



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

Síndrome inflamatorio  
multisistémico pediátrico asociado a  
infección por SARS-CoV-2.  
Evolución y manejo en terapia  
intensiva. Un informe preliminar.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. Katherin Stephani Nava  
Ramírez



TUTOR:  
Dr. Héctor Antonio Carrillo López



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

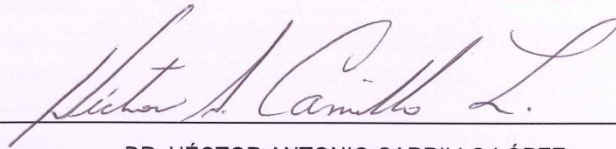
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

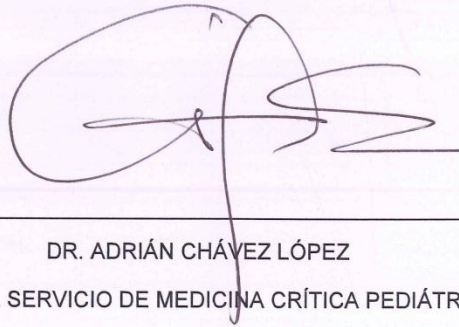
---

DR. SARBELIO MORENO ESPINOZA  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



---

DR. HÉCTOR ANTONIO CARRILLO LÓPEZ  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



---

DR. ADRIÁN CHÁVEZ LÓPEZ  
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

# ÍNDICE

<b>GLOSARIO</b> .....	4
<b>ANTECEDENTES</b> .....	6
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	8
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	17
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	17
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	19
Problema general.....	19
Problemas Específicos.....	19
<b>HIPÓTESIS</b> .....	20
Hipótesis general.....	20
Hipótesis específicas.....	20
<b>OBJETIVOS</b> .....	21
Objetivo general.....	21
Objetivos específicos.....	21
<b>METODOLOGÍA</b> .....	22
<b>DISEÑO DE ESTUDIO</b> .....	22
Clasificación de la investigación.....	22
Población.....	22
Criterios de inclusión.....	24
Criterios de exclusión.....	24
Análisis estadístico.....	24
<b>RESULTADOS</b> .....	25
<b>ANÁLISIS Y DISCUSIÓN</b> .....	32
<b>CONCLUSIONES</b> .....	36
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b> .....	37
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> .....	38
<b>ANEXOS</b> .....	42
Anexo 1; figuras y cuadros.....	42
Anexo 2; definición de variables.....	59
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	64

## GLOSARIO

Las siguientes abreviaturas o términos son utilizados dentro del protocolo:

<u>Abreviatura</u>	<u>Significado</u>
AST	Aspartatoaminotransferasa
ALT	Alaninaaminotransferasa
CDC	Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, EUA
CIA	Comunicación interauricular
CIV	Comunicación interventricular
COVID-19	<i>Coronavirus disease-2019</i> . Enfermedad por Coronavirus 2019.
DD	Dímero D
DHL	Deshidrogenasa láctica
EUA	Estados Unidos de América
FAVI	Fracción de acortamiento de ventrículo izquierdo
FEVI	Fracción de eyección de ventrículo izquierdo
HIMFG	Hospital Infantil de México Federico Gómez
IgG	Inmunoglobulina G
IgIV	Inmunoglobulina intravenosa
LCR	Líquido cefalorraquídeo
OMS	Organización Mundial de la Salud

PCA	Persistencia del conducto arterioso
PCT	Procalcitonina
PCR	Proteína C Reactiva
PIMS	Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico
Pro-BNP	Prohormona del péptido natriurético de tipo B
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción
SAM	Síndrome de activación macrofágica
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2.</i>
UCIP	Unidad Cuidados Intensivos Pediátricos
UTIP-C	Unidad terapia intensiva pediátrica exclusiva COVID
VM	Ventilación mecánica
VMI	Ventilación mecánica invasiva
VSG	Velocidad de sedimentación globular

## ANTECEDENTES

La extensión global de la epidemia de enfermedad infecciosa causada por el SARS-CoV-2 ,motivó la declaración de pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020. (1-3) Este evento de repercusión global, cuyas consecuencias aún no terminan, ha provocado casos y muertes que se cuentan ambos en el rango de millones. (4) Se ha observado que en la población pediátrica la enfermedad se manifiesta con un curso más leve que en los adultos. (1,5).

Algunas semanas después de la aparición de Covid-19 en niños, tras la llegada del brote pandémico a países occidentales, comenzó a ser evidente que, sobre todo en los sitios con alta concentración de casos, comenzaban a aparecer pacientes pediátricos con manifestaciones sistémicas semejantes a la forma atípica de enfermedad de Kawasaki, al choque tóxico y al choque séptico bacteriano, con similitud con el síndrome de activación macrofágica, con disfunciones orgánicas graves, manifestaciones cutáneas y abdominales, así como concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios diversos, con neutrofilia y linfopenia. Pronto quedó claro que este cuadro puede evolucionar de forma grave, incluyendo en ocasiones miocarditis y choque cardiogénico. (1,2,6-8), con necesidad de manejo multidisciplinario en UCIPs. (9) La alerta fue dada en Nueva York y en el Reino Unido. Poco después, tanto la CDC como la OMS propusieron definiciones operativas para identificar los casos (10,11). (Cuadro 1). Los términos por los que se ha designado a este síndrome han sido varios, siendo los más usuales hasta el momento el *Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico Temporalmente asociado al SARS-CoV-2* (PIMS-TS, por sus siglas en inglés) y *Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños asociado al SARS-CoV-2* (MIS-C, por sus siglas en inglés). En idioma español el síndrome se conoce como SIM-P o SIM-Ped, acrónimo de Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico.

Aunque no existe consenso pleno sobre la definición de caso, ambas definiciones, CDC y OMS, son bastante semejantes, por lo que no son necesariamente excluyentes una de otra. (Cuadro 2)

Este nuevo síndrome resulta coincidente en el tiempo con la pandemia de SARS-CoV-2 y en la mayoría de las ocasiones se asocia con infección activa o reciente con este virus. No está clara la relación etiológica. La mayoría de los pacientes presentan serología positiva (inmunoglobulina G) y aumento de biomarcadores de inflamación, lo que sugiere una disregulación inmunitaria desencadenada por SARS-CoV-2, más que un efecto patogénico directo. (1,3,6,7,12,13)

Dada la potencial gravedad del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (SIM-P) asociado con COVID-19, aunado esto al desarrollo incierto de la pandemia en curso, es una necesidad urgente ganar experiencia clínica en la detección, manejo y establecimiento del pronóstico de este cuadro, a pesar de que la fisiopatogenia no sea comprendida del todo.



## MARCO TEÓRICO

El virus que ahora conocemos como SARS-CoV-2, acrónimo de *SevereAcuteRespiratorySyndrome Coronavirus 2 (Síndrome Respiratorio Agudo Grave Coronavirus 2)*, se identificó por primera vez en la provincia de Wuhan, China, en diciembre de 2019, y luego se extendió rápidamente a varios países y en particular a Europa y las regiones del norte de Italia en las primeras semanas de febrero de 2020. (1,8,13)

Los primeros informes de China mostraron que los niños presentaban enfermedades más leves, en comparación con adultos infectados por SARS-CoV-2.(5,13)

La serie de casos de Bérgamo, Italia, una región con una alta incidencia de la enfermedad COVID-19, describió un aumento de 30 veces en la incidencia mensual de casos de EK entre el 18 de febrero de 2020 y el 20 de abril de 2020 en comparación con los cinco años anteriores. El 13 de mayo de 2020, el Departamento de Salud del Estado de Nueva York, informó de 102 casos probables de MIS-C en Nueva York, tras el pico de infección por COVID-19 a principios de abril. Curiosamente, el conglomerado de los casos de SIM-P en estas comunidades, está por detrás del pico de incidencia de COVID-19 entre la población general, mayoritariamente adultos, en aproximadamente 4 semanas. El hecho de que SIM-P no fue identificado en China y otros países asiáticos afectados por COVID-19, ha dado lugar a especulaciones sobre variaciones en el virus que afectan áreas con casos de SIM-P, así como de una mayor susceptibilidad o variación genómica de estas poblaciones. (7,12)

Se desconocen las causas de esta predilección regional/poblacional así como el por qué los cuadros son más leves en niños. Se invocan por el momento algunas posibilidades teóricas: a) diferencias del sistema inmunológico entre población pediátrica y población adulta, tales como la función tímica; b) Inmunidad cruzada asociada a los coronavirus del resfriado común; c) diferencias en la expresión del

receptor de entrada viral ACE2; todo lo anterior junto con un mejor estado de salud general entre los niños en comparación con los ancianos.(7,13)

La noción de que el curso de la enfermedad siempre es leve en los niños, se vio desafiada desde la identificación del SIM-P, que se presenta como un síndrome hiperinflamatorio en un espectro que va desde leve/moderado hasta grave/crítico, que se puede presentar ya sea durante la infección aguda por SARS-CoV-2, o bien hasta 1-2 meses después de la misma. Por fortuna, SIM-P no es tan frecuente, pero sí de gran relevancia por el reto de diagnóstico y manejo, junto con un pronóstico potencialmente sombrío. En las series de casos publicadas después de la aparición de las definiciones CDC/OMS, los niños se presentaron con fiebre alta y un número variable de síntomas inespecíficos, algunos de ellos asociados previamente con la EK, tales como conjuntivitis, linfadenopatía, erupción mucocutánea y dilatación de las arterias coronarias, con choque, encefalitis y disfunción multiorgánica en los casos más graves. (7,13-15)

#### FISIOPATOGENIA:

En la mayoría de las series de casos de SIM-P publicadas, las pruebas serológicas para SARS-CoV-2 resultan frecuentemente positivas (60/69, 87%), en tanto que los hisopados nasofaríngeos para RT-PCR son positivos menos frecuentemente (23/70, 32%). Esto sugiere que este síndrome puede ser un fenómeno post-infeccioso, más que una manifestación relacionada con la infección temprana aguda. (7)

Es probable que la infección temprana con SARS-CoV-2 sea asintomática o levemente sintomática en niños. La fase pulmonar es grave en adultos pero es leve o está ausente en muchos niños. El adulto con frecuencia experimenta deterioro como a la semana posterior al inicio del cuadro, y más que tratarse de daño citopático viral directo por el virus, se piensa que una respuesta inmune desregulada es la responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Los niños parecen tener menos manifestaciones pulmonares en comparación con el adulto, debido en parte a una menor expresión del gen que codifica la expresión

del receptor 2 para la enzima convertasa de angiotensina (ACE-2). La desregulación inmune en adultos con la enfermedad respiratoria se caracteriza por linfopenia, en particular a expensas de células NK, linfocitos CD4 y linfocitos B, con activación de los macrófagos y liberación de citocinas pro-inflamatorias, en particular TNF-alfa e IL-6. (16) Esta desregulación inmunológica está asociada con el síndrome inflamatorio en los niños afectados. Es menos probable que la infección directa con SARS-CoV-2 desempeñe un papel en SIM-P, el cual se comporta y manifiesta más como un fenómeno inmunológico asociado con hiperinflamación, en forma posterior a la infección por SARS-CoV-2 ya sea sintomática o asintomática. (7) (Figura 1).

