



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE PEDIATRÍA "DR SILVESTRE FRENK FREUND"



FRECUENCIA DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL

TESIS

Para obtener el título de:

Especialista en Pediatría

PRESENTA:

Amara Sequeira Colonnier

Correo electrónico: amara.aijt@gmail.com.

TUTORES:

D. en C. Juan Carlos Núñez Enríquez

Encargado de la Jefatura de la División de Investigación en Salud Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad

Centro Médico Nacional siglo XXI. Hospital de pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund".

Correo electrónico: jcarlos_nu@hotmail.com.

M. en C. Yazmín Fuentes Pacheco

Médico adscrito al servicio de Infectología Pediátrica

Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad

Centro Médico Nacional siglo XXI. Hospital de pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund".

Correo electrónico: yazmin_fuentes@hotmail.com.

Ciudad Universitaria, CDMX., 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis que me permite culminar mi formación de especialista, tiene inicio y fin en los niños, a quienes agradezco cada una de sus valiosas enseñanzas.

En segundo lugar, agradezco a mis padres, el Dr. Amaral Sequeira, por haberme compartido su vocación por la atención a los enfermos, y a mi madre, Sra. Martha Colonnier, por haberme educado en el amor y el servicio a los demás. Gracias hermanos y amigos, por su apoyo incondicional, tanto espiritual, como físico, intelectual y emocional.

Agradezco a mis tutores, Dr. Juan Carlos Núñez y Dra. Yazmín Fuentes, su inmensa disponibilidad para asesorarme y guiarme en este difícil camino de la Investigación; a mi profesor Dr. Miguel Ángel Villasis por tres años de formación en Metodología de la Investigación; al equipo de Infectología Pediátrica del CMNSXXI UMAE HP, con una mención especial a la Dra. Guadalupe Miranda y al Dr. Ranferi Nogales, Residente de segundo año de Infectología, quienes resolvieron cada una de mis dudas en este tema tan interesante y a la vez tan desconocido como lo es el tema del presente trabajo.

Finalmente, y no por ser menos importante, te agradezco a ti Señor, por estar presente en todo y en todos.

CONTENIDO

RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	14
HIPÓTESIS	15
OBJETIVOS.....	16
OBJETIVO GENERAL.....	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
METODOLOGÍA	17
VARIABLES DE ESTUDIO.....	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
ASPECTOS ÉTICOS	22
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	37
ANEXOS	36
BIBLIOGRAFÍA	42

RESUMEN

Introducción: La pandemia causada por el SARS-COV-2 representa un fenómeno biológico-social que cada vez suma más cifras de contagios y decesos. Hasta el 26 de enero de 2021, se habían reportado 99,866,335 casos en el mundo y 2,144,594 fallecidos. Del total de casos, los pacientes pediátricos representan aproximadamente el 1.5%. No obstante, se conoce que en algunos niños la enfermedad se presenta como un síndrome caracterizado por una reacción inflamatoria grave, llamada Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM, OMS) asociado a COVID-19. En los Centros de Control de Enfermedades se han reportado alrededor de 1,600 casos pediátricos con este síndrome, sin embargo, dado que los criterios para identificarlo se fueron formulando durante la pandemia, y a que no se cuentan con adecuados registros diseñados para reportarlo, su frecuencia real se desconoce, existiendo hasta el momento únicamente reportes de casos.

Objetivo: Calcular la frecuencia del SIM en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, observacional, longitudinal, ambispectivo. Se utilizó el programa SPSS 23. Se calculó estadística descriptiva. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para identificar si la distribución de las variables cuantitativas era de tipo paramétrico o no paramétrico. En caso de que fuera paramétrica se utilizó la media y la desviación estándar (DE), y en el caso de que fuera de tipo no paramétrico se utilizó la mediana y rangos mínimo y máximo.

Resultados: De abril a octubre del año pasado, en la UMAE, se identificaron y manejaron 94 casos COVID-19, de los cuales, 4 de ellos fueron SIM, con una frecuencia del 4.2%. La mediana de edad fue de 8 años. Todos fueron hombres (n=4). La mediana de la fiebre fue de 3 días. Las manifestaciones gastrointestinales y el compromiso pulmonar estuvieron presentes en los cuatro. El deterioro hemodinámico se presentó en 3. Un paciente curso con lesión renal aguda AKIN III. Los cambios dermatológicos que se observaron fueron exantema morbiliforme (n=4), conjuntivitis y queilitis (n=2), y enantema (n=1). En todos se evidenció la presencia de reactantes inflamatorios séricos. Todos recibieron inmunoglobulina y esteroide. Únicamente uno falleció.

Conclusiones: La frecuencia del SIM es baja (4.2%) y similar a lo reportado en estudios internacionales (0.3%). Tiene predominio por el sexo masculino, y por los grupos etarios escolares y adolescentes. La mejoría de los pacientes analizados en este trabajo fue complicada, con falla multiorgánica persistente, afectando principalmente intestino, piel, pulmón y corazón. Debido a su gravedad, ameritaron manejo en la Unidad Intensiva Respiratoria. La inmunoglobulina y el esteroide fueron pilares de su tratamiento.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, niños, SIM, pronóstico.

ANTECEDENTES

La humanidad se ha enfrentado a epidemias de patógenos y el sistema inmune se ha adaptado para sobrevivir desde todos los tiempos. Dado que el Coronavirus es un nuevo patógeno zoonótico, no existe inmunidad preexistente y toda la humanidad es susceptible a la infección y al desarrollo de la enfermedad COVID-19. Es así como se condicionó una expansión sin precedentes entre países y continentes; iniciada desde finales de diciembre de 2019 en Wuhan, China; contemplándose como Coronavirus Disease desde el 11 de febrero de 2020, e identificada como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) después del 11 de marzo de 2020; posterior a su análisis genómico se nombró como SARS-CoV-2 (1).

Los Coronavirus han demostrado su potencial epidémico-pandémico, como en el caso de las epidemias de Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV), el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y ahora el SARS-CoV-2 (2).

El periodo de incubación es de 1-12.5 días (5-6 días), transmitiéndose por gotas, por contacto y por vía aérea, donde exista generación de aerosoles. Se ha identificado en sangre y materia fecal, aunque sigue en estudio la transmisión por estos líquidos biológicos (2).

La carga viral alcanza su punto máximo en la primera semana de infección y los pacientes generan una respuesta inmune primaria entre los días 10 y 14, seguida de la eliminación del virus a través de la acción de anticuerpos y células T de alta afinidad (3). Los síntomas que se describen más frecuentemente son fiebre, seguida de tos seca o productiva y dificultad para respirar. También se presentan náusea, vómito, diarrea, cefalea y malestar general. Se han ido sumando otros síntomas como anosmia e hiposmia en etapas iniciales, incluso graves repercusiones a nivel multisistémico como manifestaciones tardías (2).

La preparación inmune de los niños a cualquier patógeno nuevo, incluido el SARS-CoV-2, difiere del adulto. La respuesta inmune del niño podría tener la doble función de ejercer protección y, además, reducir el daño tisular secundario a la exagerada respuesta inflamatoria por el sistema inmune, en particular, en el pulmón (4).

La infección humana por el nuevo virus SARS-CoV-2 se informó por primera vez en la provincia de Wuhan a fines de noviembre de 2019. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos de América informaron la primera infección humana en América del Norte el 14 de enero de 2020 (5).

Hasta octubre del año pasado, más de 30 millones de personas en todo el mundo se infectaron con SARS-CoV-2, de los cuales, 18,004,043 corresponden a la región de las Américas, con 592,561 muertes en dicha región (32).

En México, hasta el 26 de enero del año en curso, se reportaron 1,788,905 casos confirmados, 152,016 defunciones, 1,348,660 pacientes recuperados y 93,502 casos activos; de estos casos confirmados, 9,152 corresponden al grupo etario de 0 a 4 años, con 2,236 hospitalizados y 6,916 ambulatorios; 10,227 al de 5-9 años, con 670 hospitalizados y 9,557 ambulatorios; 20,161 al de 10-14 años, con 19,337 hospitalizados y 824 ambulatorios; y 48,106 al de 15-19 años, con 46,619 pacientes ambulatorios y 1,477 hospitalizados. En los dos primeros grupos predominan los hombres, y en los dos siguientes las mujeres. En cuanto a la cifra de defunciones mencionada, el 0.3% fueron niños (403 casos); en el grupo etario de 0-4 años hubieron 267 defunciones, en el de 5-9 años, 18, en el de 10-14 años, 27, y en el de 15-19 años, 91. La Ciudad de México, hasta el 26 de enero de 2021, ocupa el primer lugar en casos notificados, con 456,507 casos, y también en número de defunciones, siendo estas 21,309 (6).

En uno de los más grandes estudios de China en febrero 2020 se reporta por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, un informe de 72,314 casos diagnosticados, de los cuales 2% fue población menor a 19 años de edad (7). Otro gran estudio coreano en 89,069 pacientes documentó un total de 4.8% de niños con casos confirmados (8). En Estados Unidos los niños representaron el 1.7% del total de casos (9). Shekerdemian, en una revisión retrospectiva de pacientes pediátricos ingresados en 46 Unidades de cuidados intensivos pediátricos norteamericanas, reportó que la tasa general de letalidad fue del 4,2% hasta el momento del informe. Se encontró que el curso clínico de la COVID-19 es menos severo y que los resultados hospitalarios son mejores en niños críticos que en adultos (10).

En general, se ha evidenciado en población pediátrica baja incidencia de la COVID-19 (2-7.8%) y baja frecuencia de severidad, según estudios publicados (39). A pesar de la alta incidencia de infecciones respiratorias por Coronavirus, como "el resfriado común", la menor incidencia en niños de COVID-19 no puede explicarse aun completamente (11).

Se ha postulado que las diferencias en la función inmune y la expresión / función del receptor celular en los pulmones para el SARS-CoV-2 en ancianos y niños, la "inmunidad innata entrenada" y los mayores recuentos de linfocitos constitucionales con menos disfunción inmune en los niños, son los factores responsables del efecto protector contra la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en niños (12). Sin embargo, también se han evidenciado los siguientes factores de riesgo en niños para contraer la infección por SARS-CoV-2: lactantes, pacientes portadores de cardiopatía congénita, enfermedad renal, hepática o pulmonar crónica, así como los padecimientos oncológicos (13).

