



**UNAM**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“EXPRESIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SÍNDROME INFLAMATORIO SISTÉMICO  
POR SARS-CoV-2 EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. CLAUDIA FERNANDA VILLA CÓRDOVA**



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.



**UNAM**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**“EXPRESIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SÍNDROME INFLAMATORIO SISTÉMICO  
POR SARS CoV-2 EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. CLAUDIA FERNANDA VILLA CÓRDOVA**

**Dr. José Jesús Contreras Soto**  
Director General

**Dr. Manuel Alberto Cano Rangel**  
Director de Enseñanza

**Dr. Roberto Dórame Castillo**  
Asesor de Tesis

**Dr. Jaime Gabriel Hurtado Valenzuela**  
Profesor Titular de Pediatría

**Dr. María de los Ángeles Durazo Arvizu**  
Asesor de Tesis

Hermosillo, Sonora, México

Julio 2021

## ÍNDICE

<b>Agradecimientos.....</b>	<b>4</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>5</b>
<b>Abreviaturas.....</b>	<b>6</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>7</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>8</b>
<b>Marco teórico.....</b>	<b>11</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>22</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>22</b>
<b>Pregunta de investigación .....</b>	<b>22</b>
<b>Hipótesis de trabajo .....</b>	<b>22</b>
<b>Objetivo general.....</b>	<b>23</b>
<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>23</b>
<b>Material y métodos.....</b>	<b>24</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>30</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>33</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>34</b>
<b>Cronograma de actividades.....</b>	<b>36</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>37</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

En el caminar de la vida, el ser agradecido me ha enseñado a retribuir en pequeña o gran medida todo lo que las personas han hecho por mí, el dar las gracias me da la oportunidad de cerrar ciclos y de permitirme abrirme a más oportunidades; así que en esta pequeña lista íntegro los motivos y motores más grandes de mi vida.

Primeramente agradezco a Dios, por permitirme darme vida y dejarme estar en el lugar correcto; en mi entrevista para plaza de elección me preguntaron que si era una persona de fe; y por su puesto que sí, creo que él y en esa fuerza imaginaria suficientemente fuerte para lograr un cambio.

Agradezco a mis papás, hermanos, ahijados; toda la familia hermosa, que me dio fuerzas desde el día 0, que me impulsa, motiva, reta y siempre me hace mejor persona en todos los sentidos; el logro y satisfacción de la especialidad es por y para ellos por siempre. Papás este regalo es una muestra chiquita de todos sus sacrificios, de darme alas y darme todas las herramientas para crecer y formarme; por creer en mí siempre y no dudar; de darme ese apoyo incansable, en deuda por siempre con ustedes.

Hay dos personas importantes, claves y piezas fundamentales en mi crecimiento como Pediatra; Bere y Manuel; mis mejores amigos que encontré aquí en la residencia, en verdad aplica que hay ciertas personas llegan a tu vida para hacer grandes cambios; gracias por sumar; por estar en este barco; por apoyarme, quererme; por sufrir y aprender juntos; por todas las risas y por todo este apoyo. Gracias a la residencia tengo 2 hermanos de por vida, los quiero montones.

Tristemente la pandemia también tocó a mi familia, y también hubo pérdidas muy lamentables en este camino; el entender la pandemia cuando también te toca perder es complicado y doloroso; es un crecimiento humano y profesional grande; no dejamos de sentir y no dejamos de aprender. Abuela y Narci esto también es y va por ustedes.

Gracias a familia, amigos, todo el personal increíblemente hermoso, por apoyar, por cuidarnos; por vernos crecer. Gracias a los niños, nuestros pacientes sin ellos no somos nada, gracias por dejarnos aprender no sólo de Pediatría, de la vida, de la nobleza de la niñez, del amor.

## RESUMEN

En 2020 se encuentra la asociación temporal de SARS – CoV-2 y manifestaciones tardías en pacientes pediátricos previamente sanos; los cuales se asocian como reacción inflamatoria en pacientes en período de convalecencia, después de múltiples estudios y diferentes términos, se integra la entidad de Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (MIS-C).

El proyecto de investigación es un estudio descriptivo observacional, realizado en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en pacientes que cumplieron criterios por CDC y OMS. La mediana de edad fue de 9.3 con predominio en sexo masculino 5:1, todos hispanos, sin predominio de grupo etario.

El 100% de los pacientes presentaron fiebre y alteraciones gastrointestinales, y sólo 16% de los pacientes presentaron alteración neurológica requiriendo sedación, apoyo con ventilación mecánica; 33% requirió estancia en cuidados intensivos pediátricos y 66% presentaron alteraciones respiratorias requiriendo apoyo con oxígeno suplementario. Se realizó determinación de anticuerpos IGG e IGM, en 5 pacientes resultó positivo.

El 33% de los pacientes presentaron afección cardíaca importante, tanto por elevación de enzimas cardíacas CK, CKMB, Troponina I y pro BNP; además de alteraciones cardíacas por ecocardiograma con datos de derrame pericárdico, insuficiencia valvular y miopericarditis.

Esta nueva entidad relacionada por afección por COVID-19 en niños previamente sanos, se debe de sospechar en paciente con historia febril asociado con manifestaciones multisistémicas, para manejo temprano y prevención de comorbilidades.

## **ABREVIATURAS**

**MIS-C:** Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a Coronavirus

**PMis-c:** Síndrome Inmflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a Coronavirus

**KD:** Kawasaki Disease

**GGIV:** Gammaglobulina intravenosa

**SAM:** Síndrome de activación de macrófagos

**FEVI:** Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

**CDC:** Centro para el Control y Prevección de Enfermedades

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**RT-PCR:** Reacción de cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

**ACE2:** Enzima convertidora de angiotensina 2

**DPP4:** Dipeptidil peptidasa-4

**RPPS:** Reconocimiento de receptores de patrones

**PAMP's:** Patrones moleculares asociados a patógenos

**INF:** Interferón

**NFkB:** Factor nuclear kappa beta

## INTRODUCCIÓN

Desde que el número de casos por neumonía de causa desconocidas fue incrementando en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China; el COVID 19 a causado un síndrome respiratorio agudo severo causado por SARS CoV2, por el virus de coronavirus<sup>1</sup>.

En los niños y adolescentes, COVID-19 suele ser leve. La estadística nacional de países en Asia, Europa y Norteamérica muestran que los casos pediátricos van del 2.1 al 7.8% de los casos totales. Sin embargo, en casos raros, los niños pueden verse gravemente afectados y las manifestaciones clínicas pueden diferir de las de los adultos.

En abril de 2020, informes del Reino Unido documentaron una presentación en niños similar a la enfermedad de Kawasaki incompleta (KD) o al síndrome de choque tóxico. Desde entonces, ha habido informes de niños afectados de manera similar en otras partes del mundo<sup>2</sup>.

Ésta afección se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C; también conocido como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico [PMIS], síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente con SARS-CoV-2 [PIMS-TS], síndrome hiperinflamatorio pediátrico o shock hiperinflamatorio pediátrico) <sup>1</sup>.

Durante la última semana de abril de 2020, se emitieron alertas por el Grupo de Estudio de Reumatología de la Sociedad Italiana de Pediatría, el Colero Real de Pediatría y Salud del Niño, la Sociedad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Reino Unido y la Asociación Española de Pediatría por el incremento de casos de enfermedad de Kawasaki incompletos o atípicos.

Posteriormente en los últimos meses se han ido incrementando los casos de reportes desde Europa, Asia, Norte América y Latinoamérica; describiendo niños y adolescentes con COVID 19 asociado a condiciones de síndrome inflamatorio multisistémico; posterior a la etapa aguda por la infección de coronavirus. Con expresión clínica con mayor



resistencia a la gammaglobulina intravenosa (GGIV) con tendencia hacia el síndrome de activación macrofágica (SAM) 3.

Sin embargo debido a que la mayoría de las afecciones son asintomáticas, hay un sub diagnóstico importante para el manejo y la expresión clínica. Hasta el momento se conoce que las complicaciones asociadas radican en presentar choque e ingreso a terapia intensiva. En la población pediátrica sonoreense ha existido un importante número de casos asociados a SARS CoV2 además de síndrome inflamatorio multisistémico en menor proporción, es por eso, que el propósito de éste investigación es dar a conocer las características clínicas de los pacientes asociados a éste síndrome<sup>5</sup>.

## **ANTECEDENTES**

A fines de 2019, se identificó un nuevo coronavirus como la causa de un grupo de casos de neumonía en Wuhan, una ciudad de la provincia china de Hubei. Una “nueva enfermedad” que producía síntomas similares a los de gripe, entre los que se incluían fiebre, tos, cefalea, disnea, mialgia y fatiga. En los casos graves provoca neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y choque séptico; lo que conduce a la muerte al 3% de los adultos infectados<sup>1</sup>.