La enfermedad de Kawasaki, enfermedad a la que se asemeja clínicamente el SIM-P, es una vasculitis que afecta a arterias de tamaño mediano con mayor incidencia en niños menores de 5 años y es la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en países desarrollados donde las infecciones estreptocócicas son comúnmente tratadas. (2) El estado hiperinflamatorio sistémico de la EK se caracteriza por niveles elevados de TNF-alfa, IL-6, IL1  $\beta$ , IL-17A, y del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). (17) La teoría dominante de la fisiopatología de la EK implica la producción de anticuerpos autorreactivos durante una respuesta inmune aguda a una infección viral, probablemente en superficies mucosas, y se enfoca alrededor de las células plasmáticas productoras de inmunoglobulina A (IgA). Los neutrófilos se infiltran en la pared arterial y una arteritis necrotizante se desarrolla conduciendo a la destrucción del tejido conectivo y, en casos graves, a la dilatación arterial. También se ha dilucidado la existencia de un desequilibrio entre las células T productoras de IL-17 y las células T reguladoras durante la fase aguda de esta enfermedad. Al compararse los niveles de IL-6 e IL-17, se encontró que los niveles se encuentran más elevados en EK que en los casos estudiados de MIS-C. (12,13)

Al ser SIM-P una nueva enfermedad de la cual aún no está completamente descrita la fisiopatología, se han realizado estudios buscando marcadores inflamatorios que puedan establecer o detectar la diferencia entre la enfermedad

de Kawasaki y la reacción hiperinflamatoria que se presenta en adultos con SARS-CoV-2. Se han estudiado los niveles de diversas células efectoras inmunes, citocinas y anticuerpos en sangre de niños que presentan SIM-P, y se han comparado con los niveles de los niños con SARS-CoV-2 leve, niños con EK y controles de niños sanos en edad escolar, reclutados desde antes de la pandemia de COVID-19. Un estudio de este tipo, con pacientes de Roma y Estocolmo, incluyó 41 niños con afectación pulmonar leve por infección por SARS-CoV-2, 13 niños con SIM-P y 28 niños con EK, estudiados antes de la pandemia. (13)

Los niños con SIM-P fueron significativamente mayores que los niños con EK. Los niños MIS-C y los SARS-CoV-2 presentaron recuentos de leucocitos más bajos en comparación con los pacientes con EK y niños sanos. La linfopenia es un sello distintivo de COVID-19 y fue más pronunciado en MIS-C que en niños con infección leve por SARS-CoV-2, y también más pronunciada que en los niños con EK (2). Pacientes MIS-C también tenían niveles marcadamente más altos de proteína C reactiva (PCR) y ferritina, así como plaquetas más bajas en comparación con infección por SARS-CoV 2 y EK. (1,3,13). Lo que ya es un hecho, es que la hiperinflamación en MIS-C difiere de la que se observa en el COVID-19 agudo de presentación respiratoria, que la cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T puede discriminar los casos de EK de los de MIS-C, que la IL-17A es la mediadora principal en EK, pero no en la hiperinflamación del MIS-C. Además, mediante el perfilamiento global de los anticuerpos presentes en estos casos, se tienen ahora auto-anticuerpos candidatos con potencial patogénico. Por citometría de flujo, la linfopenia en MIS-C se ha demostrado que es a expensas sobre todo de las células T y B, con frecuencias disminuidas de CD4 y CD8. (12) La conclusión es entonces que, en términos de su perfil inmunológico a nivel molecular y celular, la respuesta hiperinflamatoria del MIS-C es distinta de la tormenta de citocinas asociada al COVID-19 grave de presentación pulmonar, y ambas difieren también de la EK. (12,13,16,18,19) (Figura 2)

## **CUADRO CLINICO:**

Los signos y síntomas que se asocian al MIS-C, son similares a los de la EK, por lo que diversos estudios se han enfocado en describir las características clínicas que podrían diferenciar ambas enfermedades. En una encuesta multicéntrica internacional que incluyó 183 pacientes con MIS-C, los hallazgos de presentación incluyeron fiebre en el 100%, síntomas mucocutáneos en el 65.6%, síntomas gastrointestinales en 63%, síntomas respiratorios en 38% y síntomas neurológicos en el 12%. (2)

En un estudio similar, con total de 783 pacientes; el cuadro descrito fue con fiebre en el 100% de los casos, síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, vómitos) en 71%, sintomatología mucocutánea en 42% y presencia de síntomas respiratorios (tos fue el más frecuente) en sólo el 4.5%. (8)

En un consenso que revisó datos de España y otros países, se encontraron datos similares, siendo también la hipertermia mayor de 3 días el hallazgo constante en el 100% de los casos, seguido de datos mucocutáneos (eritrodermia escarlatiniforme, eritema multiforme, conjuntivitis no exudativa, alteraciones mucosas, edemas periféricos) en el 66% y síntomas digestivos (dolor abdominal vómitos, diarrea) en más del 50% de los casos. También fueron frecuentes las manifestaciones cardiovasculares (taquicardia, hipotensión, hipoperfusión) en 1 de cada 2 casos (50%), neurológicas (cefalea, meningismo, confusión) en 10-20% y las respiratorias (tos, disnea) en 10-20% de los casos). (1)

## **ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS - PERFIL INFLAMATORIO:**

Los pacientes de MIS-C suelen cursar con anemia, leucocitosis con linfopenia, neutrofilia y trombocitopenia, elevación de PCR, VSG, ferritina, fibrinógeno, DD DHL, IL-6, procalcitonina normal o elevada, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de transaminasas (AST y ALT).

La aparición de aneurismas coronarios se relaciona con leucocitosis y linfopenia más intensas y mayores elevaciones de proteína C reactiva (PCR). De forma

específica, comparado con la EK clásica, este síndrome se relaciona con mayores elevaciones de PCR, ferritina, y NT-Pro-BNP, con una mayor frecuencia de linfopenia y trombocitopenia, sin diferencias en los niveles de DD. (1,3,20)

Dada la frecuente presencia de miocarditis, no es de extrañar que en todas las series publicadas se informe de elevación de troponina I o T y de CPK-MB (55-68%), así como BNP/NT-proBNP en general >200 ng/ml (83-100%), con cifras significativamente mayores en aquellos que desarrollan choque. (1) En las formas con presentación clínica más bien leve, y con poca elevación de reactantes de fase aguda, no es habitual la presencia de alteraciones ecocardiográficas. En las formas más graves, se ha descrito disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, con fracción de eyección menor del 55%, disfunción del ventrículo derecho, insuficiencia mitral, derrame pericárdico y dilatación o aneurismas de las arterias coronarias. La evaluación de las arterias coronarias debe incluir la determinación del puntaje Z (*Z-score*) y clasificación según el Consenso Nacional de la Enfermedad de Kawasaki (1).

Dado que los criterios diagnósticos son generales e inespecíficos, es un diagnóstico de exclusión:

- ✚ Sepsis de causa bacteriana.
- ✚ Infecciones víricas (adenovirus, enterovirus, sarampión).
- ✚ Abdomen agudo simulando peritonitis/apendicitis.
- ✚ Síndrome de choque tóxico estreptocócico o estafilocócico.
- ✚ Miocarditis por otros microorganismos.
- ✚ Otras enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis idiopática juvenil sistémica y otras enfermedades autoinflamatorias o autoinmunes).
- ✚ Linfohistiocitosis hemofagocítica, en particular las formas secundarias (síndrome de activación macrofágica). (1)

## **TRATAMIENTO.**

Los objetivos del tratamiento en los cuadros de MIS-C son estabilizar a los pacientes con manifestaciones potencialmente mortales como miocarditis y

choque, así como limitar los daños y prevenir secuelas a largo plazo, que pueden incluir aneurismas, fibrosis / cicatrización miocárdica y anomalías fijas de la conducción cardíaca. El inicio del tratamiento a menudo depende de la gravedad de la presentación del paciente. (6)

La hipótesis de que los autoanticuerpos pueden contribuir a la patología en MIS-C está respaldada por la eficacia clínica de la administración intravenosa de inmunoglobulina en MIS-C, un enfoque común para activar los receptores Fc inhibidores, y prevenir los complejos de ataque a la membrana por factores del complemento y, por lo tanto, mitigar patología mediada por autoanticuerpos. (13)

Los tratamientos propuestos hasta ahora para el MIS-C, están principalmente fundamentados en los protocolos de manejo utilizados en la enfermedad atípica de Kawasaki, dada la semejanza en la presentación clínica y los daños orgánicos que se presentan en ambos grupos de pacientes. (1,6,13)

Existe alguna evidencia que sugiere que, mientras más rápido sea el inicio de IgIV y de esteroides en MIS-C, se reducen las admisiones a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la duración de estancia hospitalaria. (6)

Se ha informado sobre el tratamiento combinado de niños con MIS-C, con IgIV, esteroides y algunos inhibidores de citocinas, tanto de IL-6 (Tocilizumab) y, más recientemente, el antagonista recombinante del receptor de IL-1b (IL-1RA) conocido como Anakinra. Los niveles de las siete citocinas evaluadas en dichos estudios, evidenciaron atenuación de la inflamación, o sea que la respuesta al tratamiento fue adecuada. Además de la utilidad terapéutica, quedó claro que la monitorización de los niveles de algunas citocinas, puede ser una herramienta útil en el seguimiento de estos pacientes. La IgIV puede neutralizar algunos de los efectos inmunopatológicos de los auto-anticuerpos, mientras que IL-1RA neutraliza la IL-1b, que es la mediadora primaria de la poderosa respuesta inflamatoria provocada por las células endoteliales que fueron lesionadas por auto-anticuerpos y la fijación del complemento. Los esteroides proporcionan una inmunosupresión más general, induciendo apoptosis de macrófagos, neutrófilos y

otras células tanto inductoras como efectoras, si bien no se conoce algún mecanismo más preciso que explique su efectividad. El esteroide más frecuentemente utilizado en MIS-C, es la metilprednisolona. Otra estrategia de tratamiento informada en la literatura, en particular al inicio de la pandemia, incluye el bloqueo de TNF $\alpha$  (Infliximab), que ha dejado paulatinamente de utilizarse, ya que se ha documentado que los niveles plasmáticos de TNF $\alpha$  en pacientes con MIS-C, son mucho menores que los de los adolescentes y adultos con COVID-19 agudo (presentación pulmonar), lo que sugiere que el bloqueo de TNF $\alpha$  podría no ser tan eficiente para mitigar la hiperinflamación en MIS-C. (3,13)

La manera en que se utilizan tanto la IgIV como los esteroides en MIS-C también se basa en su uso en EK y en miocarditis fulminante, condiciones que se asemejan a MIS-C. La IgIV a dosis de 2 g / kg previene las alteraciones coronarias como ectasia o aneurismas. Los informes de casos han descrito el uso exitoso de IgIV en pacientes con miocarditis asociada a coronavirus. Anakinra (IL-1RA) en dosis altas (> 4 mg / kg / día) también se puede considerar para MIS-C en pacientes con enfermedad refractaria o con respuesta incompleta al manejo con IgIV y esteroides. Además, Anakinra también puede considerarse como un agente “ahorrador de esteroides” en pacientes con contraindicaciones o inconvenientes para el uso de éstos. (6-8)

Tratamiento antitrombótico: Hasta la fecha, hay pocos casos pediátricos con COVID-19 en los que se hayan descrito complicaciones tromboembólicas, por lo que al parecer el riesgo en niños es menor que el observado en adultos. Se podría considerar individualmente la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina) en pacientes con enfermedad de base protrombótica o pacientes graves con imposibilidad de deambulación; o con niveles de DD igual o superior a 6 veces su valor normal; presencia de aneurismas gigantes y/o disfunción severa del ventrículo izquierdo.(1) La guía clínica provisional de la Sociedad Americana de Hematología 2021 para la trombopprofilaxis en pacientes con COVID 19, recomienda que los enfermos agudos deben recibir anticoagulación estándar con heparina de bajo peso molecular, de intensidad profiláctica, con ajustes de dosis



de acuerdo con la edad del paciente y la función renal. También recomienda no monitorear en serie DD y recomienda no incrementar la dosificación de anticoagulantes con fundamento en su concentración.(21) El esquema recomendado es con enoxaparina subcutánea, 1 mg/kg/día, con ajustes si existe compromiso de la función renal. La dosis debe regularse con controles de los niveles de anti-Xa a las 48-72 horas de la terapéutica; se recomienda mantener nivel de 0.3 – 0.49 µg/ml. La sugerencia actual es que este esquema se mantenga hasta la resolución del cuadro y la normalización del DD.(1,21) Estas recomendaciones son necesariamente provisionales, ya que están fundamentadas en evidencias de muy bajo grado de certeza, siendo necesarios ensayos clínicos controlados para comparar diferentes intensidades de anticoagulación.

En una encuesta internacional que involucró 36 instituciones de 11 naciones, se informó que 43/183 (23.5%) ameritaron manejo en cuidados intensivos, todos ellos con ventilación mecánica. Además, 72/183 (39.3%) necesitaron algún apoyo inotrópico dentro o fuera de UCIP, con necesidad de ECMO en un solo caso, y ninguno amerito remplazo renal 2.2% fue sometido a ECMO y ninguno necesito terapias de remplazo renal. Se informó de 3/183 (1.6%) pacientes fallecidos. (2)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### JUSTIFICACIÓN

La pandemia por la infección por SARS-CoV-2, declarada el 11 de marzo de 2020 por la OMS, afectó primariamente adultos mayores y adultos con comorbilidades. Así mismo, fue quedando claro, conforme la pandemia avanzó, que el curso clínico de la enfermedad ahora llamada COVID-19 en las edades pediátricas, aunque tendía a ser más leve, también podía presentarse en forma de afectación pulmonar tan grave como la de los adultos (5,22). Además, a principios del mes de mayo de 2020, tras la llegada del brote pandémico a países de Europa occidental, se comenzó a describir que algunos niños desarrollaban un síndrome inflamatorio multisistémico temporalmente asociado a COVID-19, de expresividad clínica variable. Tanto el COVID-19 con afectación principal a nivel pulmonar, como el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P), pueden presentarse desde cuadros leves hasta formas graves, meritorias del ingreso a unidades de cuidados intensivos. El SIM-P representa un riesgo significativo para la vida y para la calidad de vida futura, por los potenciales impactos permanentes en la salud del niño enfermo.

