C.

El dengue es una enfermedad febril causada por la infección con uno de los cuatro virus del dengue transmitido por los mosquitos *Aedes aegypti* o *Aedes albopictus*. La OMS clasifica a la enfermedad en dengue sin o con signos de alarma y dengue grave (compromiso orgánico severo). G. Dhooria et al (2021) ²⁶ realizaron un estudio transversal comparativo realizado en un hospital de tercer nivel de atención. Incluyendo los niños hospitalizados de 1 mes a 18 años y diagnosticados con MIS-C (n=34) y/o dengue (n=84) según los criterios de la OMS, obteniendo como resultados: los pacientes de MIS-C eran más jóvenes en comparación con los de dengue (P = 0,002). El dolor abdominal y la erupción eritematosa fueron más frecuentes en el dengue. De los marcadores inflamatorios, la proteína C reactiva media fue mayor en los pacientes con MIS-C [100,2 (85,1) frente a 16,9 (29,3) mg/dL] (P<0,001). Por el contrario, los niveles de ferritina sérica fueron más altos en los pacientes con dengue (P = 0,03). La estancia hospitalaria media (días-paciente) fue mayor en MIS-C en comparación con el dengue (8,6 frente a 6,5 días; P = 0,014). En lugares endémicos es un diagnóstico diferencial para considerar.

Otras enfermedades menos frecuentes ^{27 28 29 30}

Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) / síndrome de activación de macrófagos (MAS): son afecciones agresivas y potencialmente mortales que tienen algunas características en común con MIS-C. Estos síndromes de activación inmunitaria excesiva pueden ocurrir en niños previamente sanos (a menudo provocados por una

infección) y en niños con afecciones reumatológicas subyacentes. La mayoría de los niños con HLH/MAS están gravemente enfermos con afectación multiorgánica, citopenias, anomalías de la función hepática y síntomas neurológicos. La afectación cardíaca y gastrointestinal es menos común y los síntomas neurológicos son más prominentes. El diagnóstico de HLH/MAS requiere cumplir ciertos criterios (≥ 5), entre estos: fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, esplenomegalia, citopenias en ≥ 2 linajes sanguíneos, hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia, hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos o el hígado, ferritina >500 ng/mL, actividad de células NK baja o ausente, sCD25 elevado, y CXCL9 elevado (pruebas inmunológicas especializadas).

Anaplasmosis: Enfermedad febril aguda, transmitida por garrapatas, se debe sospechar en pacientes con picaduras de garrapatas o que están en su ambiente epidemiológico y que presenten fiebre (seudogripal), leucopenia y trombocitopenia. Se confirma con prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), un frotis de sangre y serología para la especie sospechosa.

Enfermedad de Kikuchi: La linfadenitis necrotizante histiocítica o enfermedad de Kikuchi es una enfermedad poco frecuente, de causa desconocida y de alivio espontáneo, cuyas principales características son linfadenitis dolorosa localizada (casi siempre cervical), fiebre y síntomas inespecíficos, por lo que puede confundirse fácilmente con otros padecimientos, retrasando el diagnóstico de enfermedades malignas y conducir a tratamientos inadecuados. El diagnóstico definitivo se hace al encontrar los cambios histopatológicos específicos en la biopsia de ganglio.

Síndrome de Marshall o síndrome PFAPA: Los criterios diagnósticos son: 1. Episodios de fiebre periódica durante al menos 6 meses: fiebre diaria de al menos $38,5^{\circ}\text{C}$ de 2-7 días de duración / al menos 5 episodios, de manera regular, con intervalo máximo de 2 meses entre episodios, 2. Faringoamigdalitis, adenopatías cervicales, aftas orales. Al menos 1 en cada episodio, y 2 en la mayoría de los episodios, 3. Exclusión de otras causas de fiebre recurrente 4. Exclusión de infecciones, inmunodeficiencias y neutropenia cíclica. 5. Inicio de la enfermedad antes de los 6 años. 6. Normalización clínica y analítica entre episodios. 7. Crecimiento y desarrollo normal.

En la cohorte retrospectiva reportada por Roberts, Campbell et al. (2021)³¹, se identificaron a todos los niños hospitalizados en un hospital pediátrico en Boston, Massachusetts, admitidos entre abril de 2020 y enero de 2021, en quienes se consideró el diagnóstico de MIS-C. Se confirmaron 50 casos de MIS-C, 68 niños más fueron evaluados, pero finalmente no fueron diagnosticados con MIS-C, de estos 23 niños fueron diagnosticados con infecciones bacterianas, 10 con infecciones virales agudas, 12 con enfermedad autoinmune/ autoinflamatorias, 2 con lesión pulmonar asociada al uso de cigarrillos electrónicos o productos de vapeo y 1 con histiocitosis de células de Langerhans, en 20 pacientes no se integró diagnóstico específico. Los diagnósticos alternativos más frecuentes fueron linfadenitis bacteriana ($n=7$), infección del tracto urinario ($n=4$), Enfermedad de Kawasaki ($n=4$) e infección aguda por virus de Epstein-Barr ($n=3$). Las características más discriminatorias de MIS-C encontradas en este estudio fueron edad mayor, conjuntivitis, cambios en la mucosa oral, dolor abdominal, hipotensión, proporciones más altas de neutrófilos/linfocitos y recuentos más bajos de plaquetas. La PCR no diferenció entre MIS-C y otros diagnósticos alternativos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de MIS-C es incierta, su principal diagnóstico diferencial es la enfermedad de Kawasaki, si bien algunos niños con MIS-C cumplen criterios para la enfermedad de Kawasaki completa o incompleta, hay características que las diferencian, como la edad de presentación, que suele ser <5 años en Kawasaki, en cambio en MIS-C se han visto más afectados niños mayores y adolescentes. Desde que se empezó a conocer el síndrome inflamatorio multisistémico, se han referido muchos pacientes al Hospital de Pediatría del C.M.N. Siglo XXI ante la sospecha de esta entidad. Es muy importante descartar otros diagnósticos diferenciales, principalmente para dirigir el tratamiento, en el caso de MIS-C el tratamiento de primera línea es la inmunoglobulina humana intravenosa, la cual puede tener múltiples efectos adversos y otro aspecto importante es su costo elevado. Durante la búsqueda bibliográfica para realizar este protocolo no se encontró información en cuanto a los principales diagnósticos diferenciales en población mexicana.

JUSTIFICACIÓN

Desde abril de 2020, en todo el mundo se empezó a documentar una presentación clínica en niños similar a la enfermedad de Kawasaki incompleta o al síndrome de choque tóxico, la cual se asoció a la infección por SARS-CoV-2. A través del tiempo se ha denominado de diferentes maneras, actualmente se conoce como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C). Uno de los criterios señala que se deben descartar diagnósticos alternativos, principalmente infecciosos, que expliquen la sintomatología que presenta el paciente. Vivimos en una época donde la infección por SARS-CoV-2 ha tomado un papel muy importante en la epidemiología mundial, convirtiéndose en uno de los principales diagnósticos a descartar en cualquier paciente, aun más en niños donde su presentación puede ser atípica. Las características de MIS-C son parecidas o se pueden superponer con otras enfermedades febriles, por lo tanto, hay que descartarlas antes de hacer un diagnóstico y establecer un tratamiento dirigido. Durante la pandemia, fue común que en hospitales de segundo nivel de atención, en los pacientes que se hospitalizaban por una enfermedad aguda febril, la principal sospecha diagnóstica era infecciosa (viral o bacteriana), en la mayoría se encontró un foco infeccioso y respondieron a manejo con antibióticos en el caso de infecciones bacterianas, sin embargo en la minoría de los casos, los pacientes no mejoraron y ante la persistencia de marcadores inflamatorios elevados se sospechó de MIS-C, en muchos casos sin completar un abordaje sistematizado e individualizado, iniciándose manejo con inmunoglobulina intravenosa o refiriéndose en todo caso a un tercer nivel ante duda diagnóstica o falta de respuesta al manejo con inmunoglobulina. La comprensión de COVID-19 y de MIS-C está en constante evolución, y esta investigación tiene el fin de conocer los diagnósticos diferenciales de los pacientes que se presentan como probable MIS-C, con el fin de hacer una evaluación más eficiente, iniciar el tratamiento adecuado, y con esto mejorar el pronóstico de los pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles fueron los diagnósticos definitivos en los pacientes con sospecha de MIS-C en el Hospital de Pediatría CMNSXXI en el periodo de abril 2020 a abril 2023 y cuáles fueron las características clínicas y de laboratorio que distinguieron a los pacientes con MIS-C?