Se propagó rápidamente, lo que provocó una epidemia en toda China, seguida de un número creciente de casos en otros países del mundo. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) designó la enfermedad COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019. El virus que causa COVID-19 se denomina síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La OMS declaró al COVID-19 una pandemia el 11 de marzo de 2020<sup>7</sup>.

De acuerdo con la experiencia de China, los primeros estudios observacionales en población pediátrica reportaron que la enfermedad severa por COVID-19 era poco frecuente en niños, en comparación con la población adulta. La población pediátrica parece estar afectada en menor proporción que los adultos, con solo 2.4% de los casos descritos en edades inferiores a 18 años (menos de 1% menores de 10 años). Hasta febrero de

2020, la tasa de mortalidad en el grupo de 0-9 años no se había reportado ningún caso, sin embargo en el grupo de 10 a 19 años la tasa de mortalidad fue del 0.2%; en el grupo de 70 a 79 y mayores 80 años, las tasas de mortalidad fueron de 8.0 y 14.8% respectivamente<sup>8</sup>.

Se mencionó que la experiencia mundial en niños coincide en que la mayor parte de los pacientes son asintomáticos o tienen enfermedad de leve a moderada. Sin embargo, en los últimos meses se han identificado niños con una significativa respuesta inflamatoria sistémica. Este grupo de pacientes ha requerido cuidados intensivos y la participación multidisciplinaria de médicos intensivistas, inmunólogos, hematólogos, cardiólogos e infectólogos pediatras<sup>3</sup>.

El síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS COV-2 comparte características con otros procesos inflamatorios pediátricos: enfermedad de Kawasaki, síndrome de choque tóxico (estreptococo y estafilococo), sepsis bacteriana y los síndromes de activación de macrófagos. Suele manifestarse con un cuadro de dolor abdominal intenso y concentraciones elevadas de marcadores de inflamación<sup>2</sup>.

En el Reino Unido empezaron a observar un aumento, no habitual, donde en 10 días se registraron 8 casos de niños con choque hiperinflamatorio y características similares a enfermedad de Kawasaki. Los datos clínicos eran similares: fiebre de difícil control (38 a 40 °C), eritema variable, conjuntivitis, edema periférico, dolor en las extremidades y síntomas gastrointestinales significativos. Todos evolucionaron a choque caliente, resistente a la resucitación con volumen; se requirió la administración de aminas para alcanzar una respuesta hemodinámica<sup>7</sup>.

El primer informe de MIS-C fue publicado el 6 de mayo del 2020, una serie de ocho niños atendidos en un centro terciario en el sureste de Inglaterra. En posteriores series de casos más grandes del Reino Unido y los Estados Unidos, > 70 por ciento de los niños afectados estaban previamente sanos. Las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad y asma. La mediana de edad fue de 8 a 11 años (rango de 1 a 20 años)<sup>8</sup>.

La mayoría no tuvo afectación respiratoria significativa, aunque recibieron ventilación mecánica como parte de la estabilización cardiovascular. Algunos niños tuvieron edema pleural, pericárdico o ascitis, sugerente de proceso inflamatorio difuso. En todos los casos, la prueba para detección de SARS-CoV2 fue negativa. Los exámenes de laboratorio evidenciaron infección-inflamación: elevación de proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina, triglicéridos y dímero D. Hallazgos ecocardiográficos: lesión en vasos coronarios que evolucionó a aneurisma coronario en un paciente; otro niño tuvo arritmia con choque resistente, requirió oxigenación por membrana extracorpórea y falleció debido a un infarto cerebrovascular. La insuficiencia cardíaca se evidenció por la elevación importante de las enzimas cardíacas durante el curso de la enfermedad. Todos recibieron gamaglobulina intravenosa, antibióticos y aspirina<sup>8</sup>.

Al igual que ocurrió en el Reino Unido, España y Bélgica, en Francia y Suiza se empezó a detectar un elevado número de casos, en comparación con lo acostumbrado, de niños con síntomas similares a enfermedad de Kawasaki o choque tóxico, lo que sugería un vínculo con la pandemia por COVID-19.<sup>13</sup> En esa serie se registraron 35 niños con fiebre e insuficiencia cardíaca aguda potencialmente asociada con SARS-CoV-2. Edad promedio 10 años (2-26 años), 28% de ellos con comorbilidades. En el estudio ecocardiográfico en la tercera parte de los casos, la FEVI fue menor a 30%. El 80% de los niños requirió de inotrópico y 28% oxigenación por membrana extracorpórea. La elevación de marcadores inflamatorios sugería que era efecto de tormenta de citocinas. El tratamiento que se estableció fue con gamaglobulina y esteroide con lo que se reestableció la función cardíaca en 25 de los 35 niños. No hubo defunciones<sup>9</sup>.

La primera publicación de Italia proviene de los investigadores del Hospital General de Bergamo, ciudad que fue epicentro del país en casos reportados; donde los autores comparan retrospectivamente dos períodos de tiempo en casos pediátricos semejantes a enfermedad de Kawasaki (“Kawasaki like”) del 1 de enero del 2015 al 17 de febrero de 2020. En el segundo período se reportan 10 niños con cuadros de Kawasaki like y de los cuales la mitad tuvieron presentación clínica clásica, representando un incremento de 30 veces el número de casos respecto al período anterior. Comparativamente las edades de

ambos grupos fueron tres (2-5 años) versus 7 niños (3-5 años) y sólo 1 niño mayor de 5 años<sup>10</sup>.

En las primeras semanas de mayo de 2020, se empezaron a notificar casos semejantes en los Estados Unidos de América (EUA), especialmente en Nueva York, donde en pocas semanas el número superó los 200 casos. La presentación grave en pacientes con COVID 19, ha recibido varios nombres: síndrome pediátrico multisistémico inflamatorio, “Kawaschoky”, “Coronasacki”, choque hiperinflamatorio en niños con COVID 19. El 14 de mayo el Centro para control y prevención de enfermedades de EUA (CDC) modifica el término a síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 (MIS-C) y es confirmada por la OMS<sup>8</sup>.

## **MARCO TÉORICO**

### **DEFINICIÓN:**

El síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID 19, en población pediátrica, tiene múltiples términos sobre todo por el organismo que ha publicado sobre él. Para esta investigación nos basamos en la definición omitida por la Organización Mundial de la Salud, que requiere para el diagnóstico y definirlos como tal, edad menor de 19 años, presencia de fiebre por más de 3 días con marcadores de inflamación elevados; afección clínica que va desde rash, conjuntivitis bilateral no purulento, signos mucocutáneos de inflamación (en boca, manos o pies), choque hipotensivo o afección cardíaca (disfunción miocárdica, pericarditis, vasculitis o anormalidades coronarias; algún tipo de estado de SARS CoV2 (RT-PCR o serología). La diferencia de los criterios por CDC, es que amplía el rango de edad a menor de 21 años y no especifica el tiempo de la fiebre. Para PIMS-TS del Colegio Pediátrico británico no especifica la edad ni la fiebre, la afección multiorgánica es igual<sup>16</sup>.

Se mencionan datos o expresión clínica de enfermedad de Kawasaki incompleta, ofertada por Asociación Americana del Corazón, es que es la expresión de fiebre mínimo de 5 días y más de 2 hallazgos en el ecocardiograma<sup>23</sup>.

Los pacientes tienen fiebre persistente, elevada y de difícil control. Se acompaña de neutrofilia, linfopenia y alteración en los marcadores de inflamación: elevación de proteína C reactiva, elevación dímero D, fibrinógeno, procalcitonina, ferritina, disfunción multiorgánica (cardiovascular, respiratoria, renal, hepática, gastrointestinal, hematológica y neurológica). Una característica adicional son los datos clínicos compatibles con enfermedad de Kawasaki parcial. La prueba de PCR en tiempo real para diagnóstico de SARS-CoV-2 puede ser positiva o negativa<sup>16</sup>.

### **EPIDEMIOLOGÍA:**

Si bien la incidencia del síndrome inflamatorio multisistémico es incierta, parece ser una complicación rara o no muy frecuente de COVID-19 en niños. En un informe, la incidencia estimada de infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio en individuos <21 años fue de 322 por 100.000 y la incidencia de MIS-C fue de 2 por 100.000<sup>7</sup>.