Correspondiente al primer estudio realizado se evidenció en Wuhan durante el periodo de enero y febrero de 2020, 171 pacientes menores de 15 años con prueba positiva para COVID-19, siendo 27 paciente asintomáticos, y entre los niños sintomáticos, las manifestaciones más comunes observadas fueron fiebre, tos, anosmia, dolores corporales, irritabilidad y dolor abdominal (14). Las complicaciones comunes informadas incluyen choque, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e insuficiencia multiorgánica.

La literatura menciona como caso sospechoso a un paciente con infección aguda del tracto respiratorio sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica, con antecedentes de viaje o residencia en un país / área que informa la transmisión local o comunitaria durante los 14 días anteriores al inicio de los síntomas; o un paciente con una enfermedad respiratoria aguda y que ha estado en contacto cercano con un caso de COVID-19 confirmado o probable en los últimos 14 días antes del inicio de los síntomas; o un paciente con infección respiratoria aguda grave sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica. Define como caso probable a un caso sospechoso para quien las pruebas para el virus SARS-CoV-2 no son concluyentes; o un caso sospechoso para quien las pruebas no pudieron realizarse por algún motivo; y establece como caso confirmado a una persona con confirmación de laboratorio de infección por SARS-CoV-2, independientemente de los signos y síntomas clínicos (15). Un contacto se define como: A: Persona en contacto cara a cara con un caso confirmados, durante al menos 15 minutos o personas del mismo hogar; B: Personas con contacto directo con secreciones o fluidos corporales, en particular secreciones respiratorias, de caso confirmado; C: Personal médico en contacto con casos confirmados, independientemente del equipo de protección que se utilice (16).

La confirmación de COVID-19 en niños se realiza a través de un ARN de SARS-CoV-2 positivo por reacción en cadena de la polimerasa de transcriptasa inversa (PCR) de muestras respiratorias de las vías respiratorias superiores o inferiores, como nasofaríngeas (preferibles), garganta, esputo y traqueal o lavado bronquial (15).

Desde abril del año pasado, el Grupo de Estudio de Reumatología de la Sociedad Italiana de Pediatría, el Colegio Real de Pediatría y Salud del Niño, la Sociedad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Reino Unido y la Asociación Española de Pediatría, informaron un posible vínculo entre COVID-19 y una enfermedad inflamatoria grave denominada "Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM, según la OMS) asociado con COVID-19" (17,41), el cual ha sido catalogado por los CDC (Control Disease Center) como una alerta emergente.

En cuanto a su frecuencia, no se ha reportado la frecuencia real del síndrome debido a que su definición no se ha homogeneizado en todas las poblaciones, aunado a la inconsistencia del reporte de su incidencia hasta el momento (40). En Europa, hasta agosto del 2020, se notificaron 10 casos en Bérghamo, Italia, 51 entre Francia y Suiza, y 78 en el Reino Unido. Hasta septiembre del año pasado, en América, se reportaron 32 casos en Argentina, 34 en República Dominicana, 74 en Chile, 81 en Ecuador, 286 en Brasil, y 935 en Estados Unidos (39). En octubre del año pasado, la Organización Mundial de la Salud notificó 1,503 casos de SIM asociado a COVID-19 en la región de las Américas, correspondiendo este número al 0.3% del total de casos (500,000) de niños con COVID-19, de esa misma región, reportados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (38), siendo evidente la baja incidencia de dicho síndrome. De estos 1503 casos, hubieron 43 defunciones (2.9%). Por otro lado, los CDC, en octubre del año pasado, reportaron 1,000 casos en Estado Unidos.

Este síndrome raro comparte características comunes con otras afecciones inflamatorias pediátricas que incluyen: enfermedad de Kawasaki, Síndromes de choque tóxico por estafilococos y estreptococos, Sepsis bacteriana y Síndrome de activación de macrófagos (18), todos caracterizados por una respuesta sistémica multinflamatoria secundaria a una activación masiva de citocinas proinflamatorias. Es intrigante que no se hayan observado síntomas similares a Enfermedad de Kawasaki en pacientes pediátricos en China desde el brote de COVID-19 en, lo que aumenta la posibilidad de antecedentes raciales y susceptibilidad genética (21). De hecho, los CDC (40) describen un mayor reporte de casos en hispanos y en niños de raza negra de Estados Unidos, pero aún se desconoce la causa de esta mayor frecuencia.

En cuanto a la aparición de este nuevo síndrome, éste puede hacerse presente en cualquier momento de la infección COVID-19, pero los reportes mencionan que su aparición ocurre de 1 a 6 semanas posterior a la misma, con un periodo grave agudo del día cinco al décimo. Como ya se mencionó, comparte características nosológicas con la enfermedad por Kawasaki: presencia de aneurismas arteriales y manifestaciones extracardiacas, acompañada de algunos o la mayoría de los signos y síntomas siguientes: edema de manos y pies, cambios en mucosas, lengua en fresa, conjuntivitis no exudativa, exantema maculopapular, perifolicular, de predominio en extremidades, linfadenopatía unilateral, pudiendo además presentarse evidencia de falla multiorgánica, incluyendo compromiso neurológico, hiperferritinemia, y choque cardiogénico o vasogénico. La mayoría de los reportes mencionan significativas manifestaciones gastrointestinales. En lo que se diferencia de la enfermedad de Kawasaki es la edad, con una presentación en niños mayores, y el origen étnico

predominante en niños no asiáticos (31). En cuanto a los grados de severidad de la COVID-19, el SIM se distingue de la COVID-19 severa en que ésta solo se define por su compromiso respiratorio, siendo necesario al menos uno de los siguientes: frecuencia respiratorio mayor a 30rpm, saturación de oxígeno <93%, o un índice PaO₂/FiO₂ <300mmHg; y se diferencia de la COVID-19 crítica porque ésta se integra con solo uno de los siguiente criterios: falla respiratoria que requiera ventilación mecánica, choque séptico u alguna otra falla orgánica que requiera monitorización y tratamiento en una unidad de terapia intensiva (5).

A la luz de la reciente observación del aumento de estas afecciones, se evidenció sobre la fisiopatogenia del virus que su entrada al hombre ocasiona una tormenta de citocinas inflamatorias, entre las principales IL-1B, 6 y 8, así como TNFa, quienes se enfrenten a la contención de superantígenos, con el consecuente desequilibrio entre el estado proinflamatorio y antiinflamatorio (31). Esto ocasiona una inflamación endotelial aumentada y disfunción secundaria, probablemente a través del receptor ACE2 (enzima convertidor de angiotensina 2) endotelial; por tanto, la infección por SARS-CoV-2 y la hiperinflamación secundaria, podrían estar actuando como el "desencadenante de cebado" que podría conducir a una enfermedad similar al Kawasaki (19). Por lo anterior, el uso de moduladores inflamatorios, entre ellos esteroides, inmunoglobulina G y anticuerpos monoclonales, han sido la clave para el adecuado manejo y el logro de la supervivencia de estos pacientes (31).

Según la Organización Mundial de la Salud, la definición de caso preliminar para el Síndrome Inflamatorio Multisistémico es la siguientes: niño de 0 a 19 años que presenta fiebre persistente (más de 72 hrs.), inflamación y evidencia de disfunción de uno o varios órganos, con exclusión de cualquier otra causa microbiana (20).

Royal College of Paediatrics definió los criterios para identificar el Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a SARS-CoV-2 en población pediátrica: a) presencia de fiebre, b) linfopenia, c) datos de falla multiorgánica, d) presentar criterios de la enfermedad de Kawasaki y e) exclusión de cualquier otra causa bacteriana o viral (22).

Nuestra UMAE, en base a una revisión exhaustiva del tema, ha establecido como definición preliminar de caso aquella de la OMS, ya comentada: niños y adolescentes con fiebre de más de 3 días con evidencia de disfunción de varios órganos (dos de los siguientes datos clínicos):

- a) Exantema (maculopapular, perifolicular, de predominio en extremidades) o conjuntivitis bilateral no purulenta o inflamación muco-cutánea (boca, pies o manos); hipotensión o choque, datos de disfunción miocárdica, valvular o anormalidades coronarias, diagnosticadas por ecocardiografía o enzimas cardiacas

elevadas (péptidos natriuréticos, puntos de corte en “Anexos”, Tabla 4); evidencia de coagulopatía: TP, TTP, Dimero D (puntos de corte en “Anexos”, Tabla 4); problemas gastrointestinales agudos (dolor abdominal, diarrea y vómito);

b) Elevación de marcadores de la inflamación, como velocidad de sedimentación globular, proteína C-reactiva, procalcitonina, fibrinógeno, dímero-D, ferritina, deshidrogenasa láctica (DHL), interleucina 6 (IL-6), elevación de neutrófilos, disminución de linfocitos y/o albúmina baja (puntos de corte en “Anexos”, Tabla 4);

c) Ausencia de otra causa obvia microbiana de inflamación, incluyendo sepsis bacteriana, síndrome de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico, ni otro diagnóstico que explique las alteraciones;

d) Evidencia de infección por SARS-CoV-2 (RT-PCR, prueba de antígeno o serológica positiva), o contacto cercano con pacientes con COVID-19 (23).

En la literatura, como ya se comentó previamente, se reportan publicaciones de casos aislados asociados a Enfermedad de Kawasaki. Toubiana y cols., reportan en Francia que 17 niños ingresaron por diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, 11 presentaron síndrome de choque tóxico y 12 tuvieron miocarditis. Todos los niños tenían marcados síntomas gastrointestinales en la etapa temprana de la enfermedad y altos niveles de marcadores inflamatorios; de estos, 14 pacientes (82%) tenían evidencia de reciente infección por SARS-CoV-2 (RT-PCR positiva 7/17, detección de anticuerpos IgG positivos 14/16) (24).

Verdoni y cols., en Italia 2020, reportan un grupo de pacientes con enfermedad similar a Kawasaki antes del comienzo de las epidemias de COVID-19 y otro grupo de pacientes con la misma presentación después de las epidemias, encontrando un aumento de 30 veces en la enfermedad de Kawasaki después de la epidemia de COVID-19, al igual que casos más graves, con más signos de afectación cardíaca y de activación de macrófagos, características del síndrome (25).

Rivera-Figueroa, India 2020, reporta un caso COVID 19 positivo con aparición de Enfermedad de Kawasaki tipo incompleto, con manifestaciones cardíacas, y datos de choque anafiláctico tras la administración de inmunoglobulina (26).

Deza, Michigan 2020, reporta presentaciones de Enfermedad de Kawasaki incompleto asociado a pacientes pediátricos COVID 19 positivos, en número de 2, ambos mejorados con tratamiento a base de inmunoglobulina intravenosa, habiendo presentado criterios de severidad respiratoria y hemodinámica, discutiendo la probable predisposición genética a complicaciones cardíacas o problemas no reconocidos de respuesta inflamatoria (27).

