



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

Factores clínicos y bioquímicos
asociados al Síndrome Inflamatorio
Multisistémico en Niños por COVID-
19 en el servicio de urgencias del
Hospital Infantil de México Federico
Gómez

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

URGENCIAS PEDIÁTRICAS

P R E S E N T A:

Dra. Silvia Alexandra Martínez
Herrera

TUTOR:

Dr. Víctor Baltazar Ollvar López
Dr. Ricardo Gil Guevara



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

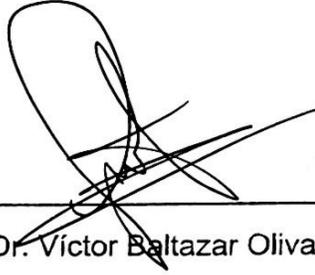


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Tutor: Dr. Víctor Baltazar Olivar López
Jefe de Departamento de Urgencias Pediátricas



Tutor: Dr. Ricardo Gil Guevara
Médico adscrito del departamento de Urgencias Pediátricas

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico

Dedicatoria:

A Dios

Por otorgarme salud, entereza y fuerza, así como esa vocación de servicio tan propia del personal médico, lo que me ha permitido finalizar todos mis proyectos.

A mis padres

Al estar presentes en cada una de las etapas de mi desarrollo personal y profesional. Mamá, gracias por ser el apoyo incondicional más puro, valioso y amoroso que se me haya otorgado, por escucharme y aconsejarme con tu sabiduría, pero sobre todo por verme y hacerme sentir capaz en todo momento.

A mis hermanos

Por estar siempre a mi lado, y formar junto con nuestros padres ese núcleo de amor, respaldo y soporte, en los buenos y malos momentos. A Raúl por coincidir conmigo y considerarnos, el uno del otro, cómplices y compañeros de aventuras en esta Ciudad.

A mis profesores

Que con su vocación de enseñanza, nos imparten no sólo conocimiento médico, sino también sabiduría y el lado humanitario que caracteriza a cada uno de ellos. Al Dr. Gil por dirigir este trabajo, las revisiones hechas al mismo, así como todas y cada una de sus valiosas aportaciones en el desarrollo de esta investigación. Al Dr. Olivar por el esfuerzo exigido para impulsarme a mejorar cada día y la confianza otorgada.

A mis amigos

Por su paciencia y comprensión, porque con su compañía las cosas malas se convierten en buenas, lo triste se vuelve alegría y la soledad no existe.

A todos aquellos niños, mis otros maestros,

que involuntariamente han representado oportunidades de aprendizaje, y no bastando ello, han sido la fuente de innumerables muestras de agradecimiento y entrega de confianza durante aquellos procesos más difíciles de nuestra profesión.

A todas las personas fallecidas que han sido víctimas de las circunstancias durante la pandemia por COVID-19, con especial reconocimiento a aquellos guerreros que nos dejaron luchando en el campo de batalla.

“Hacen más por la medicina quienes buscan, que quienes concluyen.”

Ángeles Mastretta

ÍNDICE

Introducción	1
Antecedentes	2
Fisiopatología.....	4
Abordaje en el paciente con PIMS.....	5
Equipo de protección personal	11
Tratamiento farmacológico	13
Desenlace y seguimiento.....	19
Marco teórico.....	20
Planteamiento del problema y preguntas de investigación.....	24
Pregunta de investigación.....	24
Justificación.....	24
Hipótesis.....	25
Objetivos	25
Metodología.....	26
Diseño del estudio:	26
Descripción general del estudio.....	28
Plan de análisis estadístico.....	28
Aspectos éticos	29
Riesgo de la investigación	29
Tabla 4. Variables	30
Resultados.....	37
Demografía y epidemiología	37
Cuadro clínico	39
Pruebas diagnósticas.....	42
Características bioquímicas.....	43
Hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos.....	46
Tratamiento de los pacientes con PIMS	47
Desenlace inmediato	48
Discusión	48
Limitaciones del estudio	53
Conclusión.....	53
Cronograma de actividades	55
Referencias bibliográficas	56

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es el resultado de una infección por el nuevo virus SARS CoV-2. Después de su primera descripción en China en noviembre de 2019, el virus se diseminó en todo el mundo causando millones de casos y miles de muertes. De forma interesante, el impacto en los niños ha sido menor en su evolución y desenlace (37, 38).