Los informes iniciales de MIS-C surgieron del Reino Unido en abril de 2020. Desde entonces, ha habido informes de niños afectados de manera similar en otras partes del mundo, incluidos Europa, Canadá, Estados Unidos y Sudáfrica. En particular, no ha habido informes de MIS-C de China u otros países asiáticos con altas tasas de COVID-19 al principio de la pandemia<sup>10</sup>.

Si bien muchos niños con MIS-C cumplen los criterios para la enfermedad de Kawasaki completa o incompleta, la epidemiología difiere de la de la enfermedad de Kawasaki clásica. La mayoría de los casos de MIS-C se han producido en niños mayores y adolescentes que anteriormente estaban sanos. Los niños negros e hispanos parecen verse afectados de manera desproporcionada. Por el contrario, la Enfermedad de Kawasaki clásica suele afectar a lactantes y niños pequeños y tiene una mayor incidencia en el este de Asia y en niños de ascendencia asiática.<sup>8</sup>

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, temporalmente asociado con COVID-19, se ha descrito como un nuevo síndrome con relación temporal a la exposición previa a

SARS-CoV-2, con similitudes con el síndrome de Kawasaki, pero con signos clínicos diferentes<sup>7</sup>.

La epidemiología de MIS-C también difiere de la de la enfermedad aguda por COVID-19 en niños, que tiende a ser más grave en lactantes <1 año de edad y en niños con problemas de salud subyacentes<sup>49</sup>.

La insuficiencia cardíaca, al parecer, se debe a aturdimiento miocárdico y edema, más que a daño miocárdico inflamatorio. Su manifestación inicial es muy severa, pero responde a la administración de gamaglobulina y esteroide. Se desconocen sus implicaciones a largo plazo<sup>46</sup>.

El riesgo de desarrollar MIS-C parece variar según la raza y el origen étnico; los niños negros e hispanos representan un número desproporcionadamente alto de casos, y los niños asiáticos representan un pequeño número de casos. En tres grandes series de casos, del 25 al 45 por ciento de los pacientes eran negros, del 30 al 40 por ciento hispanos, del 15 al 25 por ciento blancos y del 3 al 28 por ciento asiáticos<sup>6</sup>.

En la mayoría de los estudios, hubo un desfase de varias semanas entre el pico de casos de COVID-19 dentro de las comunidades y el aumento de casos de MIS-C. Por ejemplo, en Londres, el pico de casos de COVID-19 ocurrió entre la primera y la segunda semana de abril, mientras que el pico de casos de MIS-C ocurrió entre la primera y la segunda semana de mayo. Este desfase de tres a cuatro semanas coincide con el momento de la inmunidad adquirida y sugiere que MIS-C puede representar una complicación postinfecciosa del virus en lugar de una infección aguda, al menos en algunos niños<sup>49</sup>.

## **ETIOLOGÍA:**

Coronavirus es una larga familia de virus de RNA de una sola cadena, se describen 4 géneros de coronavirus (alfa, beta, delta y gamma). Se conocen 6 especies de coronavirus humanos, que cada una se subdivide en dos diferentes cadenas. El gen de

betacoronavirus incluye al SARS-CoV, SARS-Cov-2 y al síndrome respiratorio del este medio<sup>3</sup>.

La glicoproteína S del SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2). El genoma del virus codifica cuatro proteínas estructurales esenciales: glicoproteína espiga, proteína de envoltura pequeña, proteínas matrices y proteína de nucleocápside. Se expresa más en hombres, quizá por el estradiol y la testosterona. En la viremia pasa de las glándulas salivales y membranas mucosas, especialmente nasal y laringe, a los pulmones y a otros órganos con los mismos receptores ACE2: corazón, hígado e, incluso, al sistema nervioso central; llega a los intestinos, lo que puede explicar los síntomas; se detecta en las heces desde el inicio de la infección<sup>3</sup>.

La coexistencia de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus o neuropatías crónicas, obesidad o tabaquismo, inmunodeficiencias y la senescencia son clave en la patogénesis viral. Cuando el sistema inmunológico es ineficiente en controlar efectivamente al virus en la fase aguda, puede evolucionar a un síndrome de activación de macrófagos que da pie a la temida tormenta de citocinas que pone al paciente en un estado crítico<sup>3</sup>.

La similaridad del SARS CoV2 a otros coronavirus, es que se transmiten de forma primaria entre humanos, a través de contacto directo con una persona o por superficies infectadas. El sitio de acción primaria es a través de los receptores de angiotensina 2, que están altamente expresados en células pulmonares, alveolares y cardíacas; además del endotelio vascular y en pequeña proporción en células inmunes<sup>3</sup>.

Entender la fisiopatogenia de la infección por SARS-CoV-2 es la piedra angular para establecer el diagnóstico oportuno e implementar el tratamiento adecuado y limitar la propagación del virus y, en última instancia, eliminarlo<sup>3</sup>.

## **FISIOPATOLOGÍA:**

El sistema inmunológico es una máquina perfecta, que combina una serie de células y mediadores para brindar una inmunidad protectora contra los agentes infecciosos. Su intervención puede ser con reacciones tempranas, como en la inmunidad innata y posteriormente una inmunidad adaptativa mediante respuestas celulares y humorales; ambas actúan contra la defensa de gérmenes intracelulares contra el SARS-CoV-23.

Todas esas funciones se llevan a cabo en el paciente inmunológicamente normal durante la infección por SARS CoV-2 con el propósito de combatirla sin complicaciones, incluso, permanecer asintomático por con posibilidad de contagio5.

La patogénesis del COVID 19, aún continúa estudiándose; sin embargo hasta el momento se presenta como una respuesta inmune a una disregulación innata con una subsecuente tormenta de citocinas y de daño endotelial juegan uno de los papeles más importantes para manifestar casos de severidad por COVID 19; principalmente el síndrome de distrés respiratorio agudo, lesión pulmonar aguda y falla orgánica múltiple. 5

Los neutrófilos juegan el rol más importante en la respuesta inmune. Uno de los mecanismos funcionales es la formación de trapas extracelulares de neutrófilos; éstas son como células libre de DNA, histonas y gránulos neutrofílicos que incluyen proteínas microbicidas y enzimas. La generación de estos complejos llamados NETosis puede ser estimulada por múltiples virus. Con la finalidad de atrapar los virus. 5

Gran cantidad de eventos inmunológicos se observan en SARS-CoV-2 surgen a partir del conocimiento de la infección por SARS-CoV con quien tiene una similitud en sus secuencias genéticas de 79%, sin embargo es más parecido al coronavirus de murciélago RaTG13, con 98% de semejanza y a las secuencias del coronavirus del pangolín (oso hormiguero escamoso). 3

La ACE2 se encuentra en el riñón, sistema cardiovascular, hígado y tubo digestivo, sistema nervioso central, testículos y placenta. En el tejido adiposo se expresa además día ACE1,



la enzima dipeptidil peptisada 4 (DPP-4) que se identificó como receptor de MERS-CoV; que participa favoreciendo el proceso inflamatorio al aumentar la actividad de los linfocitos T y la secreción de interleucinas. 5

Otra vía de entrada es la participación de anticuerpos neutralizantes no eficientes, que se pudieron haber generado a partir de las infecciones previas por otros coronavirus como SARS-CoV o incluso, algunos betacoronavirus implicados en el resfriado común. Este mecanismo se conoce como infección facilitada por anticuerpos o ADE (Antibody dependent enhancement). 3

Posterior a que el virus entra a la célula, el ácido ribonucleico (ARN) genómico, funciona como lo hace un patrón molecular asociado a patógeno (PAMPs) que interactúa con receptores de reconocimiento de patrones (RRPs), de los que destacan los receptores tipo Toll (TLR3 y TLR7), el RIG-I-MAD5 (gen I inducible por ácido retinoico-proteína asociado a diferenciación de melanoma), que conduce a la activación de la cascada de señalización protagonizada por NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciados de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) e IRF3 (factor regulador de interferón 3). En los núcleos, estos factores de transcripción inducen expresión de IFN (interferón) tipo I y otras citosinas proinflamatorias. Estas respuestas iniciales comprenden la primera línea de defensa contra la infección viral en el sitio de entrada. El INF no sólo actúa para controlar infecciones virales, sino también para programar la respuesta inmunitaria adaptativa. 11