Grimaud reporta una serie de casos realizada en 4 centros académicos de atención terciaria en París de todos los niños ingresados en la Unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) con choque, fiebre y sospecha de infección por SARS-CoV-2, reportando 20 niños ingresados con miocarditis aguda, con presentación clínica principalmente vascular. Todos los niños tenían una proteína C reactiva altamente elevada (> 94 mg / L) y procalcitonina > 1.6 ng / mL sin causa microbiana. Al menos una característica de la enfermedad de Kawasaki se encontró en todos los niños, pero ninguno tenía la forma típica. SARS-CoV-2, por PCR y serología, fueron positivas para 10 y 15 niños, respectivamente (28).

Como lo demuestran las referencias previamente citadas, estudios recientes han encontrado una asociación directa entre el Síndrome Inflamatorio Multisistémico y la infección COVID-19, donde se observan características clínicas similares a otras enfermedades inflamatorias sistémicas, siendo la más cercana a esta nueva entidad nosológica, la enfermedad de Kawasaki, sin describirse como una misma forma de presentación, como ya se mencionaron, al inicio de este apartado, las diferencias entre ellas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el 25 de enero 2021, más de 99 millones de personas han sido diagnosticadas con COVID-19 en todo el mundo. Se ha documentado que el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 tiene menor agresividad sobre la población pediátrica en comparación con la población adulta. Sin embargo, existe una creciente preocupación mundial de un síndrome inflamatorio multisistémico relacionado con el SARS-CoV-2 en niños y adolescentes. A este respecto, se han logrado delinear ya ciertas características clínicas diagnósticas de reportes de casos aislados obtenidos. Sin embargo, hasta la fecha, contamos con pocos estudios del involucro de este Síndrome Inflamatoria Multisistémico potencialmente asociado a COVID -19.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia del Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a COVID-19 en pacientes de 0 a 17 años de edad atendidos en un hospital pediátrico de tercer nivel?

JUSTIFICACIÓN

A la fecha, la infección COVID-19 ha tenido un incremento potencial. Conocemos que la presentación clínica en pacientes pediátricos ha sido más leve en comparación a la población adulta. Sin embargo, las presentaciones permanecen desconocidas en esta población. Dentro de ellas, se ha descrito un Síndrome Inflamatorio Multisistémico con graves repercusiones orgánicas a diferentes niveles, sin embargo, han sido pocos los casos reportados en la literatura. El detallar esta información será de importancia para un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

HIPÓTESIS

La frecuencia del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Multisistémica no ha sido discreta, a nivel nacional ni a nivel internacional.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Calcular la frecuencia del Síndrome Inflamatorio Multisistémico en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2 atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la frecuencia y las características clínicas de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 atendidos en nuestro hospital durante el periodo de estudio.
2. Describir la evolución clínica y parámetros bioquímicos de los pacientes positivos a SARS-CoV-2 asociados a Síndrome Inflamatorio Multisistémico, desde la semana 1 hasta la semana 6 de su evolución, con énfasis del día 5 al 14.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Estudio descriptivo, observacional, longitudinal, ambispectivo.

Universo de estudio: Pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2

Periodo de estudio: 01/04/20 al 01/10/20.

Lugar donde se realizó el estudio: UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

1. Casos confirmados con SARS-CoV-2 mediante RT-PCR
2. Edad de 0-17 años de edad
3. Atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido entre el 01/04/20 al 01/10/20.

Criterio de exclusión: Expediente clínico incompleto.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variable dependiente

Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM) asociado a caso confirmatorio de COVID-19: según la OMS, niño de 0 a 19 años que presenta fiebre persistente (más de 72 hrs.), inflamación (marcadores séricos inflamatorios) y evidencia de disfunción de uno o varios órganos (alteraciones dermatológicas, conjuntivitis no purulenta, inestabilidad hemodinámica, alteraciones cardíacas, coagulopatía, alteraciones gastrointestinales) con exclusión de cualquier otra causa microbiana.

Variables independientes

1. Sexo
2. Edad
3. Presencia de enfermedad previa
4. Estado nutricional
5. Días de hospitalización

DEFINICIÓN DE VARIABLES

SIM asociado a COVID-19:

Definición operacional: ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS: exantema maculopapular, perifolicular, de predominio en extremidades, o inflamación mucocutánea en boca, pies o manos. CONJUNTIVITIS NO PURULENTO: Presencia de conjuntivitis bilateral sin secreción purulenta. CHOQUE: datos clínicos de bajo gasto: hipotensión (tensión arterial bajo la p5), oliguria, llenado capilar prolongado, alteraciones neurológicas, hiperlactatemia, acidosis metabólica, necesidad de apoyo aminérgico). ALTERACIONES CARDIACAS: datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis, anomalías coronarias medidos por ecocardiografía o elevación de enzimas cardíacas: troponina/NT-proBNP (péptidos natriuréticos) elevados. En la sección de "Anexos", Tabla 4, se precisan los puntos de corte para cada uno de ellos. COAGULOPATÍA: trastorno del sistema de coagulación por alteraciones en tiempos de coagulación, fibrinógeno y dímero D. En la sección de "Anexos" se precisan los puntos de corte para cada uno de ellos. ALTERACIONES GASTROINTESTINALES: trastornos de digestión y absorción: presencia de diarrea, vómito o dolor abdominal. MARCADORES DE INFLAMACIÓN: elevación de velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C-reactiva, procalcitonina, ferritina, deshidrogenasa láctica (DHL), interleucina 6 (IL-6), o disminución en la cuenta linfocitaria, hemoglobina, plaquetas, albumina. En la sección de "Anexos", Tabla 4 se precisan los puntos de corte para cada uno de ellos.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Unidad de medición: Presencia o ausencia.

- **SEXO**

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

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Unidad de medición: Masculino, Femenino.

- **EDAD**

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

Escala de medición: Cuantitativa continua de razón.

Unidad de medición: años.

- **PRESENCIA DE ENFERMEDAD PREVIA**

Definición operacional: Diagnóstico de enfermedad previa al ingreso.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Unidad de medición: Presencia, ausencia.

- **ESTADO NUTRICIONAL**

Definición operacional (de acuerdo a la OMS): Se midió de acuerdo al Índice de masa corporal (IMC): $\text{peso}/\text{talla}^2$, en Z scores. Se utilizó dicho parámetro debido a su simplicidad, bajo costo y validez internacional para conocer la composición corporal de un paciente y, en base a ésta, tener una aproximación al estado nutricional.

Normal: IMC dentro de -1.99 a 0.9 z, para edad y sexo.

Muy bajo peso: IMC mayor a -3 z, para edad y sexo.

Bajo peso: IMC dentro de -2 a -2.9 z, para edad y sexo.

Riesgo de sobrepeso: IMC dentro de 1 a 1.99 z, para edad y sexo.

Sobrepeso: IMC dentro de 2 a 2.9 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, Obesidad

- **DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN**

Definición operacional: Total de días de estancia hospitalaria del paciente.

Escala de medición: Cuantitativa continua de intervalo.

Unidad de medición: Número de días.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Se solicitó en el Área de “Sistemas” una clave para acceder a la plataforma virtual “Triage respiratorio COVID-19”.
2. Se encontraron en dicha plataforma a todos los pacientes sospechosos de COVID-19
3. Se solicitó al servicio de Epidemiología, encabezado por el Dr. Rafael Arias, el listado de pacientes pediátricos confirmados como COVID-19, atendidos en las áreas clínicas establecidas para ello, en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.
4. Una vez aprobado el protocolo que precede al presente trabajo de investigación, se presenta el permiso correspondiente al archivo clínico para el acceso al mismo y la consulta de los 94 expedientes identificados como casos COVID-19.
5. De aquellos pacientes que cumplieron con este criterio, se revisó el expediente clínico, tanto el físico como el virtual, para recolectar los siguientes datos:
 - a. Sexo
 - b. Edad
 - c. Antecedentes patológicos
 - d. Estado nutricional
 - e. Días de hospitalización
 - f. Laboratorios al ingreso, durante la hospitalización y al egreso.

En el caso de que los pacientes identificados se encontraran aun presentes en dichas áreas clínicas, se procedió, en caso de ser necesario, a su visita y entrevista directa.

6. Se consultó la plataforma virtual intrahospitalaria de laboratorios para la obtención cronológica de los mismos.
7. Se identificó la evolución clínica durante sus días de estancia y al egreso hospitalario, es decir, desde la semana 1 a la semana 6 del padecimiento. En caso de que su egreso se llevara a cabo antes de la semana 6, se les dio seguimiento vía telefónica mediante un guion elaborado para este fin (Ver sección de Anexos). Dicho guion fue aceptado por el comité de ética de nuestra UMAE.
8. Se mantuvo comunicación constante con el equipo de terapia intensiva respiratoria COVID-19, así como con el equipo de Infectología, para la identificación de los casos sugestivos de SIM.
9. Se determinó el número de pacientes que cumplieron con los criterios del SIM asociado a COVID-19 de acuerdo a la OMS. Además, se contó con la supervisión y validación de los casos, por parte del equipo de Infectología de nuestra UMAE,

expertos en el tema, entre los que participaron: Dra. Yazmín Fuentes Pacheco, Dra. María Guadalupe Miranda Novales, Dra. Mariana Sámano Aviña y el Dr. Ranferi Aragón Nogales, con quienes se llevaron a cabo reuniones donde se exponían los casos sugestivos de SIM, integrando o descartando dicha entidad.

10. Se llenó una hoja de recolección de datos por cada paciente (Ver "Anexos", Formato de ingreso y Formato de egreso).
11. Se capturó la información en una base de datos específicamente diseñada para el presente estudio.
12. Se llevó a cabo el análisis de los datos mediante Excell 2013, así como el programa SPSS 23.

Tamaño de la muestra: No se calculó un tamaño de muestra. Se incluyeron a todos los pacientes que fueron diagnosticados con infección con SARS-CoV-2 y entre ellos se determinó la frecuencia del Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a COVID-19.

Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 23. Se calculó estadística descriptiva. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para identificar si la distribución de las variables cuantitativas era de tipo paramétrico o no paramétrico. En caso de que la distribución fuera paramétrica se utilizó la media y la desviación estándar (DE), y en el caso de que fuera de tipo no paramétrico se utilizó la mediana y rangos mínimo y máximo.