Debido a la variabilidad de la expresión de los síntomas, así como por tratarse de una enfermedad emergente, de la cual se tiene poco conocimiento, es imprescindible analizar la experiencia ganada con los casos atendidos en la terapia intensiva del HIMFG, que al haber sido designado un hospital de concentración, se encuentra en la posición privilegiada de conjuntar a los pacientes pediátricos más graves con COVID-19 y SIM-P, lo que representa una oportunidad única para analizar en forma concienzuda la experiencia en el manejo de estos pacientes, y de generar conocimiento original.

La experiencia clínica del SIM-P en niños es limitada a nivel mundial, pero lo es más en la región latinoamericana, incluyendo México, en donde no existen series de casos publicadas, sino sólo algunos artículos de revisión, que son a su vez

revisiones de revisiones del extranjero, en el mejor de los casos. Es por ello necesario desarrollar experiencia clínica propia, bien fundamentada en el análisis de casos, para normar criterios específicos para nuestra población, que serán siempre de utilidad a pesar de la escasez de mediciones de marcadores inflamatorios y la ausencia de determinaciones de perfiles de citocinas en la mayoría de los casos. Hasta este momento, no existe ninguna publicación nacional en los índices habituales, como PubMed, LILACS, Embase, etc., que documenten una serie de pacientes de pediátricos con SIM-P que ameritaron manejo en unidad de cuidados intensivos.

Todo lo anterior, justifica ampliamente la realización del presente estudio.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

### PROBLEMA GENERAL

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes pediátricos con Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico que fueron atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica?

### PROBLEMAS ESPECÍFICOS

**PE-1.** ¿Cuál es la proporción de comorbilidades entre los pacientes con MIS-C ingresados a Terapia Intensiva?

**PE-2.** ¿Cuál es la proporción de lesión miocárdica (FEVI disminuida y/o lesión coronaria) entre los pacientes con MIS-C ingresados a Terapia Intensiva?

**PE-3.** ¿Cuál es el marcador inflamatorio que se eleva con mayor frecuencia y/o intensidad en los casos de SIM-P que ingresaron a Terapia Intensiva?

**PE-4.** El tratamiento recibido por los pacientes de MIS-C en esta serie de casos, ¿utiliza medicamentos y dosis similares a las descritas en la Guía Clínica del Colegio Americano de Reumatología?

## **HIPÓTESIS**

### **HIPÓTESIS GENERAL**

Los pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19 que ingresaron a terapia intensiva, representan el 30% o más de todos los ingresos de enfermedad asociada a infección por SARS-CoV-2 que ameritaron atención de medicina crítica.

### **HIPÓTESIS ESPECÍFICAS**

**HE-1.** Menos del 50% de los casos con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico que ingresaron a UTIP-C, fueron portadores de enfermedades crónicas y/o comorbilidades.

**HE-2.** Entre los pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico ingresados a terapia intensiva, la mayoría ( $\geq 50\%$ ) cursó como algún grado de disfunción o lesión miocárdica.

**HE-3.** La proteína C reactiva es el marcador inflamatorio que con mayor frecuencia y en mayor magnitud se encuentra alterado al ingreso de los pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico a terapia intensiva.

**HE-4.** El tratamiento recibido por los pacientes de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico que ingresaron a terapia intensiva, se diferencia del descrito en la Guía Clínica del Colegio Americano de Reumatología en que se utilizaron dosis menores de esteroides.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Cuantificar la proporción de pacientes con infección por SARS-CoV-2 que ingresaron a terapia intensiva con cuadro de SIM-P, y compararla con todos los ingresos de enfermedad asociada a infección por SARS-CoV-2 que ameritaron atención de medicina crítica.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

**OE-1.**Cuantificar la presencia de enfermedades crónicas y/o comorbilidades en los pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico que ingresaron a terapia intensiva.

**OE-2.**Cuantificar la presencia marcadores de disfunción o lesión miocárdica (troponina I, pro-BNP y evaluación ecocardiográfica) en los pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico ingresados a terapia intensiva.

**OE-3.**Comparar la frecuencia y magnitud de la alteración de los niveles de proteína C reactiva, con la de otros marcadores inflamatorios (leucocitos, linfocitos, ferritina, DD, PCT y VSG), al ingreso de los pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico a terapia intensiva.

**OE-4.**Comparar las dosis de esteroides utilizadas en el manejo de los pacientes de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico que ingresaron a terapia intensiva, con las dosis descritas en la Guía Clínica del Colegio Americano de Reumatología.

23

## **METODOLOGÍA**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio unicéntrico, replicativo, observacional, retrospectivo, en el que se busca identificar las formas de presentación de la enfermedad, la gravedad de presentación, presencia de comorbilidades, intervenciones terapéuticas, evolución y desenlace de los pacientes ingresados al área de terapia intensiva

Se analizó la información obtenida de los expedientes clínicos y del registro de los acontecimientos de los pacientes hospitalizados en el área de terapia intensiva con prueba positiva para COVID 19, ya fuese RT-PCR o bien inmunoglobulinas G contra COVID 19. Todo esto se realizó dentro del periodo de un año (9 de Abril de 2020 a 9 de Abril de 2021).

### **CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en el apartado del Artículo N° 17, se clasifica como una investigación sin riesgo.

### **POBLACIÓN**

Pacientes entre 1 mes y 18 años de edad que ingresaron al área de terapia intensiva pediátrica designada para la atención Covid-19 del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo de 1 año, estableciendo como fecha de inicio del protocolo la fecha de ingreso del primer paciente con prueba positiva para la enfermedad: 19 de abril de 2020 y la fecha de término un año después.

Se definió como “caso confirmado” a aquel paciente en quien se detectó la presencia de SARS-CoV-2 en cualquier muestra clínica de fluido orgánico (del tracto respiratorio, heces, o LCR), mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Esta determinación de RT-PCR se efectuó como parte de la atención clínica

“de rutina”, de acuerdo a las políticas aceptadas en tiempo y forma al momento de la toma de la muestra. Conforme se avanzó en la pandemia y en la disponibilidad de pruebas diagnósticas, también se aceptó la serología positiva para SARS-CoV-2 (IgG/IgM) en presencia de un cuadro clínico y/o antecedente epidemiológico compatible.

El inicio de los síntomas se definió como el día en el que el primer síntoma o signo ocurrieron, y la fecha del diagnóstico cuando SARS-CoV-2 fue detectado por primera vez. La fiebre se definió como temperatura corporal de al menos 38.0°C.

Los datos recolectados del paciente incluyeron edad y sexo, comorbilidades preexistentes (por ejemplo, cardiopatía, retraso en el desarrollo psicomotor, diabetes, inmunocompromiso, neoplasias, obesidad, antecedente de trasplante, insuficiencia renal, dependencia crónica de diálisis, traqueostomía, etc.)

También se registró el modo de presentación de acuerdo a las categorías de la OMS aceptadas por el Gobierno de México (asintomático, leve, moderado, grave, crítico) así como el o los cuadros clínicos presentes al ingreso: respiratorio, gastrointestinal, neurológico o circulatorio. Se describieron los cursos clínicos en términos de la presencia y naturaleza de las disfunciones orgánicas, soporte respiratorio máximo, posición prona y soporte orgánico adicional como soporte hemodinámico (se definió como la administración de cualquier medicamento ino-vasoactivo en infusión continua), terapia de reemplazo renal, plasmaféresis. No se contó con ECMO, pero se emitirán comentarios sobre la conveniencia de su uso, aunque no se haya podido disponer del recurso.

El diagnóstico de infección del tracto respiratorio superior, se fundamentó en signos clínicos (auscultación) y radiológicos. Se registraron tanto los reactantes de fase aguda y mediadores inflamatorios y de la coagulación disponibles durante el curso clínico del paciente, así como los fármacos utilizados tales como esteroides, inmunoglobulina IV, tocilizumab y antimicrobianos.

Los desenlaces clínicos incluyeron sobrevida vs defunción, duración de la ventilación, días de estancia en UTIP-C y en hospitalización.



## **CRITERIOS**

### *De inclusión:*

Todos los pacientes en edad pediátrica (hasta 18 años) con prueba positiva a infección por SARS-CoV-2 (RT-PCR, serología o prueba rápida de antígeno), con cuadro clínico compatibles con SIM-P, de acuerdo a la definición de caso según CDC / OMS (10,11), que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva designada como *área Covid*(UTIP-C).

### *De exclusión:*

Pacientes con prueba diagnóstica positiva a SARS-CoV-2, sin presencia de sintomatología del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.

### *De eliminación:*

Pacientes que no cuenten con registros clínicos completos

### Definición conceptual y operativa de variables

Con base en la descripción de los problemas y los objetivos planteados, se utilizó la información recopilada de la base de datos para definir las variables de medición. Las variables que se utilizaron en este estudio se describen en el listado en el ANEXO 2.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para este primer informe preliminar, los resultados se presentan en forma descriptiva, como números absolutos y porcentajes, o como medianas y rangos intercuartílicos, según se considere apropiado. Por tanto, se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, cálculo de medias y medianas, y comparación de medias mediante pruebas paramétricas en variables seleccionadas, tales como días de estancia, puntaje de aminas, duración de ventilación mecánica, etc. Se utilizó el programa Office Excel 2019.

## RESULTADOS

Durante el periodo de observación de este informe preliminar, se analizó la información de 59 pacientes y 61 ingresos a UTIP-C. (23) De estos pacientes, 20/59 (33%) correspondieron a pacientes en edad pediátrica que cumplieron con los criterios de CDC/OMS de definición de caso de SIM-P, siendo estos pacientes los que se describen en el presente informe. A todos ellos se les realizó hisopado nasofaríngeo para RT-PCR, resultado positivo en 15/20 (75%) de los casos. Tal vez por esta razón, sólo a 12/20 (60%) pacientes se les realizó serología (IgG), misma que resultó positiva en 11/12 (90%) casos. El antecedente de contacto positivo con enfermo de COVID-19, sólo se pudo documentar en 4/20 casos (20%).

Las características demográficas, epidemiológicas y clínicas de todo el grupo, se muestran en los Cuadros 3A y 3B.

El único caso de SIM-P que resultó con serología negativa, fue el de una paciente previamente sana, de 11 años de edad, sin contacto epidemiológico reconocido de COVID-19, y con sólo dos días de evolución al momento de su ingreso. La serología inicial fue casi positiva (1.38, con nivel de corte en 1.4), y la RT-PCR fue negativa. El cuadro clínico era bastante característico: fiebre, conjuntivitis, exantema máculo-papular, edema de manos, diarrea, astenia, adinamia, linfopenia de 890/mm<sup>3</sup>, ferritina 1,310 mcg/ml, DD 17,099 ng/ml, PCR 18.6 mg/dL. Se manejó en aislamiento en UTIP-C como SIM-P. Una segunda RT-PCR, tomada al tercer día, resultó positiva.

El sexo femenino resultó más frecuentemente afectado (12/20, 60%). La media de edad de los 20 pacientes fue de 5.1 años. El grupo etario con presentación más frecuente fue el de escolares (5 a 12 años), con 9/20 (45%) de los casos.

La mayoría (17/20, 85%) se reportaron como sanos al momento de su ingreso. Las comorbilidades (n=3) fueron obesidad grado I (IMC = 27.4), epilepsia en control e hipotiroidismo en control. Mención aparte merece el caso de una paciente de 8 años, que tenía antecedentes de asociación VACTER, con defectos

previamente corregidos antes del año de vida (malformación anorrectal baja tipo cloaca, CIA, CIV, PCA e hipoplasia aórtica, sin defectos residuales) y quien era funcionalmente sana al momento de su ingreso a UTIP-C, por lo que se le incluyó en los 17/20 casos sin comorbilidades.

Los pacientes tuvieron una estancia en UTIP-C de 5.3 días (3 – 15 días), y de hospitalización post-egreso del área crítica de 8.5 días (6 – 15 días).