El SARS-CoV2 tiene la característica de inducir respuestas aberrantes del interferón, principalmente tardías, que ocasionan la pérdida de control viral en fase temprana de la infección de hasta 48 horas. La célula huésped sufre piroptosis, que es una muerte celular programada, que se ve comúnmente con los virus citopáticos en donde la activación de caspasa 1 genera la liberación de patrones moleculares asociados con daño, incluido ATP, ácidos nucleicos, ASC (oligomeros de proteína adaptadores tipo speck asociado a apoptosis con dominio CARD). Éstos son reconocidos por las células epiteliales vecinas, células endoteliales y macrófagos alveolares, lo que desencadena la generación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (incluidas IL-6, IP-10, proteína inflamatoria de

macrófagos i1 (M1P1B y MCP1). Estas proteínas atraen monocitos, macrófagos y células T al sitio de infección, promoviendo mayor inflamación (con la adición de IFN $\gamma$  producido por las células T) y establecido un circuito de retroalimentación proinflamatoria, que eventualmente, daña la infraestructura pulmonar.<sup>3</sup>

La tormenta de citocinas resultante circula a otros órganos, provocando daño múltiple. El reclutamiento pulmonar de células inmunes de la sangre y la infiltración de linfocitos en las vías respiratorias que pueden explicar la linfopenia y el aumento de la relación neutrófilos-linfocitos observados en alrededor de 80% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2.<sup>22</sup>

En cuanto a la respuesta adaptativa, el SARS-CoV2 infecta linfocitos T, macrófagos y células dendríticas derivados de los monocitos. La destrucción directa de los linfocitos por el virus podría contribuir a la linfopenia observada en pacientes.<sup>22</sup>

Los linfocitos T CD4+ y T CD8+ en particular, juegan un papel antiviral significativo al equilibrar el combate contra los patógenos con riesgo de autoinmunidad o inflamación abrumadora. Los T CD 4+ promueven la producción de anticuerpos específicos de virus mediante la activación de células B, T-dependientes. Los linfocitos T CD8+ son citotóxicos y pueden matar a las células infiltrativas en el intersticio pulmonar y desempeñan un papel vital en la eliminación de coronavirus en las células infectadas, induciendo inmunológicas graves. Las células T cooperadoras producen citocinas proinflamatorias a través de la vía de señalización de los factores NF- $\kappa$ B; así las citocinas ILL-18 reclutan monocitos y neutrófilos al sitio de infección con inflamación y activación de cascadas de citocinas y quimiocinas posteriores, como IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF-B y MCP-1. De memoria en SARS-CoV puede persistir hasta por 11 años después de la infección.<sup>7</sup>

El SARS-CoV-2 es un tipo de virus citopáticos que induce lesiones y muerte celular y de tejidos como parte de su ciclo replicativo. Causa alta actividad de piroptosis con fuga vascular asociada. La señalización resultante de IL-6-sIL-6R-JAK-STAT3 se activa en células que no expresan mL-6R, como las células endoteliales. Esto da como resultado

una “tormenta de citocinas” sistémica que implica la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), IL-8 e IL-6 adicional, así como una expresión reducida de E-cadherina en células endoteliales. El factor de crecimiento endotelial vascular y la expresión reducida de E-cadherina en células endoteliales. El factor de crecimiento endotelial vascular y la expresión reducida de E-cadherina contribuyen a la permeabilidad vascular y la fuga, que participan en la fisiopatología de la hipotensión y la disfunción pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria<sup>7</sup>.

### **PRESENTACIÓN CLÍNICA:**

Las manifestaciones multisistémicas como consecuencia de la afección por SARS-CoV-2, con disfunción de uno o más órganos, con niños que cumplan criterios completos o parciales de Enfermedad de Kawasaki, la cual agruparemos por diferentes aparatos y sistemas:19

#### 1. Manifestaciones cardiacas;

Las complicaciones cardiacas asociadas por COVID-19 se han reportado frecuentemente y los mecanismos son complicados, incluyendo, lesión viral directa, hipoxemia, inestabilidad hemodinámica, hipoperfusión de la mano con una inflamación sistémica. La disregulación en los receptores de ACE1, aumentan la producción endógena de catecolaminas y toxicidad.

#### 2. Manifestaciones gastrointestinales:

SARS-CoV-2, también afecta órganos gastrointestinales debido a que los ACE-2, se expresa de forma abundante en células glandulares de epitelio gástrico, duodenal y epitelio rectal.

## DIAGNÓSTICO:

El 13 de Mayo, CDC establece la siguiente definición clínica, cumpliendo con los siguientes criterios:8

1. Individuo menor de 17 años.
2. Criterios clínicos:
  - a) Mínimo 24 horas de fiebre no cuantificada o cuantificada mayor de 38C y
  - b) Enfermedad severa necesitando hospitalización y
  - c) Más de 2 órganos o sistemas afectados ( cardíaca, renal, respiratoria, hematológica, gastrointestinal, dermatológica y neurológica)
3. Evidencia laboratorial de inflamación:
  - a) Uno o más de los siguientes: PCR, VSG, fibrinógeno, procalcitonina, Dímero D, ferritina o IL-6. Neutrofilia o linfopenia, hipoalbuminemia.
4. Evidencia laboratorial o epidemiológica de SARS-CoV-2
  - a) SARS-CoV2 positivo por PCR-RT, serología, antígeno ó
  - b) Exposición de COVID-19 dentro de las primeras 4 semanas de síntomas
5. Exclusión de otros diagnósticos

Por otra parte, la OMS presenta el 15 de Mayo presenta definición preliminar del caso:

1. Niños y adolescentes de 0 a 19 años con fiebre mayor de 3 días
2. Y dos de las siguientes condiciones:
  - a) Rash o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos y pies).
  - b) Hipotensión o choque.
  - c) Lesión cardiológica desde: disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluyendo hallazgos ecocardiográficos o elevación de troponina/pro-BNP).
  - d) Evidencia de coagulopatía (Elevación de TP, TTP, Dímero D)
  - e) Lesión gastrointestinal aguda ( diarrea, vómito o dolor abdominal) y

3. Elevación de marcadores de inflamación desde VSG, proteína C reactiva o procalcitonina y
4. Sin evidencia de otra causa microbiológica de inflamación, incluyendo sepsis bacteriana, síndrome estafilocócico o síndrome de shock estreptocócico y
5. Evidencia de COVID-19 (PCR-RT, antígeno o serología positiva) ó contacto con pacientes con COVID-19.

Además de los criterios ya establecidos de MIS-C asociados a Covid-19 por la Organización Mundial de la Salud que se define en los menores de 19 años; se compara con los otros organismos también se encuentra el PIMS-TS apoyada por la organización por el Royal College of Pediatrics and Child Health donde no se especifica edad y continúa con criterios similares diferenciándose con 1 sola afección orgánica como mínimo; también se habla de MIS-C pero por CDC donde se amplía la edad para 21 años y considera enfermedad clínicamente severa requiriendo hospitalización y afección multiorgánica, rash, eritema y edema de manos y pies y/o linfaadenopatía cervical. Los principales diagnósticos diferenciales consisten en enfermedad de Kawasaki por la Asociación Americana del Corazón donde no se especifica la edad, fiebre por 5 días y 4 de las principales afecciones clínicas desde: eritema de labios, lengua en fresa y mucosa faríngea; inyección conjuntival. También se encuentran los criterios incompletos por la Asociación Americana del Corazón donde igualmente no se especifica edad, se solicita fiebre por 5 días y 2/3 de los criterios clínicos; y por último también se menciona síndrome choque por enfermedad de Kawasaki. 23

### **TRATAMIENTO:**

La mayoría del tratamiento en los estándares en los casos reportados han sido tratados con inmunoglobulina intravenosa con o sin aspirina. En los casos que fueron necesarios se apoyaron con el uso de inotrópicos y agentes vasoactivos si hay presencia de datos de bajo gasto o choque. El apoyo con esteroides se reconoce como pilar fundamental para el manejo. El síndrome de choque por enfermedad de Kawasaki, síndrome de activación de macrófagos y pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico por SARS CoV-2 han

recibido manejo con agentes inmunomoduladores como infliximab, factor de necrosis antitumoral , tocilizumab e interleucina-6. No existen normal ni tratamiento específico, uno de los pilares más importantes en el tratamiento y prevención del choque, falla cardiaca y desarrollo de aneurismas en arterias coronarias. 8

Otro de los manejos es con el remdesvir, un análogo de nucleosido que inhibe la replicación de RNA polimerasa que termina en la transcripción de RNA y disminuye la producción de RNA viral y se ha visto adecuada respuesta en adultos con COVID; sin embargo su uso se limita ya que el síndrome inflamatorio multisistémico asociado a SARS CoV-2 no se presenta en la mayoría de las veces en la etapa aguda del COVID 19. Por otra parte, el uso de dexametasona reduce mortalidad en un tercio de los pacientes con ventilación mecánica como resultado de complicaciones respiratorias asociadas a COVID-19; se apoya disminuyente la respuesta e inflamación subsecuente.8