ASPECTOS ÉTICOS

Riesgo de la investigación: De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, Artículo 17: Al constituir un estudio ambispectivo en el cual no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta; la investigación no tiene riesgo.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad: Al definir la frecuencia del Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a COVID-19, aunque no exista beneficio directo, se genera información valiosa para su diagnóstico oportuno y una intervención terapéutica adecuada.

Confidencialidad: Para conservar la privacidad y confidencialidad de los pacientes, la información se manejó en una base de datos, que, si bien ésta contó con datos personales como nombre y número de afiliación del paciente, su codificación se llevó a cabo con un número de folio asignado y se colocaron únicamente iniciales del nombre. Solo los investigadores tuvieron acceso a esta información, la cual se mantuvo resguardada en dispositivos electrónicos (computadoras personales) y se mantendrá allí durante 5 años, pues es un tema de investigación reciente donde apenas iniciamos el camino de su dominio. En caso de que los resultados sean publicados, los nombres y afiliaciones de los participantes no serán divulgados.

Aprobación del protocolo de investigación: El protocolo se sometió a la evaluación y aprobación por parte del Comité Local de Investigación y Ética en Salud de la UMAE correspondiente, siendo aprobado con el número de registro: R-2020-3603-031.

RESULTADOS

Durante abril a octubre del año pasado, en la UMAE de Pediatría de CMNSXXI, se identificaron y manejaron 94 casos con COVID-19, de los cuales, 4 de ellos cumplieron la definición operacional de SIM, como se muestra en el siguiente gráfico.

Gráfico 1. Distribución de casos COVID-19 en la UMAE HP CMNSXXI

A continuación se describen, caso por caso, las características demográficas, clínicas, bioquímicas y el tratamiento de los cuatro pacientes con SIM asociado a COVID-19 tratados en nuestra UMAE:

Caso 1

Masculino de 6 años 10 meses, proveniente de Morelos, con sobrepeso. Antecedentes de apendicitis grado I y choque séptico días previos a su ingreso en Siglo XXI. Inició con síndrome doloroso abdominal el 08.05.20, operado el 15.05.20 con los hallazgos de apendicitis grado I y adenitis mesentérica. Durante su evolución postquirúrgica, en su hospital de referencia, se sospechó de COVID-19 por fiebre e imágenes radiológicas sugestivas de neumonía adquirida en la comunidad, por lo cual se envió a esta UMAE para su valoración el 17.05.20, día en que se tomó prueba para SARS CoV2, resultando positiva. Evolucionó de forma lenta a nivel abdominal, persistió con fiebre de 38.1° y llegó al choque séptico. Presentó alteraciones en reactantes de fase aguda, entre ellos PCR de 208.4mg/L, procalcitonina 11.2 ng/ml, neutrófilos de 10.8 miles/uL, linfopenia de 0.81 miles/uL, dímero D de 5803 ng/ml, fibrinógeno mínimo de 223mg/dl, ferritina máxima de 1329 ng/ml, plaquetas de 52 miles/uL, DHL máxima de 622 U/L, hipoalbuminemia de 2.7 g/dl, aunado a complicaciones a nivel pulmonar y hemodinámico. Ameritó oxígeno suplementario debido a desaturaciones de hasta 88%, dificultad respiratoria, polipnea y datos imagenológicos de neumonía intrahospitalaria. Tomografía de tórax del 19.05.20 con áreas en vidrio despulido en segmento S10 derecho e izquierdo, derrame pleural bilateral con atelectasias pasivas y lineales bibasales. En cuanto a su manejo hemodinámico, requirió Norepinefrina durante 4 días. Su esquema antimicrobiano fue a base de Cefotaxima y Metronidazol. Hemocultivos sin desarrollo bacteriano. Además, se manejó con esteroide e inmunoglobulina. En sus laboratorios de egreso se observó una disminución imponente de los marcadores de

inflamación; clínicamente sin alteraciones cardíacas, sin embargo, no se buscaron ni bioquímica ni ecocardiográficamente. Curso con hipertensión arterial, en manejo con Captopril, aparentemente secundario a sobrecarga de volumen, evidenciándose en tomografía líquido libre en hueco pélvico, correderas parietocólicas y a nivel intersasa, edema de paredes de tejidos blandos de pared abdominal anterior y área declives, necesitando diurético. Además, cursó con una dermatosis localizada a dorso, caracterizada por lesiones eritematosas que desaparecían a la digitopresión. Su estancia total fue de 17 días, egresó sin oxígeno.

Caso 2:

Masculino de 7 años, de Córdoba, Veracruz, con sobrepeso. Antecedentes de Asma, controlada, y Rinitis Alérgica. Inicia el 14.08.20 con cefalea holocraneana, fiebre de 38.5°C, dolor abdominal generalizado, tipo cólico, distensión, evacuaciones disminuidas en consistencia, náuseas y vómitos. El 15.08.20 presentó exantema morbiliforme, de predominio en espalda baja, genitales, extremidades torácicas, pélvicas, pies y manos. Acudió a su hospital de Zona donde, ante la sospecha de COVID-19, pues cursaba con datos de respuesta inflamatoria sistémica. Allí administraron Inmunoglobulina y refirieron a esta unidad para su manejo multidisciplinario. Se realizó SARS-CoV-2 IgG/IgM, el 20.08.20 y RT-PCR SARS-CoV-2 el 23.08.20, resultando positivas. A su llegada, 25.08.20, presentaba taquipnea, estertores basales derechos, apoyo de oxígeno en mascarilla reservorio, integrándose diagnóstico de Neumonía intrahospitalaria. Además, cursaba con un enantema maculopapular pruriginoso, queilitis y conjuntivitis no purulenta. Radiografía de tórax del 26.08.20 con patrón reticulonodular bilateral de predominio derecho. Se agregó neumonía nosocomial complicada con derrame bilateral, el día 27.08.20. Ultrasonido pulmonar con derrame pleural bilateral, requiriendo diurético durante 5 días. Ameritó transfusión de concentrado eritrocitario por anemia. Se valoró por cardiología quienes reportaron corazón estructuralmente sano, coronarias sin alteraciones, FEVI 69% FA 38%; curso con cifras tensionales altas, en manejo con Hidralazina y Captopril. A nivel abdominal cursó con persistencia de dolor abdominal y distensión, así como dificultad para iniciar la alimentación enteral, por lo que fue valorado por el servicio de Gastroenterología, quien consideró una Enfermedad Inflamatoria Multisistémica con compromiso intestinal, probablemente secundaria a vasculitis, motivo por el cual se indicó nutrición parenteral. Además, cursó con incremento transitorio de amilasa y lipasa, sin cumplir criterios de pancreatitis imagenológicamente. Reinicio vía oral el 02.09.20, con adecuada tolerancia. En lo infectológico, se manejó con Ceftriaxona, Vancomicina, Clindamicina, Cefuroxima, Amikacina. Persistió con fiebre por 5 días, hemocultivos negativos, motivo por el cual se

administró nuevamente Inmunoglobulina. Las cifras de los marcadores inflamatorios presentes en este paciente fueron las siguientes: PCR máxima de 132.5 mg/L, Procalcitonina de 1.2 ng/ml, neutrófilos máximos 8.2 miles/uL, linfocitos mínimos 1.4 miles/uL, ferritina 761.7 ng/ml, plaquetopenia de 138 miles/uL, DHL máxima 388 U/L, albumina mínima 1.9 g/dl. Dímero D hasta 1642 ng/ml. Como parte de su manejo, además, se administró Metilprednisolona. Su estancia total fue de 18 días, egresando sin complicaciones.

Caso 3

Paciente masculino de 9 años, de Tecamachalco, Puebla. Sano. Padre con RT-PCR SARS-CoV-2 positiva del 18.07.20. Inicia el 15.08.20 con tos, mareo y dolor abdominal. Valorado por médico particular quien sospecha apendicitis y realiza laparotomía exploradora ese mismo día, con hallazgo de apendicectomía fase IV y múltiples ganglios retroperitoneales, con reporte de biopsia de "Hiperplasia mixta histosinusoidal". Egresó sin complicaciones. El 20.08.20 inició con accesos de tos seca y sibilancias, acudiendo nuevamente al médico, siendo manejado de forma sintomática. El 03.09.20 apareció un exantema generalizado y crisis convulsivas (se desconocen características de ambos signos). Se refiere en nota de envío que cursó con paro cardiorrespiratorio, por lo cual se aseguró vía aérea en hospital de referencia. Durante su evolución cursó con neumonía atípica, con IgG e IgM positivas para SARS-CoV-2, considerándose COVID-19. Se realizó tomografía de tórax documentando crecimientos ganglionares cervicales, mediastinales superiores, retroperitoneales y mesentéricos; los primeros condicionantes de compresión traqueal, con disminución de la luz de un 70%, así como consolidación basal izquierda, derrame pleural bilateral y pericárdico, ambos leves. Fue manejado con manejo avanzado de la vía aérea, antibióticos, anticoagulación y esteroide, presentando mejoría en las siguientes 48 horas, lográndose extubar. RT-PCR SARS-CoV-2 del día 05.09.20 positiva. Ante persistencia de fiebre, presencia de exantema, edema de manos y pies, vómito, dolor abdominal, neumonía, datos de bajo gasto y resultado ecocardiográfico de disfunción miocárdica+derrame pericárdico, se integró un Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a COVID-9. Presentó los siguientes marcadores de inflamación: leucocitos 19.4 miles/uL, neutrófilos 16.2 miles/uL, linfocitos 1570 miles/uL, PCR 243 mg/L, fibrinógeno 301mg/dl, albumina de 1.8 g/dl, Dímero D 761 ng/ml, por lo que se manejó con gamaglobulina y metilprednisolona. Aunado a dicha evolución clínica, los laboratorios persistieron con alteraciones sugestivas de un síndrome linfoproliferativo, motivo de su envío a Siglo XXI. Se recibió el 18.09.20, pálido, febril, con edema en manos y pies, descamación generalizada, adenomegalias cervicales bilaterales, inguinales y hepatomegalia. Como parte de su abordaje, fue valorado por

Oncología, quien sospechó por datos clínicos y hematológicos de un linfoma. Durante su evolución, presentó nuevamente una neumonía nosocomial a expensas de hipoventilación bibasal, estertores crepitantes, taquipnea, uso de músculos accesorios y aleteo nasal. Se mantuvo dependiente de oxígeno mediante bolsa mascarilla reservorio. Se manejó con broncodilatador de acción rápida y esteroide sistémico. A nivel gastronutricio, curso con dolor abdominal, distensión, náuseas, vómito biliar y evacuaciones semilíquidas. La radiografía de abdomen con íleits. Curso con hipertensión arterial, manejada con Hidralazina, así como anasarca, que amerito infusión de furosemide. Se mantuvo con datos de respuesta inflamatoria sistémica, febril, taquicárdico, con Meropenem-Vancomicina. Debido a plaquetopenia persistente, se sospechó de una fungemia y se agregó Fluconazol. Se enviaron hemocultivos y cultivo de punta de catéter, todos sin desarrollo bacteriano. Recibió apoyo de aféresis plaquetaria (conteo mínimo de 27 miles/uL) y plasma fresco congelado, por TP y TTP máximos 79s y 181s, respectivamente, aunado a sangrado a través de cánula orotraqueal, sonda nasogástrica y melena. Su evolución fue tórpida, continuo con leucocitosis, máxima de 19.3 miles/uL, plaquetopenia de 77mil y anemia, mínima de 7.1 mg/dl, siendo transfundido. El día 22.09.20 curso con datos de dificultad respiratoria, acidosis respiratoria, hipoxemia, hiperlactatemia, hipotensión y taquicardia. Se integró un choque séptico y se inició manejo con Noradrenalina. Se realizó intubación orotraqueal, requiriendo parámetros altos, con saturaciones de oxígeno entre 60-65%. El 22.09.20 presentó paro cardiorrespiratorio, iniciándose maniobras avanzadas de reanimación, sin lograr retorno de la circulación espontánea, falleciendo el 23.09.20, con los diagnósticos de Síndrome de dificultad respiratorio agudo severo, Septicemia, Neumonía viral por SARS CoV2, Síndrome linfoproliferativo en estudio. Días de estancia hospitalaria, 5.