En el Cuadro 3C se hace evidente que en sólo 5/20 (25%) de los casos pudo establecerse un antecedente claro de contacto con previo con persona enferma de COVID-19. El comienzo de sintomatología asociada a SIM-P fue en promedio de 5 días con 4 horas (mínimo 2, máximo 15 días) antes de ingresar al HIMFG. El tiempo para la obtención de una prueba diagnóstica positiva fue variable, pero tendió a disminuir conforme avanzó la pandemia.

La hipertermia > 38°C fue el signo más frecuente, presente en todos los casos. La duración fue de por lo menos 24 horas antes de su ingreso, y en 9/20 casos la hipertermia fue recurrente por 1 a 3 días más. La sintomatología digestiva, en particular el dolor abdominal, fue la segunda característica clínica en frecuencia (15/20, 75%). La concurrencia de la fiebre más dolor abdominal intenso, progresivo, localizado en cuadrantes inferiores y con datos de irritación peritoneal en 4 de los 15 pacientes con datos digestivos al ingreso, son la explicación de que en tres de ellos se haya efectuado una exploración quirúrgica, dos de ellas para apendicectomía. La primera apendicectomía se realizó en otra institución, con hallazgo de apendicitis perforada, pero fue referido al HIMFG por cursar con RT-PCR positiva a SARS-CoV-2 y criterios de caso de SIM-P, incluyendo afectación mucocutánea. El segundo caso fue una apendicitis referida como edematosa que se extirpó quirúrgicamente; este caso, sin manifestaciones mucocutáneas y con cuadro febril y dolor abdominal que podrían explicarse por el cuadro apendicular, tuvo sin embargo antecedente corroborado de contacto COVID-19, RT-PCR negativa pero serología positiva IgG de 3.8, con linfopenia, trombocitopenia, hiperferritinemia > 2,000 ng/dl y choque con puntaje de aminos de 30, es decir, un cuadro no explicable por una apendicitis no complicada. En un tercer caso, con RT-

PCR negativa pero serología positiva (5.4), y con manifestaciones mucocutáneas, la cirugía se realizó por abdomen agudo, con hallazgo de un hematoma disecante de la vena ilíaca. En el cuarto caso con irritación peritoneal, con cuadro evidente de SIM-P incluyendo manifestaciones mucocutáneas, no se realizó intervención quirúrgica, ya que se descartó apendicitis mediante tomografía abdominal.

La afectación mucocutánea, que es de los hallazgos más orientadores hacia el diagnóstico, estuvo presente en 14/20 (70%) de los casos. De éstos, la conjuntivitis no purulenta fue el dato más frecuente, al presentarse en 11/14, 78.5% de los casos con signos mucocutáneos, y en 11/20 (55%) de todo el grupo.

Se presentaron también síntomas respiratorios (tos, disnea, odinofagia) en 9/20 (45%) de los casos. En uno de los casos la disnea estuvo asociada a la presencia de infiltrados pulmonares en vidrio despulido compatibles con la presentación pulmonar, y pudo ser catalogado como un cuadro “mixto” (COVID-19 pulmonar crítico con SDRA moderado, con SIM-P) sin dejar de cumplir con los criterios de definición de caso de CDC/OMS (23).

La afectación neurológica se presentó en 4/20 (20%) de los casos, con cefalea intensa en todos los casos. Uno de los cuatro casos referidos, cursó además con confusión y meningismo y se demostró RT-PCR positiva a SARS-CoV2 en LCR. Este caso cumplió también con los criterios de definición de caso de CDC/OMS.

Se identificaron síntomas adicionales como piloerección, astenia y adinamia en 7/20 casos.

Se presentaron algunas alteraciones bioquímicas, la mayoría de ellas sin gran trascendencia (Cuadro 4). Por ejemplo 7/20 (35%) presentó niveles de lactato > 2.2 mmol/L por lo menos en una determinación. El promedio de creatinina fue de 0.86 mg/dL, con sólo 2/20 (10%) de pacientes con cifras de > 1.5 mg/dL.

Las biometrías hemáticas mostraron algunos datos distintivos (Cuadro 5). Por ejemplo, 12/20 (60%) ingresó con Hb < 12 g/dL. La mayoría, 14/20 (70%) ingresó con leucocitosis definida como niveles >11,000/mm<sup>3</sup>, con media de 13,830/mm<sup>3</sup>. La cifra tendió a disminuir durante la estancia en UTIP-C, con un promedio de leucocitos al egreso de 12,780/mm<sup>3</sup>. Con respecto a la linfopenia, que se reporta en la literatura como un hallazgo común en pacientes con SIM-P, 10/20 (50%) de los casos arribó con <1,000 linfocitos/mm<sup>3</sup>, con una media de 1,370/mm<sup>3</sup> (100 - 2,300/mm<sup>3</sup>). Al egreso, después de manejo con IgIV y/o esteroide, la magnitud de linfopenia disminuyó: 7/20 (35%) con < 1,000/mm<sup>3</sup>, pero ninguno de menos de 500/mm<sup>3</sup>, con media de 1,930/mm<sup>3</sup> (500 – 2,810/mm<sup>3</sup>). Otro parámetro que se ha asociado a esta entidad es la trombocitopenia. En esta serie, 19/20 (95%) ingresó con cifras de < 150 mil/mm<sup>3</sup>, con media de 118,750/mm<sup>3</sup> (30 mil a 156 mil/mm<sup>3</sup>). La cifra promedio al egreso fue de casi el doble: 217,400/mm<sup>3</sup> (42 mil a 438 mil/mm<sup>3</sup>), si bien 10/20 (50%) persistieron con cifras menores a 150 mil, pero sólo uno de ellos tuvo menos de 100 mil plaquetas/mm<sup>3</sup>.

No todos los marcadores inflamatorios se obtuvieron en todos los pacientes al ingreso, y tampoco fue regular la toma de controles al egreso (Cuadro 6). Sólo ferritina, DD y fibrinógeno se midieron en todos los casos, seguidos de PCT en 18/20 (90%) y PCR en 16/20 (80%). Ferritina es de los marcadores más alterados en SIM-P. Al ingreso promedió 909.6 (88 – 3,570) vs 59.75 (5 – 1,660) al egreso, aunque debe aclararse que la segunda medición se efectuó únicamente en 8/20 (40%) de los casos, lo que limita la comparación. Este imbalance se debió a limitaciones en la disponibilidad de recursos. Cabe señalar que, en las cifras de ingreso, las dos más elevadas, en 2,280 y 3,570 ng/ml, se presentaron en dos de las pacientes con cuadro de abdomen agudo, terminando la primera en apendicectomía, pero con cuadro característico de SIM-P.

El DD se mostró elevado (> 550ng/mL) en el 100% de los casos, con una media de 6,429.4 ng/ml. Dos pacientes cursaron con cifras mayores a 17,000 ng/mL, Aunque se observó disminución al egreso, las cifras aún se conservaron elevadas, con promedio de 4,218 ng/mL. (Cuadro 6). El fibrinógeno se redujo: 502.2 (154 –

614) mg/dL al ingreso, en comparación con 336.2 (171 – 536) mg/dL al egreso. Después del DD, la VSG fue el otro parámetro inflamatorio elevado en la gran mayoría (19/20, 95%). (Cuadro 6).

La PCR, medida en 16/20 (80%) de los casos al ingreso, tuvo un control posterior en sólo 10/20 (50%). No obstante, la media al ingreso, de 15.042 mg/dL, disminuyó a menos de la mitad al egreso (media de 7.9 mg/dL). Llamó la atención la gran elevación de la PCT en este grupo, con media de 17.9 (0.34 - 100) ng/mL, seguida de la marcada disminución en los pacientes que tuvieron control al egreso. Cabe señalar que la paciente con la mayor cifra de PCT, de 100 ng/mL, es la paciente que cursó con apendicitis perforada intervenida quirúrgicamente. La segunda cifra más elevada, de 96 ng/mL, correspondió a una paciente con un cuadro florido de SIM-P, con manifestaciones muco-cutáneas y con dolor abdominal, pero sin necesidad de cirugía.

Se ha descrito que el SIM-P cursa a menudo con datos de miocarditis y que, dada la semejanza clínica y fisiopatológica con la EK, deben buscarse en forma intencionada, con o sin cuadro clínico, la presencia de marcadores bioquímicos y funcionales (ecocardiográficos) de la función miocárdica. En esta serie se contó con mediciones de niveles de troponinas y BNP (Cuadro 6). Se midieron troponinas en 15/20 (75%) de los casos, de los que en 13/15 (86%) se encontró elevada. La media de las mediciones iniciales fue de 356.8 pg/mL (1.2 – 5,929 pg/ml). Los controles se tomaron en sólo 8/15 (53.3%) de los casos, con disminución del promedio a 200.18 (40 – 1884) pg/ml. La determinación de BNP se efectuó en 13/20 (65%) de los casos, debido a escasez del recurso laboratorial. El promedio estuvo elevado en 834.9 (95 - -3,500) pg/mL. Al egreso, se tuvieron controles en únicamente 4/13 (30.7%) de los casos, con promedio aún elevado en 615.3 (16.8 – 1,340). (Cuadro 6)

Se relacionaron los niveles de troponina y BNP con los hallazgos ecocardiográficos (Cuadro 7). Cabe resaltar que los pacientes con los niveles más elevados de estos marcadores, no se presentaron en los casos con alteraciones

valvulares ni coronarias, sino en aquellos pacientes cuyo cuadro incluyó choque y derrame pericárdico.

Todos los pacientes fueron examinados con ecocardiografía. Los hallazgos principales se muestran en el Cuadro 8. Insuficiencia mitral y derrame pericárdico fueron los hallazgos anatómo-estructurales más comunes, en tanto que en 11/20 (55%) de los casos la función miocárdica estuvo disminuida en algún grado, según la FEVI. En la mayoría de los casos 10/11 (90.9%) la afectación fue considerada leve, con FEVI < 50% pero > 40%. La FAVI no fue un buen indicador de la presencia de daño miocárdico, ya que estuvo normal en 19/20 (95%) de los casos. Los casos con ectasia, dilatación o aneurismas en coronarias, fueron 2/20 (10%), en uno de ellos con afectación de ambas coronarias.

La estabilidad fisiológica y el riesgo de mortalidad se evaluaron al ingreso a UTIP-C con las escalas pSOFA (24,25), PRISM III (25,26) y PELOD-3 (27) (Cuadro 9). De acuerdo al PRISM III, 4/20 (20%) pacientes tuvieron riesgo de fallecer superior al 20%, lo cual es significativo, Esto resultó concordante con el pSOFA, en términos de identificar a los mismos sujetos como los más graves, si bien el pSOFA atribuyó riesgos mucho mayores de fallecer, con 30-40% y > 80% en uno de los mismos 4/20 (20%) de los pacientes. Por PELOD-3, se identificó únicamente a un paciente con riesgo de fallecer > 20%. Todos los pacientes presentados en este informe egresaron vivos tanto de UTIP-C como del HIMFG.

Los aspectos terapéuticos más importantes se describen en el Cuadro 10. Se requirió VMI en 9/20 (45%) de los pacientes, con duración promedio de 4 y medio días. Todos los pacientes requirieron alguna forma de administración de oxígeno en alguna parte de su evolución. La mayoría de los pacientes (15/20, 75%) requirieron algún medicamento ino-vasoactivo, con un promedio de puntaje (Score de aminas) de 20.(28) El patrón hemodinámico predominante era de choque vasodilatador, con presiones diastólicas debajo de la percentila 3 y presiones diferenciales altas. Se emplearon epinefrina y norepinefrina en 5/15 pacientes cada uno, y en los restantes 5/15 se utilizaron ambas en forma simultánea.

En cuanto al manejo antiinflamatorio para el SIM-P, se utilizaron esteroides (metilprednisolona), IgIV o ambos. Ambos medicamentos comenzaron dentro de las primeras 24 horas de ingreso a UTIP-C. El 90% (18/20 casos) recibió IgIV y el 95% (19/20 casos) recibió metilprednisolona. La IgIV se administró a 2 g/kg en una sola dosis, con dosis máxima de 70 gramos para los mayores de 35 Kg de peso. La metilprednisolona se utilizó a 2 mg/kg/día, en 4 dosis diarias (cada 6 horas) en 17/19 de los casos, con dos pacientes que la recibieron a 1 mg/kg/día. (Cuadro 11). Ningún caso recibió dosis superiores, es decir, no se utilizaron bolos de 10 a 30 mg/kg/dosis, que se han recomendado por reumatólogos.