El uso de cristaloides es principal e inicial manejo para hipotensión; en caso de que se presenten signos de choque, los pacientes reciben resucitación hídrica mediante soluciones cristaloides y monitoreo continuo. La mayoría de los niños con síndrome inflamatorio multisistémico son resistentes a fluidos y requieren manejo con vasopresores, de primera línea se recomienda adrenalina y noradrenalina en caso de que el choque persista. Se sugiere el uso de dobutamina en pacientes con disfunción miocárdica severa por el efecto inotrópico selectivo; además de que considerando la probable disfunción ventricular se debe de manejar con cuidado la sobrecarga hídrica. El uso de antibióticos es adecuado por el aumento de reactantes de inflamación aguda sin embargo al contar con cultivos negativos, éstos deben de suspenderse. El apoyo ventilatorio debe de ofrecerse y en caso de requerir fase III de ventilación no retrasarse. La mayoría de los pacientes con COVID19 se ha demostrado que desarrollan trombosis de vasos grandes ya que la mayoría hay elevación de dímero D, dosis bajas de aspirina y marcadores de inflamación. 8

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En medio de la pandemia por la que estamos atravesando; es imprescindible considerar a la población pediátrica, como un grupo vulnerable a este agente. Lo interesante de la afección por COVID-19; son las manifestaciones inflamatorias posinfecciosas que constituyen al MIS-C; la cuales juegan un papel inmunológico muy importante, además de que constituyen un reto a nivel diagnóstico y terapéutico. La morbimortalidad aumenta en pacientes que desarrollan el síndrome inflamatorio multisistémico, por lo que es imprescindible conocer como la población pediátrica sonorenses responde a estos cambios y cuáles son las formas clínicas en que lo expresan.

## **JUSTIFICACIÓN**

El impacto que tiene conocer la expresión clínica y el comportamiento del virus y de las complicaciones postinfecciosas, como es en el caso del MIS-C; es de utilidad estadística y epidemiológica, ya que a razón de expertos es un virus que llego para quedarse; y a pesar de que el número de contagios y muertes ha ido disminuyendo considerablemente; continuará de forma latente el riesgo al contagio. Es importante conocer la expresión clínica para un diagnóstico oportuno y manejo específico en los próximos pacientes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico en por SARS CoV2 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora?

## **HIPÓTESIS**

Existen niños sonorenses en el Hospital Infantil del Estado de Sonora que han presentado síndrome inflamatorio multisistémico, sus principales repercusiones han sido respiratorias y cardíacas.

## **OBJETIVOS GENERALES**

Describir las manifestaciones clínicas en los pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico que son hospitalizados en el HIES.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar el número de casos por COVID-19 / MISC-19
2. Descubrir manifestaciones por edad y sexo
3. Describir hallazgos clínicos en parénquima pulmonar en niños con COVID / MISC-19
4. Describir afecciones por aparatos y sistemas



## **METODOLOGIA**

### **MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **Generalidades:**

Estudio observacional y descriptivo correspondiente a una serie de casos que se lleva a cabo en el período del mayo a diciembre del 2020 en el Hospital Infantil del estado de Sonora-

#### **Universo de estudio**

Pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico.

#### **Sitio de estudio:**

Hospital Infantil del Estado de Sonora

#### **Población de estudio:**

Paciente pediátrico menor de 17 años y 11 meses y mayores de 1 año de edad atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora a determinar el tiempo

#### **Criterios de inclusión:**

Pacientes pediátricos con serología positiva a COVID-19

Pacientes que cuenten con criterios clínicos por CDC

Pacientes que cuenten con expediente clínico completo

#### **Criterios de exclusión:**

Fueron manejados de forma ambulatoria

Que cuenten con otra derechohabiencia.

**Tipo y tamaño de muestra:**

Se solicita al archivo clínico listado de expedientes con diagnóstico de síndrome inflamatorio multisistémico, COVID-19

Muestreo por conveniencia

## VARIABLES

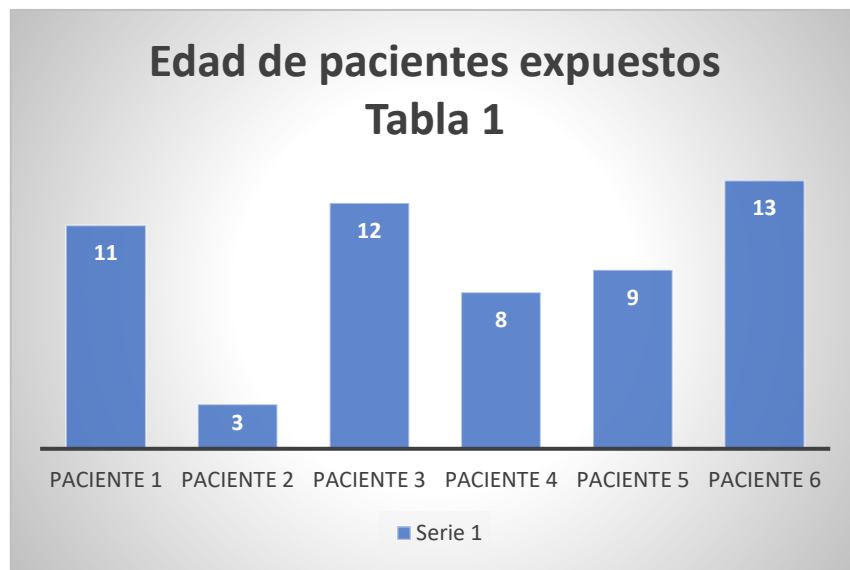
Nombre de variable	Definición operacional	Tipo de variable	Medición
Identificador	Número consecutivo que identifica de manera individual al paciente	Cuantitativa, continua, discreta	Folio
Sexo	Características fenotípicas de caracteres sexuales de los casos	Cualitativa, nominal	Niños, Niñas
Edad < de 17 años	Tiempo transcurrido de la fecha de nacimiento a la fecha de inicio de síntomas	Cuantitativa, continua, de intervalo	Meses y años
Reacción de la polimerasa en cadena	Detección molecular de reacción de la polimerasa en cadena de un fragmento del RNA viral	Cualitativa nominal	0=Negativo;1= Positivo; No dato=.
Serología	Serología IgM y/o IgG + para SARS CoV-2	Cualitativa	0=Negativo;1= Positivo; No dato=.
Fiebre	Persistencia de fiebre +38°C por + de 5 días	Cualitativa	Grados centígrados
Dolor abdominal	Dolor abdominal durante la palpación	Cualitativa	0=Negativo;1= Positivo; No dato=.

Vómito	Presencia de vómito en el cuadro de los síntomas	Cualitativa	0=Negativo;1= Positivo; No dato=.
Diarrea	Presencia de diarrea en el cuadro de los síntomas	Cualitativa	0=Negativo;1= Positivo; No dato=.
Afección dérmica	Presencia de lesiones en mucosas, conjuntivas ó erupción dérmica	Cualitativa	0=Negativo;1= Positivo; No dato=.
Neurocognitiva	Dolor de cabeza, letargo o confusión y/o estudio de imagen TAC / RM con lesiones	Cuantitativa, continua	0=Negativo;1= Positivo; No dato=.
Oxigeno suplementario	RequerirVMI en estancia	Cualitativo	No=0; 1=Puntas nasales; 2=Mascariila: 3=VMI
Afección cardiaca	Lesión cardiaca por ecocardiogram a (disminución de FEVI, anomalías de arterias coronarias, insuficiencia valvular mitral y o derrame pericárdico) o enzimas cardiacas (Troponina, CK, péptido natriuretico cerebral	Cuantitativa	0=Negativo;1= Positivo; No dato=.
Afección renal	Presencia de lesión renal aguda con aumento de creatinina, BUN y/ urea	Cuantitativa	Definir AKI1, KDGIGO y TGF
<b>Marcadores inflamatorios</b>			