Caso 4

Paciente masculino de 14 años 2 meses, del Estado de México. Sano. Abuela materna finada días antes de su ingreso a nuestra UMAE, por síntomas respiratorios, (probable COVID-19, no se realizó prueba); convivencia con ella en los últimos 14 días previos a la defunción. Inicia su padecimiento el 29.07.20, con vómito en tres ocasiones, intolerancia a la vía oral, alza térmica no cuantificada, tos y cefalea, por lo cual fue llevado a médico el 30.07.20 quien prescribió tratamiento sintomático y antibiótico. Seis días después, presentó exantema (no se precisan características del mismo en notas medicas) y conjuntivitis no exudativa, acudiendo nuevamente a revisión el 03.08.20, manejado con Dexametasona. Se sospechó COVID-19 y se mantuvo en aislamiento. El 06.08.20 presentó exacerbación del cuadro, agregándose anorexia, debilidad, ictericia

y dolor abdominal, motivo por el que acuden a Hospital de Zona correspondiente, donde se ingresa con sospecha de COVID-19. Se realizó TAC de Tórax, reportada con patrón micronodular generalizado, derrame pleural izquierdo en segmentos inferiores y patrón de vidrio deslustrado bilateral en mismos segmentos, integrando diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. Requirió apoyo aminérgico por datos de bajo gasto durante 2 días. Cursó con oliguria, creatinina de 6.8 mg/dl, BUN 192.5 mg/dL, urea 412 mg/dl, con una LRA AKIN III; aunado a trombocitopenia y anemia, por lo cual se solicitó su traslado a Siglo XXI, por datos de falla renal, hematológica y hemodinámica. El día 08.08.20, se recibió obnubilado, polipneico, con bradilalia y bradipsiquia, eritema conjuntival, regular estado de hidratación, ictericia generalizada, queilitis, lengua aframbuesada, adenomegalia unilateral izquierda, hepatomegalia 3x3x2 cm, eritema maculopapular no pruriginoso, localizado en región tenar de ambas palmas; dependiente de oxígeno suplementario a 3 litros por minuto; Debido a edema agudo pulmonar, requirió intubación por tres días. Se inicio apoyo aminérgico a base de Norepinefrina. Se mantuvo con apoyo aminérgico, 6 días, debido a datos de respuesta inflamatoria sistémica e hipotensión. Posteriormente presento extrasístoles ventriculares, manejadas con Amiodarona, con un BNP de 4500 pg/ml, por lo cual se inició manejo con Levosimendan. Fue valorado por cardiología, quien reportó movimiento septal plano, FEVI 56% y FA 27% (conservadas), PSAP 32 mmHg, sin defectos estructurales, integrando diagnóstico de miocarditis; completó 72h con Levosimendán y Adrenalina. Se decidió inició de Ceftriaxona, manteniéndose afebril, sin embargo con reactantes positivos a expensas de leucocitosis, máximos de 27.9 miles/uL, neutrófilos 23.5 miles/uL, linfopenia de 1.1 miles/uL, PCR de 81.9 mg/L, con Procalcitonina de 1.9 ng/ml, ferritina de 2998 ng/ml, DHL 631 U/L. Hemocultivos sin reporte de desarrollo bacteriano. Presentó Dímero D máximo de 3152 ng/ml, fibrinógeno mínimo de 246 mg/dl, TP>120s, TTP>180s, plaquetas de 62mil, con sangrado de tubo digestivo alto y orotraqueal, llegando a una hemoglobina mínima de 7.7 mg/dl, recibiendo apoyo transfusional. Cursó con diarrea, vómito y dolor abdominal, así como hepatomegalia; perfil metabólico con colestasis, a expensas de bilirrubina directa de 4.7.1 mg/dl, dándole manejo conservador. Se agregó falla renal KDIGO III, con encefalopatía urémica, sin embargo evolucionó con adecuados flujos urinarios sin necesidad de uso de diurético ni terapia de remplazo. Por datos compatibles con Síndrome Inflamatoria Multisistémico, aunado a prueba RT-PCR SARS-CoV-2 positiva, se administró inmunoglobulina y esteroide. Evolucionó con dicho manejo de manera favorable siendo egresado el día 18.08.20 a domicilio, sin complicaciones. Estancia intrahospitalaria total: 10 días.

Habiendo detallado dichos casos, se obtienen los siguientes resultados de forma global: la mediana de edad fue de 8 años, con un rango de 6.8 a 14 años. En cuanto a la distribución por sexo, todos fueron hombres (n=4), de los cuales el 50% (n=2) había tenido contacto con caso sospechoso y/o confirmado de COVID-19. Los pacientes provenían de ciudades diferentes: Cuernavaca, Veracruz, Puebla y Estado de México. Todos los casos (n=4) fueron referidos de una unidad médica hospitalaria, con una estancia mínima de tres días en dichas unidades. A su llegada, a todos se les tomó prueba RT-PCR SARS-CoV-2, resultando positiva. La media en días de la aparición del síndrome a partir del inicio de los síntomas, fue el día 14, semana dos. Entre los principales síntomas con los que los pacientes cursaron al debut fueron: fiebre, alteraciones gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, vomito); alteraciones dermatológicas (exantema morbiliforme generalizado, conjuntivitis y queilitis) y compromiso pulmonar (neumonía). En cuanto a los parámetros clínicos durante su estancia hospitalaria, la mediana de la duración de la fiebre fue de 3 días. El dolor abdominal estuvo presente en todos, excepto en 2 de ellos que cursaron con diarrea y/o vomito. Cabe mencionar que previo a su ingreso a nuestra UMAE, dos habían requerido exploración quirúrgica debido a apendicitis. Además, uno presentó colestasis y pancreatitis leve. En cuanto al compromiso respiratorio, todos presentaron neumonía y ameritaron apoyo de oxígeno, sin embargo, solo dos de ellos requirieron ventilación mecánica. El deterioro hemodinámico meritorio de aminas se presentó en 3 de ellos, uno al diagnóstico, y dos durante su estancia hospitalaria. Únicamente a dos se les realizó ecocardiograma, con los hallazgos de miocarditis infecciosa en uno (más un BNP de 4500 pg/ml) y en el otro paciente se describió disfunción miocárdica+derrame pericárdico. Un paciente curso con lesión renal aguda AKIN III a su ingreso, sin requerir terapia sustitutiva de la función renal. Los cambios dermatológicos que se observaron fueron exantema morbiliforme generalizado en todos, conjuntivitis y queilitis en dos y enantema en uno. En cuanto a los parámetros bioquímicos durante su estancia, se encontraron los siguientes promedios: leucocitos de $17.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ (DE 7.7); neutrófilos de $13.8 \times 10^3/\mu\text{L}$ (DE 7.6); linfocitos de $1.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ (DE 0.3); hemoglobina de 7.6 g/dl (DE .4); plaquetas de $82.2 \times 10^3/\mu\text{L}$ (DE 38.5); albumina de 2.1 g/dl (DE 0.4); proteína C reactiva de 169.5 mg/L (DE 68.2); procalcitonina de 32.7 ng/ml (DE 56.3); ferritina sérica de 1696 ng/ml (DE 1162.8); dímero D de 2839.5 ng/ml (DE 2208.6); fibrinógeno de 324.7 mg/dl (DE 67.3) y DHL de 547.0 U/L (137.7). Como parte del tratamiento que recibieron, todos se manejaron con inmunoglobulina y esteroide. Tres de ellos requirieron aminas. Todos tuvieron terapia antimicrobiana: el caso 1 debido a cobertura postquirúrgica (apendicectomía), neumonía adquirida en la comunidad y neumonía intrahospitalaria;

caso 2 y caso 3 al haber cursado con una neumonía nosocomial, y caso 4 por neumonía adquirida en la comunidad y, posteriormente, una sepsis. Ninguno tuvo aislamientos en hemocultivos. La media de días para la resolución del síndrome, a partir de la fecha de ingreso, fue 15 días. Sobre su desenlace, tres egresaron a domicilio en buenas condiciones; uno falleció, con los diagnósticos de SDRA, Septicemia, neumonía viral por SARS CoV2, síndrome linfoproliferativo.

En las tablas 1 y 2 se describen los valores bioquímicos y los datos clínicos al ingreso y durante la estancia hospitalaria, respectivamente.

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas al ingreso al hospital de los pacientes que desarrollaron SIM.