OBJETIVOS

Objetivo general: Identificar los diagnósticos definitivos realizados en pacientes que ingresaron con sospecha de MIS-C en el Hospital de Pediatría CMNSXXI.

Objetivos específicos:

- Registrar el porcentaje de pacientes con sospecha de MIS-C en los que se confirmó el diagnóstico.
- Identificar las características clínicas y de laboratorio que diferenciaron a los pacientes con MIS-C del resto.
- Describir el tratamiento y desenlace que tuvieron los pacientes con MIS-C.

HIPÓTESIS

-Los principales diagnósticos diferenciales incluirán a la enfermedad de Kawasaki, infecciones bacterianas, exantemas virales agudos y enfermedades autoinmunes.

-El 57% de los pacientes con sospecha de MIS-C en el Hospital de Pediatría CMNSXXI tendrán un diagnóstico definitivo diferente.

-Al menos el 3% de los pacientes serán intervenidos quirúrgicamente ante la presentación clínica de dolor abdominal y abdomen agudo.

- Las características clínicas discriminatorias de MIS-C serán los cambios mucocutáneos y la sintomatología gastrointestinal; en cuanto a los hallazgos laboratoriales iniciales será la trombocitopenia y linfopenia, no habrá diferencia en los valores de PCR entre MIS-C y otros diagnósticos alternativos.

METODOLOGÍA

- Diseño del estudio: cohorte retrospectiva (observacional, longitudinal, descriptivo y retrospectivo)
- Universo de estudio: Pacientes con diagnóstico de sospecha de MIS-C que recibieron atención en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.
- Criterios de selección:
 - -Criterios de inclusión:
 - Pacientes hospitalizados con diagnóstico de sospecha de MIS-C de abril 2020 a abril 2023
 - Valorados por el servicio de infectología.
 - Que cuenten con estudios de laboratorio y gabinete para establecer diagnóstico definitivo de MIS-C o algunos de los diagnósticos diferenciales.
 - -Criterios de exclusión:
 - Pacientes con expediente incompleto.
- Muestreo: fue consecutivo por conveniencia. Se revisaron documentos de registro en admisión continua, hospitalización y los casos registrados por la División de Epidemiología y el servicio de infectología en búsqueda de los pacientes con diagnóstico de probable MIS-C. Una vez que se identificaron los datos de estos pacientes (nombre completo y número de seguridad social), la información se obtuvo a partir del expediente clínico en físico y del sistema de laboratorio del hospital (ModuLab). Se identificaron 89 pacientes, de estos 63 cumplieron los criterios de inclusión, 12 expedientes no fueron localizados siendo excluidos del estudio y en 14 más no se encontró que fueran abordados por sospecha de MIS-C, por lo que también fueron excluidos del estudio.
- Base de datos y análisis estadístico. La base de datos se realizó en Excel, se compararon las características demográficas, presentación clínica y hallazgos de laboratorio iniciales de ambos grupos. Se utilizó estadística descriptiva con frecuencias simples y porcentajes. Para las comparaciones se utilizó chi-cuadrada para variables cualitativas y la prueba U de Mann Whitney para variables cuantitativas, se utilizó Epi Info e IBM SPSS Statistics para el análisis estadístico. Se describieron los hallazgos de gabinete, tratamiento y desenlace de ambos grupos.
- -Estudio aprobado por el comité local de ética e investigación del hospital. (Anexo 1).

DEFINICION DE VARIABLES

Variable de interés:

SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS

Definición operacional: De acuerdo a la OMS: 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 DD); 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 (rRT-PCR, pruebas de antígenos o serología positiva) o posible contacto con un enfermo de COVID-19.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

Variables demográficas.

EDAD

Definición operacional: Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: Años

SEXO

Definición operacional: Conjunto de características biológicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre o mujer.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Masculino o Femenino

ESTADO NUTRICIONAL

Definición operacional: De acuerdo a la OMS, de acuerdo a IMC en Z score. Normal entre -1.99 a 1.99 z para edad y sexo, Bajo peso IMC menor a 2 z para edad y sexo, sobrepeso IMC entre 2 a 2.99 z para edad y sexo, obesidad IMC mayor a 3 z para edad y sexo.

Escala de medición: Cualitativa ordinal

Unidad de medición: Normal, desnutrición, sobrepeso u obesidad

COMORBILIDAD

Definición operacional: también conocida como "morbilidad asociada", es un término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona al mismo tiempo.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

ANTECEDENTE DE INFECCIÓN POR SARS-COV-2 O CONTACTO CON CASO CONFIRMADO

Definición operacional: El SARS-CoV-2 es el patógeno causante de una enfermedad altamente contagiosa y potencialmente mortal denominada COVID-19. Se considera caso confirmado el paciente con reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR) o prueba antigénica rápida positiva. En caso de pruebas serológicas, se considera positiva la presencia de IgM/IgG o solo IgG. También se considerará de acuerdo con los criterios de la OMS para diagnóstico de MIS-C el contacto con un caso confirmado.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Unidad de medición: Presencia o ausencia

LABORATORIO

PROTEÍNA C REACTIVA (PCR):

Definición operacional: La proteína C reactiva (PCR) es una proteína inespecífica de fase aguda, sintetizada por los hepatocitos, utilizada como una medida de inflamación.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: mg/L

VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR (VSG):

Definición operacional: Constituye la velocidad con la que sedimentan los hematíes o glóbulos rojos de la sangre anticoagulada en un periodo, y su aceleración se asocia a problemas infecciosos, inflamatorios o neoplasias.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: mm/h

TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)

Definición operacional: Prueba utilizadas como escrutinio para evaluar la mayoría de los factores de la coagulación. Los factores involucrados en la vía intrínseca de la coagulación son evaluados

por el TTPa mientras que el TP evalúa a la vía extrínseca, ambos coinciden en los factores de la vía común.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: Segundos

TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO (TTPA)

Definición operacional: Prueba utilizadas como escrutinio para evaluar la mayoría de los factores de la coagulación. Los factores involucrados en la vía intrínseca de la coagulación son evaluados por el TTPa mientras que el TP evalúa a la vía extrínseca, ambos coinciden en los factores de la vía común.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: Segundos

DÍMERO D

Definición operacional: Producto final de la degradación de fibrina que sirve como indicador serológico de la activación de la coagulación y del sistema fibrinolítico.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: ng/mL

FIBRINÓGENO

Definición operacional: Factor I de la coagulación. Es una glicoproteína fibrosa y adhesiva que está en el plasma y que tiene un importante papel en todas las fases de la hemostasia

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: mg/dL

CREATININA

Definición operacional: Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: mg/dl

DHL

Definición operacional: La LDH es un tipo de proteína conocida como enzima. La LDH cumple una función importante en la producción de energía por el cuerpo.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: UI/L

CULTIVOS

Definición operacional: El cultivo es el crecimiento microbiano en un medio nutritivo sólido o líquido; el aumento del número de microorganismos facilita su identificación. El cultivo también

facilita la realización de pruebas de sensibilidad a antimicrobianos. Puede ser obtenido de cualquier tejido o fluido corporal (orina, LCR, sangre, secreción, etc.).