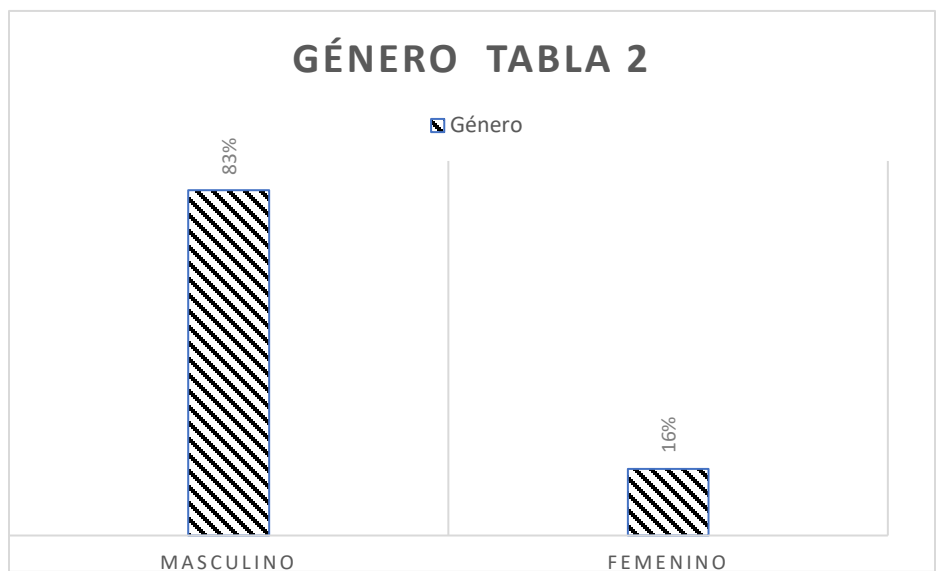
Dimero D	Aumento de dímero D mayor de 1ug/ml	Cuantitativa	0=Negativo;1=Positivo; No dato=.
Ferritina	Aumento de ferritina dependiendo de percentila	Cuantitativa	0=Negativo;1=Positivo; No dato=.
Proteína C reactiva	Aumento de PCR mayor de 3mg/dl	Cuantitativa	0=Negativo;1=Positivo; No dato=.
Uso de inotrópicos	Uso de cualquier inotrópico o vasopresor en su estancia hospitalaria	Cuantitativa	0=Negativo;1=Positivo; No dato=.
Choque	Presencia de choque séptico/mixto con aumento de lactato mayor de 2mmol + uso de inotrópicos	Cualitativa	0=Negativo;1=Positivo; No dato=.
Coinfección	Presencia de otra entidad nosológica sobreagregada	Cualitativa	0=Negativo;1=Positivo; No dato=.
Estancia en UCIP	Días de estancia en terapia intensiva pediátrica	Cualitativa	
Muertes	Desenlace final	Cualitativa	0=Negativo;1=Positivo; No dato=.

## RESULTADOS

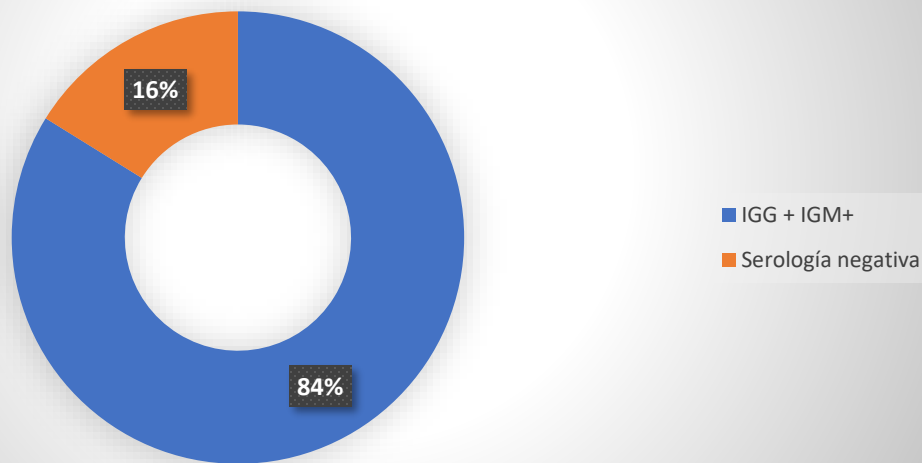
Durante el período de junio a agosto se presentaron un total de 6 pacientes que cumplieron con los criterios con base a la definición de la OMS para MIS-C, se reportó contacto positivo en el 83% de los casos; con un promedio de edad promedio de 9.3 con predominio de sexo masculino 1:5. (Tabla 1 y 2) Todos de raza hispana, sonorenses sin predominio de grupo etario. Entre el grupo se encuentra 83% de los casos escolares y 1 caso de un preescolar. Epidemiológicamente 5 (83%) presentaron serología positiva de anticuerpos IGG / IGM para SARS CoV-2 en sangre periférica tomada por venopunción. (Tabla 3)



Con respecto a las manifestaciones clínicas presentadas 6 (100%) presentaron fiebre por arriba de 38.5 grados por más de 24 horas así como manifestaciones gastro-intestinales en los 6 (100% dolor abdominal, vómito, náuseas, diarrea y vómito).



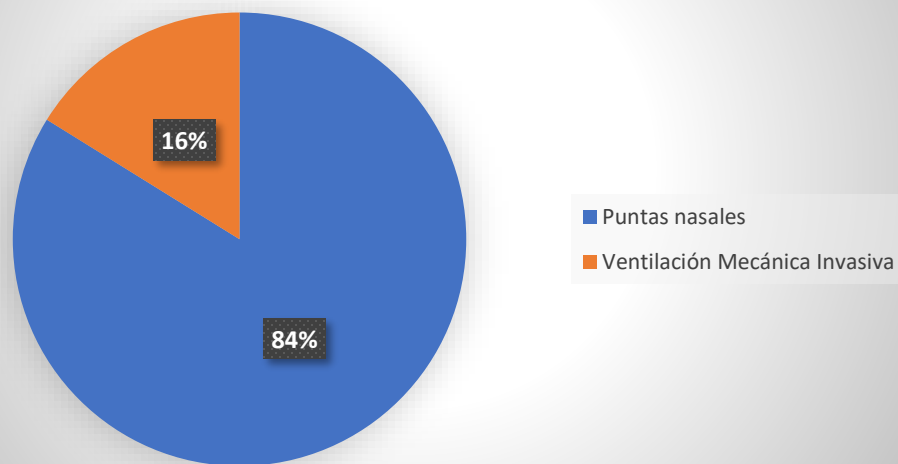
### Gráfica de Serología para SARS-CoV-2 IGG e IGM Tabla 3



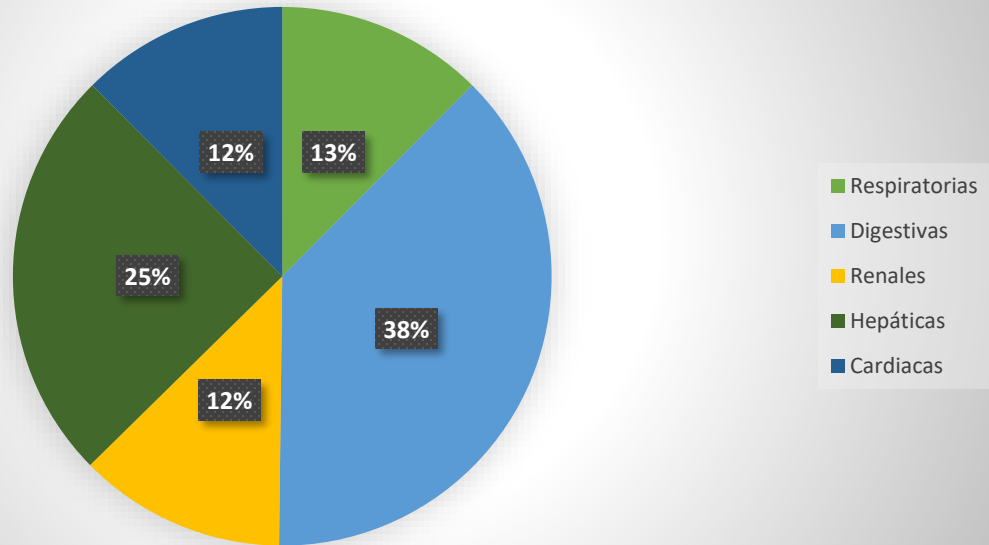
A su ingreso 3 ( 50%) presentaron síntomas respiratorios leves que requirieron apoyo con oxígeno suplementario y posteriormente se agregó un paciente más que presentó deterioro neurológico y respiratorio que requirió apoyo con ventilación mecánica (Tabla 4)

Se observaron manifestaciones neurológicas en 2 (33%) sólo con irritabilidad así como en 2 (33%) presentaron alteraciones renales con lesión renal aguda. (Tabla 5)