Variables	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Edad (años)	7	7	9	14
Sexo	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino
Contacto caso sospechoso o confirmado COVID-19	?	?	+	+
RT-PCR positiva	+	+	+	+
Parámetros clínicos				
Dolor abdominal	+	+	+	+
Diarrea/vomito	-	-	+	+
Disnea	+	+	+	+
Neumonía	+	+	+	+
SPO2 (%)	88	88	60	89
Estado de choque	-	-	-	+
LRA	-	-	-	+
Exantema morbiliforme	-	+	+	+
Conjuntivitis	-	+	-	+
Enantema	-	-	-	+
Queilitis	-	+	-	+
Parámetros bioquímicos				
Leucocitos (x10 ³ /uL)	8.2	7.6	6.5	28
Neutrófilos (x10 ³ /uL)	7.1	6.2	5.9	23.5
Linfocitos (x10 ³ /uL)	0.8	1.1	0.2	1.1
Hemoglobina (g/dl)	10	8.1	10.4	11.7
Plaquetas (x10 ³)	52	138	30	62
Creatinina (mg/dl)	0.6	0.4	0.8	6.4
Albúmina (g/dl)	2.7	2.2	1.8	2.4
Proteína C reactiva (mg/L)	208.4	132.5	177	94.2
Procalcitonina (ng/ml)	-	1.2	-	1.6
Ferritina sérica (ng/ml)	-	762	-	2648
Dímero-D (ng/ml)	5803	1642	3253	1217
Fibrinógeno (mg/dl)	348	369	543	390
DHL (U/L)	622	388	-	631

SPO2: Saturación periférica de oxígeno.

Tabla 2. Características clínicas y bioquímicas durante la estancia hospitalaria de los pacientes que desarrollaron SIM.

Variables	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Parámetros clínicos				
Duración de la fiebre (días)	4	5	1	2
Dolor abdominal	+	+	+	+
Diarrea/vomito	-	-	+	+
Neumonía	+	+	+	+
Hipoxemia/PO2 mínima (mmHg)	33	-	45	34
Estado de choque	+	-	+	+
Lesión renal aguda	-	-	-	+
Exantema morbiliforme	+	+	+	+
Conjuntivitis	-	+	-	+
Enantema	-	-	-	+
Queilitis	-	+	-	+
Sobreinfección bacteriana	+	+	+	+
Miocarditis	?	?	+	+
Parámetros bioquímicos		Rangos (mínimo-máximo)		
Leucocitos (x10 ³ /uL)	6.6-13.6	5.1-10.3	6.5-16.1	4.7-28
Neutrófilos (x10 ³ /uL)	3.3-10.8	1.3-8.3	5.9-14.9	2.1-23.5
Linfocitos (x10 ³ /uL)	0.8-2.5	1-2.8	0.2-1.5	1.1-2.6
Hemoglobina (g/dl)	7.7-10	8.1-13.3	10.4-12.2	7.7-12.7
Plaquetas (x10 ³)	52-195	138-560	30-245	62-248
Creatinina (mg/dl)	0.3-0.6	0.4-0.5	0.5-1.3	0.5-6.4
Albúmina (g/dl)	1.8-2.7	1.9-4.3	1.8-2	2-2.4
Proteína C reactiva (mg/L)	42-208.4	14.8-132.5	177-505	14.5-94.2
Procalcitonina (ng/ml)	-	1.2	-	1.6
Ferritina sérica (ng/ml)	-	589.3-762	-	2648
Dímero-D (ng/ml)	1941-5803	489-1642	1285-3253	964-3152
Fibrinógeno (mg/dl)	223-348	369-404	224-543	246-475
DHL (U/L)	551-622	153-388	-	268-631
Aislamientos en hemocultivos	No	No	No	No
Tratamiento				
Ventilación mecánica	-	-	+	+
Aminas	+	-	+	+
Inmunoglobulina Intravenosa	+	+	+	+
Esteroides	+	+	+	+
Antibioticoterapia	+	+	+	+

SPO2: Saturación de oxígeno

DISCUSIÓN

El Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a COVID-19, es una entidad nosológica reciente, aún en estudio, que se caracteriza, de acuerdo a la OMS, por la presencia de fiebre en un niño de 0 a 19 años, con compromiso de dos o más órganos, aunado a la presencia de marcadores inflamatorios y el antecedente de infección por SARS-CoV-2 o haber tenido contacto con una persona positiva; con exclusión de cualquier otra causa microbiana (32).

Hasta el momento, no se ha reportado la frecuencia real del Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños, esto posiblemente debido a que su definición no se ha homogeneizado en todas las poblaciones, aunado a la inconsistencia del reporte de su incidencia hasta el momento (40). Hasta septiembre del año pasado, se habían reportado 1,503 casos en América (Estados Unidos 935, Brasil 286, Ecuador 81, Chile 74, República Dominicana 34, Argentina 32) y 133 en Europa (Reino Unido 72, Francia+Suiza 51, Bérgamo, Italia 10). Hasta octubre del año pasado, los CDC reportaron en Estado Unidos de América 1,000 casos.

Lo más reciente sobre su frecuencia, se describe por los CDC (40) respecto a los casos en Estados Unidos de América, hasta el 8 de enero del año en curso, con 1,659 casos de SIM y 26 defunciones. No obstante, dichos centros reportan que no es posible conocer la frecuencia con la que ocurre este síndrome debido a la falta de unificación de criterios para diagnosticarlos entre los hospitales de los Estados Unidos, así como debido a la falta de registro por los mismos médicos y autoridades responsables de hacerlo.

De los 94 casos atendidos hasta octubre del año 2020 en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, esta entidad se integró en 4 de ellos (equivalente a un 4.2%), habiendo excluido causas microbianas, con hemocultivos negativos. Además, es importante mencionar que si bien estos casos cursaron con sobreinfecciones, el diagnóstico de SIM fue previo a la adquisición de las mismas. En relación a estas sobreinfecciones, tres pacientes cursaron con neumonía intrahospitalaria; desgraciadamente no fue posible en estos pacientes la toma de cultivos de secreción bronquial.

Tal como se ha visto en la población adulta, en la población pediátrica el SARS-CoV-2 también tiene un predominio por el sexo masculino, lo cual se observó en este estudio, tanto en el grupo de "COVID-19 sin SIM", como en el grupo "COVID-19 con SIM". En cuanto a la edad, tal como describe Shekerdeman, L, et al. (10) y The New Journal of Medicine en sus artículos "SARS-Cov-2 Infection in children" (32), el grupo etario mayormente afectado por SIM en este estudio, fueron los escolares y los adolescentes.

Si bien los factores de riesgo en esta entidad aún se encuentran en estudio, aquellos mencionados por Sun, D., (6) se evidenciaron en 3 (75%) de los 4 casos de este estudio: uno tenía obesidad (Caso 1), otro tenía una enfermedad pulmonar crónica, Asma (Caso 2) y otro cursaba con un padecimiento oncológico en estudio (Caso 3) (6). En este último caso mencionado, Caso 3, cabe resaltar que si bien, el cáncer es una entidad que causa una respuesta inflamatoria importante, esta no se dirige a la falla multisistémica, a diferencia del SIM. En el otro grupo, "COVID-19 sin SIM", el 57.8% tenía una comorbilidad, predominando las de tipo hematológico, lo cual hace evidente la existencia de un estado basal de inmunosupresión coexistente en estos pacientes.

En cuanto a la traducción clínica de este desequilibrio entre el estado proinflamatorio y antiinflamatorio, éste puede hacerse presente en cualquier momento de la infección COVID-19, pero los reportes mencionan que la aparición del SIM ocurre de 1-6 semanas posterior a la misma, con un periodo grave agudo del día cinco al décimo (7), lo cual coincide con este trabajo, donde la media en días de la aparición del síndrome en los casos reportados fue el día 14, semana dos, con una media de resolución, a partir de la fecha de ingreso, de 15 días. En cuanto al resto de los pacientes, 90, a quienes se les dio seguimiento vía telefónica, la totalidad de aquellos que contestó, negó datos sugestivos de SIM.

Sobre la presencia de marcadores bioquímicos que reflejan dicha activación masiva inflamatoria, ya sea la aparición mínima de uno de ellos, o la máxima de todos ellos, se encontraron alterados en la totalidad de la población a quien se le tomó laboratorios, pues, como ya se mencionó, la mayoría de la población atendida fueron casos leves, a quienes no se les tomaron paraclínicos y se les dio manejo de forma ambulatoria. La severidad de la presencia de estos marcadores fue evidente en el grupo con SIM, desde su ingreso y durante su estancia, defervesciendo estos valores a su egreso, tras el control de la tormenta inflamatoria, como se mostró en los Gráficos 2 al 9. Este hallazgo coincide con la ya descrito por Poulette M (35), del Hospital universitario Robert Debré en Francia, así como con el Consenso Nacional sobre SIM de la Asociación Española de Pediatría (34), y los CDC de Nueva York (33), quienes en sus artículos han también descrito la historia de la evolución bioquímica de los marcadores inflamatorios en los casos SIM.

En cuanto al compromiso multisistémico que caracteriza esta entidad, tal como menciona el Royal College of Paediatrics (5) para identificarlo, se observó en los cuatro pacientes afección a nivel gastrointestinal, dermatológico y pulmonar. Reportes de casos clínicos previos, entre ellos los realizados por Chiotos, K. (37), Pouletty, M. (35) y Dufort, E. (33), mencionan que el principal sistema afectado es el intestinal, y que el

pulmonar no es gravemente afectado, sin embargo, en estos niños se observó compromiso de ambos sistemas de forma igual, incluso coexistente. A pesar de que la afectación coronaria forma parte de las características principales de este síndrome, no fue posible describirla en estos casos pues no se llevó a cabo el abordaje necesario bioquímico ni ecocardiográfico. La afectación renal no está ampliamente descrita en lo ya publicado, sin embargo, en uno de los casos de este estudio se corroboró una lesión renal aguda AKIN III. El deterioro hemodinámico, también característico de este síndrome, se presentó en tres de los cuatro casos. Por el contrario, si bien si se observó compromiso sistémico en el grupo "COVID-19 sin SIM", incluso en porcentajes no despreciables, este no fue de tipo multisistémico, comparado con el grupo con SIM.

Debido a la fisiopatología de componente inmunitario presente en este síndrome, el uso de moduladores inflamatorios, entre ellos esteroides e inmunoglobulina, han sido la clave para el adecuado manejo y el logro de la supervivencia de estos pacientes (7), terapia recibida en los cuatro casos descritos como SIM.

En relación al paciente que falleció del grupo con SIM, éstas fueron las características que lo diferenciaron del resto de los 3 casos restantes: patología de base linfoproliferativa en estudio, con sospecha de un probable linfoma; estado nutricional alterado por sobrepeso, grupo etario: adolescencia; su saturación fue la más baja de todas, con una mínima de 60%, su plaquetopenia y su anemia fueron las más severas, 27 mil y 7.1 g/dl, respectivamente; así también, éste paciente reportó la PCR más alta, siendo de 243 mg/L, lo cual permite retomar que la existencia de factores de riesgos, aunados a un desequilibrio más severo entre el estado proinflamatorio y antiinflamatorio, converge en un grave desenlace en los niños con COVID-19.