Se utilizó alguna forma de anticoagulación o antiagregación plaquetaria en 18/20 (90%) pacientes. Como anticoagulante se utilizó enoxaparina (1 mg/kg/dosis, dosis máxima 40 mg/dosis). Se ajustaron dosis según controles con niveles de anti-Xa y DD. Se utilizó ácido acetilsalicílico en un solo caso, que correspondió al caso con dilatación coronaria. (Cuadro 10)

Se indicaron antibióticos en 15/20 (75%) de los pacientes, siendo la asociación de cefalosporina de 3ª generación más aminoglucósido, el esquema más utilizado (Cuadro 10). Se utilizaron en pacientes febriles con PCT > 5, o en quienes se sospechase clínicamente neumonía asociada a la VMI.

En el período de estudio, se analizó la información de 60 pacientes, de los cuales 20 correspondieron a SIM-P, 20 a la presentación respiratoria típica de COVID-19 y 20 más fueron paciente con prueba positiva a SARS-CoV-2 pero sin criterios clínicos de COVID-19 ni de SIM-P. Las características clínicas y de laboratorio más importantes de cada grupo, se presentan en el Cuadro 12. El análisis de toda esta población es objeto de otro informe (23).

## **ANÁLISIS Y DISCUSIÓN**

La enfermedad por SARS-CoV-2 fue inicialmente conceptualizada como un cuadro respiratorio. Conforme la pandemia avanzó, se observó que esta enfermedad emergente era mucho más que una infección respiratoria o una neumonía de origen viral típica.



Los casos en adultos evidenciaron que se presentaba un síndrome inflamatorio sistémico de intensidad variable en forma concomitante con las lesiones e infiltrados pulmonares. (29) En los niños, en quienes resultó evidente que los cuadros respiratorios eran relativamente leves, se hizo manifiesto que, a pesar de ser prácticamente asintomáticos respiratorios, un grupo de pacientes desarrollaba un cuadro clínico semejante a la enfermedad de Kawasaki. (30,31) Quedó claro entonces que el paciente pediátrico podía presentar por lo menos dos formas de la infección por SARS CoV-2: el cuadro neumónico tipo adulto y el cuadro que ahora conocemos como síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico, o PIMS/MIS-C por sus siglas en inglés, o bien SIM-P o SIM-Ped, por sus siglas en español. Sin embargo, los cuadros respiratorios también pueden cursar con inflamación sistémica significativa, por lo que es importante que, desde el punto de vista clínico, se busque el identificar algún patrón que permita distinguir un cuadro de otro.(32)

En la presente tesis se describen las características clínicas de los pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a SARS-CoV-2, que hemos abreviado en este documento como SIM-P.

En nuestro estudio demostramos que esta entidad debe pensarse como grave, con alto potencial de ingresar a las unidades de terapia intensiva pediátrica, en las que la mayoría cursarán con hipoperfusión tisular (choque) con necesidad de apoyo ino-vasomotor y de ventilación mecánica. En esta serie, 15/20 (75%) pacientes ameritaron infusión de adrenalina, de norepinefrina o de ambas. No cabría esperar menos de un cuadro con inflamación sistémica e involucro multiorgánico (choque inflamatorio) como lo es el SIM-P, en donde la afectación miocárdica juega un papel prominente. El patrón hemodinámico es variable, pero tiende a predominar el de un choque vasodilatador, presiones diastólicas bajas y diferenciales incrementadas. La parte afortunada es que, a diferencia de otros cuadros inflamatorios sistémicos, como el choque séptico, el choque tóxico, el SAM de algunas enfermedades reumatológicas y las formas atípicas de la enfermedad de Kawasaki, el SIM-P parece responder más rápidamente, teniendo

en comparación con los otros cuadros, un curso aparentemente más “benigno”. En favor de este concepto, es que, en esta serie, la estancia promedio en la UTIP-C fue de apenas de 3 días, y que la mortalidad asociada a SIM-P fue de cero, con egreso de todos los pacientes con vida tanto de la UTIP-C como del HIMFG.

La afectación miocárdica es la parte más temida del SIM-P, dada la similitud de presentación y fisiopatogenia que guarda con la EK. En este grupo de 20 pacientes, 11 (55%) tuvieron algún grado de depresión miocárdica, la mayoría (10/11) considerada leve con FEVIs entre 40 y 50%. Las alteraciones estructurales fueron menos comunes pero potencialmente más graves, con 2/20 pacientes con dilatación coronaria (en un caso fue bilateral), un aneurisma coronario, 4/20 con derrame pericárdico, 5/20 con insuficiencia mitral. Está más allá del alcance del presente estudio el seguimiento a largo plazo para evaluar el grado de recuperación de estas lesiones, pero es alentadora la mejoría clínica relativamente rápida con la combinación del manejo de sostén y de los medicamentos pensados para la regulación inmuno-inflamatoria.

Los marcadores inflamatorios, en particular ferritina, VSG, PCR, PCT y DD son herramientas útiles para apoyar la sospecha clínica del diagnóstico. Sin embargo, como se demuestra en el Cuadro 12, no pueden hacer por sí solos el diagnóstico ni distinguir entre SIM-P, la presentación pulmonar típica de COVID-19 o los pacientes positivos a infección a SARS-CoV-2 que ingresan a terapia intensiva por cuadro no necesariamente asociado a este virus, sino a la comorbilidad de base.

Una manifestación importante de PIMS es la neurológica, encontrando en este grupo de pacientes una paciente femenina de 4 meses de edad que acude a valoración por cuadro de 5 días de fiebre de hasta 40° centígrados además de tos seca, agregándose al cuadro vómito e hiporexia y el día de su ingreso una dermatosis eritematosa en palmas y plantas, así como área del pañal con posterior generalización e inyección conjuntival. Acude por alteración del estado de conciencia, integrándose síndrome encefalítico. El examen del LCR reveló presencia de SARS-CoV-2 con 3,400 copias en el mismo. A diferencia de lo

comentado en otros reportes donde se mencionan evoluciones insidiosas, el caso de esta paciente evolucionó satisfactoriamente con manejo de sostén e IgIV. (33)

Puede resultar un reto el dilucidar si un síndrome doloroso abdominal es parte o no de un cuadro de SIM-P, en particular en aquellos casos sin signos mucocutáneos. En el HIMFG se presentaron varios casos de apendicectomías “blancas”, que no ingresaron a terapia intensiva pero que tuvieron infección por SARS-CoV-2. (34) En la presente serie, se realizaron dos apendicectomías, una reportada con apéndice edematosa y la otra como purulenta. También se tuvo un caso con síndrome doloroso abdominal, con datos clínicos típicos de apendicitis, que sin embargo no se exploró porque una imagen tomográfica descartó el problema apendicular. Los dos casos de apendicitis fueron incluidos en el grupo SIM-P, a pesar de los hallazgos quirúrgicos, ya que en ambos casos la evolución posquirúrgica no fue la típica de un problema apendicular resuelto, siendo que cursaron con insuficiencia respiratoria, necesidad de apoyo aminérgico de forma prolongada, no se encontró germen aislado y las cuentas leucocitarias viraron rápidamente a linfopenia. El análisis en detalle de este subgrupo de pacientes será objeto de otro estudio.

Una de las partes que comenzaron siendo controvertidas, pero que paulatinamente se han ido consensando, consciente e inconscientemente, es el manejo regulatorio de la respuesta inmuno-inflamatoria. No existen aún ensayos clínicos controlados que avalen la superioridad de algún manejo sobre otro. Con base en la experiencia en el manejo de la EK y de síndromes hiperinflamatorios como el SAM y el síndrome hemofagocítico secundario asociado a sepsis bacteriana o infecciones virales (Epstein-Barr, parvovirus, etc), se comenzaron a utilizar IgIV y metilprednisolona, que son la base del manejo actual. El American College of Rheumatology, de EUA, recientemente propuso unas Guías Clínicas para el manejo del SIM-P y de la hiperinflamación asociada a COVID-19 (6). Dichas recomendaciones en general recogen el sentir de la mayoría de los clínicos del mundo. En el presente estudio se utilizaron IgIV y metilprednisolona a las dosis recomendadas, 2 g/kg/DU y 2 mg/kg/día en 4 dosis, respectivamente. En algunos de los casos más serios, el área de Reumatología insistió en sus notas en

administrar bolos de metilprednisolona a 30 mg/kg/dosis. Los médicos del terapia intensiva rechazaron tales recomendaciones con base en: a) Buena respuesta al manejo de soporte inotrópico y vasomotor, sin necesidad de grandes dosis ni de uso prolongado de los ino-vasoactivos; b) No pocos pacientes tuvieron resultados de PCT elevados, recibiendo cobertura antimicrobiana, y aunque no se tuvieron hemcultivos positivos, la posibilidad de sepsis bacteriana coexistente o de adquisición intrahospitalaria, siempre estuvo latente. Esto es relevante, ya que desde hace décadas quedó claramente demostrada que dosis elevadas de metilprednisolona, justamente a 30 mg/kg/dosis, se asociaban a mayor mortalidad en el choque séptico. (36) Sin duda, el diálogo entre los integrantes de un grupo multidisciplinario de médicos es lo que se necesita para el manejo de estos pacientes de alta complejidad. No fue objeto del presente informe preliminar el ahondar en la evolución intrahospitalaria post-UTIP-C, pero este manejo relativamente conservador sin dosis elevadas de esteroides, parece efectivo al menos en términos de sobrevida hasta el egreso de medicina crítica y del hospital. Queda como asignatura pendiente el averiguar el resultado funcional a mediano y largo plazo.

## **CONCLUSIONES**

C-1. Las comorbilidades se presentan en una baja proporción de pacientes con SIM-P, en el 15% en esta serie, en comparación con lo informado acerca de pacientes con COVID-19 de presentación pulmonar.

C-2. La mitad de los pacientes con SIM-P, aproximadamente, cursan con algún tipo de afectación miocárdica.

C-3. El dímero D es el marcador, inespecífico, que se observó con mayor frecuencia y en mayor magnitud elevado en el SIM-P. También fue común la linfopenia.

C4. Si bien se utilizan IgIV y metilprednisolona, la diferencia con lo recomendado por la Guía Clínica del Colegio Americano de Reumatología, es que en esta serie no se utilizaron “rescates” con bolos de metilprednisolona.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente informe preliminar es estrictamente descriptivo e informativo, por lo que no es posible aspirar a ningún tipo de validez externa. En cuanto a la validez interna, sólo puede aspirarse a la validez que se obtiene de una recolección de datos efectuada en forma precisa y honesta, ya que la cantidad de pacientes y variables por analizar es aún muy pequeña.

## REFERENCIAS

01. Pérez-Lescuré PJ, Vicente JC, Lozano CD, Consiglio CR, Cotugno N, y cols. Consenso Nacional sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *Anales de pediatría.org*. [SIM-PedS.pdf \(analesdepediatria.org\)](#)
02. 3 Elias MD, McCrindle BW, Larios G, Choueiter NF, Dahdah N, y cols. Management of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: A survey from the International Kawasaki Disease Registry. *CJC Open*. 2020;2(6):632–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.09.004>
03. 8 Henderson LA, Yeung RSM. MIS-C: early lessons from immunoprofiling. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):75–[MIS-C: early lessons from immunoprofiling | Nature Reviews Rheumatology](#)
04. END CORONAVIRUS.org. Some are winning - some are not: which countries do best in beating COVID-19? 2020. [Consultado 2021 mayo 23]. Disponible en: <https://www.endcoronavirus.org/countries#action>.
05. Zimmerman P, Curtis N. Why is Covid-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child Epub ahead of print*: doi:10.1136/archdischild-2020-320338
06. 4 Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Sivia K, y cols. American College of Rheumatology. Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in COVID-19. Version 2. *Arthritis & Rheumatol*. 5 de diciembre de 2020. Disponible en: [doi.org/10.1002/art.41616](https://doi.org/10.1002/art.41616)
07. 6. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multisystem 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. <https://doi.org/10.3390/children7070069>