Escala de medición: Cualitativo nominal

Unidad de medición: Positivo o negativo

LEUCOCITOS

Definición operacional: Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: $\times 10^3 / \text{mm}^3$

NEUTRÓFILOS ABSOLUTOS

Definición operacional: Los neutrófilos son leucocitos polimorfonucleares.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: $\times 10^3 / \text{mm}^3$

LINFOCITOS ABSOLUTOS

Definición operacional: Tipo de leucocito, elaborada en la médula ósea; se encuentra en la sangre y el tejido linfático.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: $\times 10^3 / \text{mm}^3$

HEMOGLOBINA

Definición operacional: proteína contenida en el eritrocito; su principal función es el transporte de O_2 / CO_2 de los pulmones a los tejidos y viceversa.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: g/dL

PLAQUETAS

Definición operacional: Las plaquetas son células anucleadas fundamentales para la hemostasia.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: $\times 10^3 / \text{mm}^3$

FERRITINA

Definición operacional: La ferritina es una molécula fijadora de hierro que lo almacena para que esté disponible para varias funciones celulares, pero que también es importante en otras funciones de las que destacan la inflamación, y las enfermedades neurodegenerativas y malignas.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: $\mu\text{g/L}$

PROCALCITONINA

Definición operacional: La procalcitonina, molécula precursora de la calcitonina, cuya producción es inducida durante la inflamación y aumenta con toxinas y mediadores proinflamatorios.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: ng/mL .

ASPARTATO TRANSAMINASA (AST)

Definición operacional: Enzima que ayuda a metabolizar los aminoácidos. Un aumento en los niveles de AST puede indicar daño o enfermedad del hígado o daño muscular.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: U/L

ALANINA TRANSAMINASA (ALT)

Definición operacional: Enzima que se encuentra en el hígado y que ayuda a convertir las proteínas en energía para las células hepáticas.

Escala de medición: Cuantitativa continua

Unidad de medición: U/L

ALBÚMINA

Definición operacional: La albúmina sérica constituye más de la mitad de las proteínas sanguíneas.

Escala de medición: g/dL

Unidad de medición: Cuantitativa continua

LEUCOCITURIA

Definición operacional: Hallazgo en la orina de leucocitos en cuantía superior a 5 por campo o 5.000 leucocitos por minuto.

Escala de medición: Leu x campo

Unidad de medición: Cuantitativa continua

PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B (BNP)

Definición operacional: Péptido que forma parte de un grupo de hormonas que constituyen una parte importante del sistema vasodilatador en la fisiología humana, con diversos efectos en el corazón, riñones, sistema vascular y nervioso central.

Escala de medición: pg/ml

Unidad de medición: Cuantitativa continua

CLÍNICAS

EXANTEMA:

Definición operacional: Aparición brusca y diseminada sobre la piel de lesiones de morfología, extensión y distribución variable que aparece como manifestación clínica de una enfermedad sistémica de etiología diversa

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

CAMBIOS MUCOCUTÁNEOS:

Definición operacional: Cambios en la membrana mucosa oral, incluidos labios inyectados o fisurados, faringe inyectado o lengua de fresa

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

INYECCIÓN CONJUNTIVAL NO SUPURATIVA

Definición operacional: Hiperemia de vasos conjuntivales superficiales disminuyendo conforme nos acercamos al limbo esclerocorneal, sin presencia de secreción.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

CAMBIOS EN EXTREMIDADES

Definición operacional: incluido el eritema de las palmas de las manos o las plantas de los pies, edema de las manos o los pies (fase aguda) y descamación periungueal (fase de convalecencia)

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

ADENOMEGALIA

Definición operacional: anormal del tamaño de los ganglios linfáticos

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

DOLOR ABDOMINAL

Definición operacional: Percepción sensorial localizada y subjetiva que puede ser más o menos intensa, molesta o desagradable y que se siente a nivel del abdomen.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

VÓMITO

Definición operacional: Expulsión forzada del contenido del estómago por la boca.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

DIARREA

Definición operacional: Heces blandas y líquidas con mayor frecuencia de lo habitual.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

TOS

Definición operacional: Sonido repentino, forzado y seco para librar aire y despejar la irritación en la garganta o las vías respiratorias.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

DISNEA

Definición operacional: Respiración difícil o trabajosa.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

ARTRALGIAS

Definición operacional: Malestar físico donde dos o más huesos se juntan para formar una articulación, que varía de moderado a incapacitante.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

CEFALEA

Definición operacional: Sensación dolorosa localizada en la bóveda craneal, parte alta del cuello o nuca y mitad superior de la cara, variable en cuanto a intensidad.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

ESTADO DE CONCIENCIA

Definición operacional: El estado de conciencia es aquel en que se encuentran activas las funciones neurocognitivas superiores. Determina la percepción y el conocimiento del mundo psíquico de cada persona y del mundo circundante.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Alterado o no alterado

FIEBRE

Definición operacional: Temperatura mayor a 38.3°C aislada o mayor de 38°C por más de una hora.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

HIPOTENSION

Definición operacional: Tensión arterial por debajo del percentil 5 de acuerdo a edad, sexo y talla.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

SATURACIÓN DE O₂

Definición operacional: Prueba que mide la cantidad de oxígeno que llevan los glóbulos rojos.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: %

GABINETE

ECOCARDIOGRAMA

Definición operacional: Técnica de imagen realizada con ultrasonidos, que permite valorar tanto la anatomía, como la función cardíaca.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Alterado o no alterado

TOMOGRFÍA:

Definición operacional: Técnica exploratoria radiográfica que permite obtener imágenes radiológicas de una sección o un plano de un órgano.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Alterado o no alterado

TRATAMIENTO

INMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA:

Definición: Preparado de inmunoglobulina G humana, obtenido de muestras de plasma de más de 1000 donadores de sangre. Esas preparaciones contienen entre 95 y 98% de moléculas de IgG monoméricas y elementos traza de IgA, IgM, entre otras proteínas plasmáticas, se administra por vía intravenosa como tratamiento de primera o segunda línea en ciertas enfermedades específicas.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Administrada o no administrada

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MIS-C

Definición operacional: Cualquier diagnóstico diferencial que explique la clínica del paciente diferente a MIS-C

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: Presencia o ausencia

ASPECTOS ÉTICOS

Riesgo de la investigación:

De acuerdo con lo establecido en el reglamento, y a los aspectos éticos, de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, al ser un estudio en el cual no se planea realizar ninguna intervención o modificación intencionada en las variables anatómicas, fisiológicas, psicológica y sociales de los individuos que participan en el estudio, solo se hará una revisión de expedientes clínicos, corresponde a una investigación sin riesgo.

Beneficios del estudio para los participantes y la sociedad

Al identificar los principales diagnósticos diferenciales del síndrome inflamatorio multisistémico en niños, aunque no exista un beneficio directo, se genera información valiosa para la diferenciación con enfermedades que pueden tener una presentación clínica similar, las cuales serán importantes descartar, para realizar un diagnóstico oportuno, así como una intervención terapéutica adecuada.

Confidencialidad

La información se almacenará en una base de datos, los nombres de los pacientes no serán divulgados, los pacientes se identificarán con folio, únicamente los investigadores involucrados tendrán acceso a la base de datos. La base de datos se resguardará en un disco duro externo del investigador protegido con contraseña y después de 5 años se eliminará. En caso de que los resultados sean publicados, los nombres y afiliaciones de los participantes no serán divulgados.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 63 pacientes con sospecha de MIS-C, de los cuales en el 66% (n=42) se confirmó la sospecha diagnóstica, y en un 33% (n= 21) se encontró otra causa que explicó el cuadro clínico; los pacientes masculinos y escolares fueron el grupo de pacientes más asociado a MIS-C sin ser estadísticamente significativo, hubo una diferencia significativa (p=0.007) entre el estado nutricional eutrófico en pacientes con MIS-C (n=24, 57.1%), comparado con los pacientes con un diagnóstico alterno (n=19, 90.4%); un 85.7% (n=36) de los pacientes con MIS-C eran previamente sanos en comparación con un 80.9% (n=17) en los pacientes sin MIS-C (p=0.62). En cuanto al antecedente de infección por SARS-CoV-2 en un 73.7% (n=31) de los pacientes con MIS-C se evidenció por alguna prueba de laboratorio en comparación con un 4.8% (n=1) de los pacientes con un diagnóstico alterno (p<0.0001), en los cuales se tuvo sospecha de este únicamente por el contacto epidemiológico (Tabla 1).