Dentro de las limitantes de este trabajo se encontró su naturaleza retrospectiva, el pequeño número de casos con el síndrome en estudio que hasta octubre del año pasado había llegado al HPCMNSXXI, así como el abordaje diagnóstico incompleto que en algunos de los casos ocurrió, impidiendo integrar, por ejemplo, alteraciones ecocardiográficas características de este síndrome, lo cual ofrece la oportunidad de, al conocer dichas debilidades y ante la evidente permanencia por el momento indefinida de esta pandemia, nos sigamos capacitando y mejorando en el abordaje diagnóstico integral de este síndrome con repercusiones graves en el paciente pediátrico.

CONCLUSIONES

Considerando los objetivos que dieron origen a este trabajo, se enumeran las siguientes conclusiones:

1. La frecuencia del SIM en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI, fue de 4.2% (n=4) de un total de 94 pacientes, de abril a octubre del año 2020.
2. Todos fueron hombres, dos escolares y dos adolescentes, de ciudades aledañas a la Ciudad, tres con comorbilidades de riesgo asociadas.
3. Desde la semana 1 hasta las 48-72 horas previas a su egreso, una respuesta inflamatoria importante, tanto bioquímica como clínica, estuvo presente en estos 4 casos. Su evolución hacia la mejora fue complicada, con falla multiorgánica, afectando principalmente los sistemas intestinal, dermatológico, pulmonar y cardiaco. Debido a las condiciones de gravedad, los cuatro casos demandaron un diagnóstico oportuno y una atención multidisciplinaria en la Unidad Intensiva Respiratoria COVID-19 de la UMAE.
4. La inmunoglobulina y el esteroide fueron los pilares de su tratamiento. Tres lograron su egreso a domicilio, y uno falleció. Las diferencias entre el paciente finado y los tres sobrevivientes, fue la existencia en el primero de una comorbilidad grave y la severidad del desequilibrio entre el estado proinflamatorio y aquel antiinflamatorio.

ANEXOS

FORMATO INGRESO			
FOLIO		Lugar de residencia:	
Fecha de elaboración			
Nombre (Iniciales)		Afilación 	
Fecha de nacimiento día mes año		Edad	Peso Talla IMC Estado nutricional _____
¿Tiene alguna otra enfermedad? Sí No ¿Cuál?		Motivo de hospitalización ¿Cuál?	
Antecedente de SARS COV 2	Persona que en los últimos 7 días haya presentado al menos dos de los siguientes: tos, fiebre o cefalea (en menores de cinco años, la irritabilidad sustituye a la cefalea) SI NO Acompañados de al menos uno de los siguientes: Disnea SI NO Artralgia SI NO Mialgias SI NO Odinofagia SI NO Rinorrea SI NO Dolor torácico SI NO	Diagnóstico confirmado por muestras respiratorias (hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo en pacientes ambulatorios y esputo (en su caso) y/o aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar) SI NO	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>
Fiebre	T°C de 3 días SI NO		Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>
Alteraciones dermatológicas	Exantema SI NO Conjuntivitis bilateral no purulenta SI NO Inflamación muco-cutánea (oral, pies o manos) SI NO		Presentes <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/>
Choque	Hipotensión: SI NO Oliguria SI NO Llenado capilar alterado SI NO Alteraciones neurológicas SI NO	Hiperlactatemia SI NO acidosis metabólica SI NO apoyo aminérgico SI NO	Presentes <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/>
Alteraciones cardíacas	Datos de disfunción miocárdica SI NO Alteraciones cardíacas corroboradas mediante ecocardiografía _____ Troponina/NT-proBNP (péptido natriurético elevados) SI NO		Presentes <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/>
Evidencia de coagulopatía	Alteraciones en niveles de TP, TTP SI NO Elevación de Dímero D SI NO		Presentes <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/>
Problemas gastrointestinales agudos	Diarrea SI NO Vómito SI NO Dolor abdominal SI NO		Presentes <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/>
Marcadores de la inflamación	VSG PCR Procalcitonina Fibrinógeno Ferritina DHL IL 6 Neutrófilos Linfocitos Albumina Hemoglobina Plaquetas		Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>
Otro órgano afectado			Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>
SIM			Sí _____ No _____
Tratamiento			



FRECUENCIA DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL



FORMATO DE EGRESO			
Folio _ _ _ _ _ _ _ _ _ _			
Fecha de egreso _ _ _ _ _ _ _ _ _ _			
Nombre (Iniciales) _____		Afiliaión _____	
Edad _ _ _	Peso _ _ _ Talla _ _ _ IMC _ _ _ Estado nutricional _____		
Motivo de egreso: Mejoría _ _ Defunción _ _ Alta Voluntaria _ _ Ambulatorio _ _			
Antecedente de SARS COV 2	Persona que en los últimos 7 días haya presentado al menos dos de los siguientes: tos, fiebre o cefalea (en menores de cinco años, la irritabilidad sustituye a la cefalea) SI _ _ _ NO _ _ _ Acompañados de al menos uno de los siguientes: Disnea SI _ _ _ NO _ _ _ Artralgia SI _ _ _ NO _ _ _ Mialgias SI _ _ _ NO _ _ _ Odinofagia SI _ _ _ NO _ _ _ Rinorrea SI _ _ _ NO _ _ _ Dolor torácico SI _ _ _ NO _ _ _	Diagnóstico confirmado por muestras respiratorias (hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo en pacientes ambulatorios y esputo (en su caso) y/o aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar SI _ _ _ NO _ _ _	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>
Fiebre	T°C de 3 días SI _ _ _ NO _ _ _		Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>
Alteraciones dermatológicas	Exantema SI _ _ _ NO _ _ _ Conjuntivitis bilateral no purulenta SI _ _ _ NO _ _ _ Inflamación muco-cutánea (oral, pies o manos) SI _ _ _ NO _ _ _		Presentes <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/>
Choque	Hipotensión: SI _ _ _ NO _ _ _ Oliguria SI _ _ _ NO _ _ _ Llenado capilar alterado SI _ _ _ NO _ _ _ Alteraciones neurológicas SI _ _ _ NO _ _ _	Hiperlactatemia SI _ _ _ NO _ _ _ acidosis metabólica SI _ _ _ NO _ _ _ apoyo aminérgico SI _ _ _ NO _ _ _	Presentes <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/>
Alteraciones cardíacas	Datos de disfunción miocárdica SI _ _ _ NO _ _ _ Alteraciones cardíacas corroboradas mediante ecocardiografía _____ Troponina/NT-proBNP elevadas SI _ _ _ NO _ _ _		Presentes <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/>
Evidencia de coagulopatía	Alteraciones en niveles de TP, TTP SI _ _ _ NO _ _ _ Elevación de Dímero D SI _ _ _ NO _ _ _		Presentes <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/>
Problemas gastrointestinales agudos	Diarrea SI _ _ _ NO _ _ _ Vómito SI _ _ _ NO _ _ _ Dolor abdominal SI _ _ _ NO _ _ _		Presentes <input type="checkbox"/> Ausentes <input type="checkbox"/>
Marcadores de la inflamación	VSG _ _ _ PCR _ _ _ Procalcitonina _ _ _ Fibrinógeno _ _ _ Ferritina _ _ _ DHL _ _ _ IL 6 _ _ _ Neutrófilos _ _ _ Linfocitos _ _ _ Albúmina _ _ _ Hemoglobina _ _ _ Plaquetas _ _ _		Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>
Otro órgano afectado			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>
SIM			Sí _____ No _____

Tabla 4. Valores alterados de marcadores inflamatorios en el SIM asociado a COVID-19

Marcadores séricos	Valor anormal
Troponina I	0-30 días: >4.87mcg/L 31-90 días: >0.4mcg/L 3-6 meses: >0.3mcg/L 7-12 meses: >0.2mcg/L 1-18 años:>0.1mcg/L
BNP	<10 años: >7.2 pg/ml >10 años: mujeres >9.6 pg/ml, hombres >3.5 pg/ml
TP	Pretérmino-día 1 de vida: >16.2s Termino-día 3 de vida: >16.4s 1 mes-1 año: >15.3s 1-5años: >14.5s 6-10años: >15.1s 11-16años: >16.1s
TTP	Pretérmino-día 1 de vida: >79.4s Termino-día 1 de vida: >44.8s Día 3 de vida: >42.2s 1 mes-1 año: >46.3s 1-5años: >43.8s 6-10años: >43.7s 11-16años: >46.1s
Dímero D	>0.25mg/ml
PCR	>0.5mg/dl
VSG	>10mm/hr
Procalcitonina	>0.5ng/ml
Fibrinógeno	Pretérmino/término-día 1 de vida: >3.74g/L Día 3 de vida: >4.01g/L 1 mes-1 año: >3.83g/L 1-5años: >4.01g/L 6-10años: >4.09g/L 11-16años: >4.33g/L
Ferritina	Recién nacido: 25-200 ng/ml 1 mes: 200-600 ng/ml 2-5meses:50-200 ng/ml 6 meses-15 años: 7-140ng/ml
DHL	0-4días: >775U/L 4-10días: >2000U/L 10 días-24 meses: >430U/L 24 meses-12 años: >295U/L >12 años: >190 U/L
Neutrofilia	Nacimiento: >26x10 ³ L 12hrs: >28x10 ³ L 24hrs: >21x10 ³ L 1 semana: >10x10 ³ L 2 semanas: >26x10 ³ L 1 mes a 16 años: >8.5x10 ³ L 16-21 años: >7.7x10 ³ L



FRECUENCIA DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL



IL 6	>3.95pg/ml
Linfopenia	Nacimiento-2 semanas: $<2 \times 10^3/L$ 1 mes: $<2.5 \times 10^3/L$ 6 meses-1 año: $<4 \times 10^3/L$ 2 años: $<3 \times 10^3/L$ 4 años: $<2 \times 10^3/L$ 6-10 años: $<1.5 \times 10^3/L$ 16 años: $<1.2 \times 10^3/L$ 17-21 años: $<1 \times 10^3/L$
Hipoalbuminemia	0-15 días: $<3g/dl$ 15 días-1año: $<2.2g/dl$ 1-16 años: $<3.6g/dl$ >16años: $<3.9g/dl$

Valores obtenidos de The Harriet Lane Handbook del hospital Johns Hopkins. 2012. BNP: péptido natriurético. TP tiempo de protrombina, TTP tiempo de tromboplastina. PCR proteína C reactiva. VSG velocidad de sedimentación globular. DHL deshidrogenasa láctica.