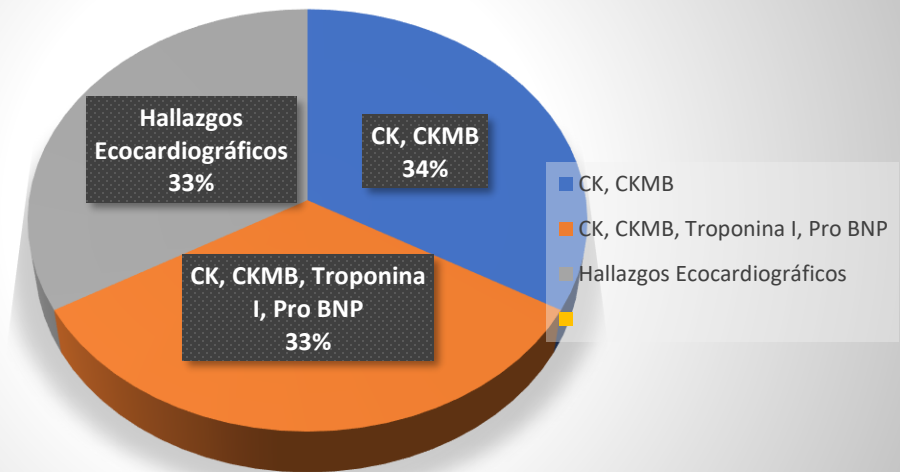
### Afección respiratoria y uso de oxígeno suplementario Tabla 4



## Alteración de órganos y sistemas Tabla 5



## Alteración Cardiológica Tabla 6



En cuanto a la alteración cardiológica 4 (66%) presentaron alteraciones en enzimas cardiacas, 2 (33%) sólo CK y CKMB y en otros 2 (33%) se añadieron elevación de troponina I, ProBNP. 2 (33%) cuentan con ecocardiograma; en donde en uno se reporta miocardiopericarditis + derrame pericárdico leve + Coronarias derecha e izquierda con

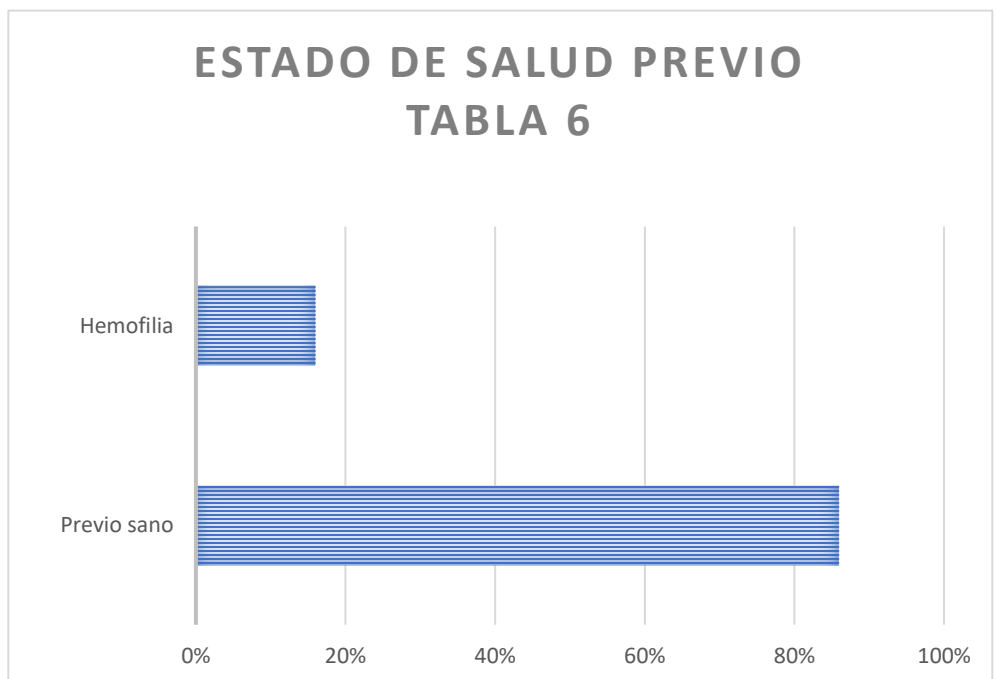


ectasia e izquierda con pequeño aneurisma; y en otro más dilatación ventricular con derrame pericárdico leve e insuficiencia valvular aortica leve , leve regurgitación de válvula tricúspide; insuficiencia cardiaca congestiva secundaria a miocarditis. (Tabla 6)

Con respecto a los laboratorios se observó en 6 (100%) alteración en la cuenta de leucocitos, 4 (66%) linfopenia, trombocitopenia en 4 (66%) y trombocitosis en 2 (33%). En 4 (66%) se observó tiempos de coagulación prolongados con tiempo de protrombina. Con respecto a los marcadores de inflamación 6 (100%) presentó aumento de dímero D por arriba de 1000ng/ml, ferritina sérica, proteína C reactiva, hiperfibrinogenemia, 5 (83%) presentarán procalcitonina positiva. En cuento a las pruebas de funcionamiento hepático 3 (50%) presentaron alteración en fosfatasa alcalina, alanina aminotransferasa, aspartato transaminasa, lactato deshidrogenasa y bilirrubina sérica.

Ante datos de deterioro respiratorio, neurológico y de bajo gasto 1 (16%) presentó apoyo con soporte ventilatorio además de apoyo con aminas vasoactivas. 2 (33%) requirieron estancia en unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Como agregado 1 (16%) tenía como comorbilidad Hemofilia B llevando control estricto por hematología. (Tabla 4)



## DISCUSIÓN

El síndrome inflamatorio multisistémico representa al día de hoy una de las afecciones más importantes como consecuencia de los estragos por la pandemia por SARS CoV-2 en la entidad pediátrica.

Nuestro estado y el Hospital Infantil del Estado de Sonora no se quedaron atrás, es por ello que en el estudio se muestra una muestra de 6 pacientes que cumplieron con criterios de la Organización Mundial de Salud y CDC tanto clínicos como inmunológicos.

A la par se estudia con el único trabajo publicado en el país para pacientes con MIS-C ya que el resto de publicación es para COVID-19; que se realiza en Tijuana, Baja California que presenta el trabajo justamente con la misma muestra (6 pacientes) y que es curiosamente similar en ciertas características; la tendencia por predominio en sexo masculino, y por presentarse de grupo de edad entre preescolares y escolares; además coincide como se describe en estudios internacionales.

A diferencia del otro estudio mexicano, los pacientes en nuestra muestra si presentan alteraciones cardiacas, las cuales representan las principales alteraciones a mediano plazo y que contribuyen en afectar la morbimortalidad del niño. Y justamente, son dos de estos niños que presentan un cuadro compatible con choque séptico y afección multitorgánica principalmente renal y hepática.

De la muestra 2 de ellos que cumplen con diagnóstico clínico al ingreso, sin embargo se realiza transferencia a otra institución. Los pacientes que cumplieron con afección cardiaca como MIS-C complicado por insuficiencia cardiaca, fue útil para continuar con la vigilancia intencionada y prevención de insuficiencia cardiaca aguda y prevención de disfunción ventricular izquierda.

## CONCLUSIONES

Las características clínicas de MIS-C en comparación con COVID-19 agudo graven en niños y adolescentes se superponen por lo que es estrictamente necesario distinguir entre los dos para dar manejo específicos. En la revisión del trabajo donde se presentan el caso de 6 pacientes la mayoría cumple con afección multisistémica, aumentando su mortalidad.

Las pautas puntuales de los criterios existen y son fáciles de obtener; es beneficioso incluso hasta no contar con prueba de PCR para SARS COV-2 ni anticuerpos IGG e IGM pero con antecedente epidemiológico de exposición ya cumple con criterio positivo.

Con el estudio me puedo dar cuenta que a pesar de que en el mismo tiempo existieron 34 casos confirmados de COVID-19 en entidad pediátrica de esos existieron 6 casos que cumplieron criterios para MIS-C; por lo que la afección de coronavirus no sólo tiene un impacto en agudo con afección pulmonar localizada, también favorece un reacción post inflamatoria cuando el paciente presenta su período de convalecencia.

La reacción en cadena inflamatoria pone en riesgo la vida de los infantes a diferencia de la población adulta que las complicaciones respiratorias y derivados de choque séptico son las principales etiologías para un desenlace final.

Afortunadamente las principales complicaciones que son a nivel cardiaco, se presentaron en 2 de los pacientes; y como se describe en los casos previamente descritos, como afección valvular, insuficiencia cardiaca, derrame pericárdico, sin presencia de aneurismas.

Se entrega la importancia de que el estudio debe de continuar en la búsqueda intencionada en todos los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con síndrome inflamatorio multisistémico para lograr una atención oportuna y prevenir de forma adecuada las complicaciones a corto, mediano y largo plazo.

Sin duda esta pandemia nos enseña que la infección por coronavirus llego para quedarse, por tal razón es imprescindible lograr estudiar a todos los pacientes de forma completa así como su seguimiento de forma ambulatoria.