Tabla 1. Características generales de un grupo de pacientes con sospecha de MIS-C (N=63)				
		MIS-C n= 42 n (%)	No MIS-C n=21 n (%)	Valor de p
Sexo	Masculino	32 (76.2)	13 (61.9)	0.24
	Femenino	10 (23.8)	8 (38.1)	
Edad (meses) mediana (min -máx.)		71 (2-198)	48 (2-198)	0.15
Grupo etario	Lactantes	6 (14.2)	6 (28.6)	0.43
	Preescolares	11 (26.2)	6 (28.6)	
	Escolares	14 (33.3)	5 (23.8)	
	Adolescentes	11 (26.2)	4 (19.0)	
Estado nutricional	No eutrófico	18 (42.8)	2 (9.6)	0.007
	Eutrófico	24 (57.1)	19 (90.4)	
Previamente sano	No	6 (14.2)	4 (19.0)	0.62
	Sí	36 (85.7)	17 (80.9)	
Antecedente de infección por SARS-CoV2	Prueba positiva*	31 (73.7)	1 (4.8)	< 0.0001
	Contacto epidemiológico	11 (26.2)	20 (95.2)	

*Reacción en cadena de la polimerasa y/o prueba antigénica cualitativa o anticuerpos contra SARS-CoV-2

En cuanto a la presentación clínica, la inyección conjuntival, los cambios mucocutáneos, cambios en las extremidades, la presencia de exantema, la presencia de linfadenopatía, la afectación gastrointestinal o musculoesquelética no fueron diferentes entre ambos grupos, en cambio la afectación respiratoria ($p=0.018$) y neurológica ($p=0.0003$) fueron significativamente más comunes en los pacientes con MIS-C; así como el estado de choque descompensado con la presencia de hipotensión arterial se presentó en el 42.8% ($n=18$) de los pacientes con MIS-C en contraste con un 9.5% ($n=2$) de los pacientes sin MIS-C, con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0007$) (Tabla 2).

Tabla 2. Presentación clínica de un grupo de pacientes con sospecha de MIS-C (N=63)			
	MIS-C n= 42 n (%)	No MIS-C n=21 n (%)	Valor de p
Kawasaki-like			
Inyección conjuntival	18 (42.8)	7 (33.3)	0.46
Cambios mucocutáneos	17 (40.5)	8 (38.0)	0.85
Cambios en extremidades	20 (47.6)	8 (38.0)	0.47
Exantema	24 (57.1)	14 (66.7)	0.46
Linfadenopatía	6 (14.3)	4 (19.0)	0.62
Afectación gastrointestinal	36 (85.7)	15 (71.4)	0.17
Afectación respiratoria	21 (50.0)	4 (19.0)	0.018
Afectación neurológica	30 (71.4)	5 (23.8)	0.0003
Afectación musculoesquelético	7 (16.7)	5 (23.8)	0.49
Hipotensión	18 (42.8)	2 (9.5)	0.007

Encontramos que, de los hallazgos de laboratorio iniciales, los pacientes tuvieron niveles séricos significativamente más altos de PCR, ferritina, neutrófilos absolutos, tiempo de protrombina y dímero D; así como niveles séricos significativamente más bajos en la cuenta absoluta de linfocitos, plaquetas y albúmina, no se observó diferencia en el resto de los exámenes de laboratorio analizados (Tabla 3).

Tabla 3. Valores iniciales de laboratorio de un grupo de pacientes con sospecha de MIS-C (N=63)			
	MIS-C (n= 42) mediana (min. -máx.)	No MIS-C (n=21) mediana (min. -máx.)	Valor de p (U de Mann Whitney)
PCR*	15.6 (1.2-50.5)	3.8 (0.1- 21.0)	< 0.0001
VSG**	21.0 (8.0-41.0)	17.5 (2.0 - 30.0)	0.37
Ferritina	761 (47 - 19970)	292.5 (100 - 1903)	0.046
Procalcitonina	1.4 (0.1 - 12)	0.8 (0.7 - 3.6)	1.0
Leucocitos absolutos	10440 (4480 - 28680)	8990 (1650 - 25800)	0.21
Neutrófilos absolutos	7280 (1810-23450)	4390 (10 - 20300)	0.02
Linfocitos absolutos	1255 (210-10360)	2310 (570 - 6000)	0.046
Plaquetas	163500 (12000 - 1046000)	322000 (53000 - 928000)	0.003
Hemoglobina	11.6 (6.7 - 21.0)	11.2 (8.6 - 14.3)	0.87
TP^	13.9 (10.4 - 78.1)	12.7 (10.5 - 25.3)	0.039
TTPa^^	32.4 (25.3 - 180)	30.0 (26.1 - 57.6)	0.15
DD+	1588 (344 - 34314)	547 (134 - 1733)	<0.0001
Fibrinógeno	366 (119 -758)	333 (72 - 906)	0.40
Creatinina	0.4 (0.2 - 6.4)	0.3 (0.1 - 0.8)	0.077
DHL++	266 (91 - 893)	300.5 (162 - 1557)	0.25
AST~	49.5 (17.0 - 209.9)	35.1 (16.7 - 241.0)	0.42
ALT~~	40.1 (11.0 - 213)	30.3 (9.6 - 504.0)	0.17
Albúmina	2.8 (1.8 - 4.6)	3.5 (2.3 - 4.4)	0.0042
*Proteína C reactiva, **Velocidad de sedimentación globular, ^ Tiempo de protrombina, ^^ Tiempo de tromboplastina parcial activada, + Dímero D, ++ Deshidrogenasa láctica, ~ Aspartato aminotransferasa, ~~ Alanina aminotransferasa			

Las características clínicas que los pacientes con MIS-C (n=42) presentaron con mayor frecuencia fueron cefalea (42%), irritabilidad (42%), disnea (38%), polipnea (40%), dolor abdominal (66%), vómito (66%), diarrea (50%), inyección conjuntival (64%), exantema (57%), cambios mucocutáneos (40%), cambios en extremidades (47%) e hipotensión (42%); en cuanto a los hallazgos de laboratorio los más frecuentes fueron PCR mayor a 5 mg/L (83%), ferritina mayor a 300 mg/dL (50%), procalcitonina mayor a 0.15 ng/mL (42%), linfopenia (30%), trombocitopenia (45%), dímero D mayor a 560 ng/ml (39.92%), fibrinógeno mayor a 400 mg/dL (38%), albumina menor a 3 g/dL (59%). (Figura 1).

En el 69% (n=29) de pacientes con MIS-C se realizaron cultivos, de los cuales se reportaron 2 urocultivos positivos a *E. coli*; en el 59% (n=25) de los pacientes con MIS-C se realizó algún estudio de imagen, las alteraciones más frecuentemente encontradas fueron: adenomegalias (n=4), derrame pleural (n=6), líquido libre en cavidad abdominal (n=5), hepatomegalia (n=3), y tromboembolia pulmonar (n=1). En el 95.2% de los pacientes con MIS-C se realizó un ecocardiograma, y de estos en 12 pacientes (28.5%) se encontró alguna alteración, siendo el derrame pericárdico el más frecuente (n=6), seguidos de insuficiencia valvular (n=3), miocarditis (n=2), dilatación coronaria (n=1) y miocardiopatía hipertrófica (n=1) (Tabla 4).