FRECUENCIA DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL



Guion telefónico

SALUDO Y PRESENTACION

Buenas tardes, soy la Dra. Amara Sequeira Colonnier, medico residente del HPCMNSXXI, ¿con quién tengo el gusto?

Señor X... ¿sería tan amable de comunicarme con la/el sr@ X por favor?

MOTIVO DE LA LLAMADA

Le estamos llamando para saber cómo siguió su hij@... posterior al haber estado hospitalizado/sido atendido en Siglo XXI del día X al día X por prueba positiva para coronavirus...

EN CASO DE NO ESTAR LA PERSONA NECESARIA

¿Sabe a qué hora puedo encontrarla o podría comunicarme a algún otro número?... Le agradezco mucho su información, estaré llamando nuevamente a la hora indicada.

Recuerde que habló la Dra. Amara Sequeira Colonnier, médico residente del HPCMNSXXI. Que tenga buen día.

EN CASO DE SÍ ESTAR LA PERSONA NECESARIA

Buen día Sra. X ¿Cómo está?

MOTIVO DE LA LLAMADA

Le estamos llamando para saber cómo siguió su hij@ X posterior al haber estado hospitalizado/sido atendido en Siglo XXI del día X al día X por prueba positiva para coronavirus...

RECABACION TELEFONICA DE DATOS

¿Podría usted responder las siguientes preguntas?

Posterior a su egreso, desde el día que salió hasta el día de hoy...

1. ¿Ha tenido fiebre? ¿desde cuándo? ¿Cuántos días y de qué grado?
2. ¿Ha tenido molestias en la piel o en los ojitos? Como por ejemplo enrojecimiento, inflamación, ronchitas, descamación, o alguna otra que le llama la atención? ¿Cuándo?
3. ¿Ha tenido alguna molestia en la pancita? ¿dolor, nausea, vómito, diarrea?
4. ¿De sus pulmoncitos como ha estado?
5. ¿Ha sido necesario llevarlo a algún médico o al hospital? ¿Por qué razón? ¿Cuándo fue eso? ¿En su reingreso al hospital, que problemas de salud tuvo? ¿Cómo se trataron?
6. Posterior a su egreso, ¿lo citaron para tomar nuevamente prueba de coronavirus/alguna muestra de laboratorio?
7. Posterior a su egreso ¿lo enviaron a la consulta externa de algún servicio? ¿A qué consulta? ¿Ya tuvo su cita? ¿Qué le comentaron?
8. ¿Alguna otra molestia que haya tenido?

DESPEDIDA

Le agradezco mucho su tiempo y su información, recuerde acudir a sus citas programadas, es muy importante que le dé seguimiento a su niñ@. Cualquier molestia que tenga por favor acuda a admisión continua. Buen día.



FRECUENCIA DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL



Dictamen de aprobación



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

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

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 042
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 032 2017121**

FECHA Jueves, 16 de julio de 2020

Dr. Juan Carlos Núñez Enríquez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **FRECUENCIA DE SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA MULTISISTÉMICA ASOCIADO A COVID-19 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL** 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-2020-3603-031

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

[Imprimir](#)

IMSS

Activar Wind
Ir a Configuració



BIBLIOGRAFÍA

1. COVID-19 Dashboard by Center for Systems Science and engineering (CSSE) at John Hopkins University (JHU) Mayo 3, 2020. Disponible en <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acceso gratuito.
2. Miranda M, Pacheco. Guía para el manejo de casos COVID-19. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Servicio de Infectología. 2020.
3. Johns Hopkins University of Medicine. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acceso gratuito.
4. Carsetti R, Quintarelli C, Quinti I, et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? *The Lancet Child Adolesc Health* 2020. Published Online. Mayo 6, 2020. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30135-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30135-8). Acceso gratuito.
5. US Centers for Disease Control and Prevention. Cases in the US. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/casesupdates/cases-in-us.html>
6. Gobierno de México. COVID 19 México (Internet). 2020. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/datos/>. Acceso gratuito.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323 (13):1239-1242. Disponible en: doi:10.1001/jama.2020.2648. Acceso gratuito.
8. Korean Society of Infectious Diseases; Korean Society of Pediatric Infectious Diseases; Korean Society of Epidemiology; Korean Society for Antimicrobial Therapy; Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention; Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. *J Korean Med Sci*. 2020; 35(10):e112. Published 2020 Mar 16. Disponible en: doi:10.3346/jkms.2020.35.e112. Acceso gratuito.
9. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422-426. Published 2020 Apr 10. Disponible en: doi:10.15585/mmwr.mm6914e4. Acceso gratuito.
10. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US



- and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr.* 2020 Mayo 11. Disponible en: doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948. Acceso gratuito.
11. Lee P, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020: S1684- 1182(20)30039-6. Disponible en: DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.01. Acceso gratuito.
 12. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020 Apr;92(4):424-432. Disponible en: doi: 10.1002/jmv.25685. Epub 2020 Feb. 7. Acceso gratuito.
 13. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. *World J Pediatr* (2020). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00354-4>. Acceso gratuito.
 14. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663-1665. Disponible en: doi: 10.1056/NEJMc2005073. Acceso gratuito.
 15. Khan EA. COVID-19 in children: Epidemiology, presentation, diagnosis and management. *J Pak Med Assoc.* 2020;70(Suppl 3)(5):S108-S112. Disponible en: doi:10.5455/JPMA.25. Acceso gratuito.
 16. COVID-19 Dashboard by Center for Systems Science and engineering (CSSE) at John Hopkins University (JHU) Mayo 3, 2020. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acceso gratuito.
 17. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with coronavirus disease (COVID-19) New York State Department of Health (NYS DOH) Bureau of Communicable Disease Control (BCDC). [Actualizado 6 Mayo 2020; citado 13 Mayo 2020]. Disponible en: http://dmna.ny.gov/covid19/docs/all/DOH_COVID19_PediatricInflammatorySyndrome_050620.pdf. Acceso gratuito.
 18. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. May 2020 Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) United Kingdom. [Actualizado 6 Mayo 2020; citado 13 Mayo 2020]. [aprox. 2 pantallas]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk>. Acceso gratuito.
 19. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. Disponible en [lancet.org](https://www.lancet.com). [PubMed]. Acceso gratuito.



20. Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children [published online ahead of print, 2020 May 25]. *Pharmacol Res.* 2020;159:104951. Disponible en: doi:10.1016/j.phrs.2020.104951. Acceso gratuito.
21. Fliesler, N. COVID-19 and a serious inflammatory syndrome in children: Unpacking recent warnings. *Clinical Care, Specialty Care.* Boston Children Hospital. [Actualizado 6 Mayo 2020; citado 13 Mayo 2020]. Disponible en: <https://discoveries.childrenshospital.org/covid-19-inflammatory-syndrome-children/>. Acceso gratuito.
22. Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19, Disponible en <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>. Acceso gratuito.
23. Toubiana J, Pirault C, Corsia A, et al. Outbreak of Kawasaki disease in children during COVID-19 pandemic: a prospective observational study in Paris, France. Department of General Paediatrics and Paediatric Infectious Diseases, Necker-EnfantsMalades University Hospital, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Université de Paris, Paris, France. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.10.20097394v1.full.pdf>. Acceso gratuito.
24. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, CiuffredaM, et al. Un brote de enfermedad grave similar a Kawasaki en el italiano epicentro de la epidemia de SARS-CoV-2: un estudio de cohorte observacional [Internet] *Lanceta* 2020. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067362031103X>. Acceso gratuito.
25. Rivera-Figueroa EI, Santos R, Simpson S, Garg P. Incomplete Kawasaki disease in a child with Covid-19. *Indian Pediatric*; mayo 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32393680/>
26. Deza Leon, Redzepi A, McGrath E, et al. COVID-19 Associated Pediatric Multi-System Inflammatory Syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2020 May 22;pii:pii061. doi: 10.1093/jpids/piaa061. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32441749/>. Acceso gratuito.
27. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):69. Published 2020 Junio 1. Disponible en: doi:10.1186/s13613-020-00690-8. Acceso gratuito.



FRECUENCIA DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL



28. Belhadjer Z, Bonnet D. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic Running title: Belhadjer et al.; Pediatric acute heart failure and SARS-CoV-2 infection Covid-19. 2020;33(0). Acceso gratuito.
29. Africa CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Interim Case Definition for Multisystem. 2020. Disponible en: www.africacdc.org. Acceso gratuito.
30. Hennon T. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. Prog Ped Cardio. 2020;(enero). Acceso gratuito.
31. OMS. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19. MAYO 2020. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332191/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-spa.pdf. Acceso gratuito.
32. The new England Journal of Medicine. SARS-Cov-2 Infection in Children.2020. Disponible en: nejm.org. Massachusetts Medical Society. Acceso gratuito.
33. Dufort, E., Koumans, E., Chow, E., Rosenthal, E., et al. Multisystem Inflammatory syndrome en children in New York State. N Engl J Med 2020. 383: 347-58. Massachusetts Medical Society. Acceso gratuito.
34. Asociación Española de Pediatría. Consenso nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome multisistémico pediátrico vinculado a SARS-Cov-2. 2020. Acceso gratuito.
35. Pouletty, M., Borocco, C., Ouldali, N., et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-Cov2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-Covid-19): a Multicentric cohort. Hospital Universitario Robert Debré. Paris Francia. 2020. Acceso gratuito.
36. The Harriet Lane Hndbook del hospital Jhons Hopkins. 2012. ELSEVIER. Estados Unidos de América.
37. Chiotos, K., Bassiri, H., Behrens, E., Blatz, A. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in children during the Coronaviris 2019 Pandemic: a case series. Case Report. JPIDS. 2020: XX.
38. Organización Panamericana de la Salud. Disponible en: <https://www.paho.org/es>. Acceso gratuito
39. Jiang, L., Tang, K., Levin, M., Irfan, O.m et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. Lancet Infect Dis 2020; 20: e276–88. Disponible en:



FRECUENCIA DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A COVID-19 EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN UNA UNIDAD DE TERCER NIVEL



- https://www.researchgate.net/publication/343701808_COVID-19_and_multisystem_inflammatory_syndrome_in_children_and_adolescents/link/5f9190b9a6fdccfd7b75371a/download. Acceso gratuito.
40. CDC. Health Department-Reported Cases of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in the United States. Enero, 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mis-c/cases/index.html>. Acceso gratuito.
41. Raymundo Rodríguez, R., Rivera, M. Nov. 2020. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes. *Rev Latin Infect Pediatr* 2020; 33 (3): 115-118. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/95645>. Acceso gratuito.