08. 7 Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, y cols. Multi-systeminflammatorysyndrome in children&adolescents (MIS-C): A systematicreviewofclinicalfeatures and presentation. *PaediatrRespirRev* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2020.08.001>
09. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-likedisease: emergingcomplicationduringthe COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020 Jun 6; 395(10239):1741-1743. [doi: 10.1016/S0140-6736\(20\)31129-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31129-6). Epub 2020 May 13
10. Centers forDisease Control and Prevention. Multisysteminflammatorysyndrome in children (MIS-C) associatedwith coronavirus disease 2019 (COVID-19). May 14, 2020 <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
11. Multisysteminflammatorysyndrome in children and adolescentstemporallyrelatedto COVID-19. Scietificbrief, May 15, 2020. <https://www.who.it/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-síndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>[Consultado 2020May22]
12. ...9...Brodsky NN, Ramaswamy A, Lucas CL. Themysteryof MIS-C post-SARS-CoV-2. *Infection. TrendsMicrobiol.* 2020;28(12):956–8. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.10.004>
- 13.....2....Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Landegren N, Palma P y cols. Theimmunologyofmultisysteminflammatorysyndrome in childrenwith COVID-19. *Cell.* 2020;183(4):968-981.e7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.016>
14. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, y cols. Multisysteminflammatorysyndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 2020 June 29. NEJM.org. [doi: 10.1056/NEJMoa2021756](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021756).
15. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz JP, Collins MM, Newhams MBF, y cols. Multisysteminflammatorysyndrome in U:S: children and adolescents. *N Engl J Med* 2020; 383: 334-46. [doi: 10.1056/NEJMoa2021680](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680).
16. Giamarellos-Bourboulis, E.J.; Netea, M.G.; Rovina, N.; Akinosoglou, K.; Antoniadou, A.; y cols. Compleximmunedysregulation in COVID-19 patientswithsevererespiratoryfailure. *Cell Host Microbe* 2020 June 10; 27(6):992-1000. [doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009](https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009)



17. Fujimaru, T.; Ito, S.; Masuda, H.; Oana, S.; Kamei, K.; Ishiguro, A.; Kato, H.; Abe, J. Decreased level of inflammatory cytokines in immunoglobulin-resistant Kawasaki disease after plasma exchange. *Cytokine* 2014, 70, 156–160.
18. Rowley, A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat. Rev. Immunol* 2020; 20: 453–454.
19. Gruber, C. et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell* 2020. Published online September 14, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.034>..
20. Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, y cols. Quantitative SARS-CoV-2 serology in children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). *Pediatrics* Dec 2020; 146(6) e2020018242; <http://doi.org/10.1542/peds.2020-018242>.
21. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, y cols. American Society of Hematology 2021 Guidelines on the Use of Anticoagulation for Thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv.* 2021;5(3):872–88.
22. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: A systematic review. *JAMA Pediatrics.* 2020;174(9). [doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1467](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467)
23. Rivera Fernández-Galán B. COVID-19 en pacientes pediátricos en terapia intensiva. Espectro y evolución de la enfermedad. Informe preliminar. Tesis de Posgrado. Medicina Crítica Pediátrica. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, junio 2021.
24. Travis JM, Sánchez-Pinto N. Adaptation and validation of a pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA): definition in critically ill children. *JAMA Pediatr* 2017 Jul 8; 171(10): e172352. [doi:10.1001-jamapediatrics.2017.2352](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2352)
25. Mohamed EM, Mekkawi M, Zayan MH. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD, and q-SOFA for hospital

mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *An Pediatr (Barc)* 2020; 92(5):277-85. [doi: 10.1016/j.anped.2019.05.018](https://doi.org/10.1016/j.anped.2019.05.018).

26. Pollack MM, Murray M, Patel CM, Ruttiman UE. PRISM III: An updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med*. 1996 May;24(5):743-52. [doi: 10.1097/00003246-199605000-00004](https://doi.org/10.1097/00003246-199605000-00004).

27. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, y cols. PELOD-2: an update of the Pediatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med* 2013 Jul;41(7):1761-73. [doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a2bbd.P23685639](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a2bbd.P23685639)

28. Belletti A, Lerose C, Zangrillo A, Landoni G. Vasoactive-inotropic score: evolution, clinical utility and pitfalls. *J Cardiothor Vasc Anesth* 2020. pii:S1053-0770(20)31035-1. [doi: 10.1053/j.jvca.2020.09.116](https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.09.116).

30. Panahi L, Amiri M, Pouy S. Clinical Characteristics of COVID-19 Infection in Newborns and Pediatrics: A Systematic Review. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1). [doi:10.22037/aaem.v8i1.634](https://doi.org/10.22037/aaem.v8i1.634)

31. Saleh NY, Aboelghar HM, Salem SS, et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. *BMC Pediatrics*. 2021;21(1). [doi:10.1186/s12887-021-02614-2](https://doi.org/10.1186/s12887-021-02614-2)

32. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared with Severe Acute COVID-19. *JAMA* 2021;325(11). [doi:10.1001/jama.2021.2091](https://doi.org/10.1001/jama.2021.2091)

33. 29. Conto-Palomino NM, Cabrera-Bueno ML, Vargas-Ponce KG, Rondón-Abuhadba EA, Atamari-Anahui N. Encefalitis associated with COVID-19 in a 13-year-old girl: A case report. *Medwave*. 2020;20(07). [doi:10.5867/medwave.2020.07.7984](https://doi.org/10.5867/medwave.2020.07.7984)

34. Carrillo-López, HA. Comunicación personal sobre datos no publicados. Ciudad de México, junio 2021.

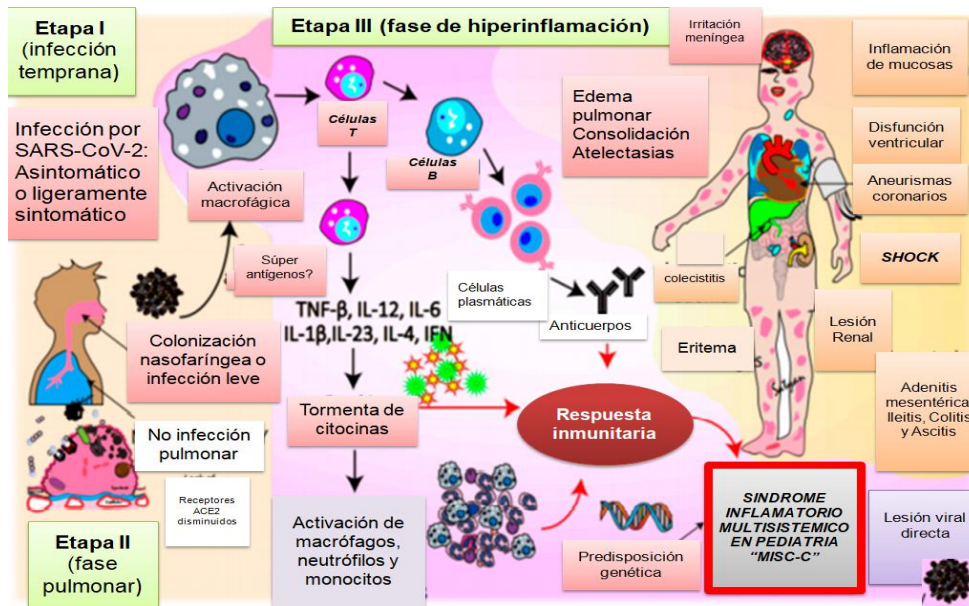
35. Carrillo-López HA, Santos-Preciado JI. Sepsis y choque séptico. En: Santos-Preciado JI (editor). *Infetología*. Asociación Mexicana de Pediatría, AC. Interamericana McGrawHill. México, DF. 1996:155-226.

# ANEXO 1

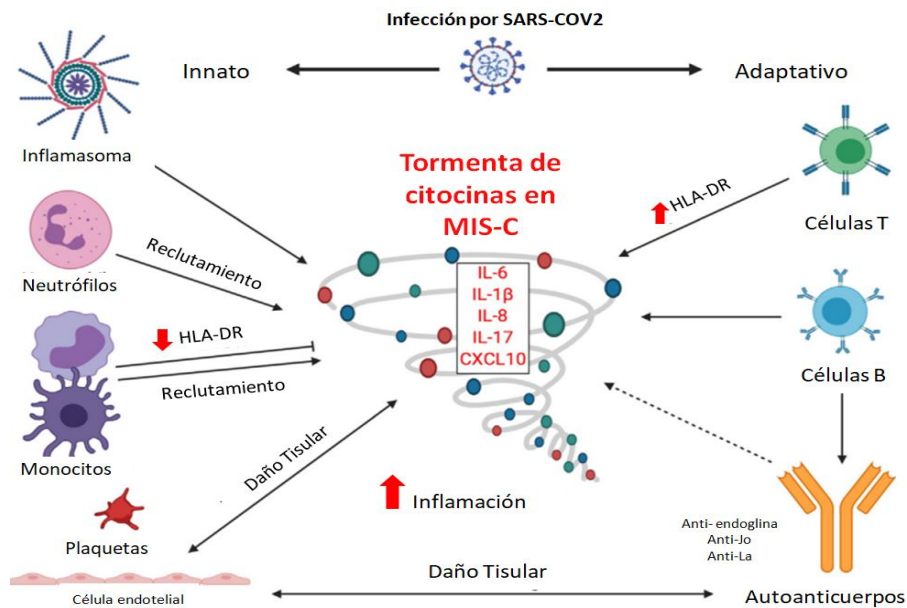
FIGURAS

Y

CUADROS



**Figura 1:** Patogénesis de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a infección por SARS-CoV-2. Se compone de tres fases, Etapa I, “infección temprana”, el paciente puede cursar como asintomático o presentar síntomas leves, en los niños. La Etapa II, “fase pulmonar”; es severa en adultos, pero con poca sintomatología en pacientes pediátricos. La infección temprana aparece con la activación de macrófagos, seguido de activación de células T-helper, con liberación de citocinas, se mantiene una estimulación de macrófagos, neutrófilos, monocitos, junto con células B con consecuente producción de anticuerpos originando una hiperrespuesta inmune, (Etapa III).



**Figura 2:** El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico se presenta 4–6 semanas posterior a la infección por SARS-CoV-2 en niños y adolescentes, en los cuales la infección primaria puede cursar asintomática o con escasa sintomatología, es caracterizada por una tormenta de citocinas que envuelve la respuesta inmune innata y adaptativa. Este episodio se caracteriza por un daño endotelial severo multiorgánico y daño coronario; y que se asocia a la activación de autoanticuerpos.

**CUADRO 1.** Definiciones de PIMS según CDC y OMS

**SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO EN NIÑOS  
CDC – DEFINICIÓN DE CASO (14/may/2020)**

Nombre Oficial – Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)

<b>1</b>	Individuo de <21 años con fiebre*, evidencia de inflamación en laboratorio**, y evidencia de enfermedad clínicamente grave que requiere hospitalización, con afectación multisistémica ≥ 2 órganos: cardíaca, renal, respiratoria, hematológica, gastrointestinal, dermatológica o neurológica	Iniciales
<b>2</b>	...Y... No diagnósticos alternativos plausibles	Finales
<b>3</b>	...Y... Corroboración o sospecha de infección por SARS-CoV-2. (RT-PCR, serología o pruebas antigénicas; Exposición a CoVid-19 dentro de las 4 semanas previas al inicio de síntomas)	

**\*Fiebre:**  
>38°C x 24 h, o reporte de fiebre subjetiva ≥24 h

**\*\*Elevación de 1 o más de los siguientes:**  
PCR, VSG, fibrinógeno, PCT, DD, ferritina, DHL, IL-6

**\*\* Presencia de:**  
Neutrofilia, linfopenia, hipoalbuminemia

Algunos individuos podrían cumplir criterios de KD, pero deben reportarse como MIS-C si reúnen características. Considerar MIS-C en cualquier muerte pediátrica con evidencia de infección por SARS-CoV-2

<https://www.cdc.gov/mis-c/cases/index.html>

A

**SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO  
OMS – DEFINICIÓN “PRELIMINAR” DE CASO (15/mayo/2020)**

Niños y adolescentes 0-19 años, con fiebre ≥ 3 días

...y **DOS** de los siguientes:

1. Rash o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación muco-cutánea (oral, manos o pies)
2. Hipotensión o choque
3. Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis, o anomalías coronarias (EcoKG o ↑↑ troponina/NT-proBNP)
4. Evidencia de coagulopatía (TP, TPT y elevación de DD)
5. Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómito o dolor abdominal)

...Y...  
Elevación de marcadores de inflamación: VSG, PCR o PCT

...Y...  
Ausencia de otras causas microbianas obvias de inflamación: sepsis bacteriana, choque tóxico (*Staph.* o *Strep.*)

...Y...  
Evidencia de Covid-19 (RT-PCR, prueba de antígeno, serología positiva) o probabilidad de contacto con pacientes con Covid-19

<https://www.who.it/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-síndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>