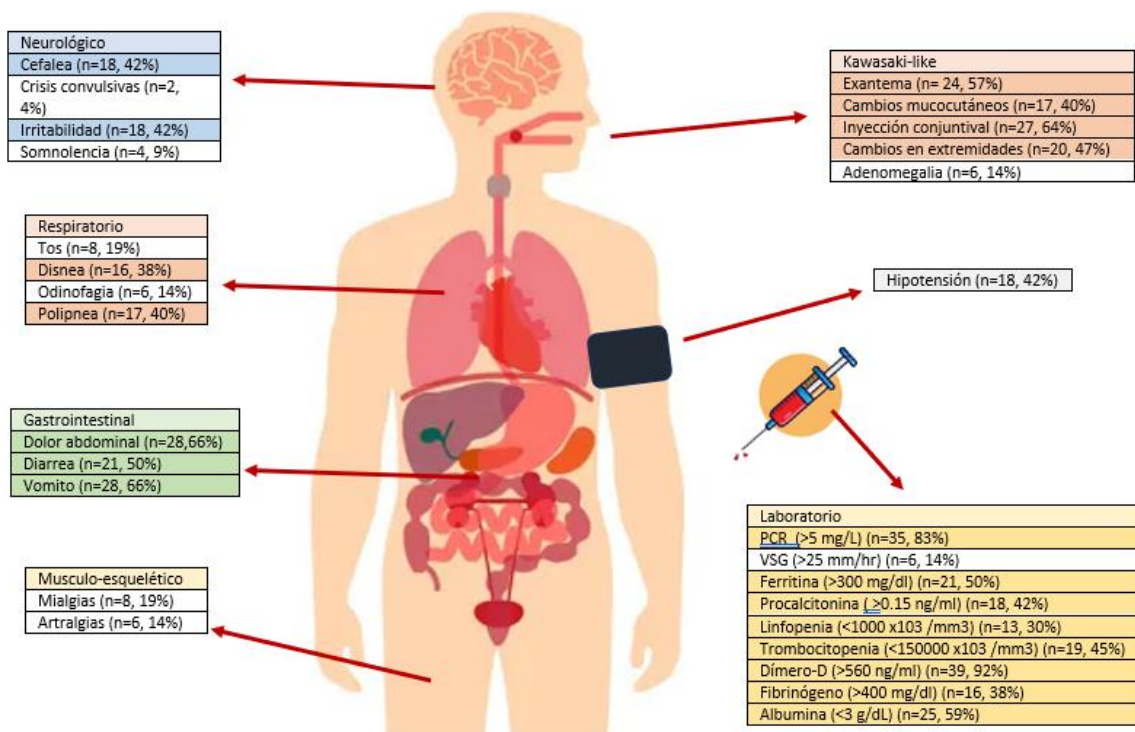
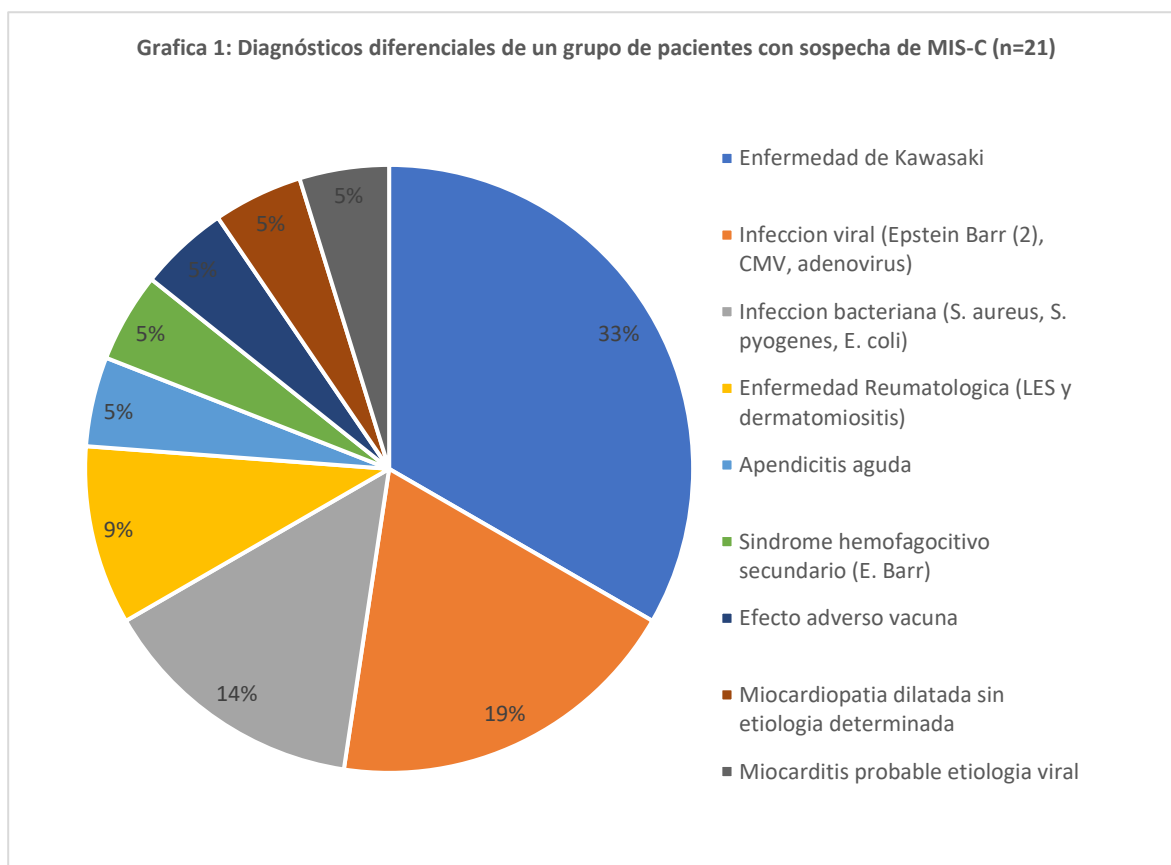


Figura 1. Características clínicas y de laboratorio iniciales en pacientes con MIS-C (n=42).

Tabla 4. Cultivos, estudios de imagen y ecocardiograma de un grupo de pacientes con sospecha de MIS-C (N=63)

	MIS-C n= 42 n (%)	No MIS-C n=21 n (%)
Cultivos		
Positivo	2 (4.8)	4 (19.0)
Negativo	27 (64.3)	8 (38.1)
No realizado	13 (30.9)	9 (42.9)
Estudios de imagen		
Con alteración	19 (45.2)	7 (33.3)
Sin alteración	6 (14.3)	0
No realizado	17 (40.5)	14 (66.7)
Ecocardiograma		
Con alteración	12 (28.5)	3 (14.3)
Sin alteración	28 (66.7)	16 (76.2)
No realizado	2 (4.8)	2 (9.5)

De los 21 pacientes con un diagnóstico final diferente a MIS-C, se encontró que lo más frecuente fue la enfermedad de Kawasaki (n=7), seguido de las infecciones virales por Epstein Barr (n=2), citomegalovirus o adenovirus, en 3 pacientes se documentó infección bacteriana (piomiositis con bacteremia secundaria por *S. aureus*, escarlatina e infección de vías urinarias por *E. coli*), 2 pacientes con enfermedad reumatológica (lupus eritematoso sistémica y dermatomiositis), 1 paciente con apendicitis aguda, 1 paciente con síndrome hemo fagocítico asociado a virus de Epstein Barr, 1 paciente con efecto adverso a vacuna, 1 paciente con miocardiopatía dilatada sin etiología determinada y 1 paciente con miocarditis probablemente de etiología viral (Gráfica 1).



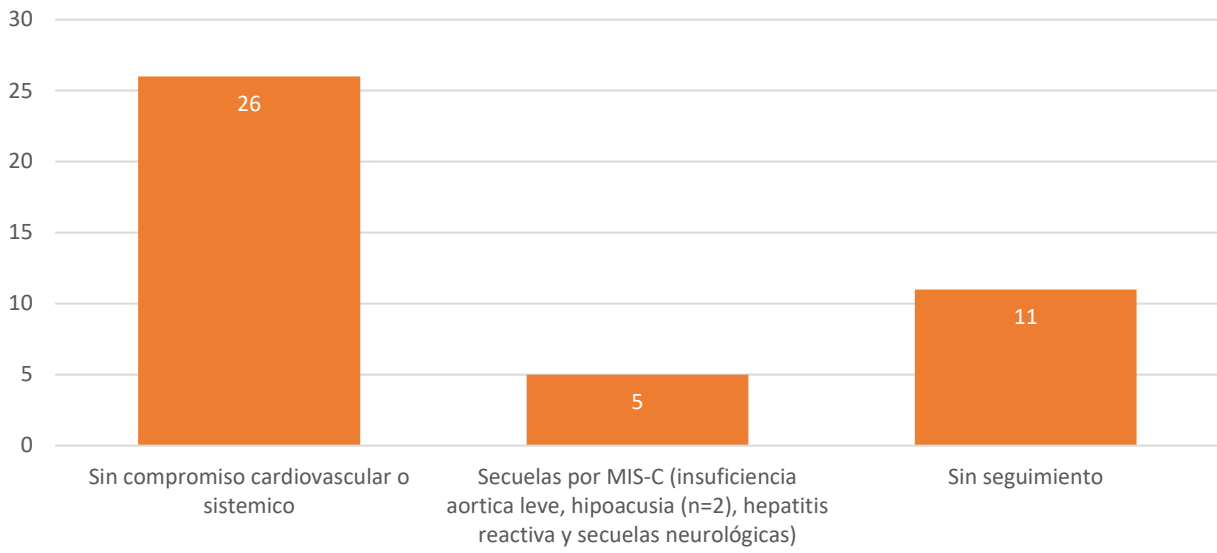
En cuanto al tratamiento que recibieron los pacientes con MIS-C (Tabla 5), el 80.4% recibieron 1 dosis de IGIV, en cuanto al tiempo de administración de la misma se encontró una mediana de 7 días posterior al inicio de los síntomas, con un valor máximo de 21 días y un valor mínimo de 3 días, 9.5% recibieron 2 dosis de IGIV, y 9.5% no recibió IGIV; el 42.8% ameritó oxígeno suplementario y el 11.9% ventilación mecánica invasiva; el 28.5% tuvo apoyo aminérgico; el 78.6% se usó corticoesteroide, el 59.5% tuvo manejo con ácido acetil salicílico, tanto dosis antiagregantes como antiinflamatorias, un 2.4% tuvo manejo con enoxaparina. 76.2% recibió algún antibiótico, los más