Por otra parte considero importante, reconocer diagnósticos diferenciales; así como no todo debe de ser COVID19, siempre considerar esta entidad cuando la sospecha diagnóstico no es tan claro, apoyarnos con recursos de imagen y laboratoriales para un diagnóstico correcto.

Abre la pauta para continuar con el estudio en los próximos meses, agregándose más antecedentes, estudio nutricional adecuado; considerar antecedente de esquema de vacunación en los familiares y el impacto que tiene para la susceptibilidad al contagio.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<i>Actividad</i>	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo
<b><i>Elección de tema</i></b>	■	■	■	■	■	■
<b><i>Reunión de bibliografía</i></b>	■	■	■	■	■	■
<b><i>Marco teórico</i></b>	■	■	■	■	■	■
<b><i>Completar protocolo</i></b>	■	■	■	■	■	■
<b><i>Recolección de muestras</i></b>	■	■	■	■	■	■
<b><i>Análisis</i></b>	■	■	■	■	■	■
<b><i>Resultados</i></b>	■	■	■	■	■	■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera-Díaz M, Rodríguez-Herrera R. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños y adolescentes. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*. 2020; 33 (3): 115–8.
2. Un brote de enfermedad grave similar a Kawasaki en el epicentro italiano de la epidemia de SARS-CoV-2: un estudio de cohorte observacional. Vol. 395. Londres, Inglaterra: Elsevier / The Lancet;
3. Raymundo Rodríguez-Herrera y col.. (2020). Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 33, 115-118.
4. LiJiang et al. (August 17,2020). COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect*, 1, 1.
5. Gerardo Tiburcio López-Perez y col. (2020). Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV2. *Acta Pediatr Mex*, 41, 24-41.
6. Martha Patricia Márquez-Aguirre y col. (2020). Espectro clínico de COVID-19, enfermedad en el paciente pediátrico. *Acta Pediatr Mex*, 41, 64-71.
7. Francisco Javier Espinosa-Rosales. (2020). Inmunopatología de la infección por virus SARS-CoV2. *Acta Pediatr Mex*, 41, 42-50.
8. Jesenak M, Brndiarova M, Urbancikova I, Rennerova Z, Vojtkova J, Bobcakova A, et al. Parámetros inmunes e infección por COVID-19: asociaciones con la gravedad clínica y el pronóstico de la enfermedad. *Microbiol de infección de células frontales*. 2020; 10: 364.
9. Perez-Toledo M, Faustini SE, Jossi SE, Shields AM, Kanthimathinathan HK, Allen JD, et al. La serología confirma la infección por SARS-CoV-2 en niños con PCR negativa que presentan síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico. *medRxiv* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.06.05.20123117>
10. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños en el estado de Nueva York. *N Engl J Med*. 2020; 383 (4): 347–58.

11. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes estadounidenses. *N Engl J Med*. 2020; 383 (4): 334–46.
12. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: Review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children (Basel)*. 2020;7(7):69.
13. Ebina-Shibuya R, Namkoong H, Shibuya Y, Horita N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with COVID-19: Insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases. *Int J Infect Dis*. 2020;97:371–3.
14. Afrin LB, Self S, Menk J, Lazarchick J. Characterization of mast cell activation syndrome. *Am J Med Sci*. 2017;353(3):207–15.
15. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(8):453–4.
16. Bassareo PP, Calcaterra G, Fanos V. Coronavirus disease 2019, Kawasaki disease, and multisystem inflammatory syndrome in children. *J Pediatr*. 2020;224:184.
17. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico similar a Kawasaki en niños durante la pandemia de covid-19 en París, Francia: estudio observacional prospectivo. *BMJ*. 2020; 369: m2094.
18. McCrindle BW, Manlhiot C. Síndrome inflamatorio multisistémico relacionado con el SARS-CoV-2 en niños: ¿Etiología y fisiopatología diferentes o compartidas como enfermedad de Kawasaki ? : ¿Etiología y fisiopatología diferentes o compartidas como enfermedad de Kawasaki? *JAMA*. 2020; 324 (3): 246–8.
19. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico relacionado con el SARS-CoV-2, un estudio epidemiológico, Francia, del 1 de marzo al 17 de mayo de 2020. *Euro Surveill [Internet]*. 2020; 25 (22). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.22.2001010>
20. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico relacionado con COVID-19 en niños y

- adolescentes previamente sanos en la ciudad de Nueva York. *JAMA*. 2020; 324 (3): 294–6.
21. Ebina-Shibuya R, Namkoong H, Shibuya Y, Horita N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) with COVID-19: Insights from simultaneous familial Kawasaki Disease cases. *Int J Infect Dis*. 2020;97:371–3.
  22. Reynés-Manzur JN, Vázquez-Rivera M, Velázquez-Challa S, Kuri-Ayala S, Cravioto-Quintana P, Galván-Castillo F, Flores-Landero ME. Gestión del aprendizaje en tiempos de COVID-19. *Acta Pediatr Méx* 2020; 41 (Supl 1):S137-S143.
  23. Simpson JM, Newburger JW. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. *Circulación*. 2020; 142 (5): 437–40.
  24. Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños durante la pandemia de Coronavirus 2019: una serie de casos. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020; 9 (3): 393–8.
  25. Shulman ST. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a la enfermedad por coronavirus pediátrico 2019. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020; 9 (3): 285–6.
  26. Greene AG, Saleh M, Roseman E, Sinert R. Síndrome similar a un choque tóxico y COVID-19: síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C). *Am J Emerg Med*. 2020; 38 (11): 2492.e5-2492.e6.
  27. Rauf A, Vijayan A, John ST, Krishnan R, Latheef A. Síndrome inflamatorio multisistémico con características de la enfermedad atípica de Kawasaki durante la pandemia de COVID-19. *Indian J Pediatr*. 2020; 87 (9): 745–7.
  28. León-Lara X, Otero-Mendoza F. Desarrollo de vacunas contra SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Méx* 2020; 41 (Supl1):S23-S26.
  29. Díaz-Jiménez IV. Interpretación de las pruebas diagnósticas del virus SARS-CoV-2. *Acta Pediatr Méx* 2020; 41 (Supl 1):S51-S57.
  30. Rajapakse N, Dixit D. Infecciones por coronavirus humanos y nuevos en niños: una revisión. *Paediatr Int Child Health*. 2021; 41 (1): 36–55.
  31. Informes de casos de Dobbins M. *BMJ*. *J Med Libr Assoc*. 2013; 101 (1): 80–80.
  32. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. Un brote de enfermedad grave similar a Kawasaki en el epicentro italiano de la epidemia de



- SARS-CoV-2: un estudio de cohorte observacional. *Lanceta*. 2020; 395 (10239): 1771–8.
33. Ulloa-Gutierrez R, Salgado AP, Tremoulet AH. Enfermedad de Kawasaki en niños latinoamericanos: desafíos pasados, presentes y futuros. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014; 3 (4): 280–1.
34. Lai CC, Ko WC, Lee PI, Jean SS, Hsueh PR. Manifestaciones extra-respiratorias de COVID-19. *Agentes antimicrobianos Int J*. 2020; 56 (2): 106024.
35. Miranda-Navales MG, Montaña-Luna VE. Actualización del manejo clínico de COVID-19 en pediatría: a un año de pandemia. *Rev mex pediatr*. 2021; 88 (1): 31–45.
36. Espinosa CA. La pandemia de COVID en niños: una alerta. *Cardiovasc Metab Sci*. 2020; 31 (4): 141–4.
37. Barrios JAM. COVID-19 y la atención de las y los niños en el consultorio de medicina general. *Rev CONAMED*. 2020; 25 (S1): 31–40.
38. Be to be o N. Autopsia pediátrica en tiempos de la COVID-19 [Internet]. *Medigraphic.com*. [citado el 18 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2020/apm205a.pdf>
39. González-Agosto DYA-V. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico por SARS-CoV-2 (MIS-C). Experiencia de un Hospital de segundo nivel en Tijuana, Baja California, México. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2020; 37 (2); 78-86; 2020.

<b>DATOS DEL ALUMNO:</b>	
Autor:	Dra. Claudia Fernanda Villa Córdova
Teléfono:	6624 331601
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad:	Medicina
Número de cuenta:	51921058-7
Datos del director de tesis:	Dr. Roberto Dórame Castillo  Dr. María de los Ángeles Durazo Arvizu
Datos de la tesis:	
Título:	Expresión clínica de pacientes con síndrome inflamatorio sistémico por SARS-CoV-2 en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.
Palabras clave:	COVID-19, MIS-C, sepsis, pandemia
Número de páginas:	40