B

**CUADRO 2.** COMPARACIÓN DE DEFINICIONES DE CASO DE CDC Y OMS.

Criterios	CDC	OMS
Edad	< 21 años	0-19 años
	más	
Fiebre	> 38°C (o subjetiva) por ≥ 24 h	≥ 3 días
	más	
Afectación multiorgánica	≥ 2 más hospitalización	≥ 2
	más	
Laboratorios	Uno o más de los siguientes: ↑ PCR, VSG, fibrinógeno, PCT, dímero-D, ferritina, DHL, IL-6 o neutrofilia. Linfopenia, ↓ albúmina	↑ PCR, VSG o PCT
	más	
Otros diagnósticos	No alternativa plausible	No otras causas microbianas obvias de inflamación
	más	
Infección por SARS-CoV-2	(+) RT-PCR, serología o antígeno O Exposición dentro de 4 semanas del inicio de Sx	(+) RT-PCR, serología o antígeno O Contacto probable con personas con Covid-19

**CUADRO 3A. Características demográficas, epidemiológicas y clínicas de 20 pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a infección por SARS-CoV-2**

<b>Edad: x (min – max)</b>	<b>61 m (10 m- 16 a)</b>
	<b>n (%)</b>
12m-3 años	3 (15)
3 – 5 a	3 (15)
5 – 12 a	9 (45)
13-18 a	5 (25)
<b>Sexo</b>	
Femenino	12 (60)
Masculino	8 (40)
<b>Contacto COVID positivo</b>	4 (20)
<b>Comorbilidades</b>	
Sí	3 (15)
No	17 (85)
<b>Motivo de ingreso a UTIP</b>	
Inestabilidad hemodinámica	20 (100)
<b>Prueba Diagnóstica positiva</b>	
RT-PCR	15 (75)
Serología IgG > 1.4	12 (60)
<b>Estancia UTIP-C</b>	
media (min – max)	5.3 (3 -10 días)
<b>Hospitalización post-egreso UTIP-</b>	
<b>C</b> media (min-max)	8.55 (6-15 días)
RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.	



**CUADRO 3B.** Características clínicas de 20 pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a infección por SARS-CoV-2

	n (%)
<b>Fiebre &gt; 38°C</b>	
Historia previa a ingreso	20 (100)
En UTIP-C	12 (60)
Duración en UTIP-C: media (min – max) días	m = 0.8 (0 – 3)
<b>Síntomas Gastrointestinales</b>	17 (85)
Dolor abdominal	15 (75)
Diarrea	12 (60)
Vómito	9 (45)
Hiporexia	5 (25)
Náuseas	4 (20)
<b>Síntomas Mucocutáneos</b>	14 (70)
Conjuntivitis no exudativa	11 (55)
Exantema; eritrodermia escarlatiforme, eritema multiforme	8 (40)
Edema (cara, manos, pies)	8 (40)
Alteración mucosas; queilitis, queilosis.	3 (15)
Linfadenopatía	0
<b>Síntomas Respiratorios</b>	9 (45)
Disnea	9 (45)
Tos	3 (15)
Odinofagia	2 (10)
<b>Síntomas Neurológicos</b>	4 (20)
Cefalea	4 (20)
Confusión	0 (0)
Convulsiones	0 (0)
<b>Otros</b>	8 (40)
Piloerección	7 (35)
Astenia	6 (30)
Adinamia	6 (30)
Diaforesis	2 (10)
Anosmia	1 (5)
Ageusia	1 (5)

**Cuadro 3C: Pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.  
Evolución en días de sintomatología y pruebas diagnósticas.**

Nº	Duración síntomas hasta hospitalización (días)	Días post contacto COVID-19	Ingreso (día "0")	Fecha RT-PCR + Extra HIM (día 0 -)	RT-PCR HIMFG (resultado) (día 0 +)	IgG (+) (día 0 +)
1	7	-	27.05.20	-1 (Pos)	+2 (Pos)	-
2	5	-	22.06.20		0 (Neg)	+2 (5.04)
3	2	-	30.06.20		+1 (Pos)	-
4	15	-	02.07.20		+1 (Pos)	+5 (5.36)
5	2	-	08.07.20		+3 (Neg)	+2 (1.38)
6	5	-	22.07.20		0 (Pos)	-
7	5	-	22.07.20		+1 (Pos)	-
8	6	4 sem	16.08.20	-25 (Pos)	+1 (Pos)	-
9	3		04.10.20		0 (Neg)	+3 (3.48)
10	5	-	07.10.20		+1 (Pos)	-
11	8	-	01.12.20		0 (Pos)	-
12	15	3 sem	02.12.20		+1 (Neg)	0 (4.26)
13	5	-	21.01.21		21.01.21 (Pos)	+1 (4.45)
14	6	4 sem	28.01.21	0 (Pos)	+3 (Pos)	+4 (3,37)
15	8		31.01.21		+1 (Pos)	+2 (3.37)
16	2	4 sem	07.02.21		0 (Neg)	+1 (5.67)
17	4		20.02.21		0 (Pos)	+2 (7.91)
18	6	-	25.02.21		0 (Pos)	0 (5.67)
19	3	-	25.02.21		+1 (Neg)	+1 (3.32)
20	6	4 sem	13.03.21		0 (Pos)	-

Pos: Resultado positivo de RT-PCR para SARS-CoV-2. Neg: Resultado negativo de RT-PCR para SARS-CoV-2

**CUADRO 4. Principales valores bioquímicos de pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a infección por SARS-CoV-2**

Variable	n pacientes (%) media (min – max)
Lactato mmol/L	20 (100) 1.9 (0.6-3.8)
Creatinina mg/dL	20 (100) 0.86 (0.35-1.56)
Bilirrubina mg/dL	20 (100) 0.93 (0.23-7.68)
ALT >50 U/L	7 (35) 77.3 (23-247)
AST > 80 U/L	6 (30) 58.7 (28-162)
DHL (U/L)	9 (45%) 268.9 (89-270)

ALT: Alanino transferasa; AST: Asoartato transferasa; DHL: Deshidrogenasa láctica

**CUADRO 5. Principales parámetros de biometrías hemáticas de 20 pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a infección por SARS-CoV-2**

Variable	media (min – max)
<b>Hemoglobina g/dL</b>	
Inicial	10.8 (9-17.3)
Final	10.35 (8.9-12)
<b>Leucocitos 10<sup>9</sup>/L</b>	
Inicial	13.8 (5.3-33.3)
Final	12.78 (7.5-30.2)
<b>Neutrófilos totales 10<sup>9</sup>/L</b>	
Inicial	11.8 (5.4-18.3)
Final	9.45 (6.5-28.8)
<b>Linfocitos totales 10<sup>9</sup>/L</b>	
Inicial	1.37 (0.1-2.3)
< 1,000	10/20 (50%)
1,001 – 4,800	8/20 (40%)
> 4,800	2/20 (10%)
Final	1.93 (0.5-2.81)
< 1,000	7/20 (35%)
1,001 – 4,800	11/20 (55%)
> 4,800	2/20 (10%)
<b>Plaquetas 10<sup>9</sup>/L</b>	
Inicial	118.7(30-156)
Final	217.4 (42-438)

---

**CUADRO 6.Principales indicadores inflamatorios**

---

	n pacientes (%)
<b>VSG mm/h</b>	13 (65) 24.35 (0.34-30)
<b>PCR &gt;5 mg/dL</b>	
Inicial	16 (80) 15.04 (0.32-30.9)
Final	10/16 (62.5) 7.9 (1.2-18.1)
<b>PCT &lt; 5 ng/mL</b>	
Inicial	18 (90) 17.9 (0.34-100)
Final	13/18 (72.2) 1.69 (0.34-5.12)
<b>Ferritina &lt; 290 ng/dL</b>	
Inicial	20 (100) 909.6 (88 – 3,570)
Final	8/20 (40) 59.75 (5 – 1,660)
<b>Dimero D &lt; 550 ng/mL</b>	
Inicial	20 (100) 6,429 (653 – 17,691)
Final	20 (100) 4,218 (535 – 8,065)
<b>Fibrinógeno: 150-350 mg/dL</b>	
Inicial	20 (100) 502.2 (154-614)
Final	17 (100) 336.2 (171-536)
<b>Troponinas &lt; 10 pg/mL</b>	
Inicial	15 (75) 356.8 (1.2 – 5,929)
Final	8/15 (53) 200.18 (40-1884)
<b>BNP pg/ml: 0.5 – 30 pg/mL</b>	
Inicial	13 (65) 834.9 (95 – 3,500)
Final	4/13 (30.7) 615.3 (16.8 – 1,340)

PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad; PCT: procalcitonina; BNP: péptido natriurético B; VSG: velocidad de sedimentación globular.

---

**Cuadro 7: Hallazgos enecocardiograma y marcadores de daño miocárdico, en20 pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a infección por SARS-CoV-2**

	FEVI %	FAVI %	Z-score (ACI)	Z-score (ACD)	Descripción hallazgos	Troponinas pg/mL	BNP pg/mL
1	62	32	-1.75	-0.85		38.4	96.6
2	50	35	-0.2	+0.51		3.7	122
3	63	30	-1.9	-0.89		20.7	45.2
4	51	28	+1.2	+1.2		8.9	95
5	56.9	32	-1.75	-1.45		-	-
6	61	34	+0.44	+0.44	Insuficiencia mitral leve	1.2	457
7	53	32	+1.33	+1.26	Insuficiencia mitral leve	7.9	1,889
8	40	21	-0.96	-0.16	Insuficiencia mitral leve, Derrame pericárdico	21.3	438.4
9*	58	34	+0.6	+3.3	Aneurisma pequeño	-	-
10	58	28	+0.22	+0.97		10.8	1,007.7
11	47	35	+0.3	+0.39		5,929	2,334.4
12	61	35	+1.2	+1.34			
13	67.4	30	-0.5	+1.13	Derrame pericárdico	74	992
14	60	52	+1.16	+2.0	Derrame pericárdico	215	635
15	55	38	-1.95	-1.11	Insuficiencia mitral leve	20.05	1,413
16*	53	30	-0.68	-2.0	Derrame pericárdico	692	3,500
17	47.6	41	+2.1	+2.08	Ectasia coronaria, insuficiencia mitral leve	8.9	817
18	58	35	+0.4	+0.12		16.2	2,761
19	63	38	-1.01	+0.70		68	96.6
20	72	34	-2.0	-1.46		-	-
			m = 1.08	m = 1.01		m = 356.80	m =834.9

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Fracción de eyección del ventrículo derecho; Z score: puntaje Z; ACI: arteria coronaria izquierda; ACD: arteria coronaria derecha; BNP: Péptido natriurético atrial B.

**CUADRO 8: Hallazgoseccardiográficos en 20 pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a infección por SARS-CoV-2**

	n (%)
<b>FEVI %</b>	
Normal >60%	9 (45)
Disfunción leve 40-50%	10 (50)
Disfunción moderada 30-40%	1 (5)
Disfunción severa <30%	0 (0)
<b>FAVI %</b>	
Normal 25-45%	19 (95)
Disfunción leve 20-25%	1 (5)
Disfunción moderada 15-20%	0 (0)
Disfunción severa <15%	0 (0)
<b>Z score ACI</b>	
Normal (-2 a +2)	19 (95)
> 2	1 (5)
<b>Z score ACD</b>	
Normal (-2 a +2)	18 (90)
> 2	2 (10)
<b>Hallazgos</b>	
Aneurisma	1 (5)
Ectasia	1 (5)
Derrame pericárdico	4 (20)
Insuficiencia mitral	5 (25)

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Fracción de eyección del ventrículo derecho; Z score: puntaje Z; ACI: arteria coronaria izquierda; ACD: arteria coronaria derecha.