utilizados fueron: cefalosporina (n=23), aminoglucósido (n=9), vancomicina (n=4), metronidazol (n=5), amoxicilina-acido clavulánico (n=6); y 11.9% tuvieron algún manejo quirúrgico, de estos los hallazgos reportados fueron: apendicitis fase I (n =2) y fase II (n=2), drenaje pericárdico 155 ml (n=1).

Tabla 5. Tratamiento de un grupo de pacientes con sospecha de MIS-C (N=63)		
	MIS-C n= 42 n (%)	No MIS-C n=21 n (%)
Inmunoglobulina intravenosa		
1 dosis	34 (80.9)	12 (57.1)
2 dosis	4 (9.5)	-
No aplicada	4 (9.5)	9 (42.9)
Oxígeno suplementario		
No ameritó	19 (45.2)	17 (80.9)
Bajo y alto flujo	18 (42.8)	2 (9.5)
VMI*	5 (11.9)	2 (9.5)
Uso de aminos	12 (28.6)	2 (9.5)
Uso de glucocorticoide	33 (78.6)	7 (33.3)
Coagulación/Antiinflamatorio		
AAS** dosis antiagregantes	25 (59.5)	9 (42.9)
AAS dosis antiinflamatorias	25 (59.5)	8 (38.0)
Enoxaparina	1 (2.4)	1 (4.8)
Uso de antibiótico	32 (76.2)	15 (71.4)
Manejo quirúrgico	5 (11.9)	5 (23.8)
*Ventilación mecánica invasiva, **Acido acetil salicílico		

El 61.9% (n=26) de los pacientes con MIS-C tuvieron un desenlace favorable (gráfica 2), sin compromiso cardiovascular o sistémico, el 11.9% (n=5) tuvieron secuelas, reportándose insuficiencia aórtica leve, hipoacusia (n=2), hepatitis reactiva, y secuelas neurológicas ameritando alimentación por sonda de gastrostomía. En el 26.2% (n=11) de los pacientes con MIS-C no se encontraron datos en el expediente sobre su seguimiento. Se reportó una defunción en un paciente con diagnóstico final de síndrome hemofagocítico asociado a virus de Epstein Barr. Ninguno de los pacientes con MIS-C falleció.

Grafica 2: Desenlace de un grupo de pacientes con diagnóstico de MIS-C.



DISCUSIÓN

El síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 se caracteriza por fiebre, inflamación sistémica y disfunción orgánica, esta entidad descrita desde el 2020 representa un reto diagnóstico para el pediatra, ya que las definiciones de caso se superponen con otras patologías que van desde algo común como una infección hasta enfermedades más raras como patologías reumatológicas. La identificación de un cuadro clínico característico en población pediátrica mexicana es fundamental para su reconocimiento y tratamiento oportuno.

Durante el periodo ya comentado, en el Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se identificaron 63 pacientes con sospecha de MIS-C, de los cuales se integraron dos grupos, pacientes con MIS-C (66.6%) y pacientes con un diagnóstico definitivo diferente a MIS-C (33.3%). En la mayoría de los casos se confirmó el diagnóstico de sospecha, en ambos grupos hubo un predominio en el sexo masculino, con una relación 3.2:1 en pacientes con MIS-C, y de 1.6:1 en el segundo grupo, la mayor parte de los pacientes con MIS-C fueron escolares y adolescentes (59.5%), lo cual coincide con lo descrito en la literatura, en cambio los pacientes con un diagnóstico alterno estuvo conformado principalmente por lactantes y preescolares (57.2%); se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en el estado nutricional eutrófico en los pacientes con MIS-C; Yamazaki-Nakashimada y cols. (2023)³² en una cohorte multicéntrica que incluyó 239 pacientes pediátricos mexicanos con MIS-C, reportaron la presencia de obesidad en un 15.9%, así como alguna condición subyacente (respiratoria, neuromuscular, cardiovascular, cáncer o inmunosupresión) en el 34.7%, y una condición subyacente severa en el 17.5%; en el presente estudio no hubo diferencia significativa entre ambos grupos en presentar o no alguna enfermedad previa. El evidenciar la exposición a SARS-CoV-2 por alguna prueba positiva, tiene mayor peso que únicamente el contacto epidemiológico para el diagnóstico de MIS-C, en la mayoría de los casos del estudio se encontró una prueba positiva para la infección por SARS-CoV-2.

Jiang, L et al (2022)⁵ describen en su revisión sistemática y metaanálisis los síntomas típicos de MIS-C en 4475 pacientes; incluyen fiebre, síntomas gastrointestinales no específicos, erupción cutánea, dolor abdominal, conjuntivitis, síntomas respiratorios; en nuestro estudio las características clínicas fueron bastante similares, como se observa en la figura 1, los pacientes con MIS-C tuvieron principalmente síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea o vómito), exantema e inyección conjuntival, sintomatología neurológica (cefalea e irritabilidad), síntomas respiratorios (disnea y polipnea) e hipotensión.

Roberts, Campbell et al. (2021)³¹ reportaron en su cohorte que incluyó 118 pacientes (50 niños con MIS-C y 68 niños con un diagnóstico alterno), que las características clínicas discriminatorias de MIS-C fueron conjuntivitis, cambios en la mucosa oral, dolor abdominal, hipotensión, proporciones más altas de neutrófilos/linfocitos y recuentos más bajos de plaquetas. En el presente estudio las

características clínicas y de laboratorio que tuvieron diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.5$) fueron los síntomas respiratorios, alteraciones neurológicas, la presencia de hipotensión al ingreso; valores de proteína C-reactiva, ferritina, neutrófilos absolutos y dímero-D más elevados, mientras que los valores de linfocitos, plaquetas y albúmina fueron más bajos.

En cuanto al abordaje, en el 44.4% de los 63 sujetos incluidos se reportó algún cultivo realizado en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI, y hasta en un 69% de los pacientes con MIS-C. Sin embargo, muchos de estos no se tomaron desde el inicio del cuadro clínico, así, el porcentaje de pacientes como parte del abordaje diagnóstico, es bajo, lo cual no cumple con las recomendaciones realizadas de acuerdo con la OMS, ya que se debe descartar una causa microbiana que explique la sintomatología del paciente. Todas las definiciones de caso de MIS-C (OMS, CDC, RCPCH) que se revisaron incluyen descartar otro diagnóstico alternativo, principalmente de causa infecciosa como sepsis o síndrome de choque tóxico, y se necesitan pruebas microbiológicas para hacer la distinción de estos cuadros.

De acuerdo a diferentes estudios⁸⁻¹⁰, se reportan estudios de imagen normales en muchos pacientes, y como hallazgos anormales más frecuentes se reportan la presencia de serositis o datos de fuga a tercer espacio principalmente, y en el caso del ecocardiograma, función del VI deprimida (31 a 58%), dilatación de la arteria coronaria/aneurisma (8 a 38%), siendo directamente proporcional la presencia de alteraciones ecocardiográficas de acuerdo a la gravedad del cuadro, Yamazaki-Nakashimada y cols. (2023)³² reportan la presencia de dilatación coronaria o aneurismas en el 11.3% ($n=239$) de niños mexicanos con MIS-C. En cuanto al ecocardiograma, en casi el 95.2% de los pacientes con MIS-C se realizó oportunamente, y en el 28.5% se encontraron alteraciones, siendo el derrame pericárdico ($n=7$) el descrito más frecuentemente, seguido de insuficiencia valvular, miocarditis y se reportó un caso con dilatación coronaria y otro con miocardiopatía hipertrófica, esta última siendo poco descrita en la literatura relacionada a MIS-C.

Como se esperaba, el diagnóstico diferencial más frecuente fue la enfermedad de Kawasaki; seguido de los siguientes diagnósticos, de acuerdo al orden en frecuencia: infecciones virales y bacterianas, enfermedades reumatológicas, apendicitis aguda, síndrome hemofagocítico, efecto adverso asociado a vacunación, miocardiopatía dilatada sin etiología determinada y miocarditis con probable etiología viral. En nuestro estudio no se reportaron casos de COVID-19 grave, ni de síndrome de choque tóxico, siendo estos diagnósticos diferenciales importantes a considerar por su frecuencia de presentación de acuerdo a la bibliografía revisada; por otra parte, en todos los pacientes se llegó a un diagnóstico definitivo.

El tratamiento de primera línea para MIS-C es la inmunoglobulina, la cual el 80.4% de los pacientes recibió, con una mediana de 7 días de iniciado el padecimiento (valor mínimo de 3 días - valor máximo de 21 días), dado que los criterios de la OMS mencionan que la fiebre debe durar al menos 3 días, se considera que una semana es un tiempo adecuado para la identificación de esta entidad,

sin embargo se encontraron casos en los que se tardó hasta 21 días para la administración del tratamiento, lo cual podría cambiar el pronóstico del paciente. En el caso de los pacientes con diagnósticos diferenciales, ya se comentó que el principal fue la enfermedad de Kawasaki, todos recibieron IGIV, se reportó una mediana de 7 días, con un valor mínimo de 5 días y un valor máximo de 15 días; en 1 paciente que se le administró la IGIV en el día 15, en el ecocardiograma ya se observaban aneurismas bilaterales. De acuerdo con la literatura el tratamiento con IGIV, dentro de los 10 primeros días del comienzo de la enfermedad, disminuye la incidencia de aneurismas coronarios desde un 20-25% a menos de un 5%. Por otra parte, se identificó un paciente, con diagnóstico de infección invasiva por *S aureus* con piomiositis, en quien se inició gamagobulina IV, antes de tener el resultado del cultivo positivo.

El 11.9% (n=5) de los pacientes con MIS-C ameritó ventilación mecánica y un 28.5% (n=12) tuvo apoyo aminérgico, lo cual refleja la severidad que puede llegar a representar esta entidad, a diferencia de los pacientes con enfermedad de Kawasaki. Otro punto importante es el uso de antibióticos injustificado previo al diagnóstico de MIS-C, ya que hasta en el 76.2% tuvo algún manejo antimicrobiano indicado en la valoración inicial (primeras 72 horas de inicio de síntomas) del cuadro febril, ante la sospecha de una infección de vía aérea superior o infección de vías urinarias; el uso de los mismos de manera irracional e inadecuada genera resistencia antimicrobiana, el cual en la actualidad se ha convertido en un verdadero problema de salud pública. Su uso puede resultar en un desequilibrio de la microbiota intestinal (disbiosis), y también considerar que ciertos antibióticos pueden presentar toxicidad a diferentes niveles (ej. nefrotoxicidad por aminoglucósidos).

Se han descrito reportes de casos y estudios, en los cuales los pacientes con MIS-C tienen una presentación clínica que hace pensar en un abdomen agudo quirúrgico, el tracto gastrointestinal puede ser susceptible a la infección por SARS-CoV-2 debido a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 ampliamente expresados en el intestino. Yock Corrales et al (2021)²⁴ en un estudio que incluyó 1010 niños con COVID-19 o MIS-C, reportaron un 4,2% (n=42) con diagnóstico clínico de abdomen agudo, de estos 38 niños fueron intervenidos quirúrgicamente, 34 con diagnóstico intraoperatorio de apendicitis aguda y 4 sin hallazgos quirúrgicos; en nuestro estudio se reportaron 4 pacientes (9.5%) que fueron sometidos a apendicetomía; ser sometido a cualquier procedimiento quirúrgico aumenta el riesgo de complicaciones, por lo que un adecuado abordaje y diagnóstico nos puede evitar cirugías innecesarias.

Garrido-García y col. (2021)⁶ reportan una mortalidad del 8.4% en niños y adolescentes mexicanos con MIS-C; Yamazaki-Nakashimada y cols. (2023)³² reportan una mortalidad en pacientes pediátricos hospitalizados con MIS-C del 5.4% y directamente secundario a la infección por SARS-CoV-2 en un 4.6%; en nuestro estudio los pacientes con MIS-C tuvieron un desenlace favorable, no se reportó ninguna defunción secundaria a esta entidad; únicamente hubo una defunción de un paciente con diagnóstico de síndrome hemofagocítico asociado a E. Barr, esto nuevamente recalca

la importancia de un abordaje completo y adecuado, para identificar o descartar otras afecciones importantes que tienen una mayor tasa de mortalidad y peor pronóstico.

Aun se están realizando estudios que evalúan los efectos a largo plazo del MIS-C, de acuerdo con los centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC), los datos limitados disponibles muestran que los marcadores inflamatorios elevados disminuirán a un rango normal y los hallazgos anormales en ecocardiogramas se resolverán 1 a 4 semanas después de la hospitalización en la mayoría de los pacientes. Las complicaciones de órganos específicos se resuelven al cabo de 6 meses; las secuelas que persisten a los 6 meses incluyen fatiga muscular, anomalías en el examen neurológico, ansiedad y dificultades emocionales. En este estudio el 11.9% de los pacientes con MIS-C tuvieron secuelas (insuficiencia aortica, hipoacusia, hepatitis reactiva y secuelas neurológicas), pero una limitante es que no se dio seguimiento a 26.2% y no se cuenta con los tiempos de mejoría o resolución de las complicaciones.

Los criterios establecidos para el diagnóstico de MIS-C identifican a la mayoría de los pacientes, sin embargo, para los médicos que intentan discriminar entre MIS-C y otras enfermedades febriles en niños con presentaciones clínicas similares, la literatura existente incluye numerosos estudios a realizar, los cuales o bien son costosos o no están accesibles en todos los lugares. No se ofrece una orientación dirigida de acuerdo con la región geográfica, edad, epidemiología local y discriminación de síntomas, por lo que establecer el diagnóstico puede ser difícil para los médicos poco experimentados. MIS-C se puede presentar desde un cuadro leve hasta una importante afectación con disfunción multiorgánica, pudiendo pasar desapercibido muchos casos que pueden sub-diagnosticarse e incluso resolverse espontáneamente. Es de suma importancia realizar un abordaje sistematizado e individualizado en cada paciente, para poder ofrecer un diagnóstico oportuno y un tratamiento dirigido, evitando el uso de medidas terapéuticas que no son inocuas como el uso de inmunoglobulina, antibióticos o incluso manejo quirúrgico, y con todo esto mejorar el pronóstico de nuestros pacientes. Este estudio aporta características clínicas y de laboratorio que discriminan a MIS-C de otras entidades.

Este estudio tiene varias limitaciones, no se pudo localizar 12 expedientes por lo que disminuyó el número de pacientes para el análisis, tampoco se pudo efectuar el seguimiento en más del 20%, por lo que el pronóstico a mediano y largo plazo no pudo ser evaluado. El tiempo de evolución de la enfermedad antes de su llegada al hospital fue muy variable, por lo que los estudios de laboratorio tomados al ingreso no corresponden estrictamente al inicio del cuadro clínico.