**CUADRO 9. Riesgo de mortalidad según escalas pSOFA, PRISM III y PELOD-3 al ingreso a UTIP-C.**

<b>Escala</b>	<b>n (%)</b>
Riesgo predicho de mortalidad	
<b>pSOFA</b>	
<10%	13 (65)
15-20%	3 (15)
30-40%	3 (15)
>80%	1 (5)
<b>PRISM III</b>	
1%	5 (25)
6%	2 (10)
10-13%	5 (25)
15%	2 (10)
18%	2 (10)
22%	3 (15)
44%	1 (5)
<b>PELOD 3</b>	
1-2%	17 (85)
10-11%	2 (10)
>20%	1 (5)

UTIP-C: Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica asignada para COVID-19; pSOFA: pediatricSequentialOrganFailureAssessment; PRISM III: PediatricRiskofMortality III; PELOD-3: PediatricLogisticOrganDysfunction

**CUADRO 10. Manejo en UTIP-C20 pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a infección por SARS-CoV-2**

	n (%)
<b>Ventilación mecánica invasiva</b>	9 (45)
Días de VMI (min-max)	4.5 (1 – 6)
<b>Apoyo aminérgico</b>	15 de 20 (75)
Duración días: media (min- max)	2.1 (1-5 días)
Adrenalina	5/15 (33)
Norepinefrina	5/15 (33)
Ambas	5/15 (33)
<b>Puntaje deAminas</b>	
media (min-max)	20 (5-45)
<b>Anticoagulación/antiagregación</b>	19 (95)
Enoxaparina	18 (90)
Ácido acetisalicílico	1 (5)
<b>Inmunoglobulina IV*</b>	18(90))
<b>Esteroide</b>	
Metilprednisolona	19 (95)
Dexametasona	0
<b>Plasmaféresis</b>	0
<b>Terapia de Reemplazo Renal</b>	0
<b>Antibióticos</b>	
Ceftriaxona y amikacina	11 (55)
Ceftriaxona y metronidazol	3 (15)
Meropeneny amikacina	1 (5)

\*Un paciente recibió inmunoglobulina extra-HIM  
VMI: ventilación mecánica invasiva



**CUADRO 11. Utilización de esteroides.**

<b>Paciente (n = 20)</b>	<b>Esteroides Metilprednisolona mg/kg/día</b>	<b>Días de esteroides en UTIP</b>	<b>Días de estancia UTIP-C</b>
	<b>n = 19</b>	<b>m = 4.45</b>	<b>m = n 5.3</b>
<b>1</b>	-	-	9
<b>2</b>	2	10	10
<b>3</b>	2	10	10
<b>4</b>	1	5	7
<b>5</b>	2	9	6
<b>6</b>	2	3	3
<b>7</b>	2	2	3
<b>8</b>	2	3	3
<b>9</b>	2	5	5
<b>10</b>	1	3	3
<b>11</b>	2	7	7
<b>12</b>	2	3	3
<b>13</b>	2	4	5
<b>14</b>	2	4	5
<b>15</b>	2	3	3
<b>16</b>	2	3	4
<b>17*</b>	2	4	4
<b>18</b>	1	4	7
<b>19*</b>	2	4	5
<b>20</b>	2	3	5

\*No recibieron IgIV (2/20, 10%)

**Cuadro 12:** Comparación de pacientes con diagnóstico de SIM-P con pacientes SARS-CoV-2 positivos con enfermedad respiratoria y SARS-CoV-2 positivos sin sintomatología respiratoria.

	<b>SIM-P (n = 20)</b>	<b>COVID-19 Presentación respiratoria (n = 20)</b>	<b>SARS-CoV-2 POSITIVO sin cuadro clínico (n = 20)</b>
<b>Edad en meses</b>	61.2 (10-191)	148 (8-211)	87.3 (1-186)
<b>Masculino: Femenino</b>	8:12	11:9	13:7
<b>Leucocitos 10<sup>9</sup>/L</b>	13.8 (5.3 – 33.3)	9.7 (1.2-28.8)	9.3 (0.2-29.2)
<b>Neutrófilos 10<sup>9</sup>/L</b>	11.8 (5.4 - 18.3)	7.31 (1.8-20.4)	7.8 (0.2-27.1)
<b>Linfocitos 10<sup>9</sup>/L</b>	1.37 (0.1-2.3)	2.81 (0.29-5.3)	2.5 (0.16-5.54)
<b>Hb g/dL</b>	10.8 (9-17.3)	12.8 (3.2-16.4)	11.7 (6.4-12.6)
<b>Plaquetas 10<sup>9</sup>/L</b>	118.7 (30-156)	248 (71-549)	182.8 (56-266)
<b>PCT mg/dl</b>	17.9 (0.34-100)	2.92 (0.04-27.1)	16 (0.27-100)
<b>PCR mg/dL</b>	15.04 (0.32-30.9)	6.4 (0.29-39.7)	11.6 (2.7-18.3)
<b>Ferritina ng/dL</b>	909.6 (88 – 3,570)	655.1 (20.4 – 5,090)	11,69 (97 – 4,470)
<b>Dímero D ng/ml</b>	6,429 (653 – 17,691)	2,451 (208 – 16,680)	4,586 (420-30,047)
<b>Fibrinógeno mg/dL</b>	502.2 (154-614)	438 (170-626)	434 (196-786)
<b>VSG mm/h</b>	24.35 (0.34-30)	34.7 (30-38)	-
<b>Troponinas pg/ml</b>	356.8 (1.2 – 5,929)	-	-
<b>BNP pg/ml</b>	834.9 (95 – 3,500)	-	-
<b>ALT U/L</b>	77.3 (23-247)	51.5 (18-102)	141 (19-264)
<b>AST U/L</b>	58.7 (28-162)	60.3 (16-)	45 (18-96)

SIMP: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico; Hb: Hemoglobina; PCT: Procalcitonina; PCR: Proteína C Reactiva de alta sensibilidad; VSG: Velocidad de sedimentación globular; BNP: Péptido natriurético atrial B; ALT: Alanino aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa.

# ANEXO 2

## DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	TÉCNICA	INSTRUMENTO	VALOR
<b>EDAD</b>	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Continua	Revisión del expediente clínico	Revisión del expediente clínico	años
<b>GÉNERO:</b>	Clasificación que se da por las características fenotípicas y genéticas	Categorico dicotómico	Revisión del expediente clínico	Formulario de conteo	Masculino Femenino
<b>FIEBRE</b>	Aumento temporal en la temperatura del cuerpo en respuesta a alguna enfermedad o padecimiento.	Categorico dicotómico	Revisión del expediente clínico	Formulario de conteo	Si No
<b>SÍNTOMAS DIGESTIVOS</b>	Cualquier problema de salud que ocurre en el sistema digestivo.	Categorico dicotómico	Revisión del expediente clínico	Formulario de conteo	Dolor abdominal Vomito Diarrea hiporexia
<b>SINTOMAS MUCOCUTÁNEOS</b>	Cualquier problema de salud que ocurre en el sistema mucocutáneo	Categorico dicotómico	Revisión del expediente clínico	Formulario de conteo	Eritema Edema Conjuntivitis no exudativa
<b>SINTOMAS RESPIRATORIOS</b>	Cualquier problema de salud que ocurre en el sistema respiratorio	Categorico dicotómico	Revisión del expediente clínico	Formulario de conteo	Tos Disnea odinofagia
<b>SINTOMAS MENINGEOS</b>	Cualquier problema de salud que ocurre en el sistema neurológico	Categorico dicotómico	Revisión del expediente clínico	Formulario de conteo	Cefalea confusión
<b>DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA</b>	Número de días que, en promedio, permanecen los pacientes internados en el hospital	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de conteo	alfanumerico
<b>AMINAS VASOACTIVAS</b>	Son moléculas que ensanchan (vasodilatación) o estrechan (vasoconstricción) los vasos sanguíneos	Categorico dicotómico	Revisión del expediente clínico	Formulario de conteo	Adrenalina Norepinefrina
<b>SCORE INOTROPICO</b>	indica la cantidad de apoyo cardiovascular aportado mediante diversos inotrópicos o vasopresores	continuo	Revisión del expediente clínico	Formulario de conteo	alfanumerico
<b>VENTILACIÓN MECÁNICA</b>	Todo procedimiento de respiración artificial que emplea un aparato para suplir o colaborar con la función respiratoria de una persona	Categorico dicotómico	Revisión del expediente clínico	Formulario de conteo	alfanumerico
<b>DIAS DE INTUBACION</b>	Tiempo de duración de	continua	Revisión del	Formulario de	alfanumerico

	intubación, el cual es el procedimiento médico en el cual se coloca una sonda en la tráquea a través de la boca o la nariz		expediente clínico	conteo	
<b>FERRITINA</b>	Proteína almacenadora, transportadora y liberadora de forma controlada de hierro, además de marcador de la inflamación, medido al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
<b>PCR</b>	Es un biomarcador inflamatorio del tipo reactante de fase aguda la cual se medirá al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
<b>PROCALCITONINA</b>	Es un reactante de fase aguda que predomina en los procesos infecciosos de etiología bacteriana, la cual se medirá al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
<b>DHL</b>	es una enzima que facilita el proceso de transformación de glucosa en energía para que las células puedan utilizar esa energía, medido al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
<b>LEUCOCITOS</b>	son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos, las cuáles se recabaran al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
<b>% LINFOCITOS</b>	tipo de leucocito que proviene de la diferenciación linfoide de las células madre hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea y que completa su desarrollo en los órganos linfoides primarios y secundarios al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	porcentaje
<b>%NEUTROFILOS</b>	es un tipo de glóbulo blanco, un tipo de granulocito y un tipo de fagocito, determinada al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	porcentaje

<b>PLAQUETAS</b>	son fragmentos de células muy grandes de la médula ósea que se llaman megacariocitos. Ayudan a producir coágulos sanguíneos para hacer más lento el sangrado o frenarlo y para facilitar la cicatrización de las heridas, medidas al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
<b>FIBRINOGENO</b>	También llamado Factor I, es una proteína de la plasma sanguínea producida por el hígado. Desempeña un papel esencial en la coagulación de la sangre, obtenida al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
<b>DIMERO D</b>	Principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos. Se forma por dos monómeros adyacentes unidos por un enlace de cadena cruzada y por medio de la acción secuencial de tres enzimas: trombina, Factor XIIIa y plasmina, medido al ingreso del paciente	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
<b>LACTATO</b>	metabolito de la glucosa producido por los tejidos corporales en condiciones de suministro insuficiente de oxígeno	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
<b>CREATININA</b>	<b>creatinina</b> es un producto de desecho generado por los músculos como parte de la actividad diaria	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
<b>BILIRRUBINA TOTAL</b>	Pigmento amarillo que se encuentra en la bilis y se forma por la degradación de la hemoglobina.	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
<b>AST ASPARTATO AMINOTRANSFERASA</b>	Enzimas que ayudan al hígado a transformar el alimento en energía.	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
<b>ALT ALANINA</b>	Enzimas que ayudan al hígado a transformar el alimento en	continua	Revisión del expediente	Formulario de datos	alfanumérico

<b>AMINOTRANSFERASA</b>	energía.		clínico		
<b>TROPONINAS</b>	Tipo de proteína que se encuentra en los músculos del corazón	continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
<b>BNP PEPTICO NATRIURETICO</b>	Sustancias producidas por el corazón	Continua	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	alfanumérico
<b>ANEURISMA</b>	zona débil en la pared de un vaso sanguíneo que provoca que éste sobresalga o se abombe	Dicotómica	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	SI NO
<b>ECTASIA</b>	Dilatación o distensión de una estructura tubular.	Dicotómica	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	SI NO
<b>FEVI FRACCIÓN DE EYECCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA</b>	porcentaje de sangre expulsada de un ventrículo con cada latido	Dicotómica	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	Normal Disfunción leve Disfunción moderada Disfunción severa
<b>FAVI FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO</b>	evaluación de la función <i>ventricular izquierda</i>	Dicotómica	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	Normal Disfunción leve Disfunción moderada Disfunción severa
<b>Z-SCORE ARTERIAS CORONARIAS</b>	Diámetros de las arterias coronarias, ajustados por Superficie corporal	Dicotómica	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	+2 -2
<b>USO DE ESTEROIDE</b>	<i>Aquel medicamento que</i> tratan la inflamación a nivel sistémico	Dicotómica	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	SI NO
<b>USO DE INMUNOGLOBULINA HUMANA</b>	Aquel medicamento que apoya el sistema inmune del organismo	Dicotómica	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	SI NO
<b>USO DE ANTICOAGULANTE</b>	Es aquel medicamento que tiene la capacidad de dificultar el proceso de coagulación de la sangre.	Dicotómica	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	SI No

<b>USO DE ANTIBIOTICO</b>	Es aquel medicamento que se usa para tratar las infecciones causadas por bacterias	Dicotómica	Revisión del expediente clínico	Formulario de datos	Si No
---------------------------	--	------------	---------------------------------	---------------------	----------

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Actividades	octubre 2020	abril 2020- abril 2021	abril 2021	mayo 2021	junio 2021
<b>Elaboración de protocolo</b>	X				
<b>Desarrollo del marco teórico</b>	X				
<b>Recolección de datos</b>		X			
<b>Procesamiento de datos</b>			X		
<b>Análisis e interpretación de resultados</b>			X		
<b>Informe final</b>				X	
<b>Entrega de informe</b>					X