CONCLUSIONES

-El principal diagnóstico diferencial de MIS-C fue la enfermedad de Kawasaki, seguido de infecciones virales y bacterianas, enfermedades reumatológicas, apendicitis aguda, síndrome hemofagocítico secundario a E. Barr, efecto adverso a vacuna, miocardiopatía dilatada sin etiología determinada y miocarditis de probable etiología viral.

-Las características que discriminan y fueron estadísticamente significativas en pacientes con MIS-C en comparación con otros diagnósticos fueron: la presencia de síntomas respiratorios y neurológicos y la presencia de hipotensión; en cuanto a laboratorios se identificaron valores de PCR, ferritina, neutrófilos absolutos y dímero D más elevados, así como niveles séricos de linfocitos, plaquetas y albúmina más bajos.

ANEXOS

ANEXO 1. Dictamen de aprobado

11/10/22, 12:43

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3603
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CE 09 015 042
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121

FECHA Martes, 11 de octubre de 2022

Dr. María Guadalupe Miranda Novales

PRESENTE

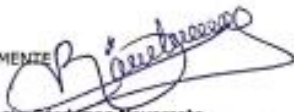
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de Investigación con título **Principales diagnósticos diferenciales en niños con sospecha de Síndrome Inflamatorio Multisistémico en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3603-045

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dra. Rocío Cárdenas Navarrete
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

Dr. [Signature]

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

ANEXO 3. Hoja de recolección de datos

Folio:

Fecha de nacimiento:

Sexo:

Edad:

Peso:

Talla:

IMC:

Estado nutricional:

Enfermedades previas:

Motivo de hospitalización:

Diagnóstico definitivo al egreso:

Antecedente de infección por SARS-CoV-2 / (Confirmado por PCR, prueba rápida de antígenos, anticuerpos contra SARS-CoV-2, o contacto epidemiológico):

Característica clínica		Característica clínica	
Fiebre:		Diarrea:	
Exantema:		Tos:	
Inyección conjuntival:		Disnea:	
Cambios mucocutáneos:		Artralgias:	
Cambios en extremidades:		Cefalea:	
Adenomegalia:		Alteración en el estado de conciencia:	
Dolor abdominal:		Hipotensión:	
Vómito:		Desaturación:	

Otra sintomatología relevante:

Laboratorio		Laboratorio:	
PCR		TP	
VSG		TTPa	
Ferritina		DD	
Procalcitonina		Fibrinógeno	
Leucocitos		Creatinina	
Neutrófilos		DHL	
Linfocitos		AST	
Plaquetas		ALT	
Hemoglobina		Albumina	
Leucocituria		BNP	
Hemocultivo		Urocultivo	
Otro cultivo			

Tomografía de tórax/abdomen:

Ecocardiograma:

Administración de IgIV:

Uso de antibiótico:

Uso de esteroide:

Uso de ácido acetilsalicílico o enoxaparina:

Desenlace:

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic [letter]. *Lancet* 2020;395:1607–8.
- ² Lauren A. Henderson, Scott W Canna, Kevin G Friedman et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Apr; 73(4): e13-e29.
- ³ Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med* 2020; 383:347.
- ⁴ Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics*. 2020;146(2): e20201711.
- ⁵ Jiang L, Tang K, Irfan O, Li X, Zhang E, Bhutta Z. Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adolescents—a Live Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pediatr Rep*. 2022;10(2):19-30.
- ⁶ Garrido-García, L, Faugier, E, Yamazaki-Nakashimada, M et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Mexican Children and Adolescents (MIS-C) associated with SARS-CoV2: A Multicenter Study of the REKAMLATINA Network. ER disponible en : https://www.researchgate.net/publication/361083250_Multisystem_Inflammatory_Syndrome_in_Mexican_Children_and_Adolescents_MIS-C_associated_with_SARS-CoV2_A_Multicenter_Study_of_the_REKAMLATINA_Network
- ⁷ Cirks BT, Rowe SJ, Jiang SY, et al. Sixteen Weeks Later: Expanding the Risk Period for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10:686.
- ⁸ E. Whittaker, A. Bamford, J. Kenny, M. Kaforou, C.E. Jones, P. Shah, PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259-269.
- ⁹ Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. May 2020. URL: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
- ¹⁰ Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. June 2020. URL: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>.
- ¹¹ World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. May 2020. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
- ¹² Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72:1791.
- ¹³ Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) European Medicines Agency. Guideline EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev. 6 (2021)
- ¹⁴ Son MBF, Murray N, Friedman K, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños: terapia inicial y resultados. *N Engl J Med* 2021; 385:23.
- ¹⁵ Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost* 2020; 18:3099.
- ¹⁶ Whitworth H, Sartain SE, Kumar R, et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood* 2021; 138:190.
- ¹⁷ Lee PY, Day-Lewis M, Henderson LA, et al. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children. *J Clin Invest* 2020; 130:5942.
- ¹⁸ Lamrani L, Manlhiot C, Elias M, et al. Kawasaki Disease Shock Syndrome vs Classical Kawasaki Disease: A Meta-analysis and Comparison With SARS-CoV-2 Multisystem Inflammatory Syndrome. *Can J Cardiol*. 2021 Oct;37(10):1619-1628

-
- ¹⁹ Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, Burns J, Berganza FM, Hayes DA, Singh-Grewal D, Bharath S, Sajjan S, Bayry J. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Dec;17(12):731-748.
- ²⁰ Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA* 2021; 325:1074.
- ²¹ Swann OV, Holden KA, Turtle L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020; 370:m3249.
- ²² Silversides JA, Lappin E, Ferguson AJ. Staphylococcal toxic shock syndrome: mechanisms and management. *Curr Infect Dis Rep*. 2010 Sep;12(5):392-400.
- ²³ Manz, N.; Höfele-Behrendt, C.; Bielicki, J.; Schmid, H.; Matter, M.S.; Bielicki, I.; Holland-Cunz, S.; Gros, S.J. MIS-C-Implications for the Pediatric Surgeon: An Algorithm for Differential Diagnostic Considerations. *Children (Basel)*. 2021 Aug 19;8(8):712..
- ²⁴ Yock-Corrales A, Lenzi J, Ulloa-Gutiérrez R, Gómez-Vargas J, Antúnez-Montes OY, Rios Aida JA, Del Aguila O, Arteaga-Menchaca E, Campos F, Uribe F, Hernández Díaz R, Buitrago AP, Londoño LMB, Kozicki V, Brizuela M, Buonsenso D. Acute Abdomen and Appendicitis in 1010 Pediatric Patients With COVID-19 or MIS-C: A Multinational Experience from Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Oct 1;40(10):e364-e369.
- ²⁵ Seher Senera, Ozge Basarana, Sibel Lacinel Gurlevikb et al. Challenges in diagnosing COVID-19 related disease in pediatric patients with rheumatic disease. *Modern Rheumatology*, 00, 2021, 1–6
- ²⁶ Dhooria GS, Kakkar S, Pooni PA, Bhat D, Bhargava S, Arora K, Gill K, Goel N. Comparison of Clinical Features and Outcome of Dengue Fever and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19 (MIS-C). *Indian Pediatr*. 2021 Oct 15;58(10):951-954.
- ²⁷ Fernández Silveira L, García Ruiz-Santa Quiteria MI, Camacho Lovillo M. Síndrome PFAPA. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020;2:391-400.
- ²⁸ Diego Sarre-Álvarez, María Julia Garza-Zúñiga, Federico Rodríguez-Weber, Enrique Díaz- reene. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. *Med Int Méx* 2015;31:402-413.
- ²⁹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Anaplasmosis and ehrlichiosis - Maine, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:1033.
- ³⁰ Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO). *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66:e27929.
- ³¹ Roberts JE, Campbell JI, Gauvreau K, Lamb GS, Newburger J, Son MB, Dionne A. Differentiating multisystem inflammatory syndrome in children: a single-centre retrospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2022 Mar;107(3):e3.
- ³² Yamazaki-Nakashimada MA, Márquez-González H, Miranda-Navales G et al. Characteristics and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children: A multicenter, retrospective, observational cohort study in Mexico. *Front Pediatr*. 2023 May 18;11:1167871