El número de muertes pediátricas relacionadas a SARS-CoV2 es extremadamente bajo y la mayoría de estas muertes fueron descritas en niños con alguna comorbilidad pre-existente (37). Aún con el panorama optimista que existía alrededor de la población pediátrica con respecto al COVID-19, una condición más seria se empezó a desarrollar en los niños en una fase tardía de la pandemia por COVID-19. Investigadores de Italia, Francia, Estados Unidos y Reino Unido, describieron un grupo de niños con un desorden inflamatorio sistémico sin alternativa diagnóstica, con evidencia clínica y microbiológica de exposición a SAR-CoV2. Los signos y síntomas se sobrelaparon con la Enfermedad de Kawasaki y con síndrome de choque tóxico, fueron caracterizados por fiebre, dolor abdominal e involucro cardíaco. Este síndrome empezó a ser conocido como “Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico temporalmente relacionado con COVID-19” (PIMS-TS) (39) y está considerado como una complicación rara post-COVID-19, que en la minoría de los casos puede conducir a la muerte. A pesar de que existe gran incertidumbre sobre la etiología de esta enfermedad y su base inmunológica, existen características clínicas que claramente recuerdan a otras enfermedades pediátricas. El retraso entre la infección inicial por SARS-CoV2 y el desarrollo tardío del síndrome inflamatorio sistémico recuerda a la fiebre reumática aguda, mientras que el inicio súbito de inflamación sistémica severa con choque recuerda al síndrome de choque tóxico causado por superantígenos (39).

En un corto período de tiempo, se ha aprendido mucho sobre este síndrome inflamatorio multisistémico asociado temporalmente con COVID-19; sin embargo, persisten numerosos cuestionamientos. Aunque es una enfermedad rara, que se estima que afecta a 2 niños por cada 100,000, comprende un espectro variable de síntomas y su desenlace puede ser fatal. El enfoque inicial para el manejo de pacientes pediátricos con sospecha de PIMS ocurre con mayor frecuencia en el

departamento de urgencias, por lo que se necesita el desarrollo de conocimiento respecto a los factores clínicos y bioquímicos asociados a este síndrome.

Antecedentes

La pandemia por Covid-19 que causa el síndrome respiratorio agudo severo “coronavirus 2” (SARS-CoV2) ha sido asociado a 21 millones de infecciones y más de 800,000 muertes en el mundo al 15 de agosto de 2020 ⁽¹⁾. Aproximadamente del 3-5% de adultos con infección por SARS-CoV2 requieren de admisión a cuidados intensivos, pero los niños parecen estar relativamente menos afectados tanto en frecuencia como en severidad de la enfermedad. ^(2,3).

Desde mediados de abril a mayo de 2020, un grupo de niños requirieron atención a unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP) en Reino Unido, debido a un síndrome inflamatorio multisistémico inexplicable, por lo que se generó una alerta por el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra (NHS) y la Sociedad De Cuidados Intensivos Pediátricos en Reino Unido ⁽⁵⁾.

Los pacientes con esta enfermedad multisistémica se presentaron con una sobrexposición de hallazgos clínicos similares a la enfermedad de Kawasaki, síndrome de choque tóxico, linfocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos. Se presentaron casos similares en Estados Unidos y el resto de Europa. El 1 de mayo de 2020 el Colegio Real de Salud Pediátrico e infantil (RCPCH) publicó la definición y la guía relacionada a esta enfermedad multisistémica, definiéndolo como fiebre persistente, inflamación, evidencia de disfunción multiorgánica en el niño, con exclusión de otra causa bacteriana y con o sin evidencia de PCR positiva para SARS-CoV2. En Reino Unido se conoce esta condición como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a SARS-CoV2 (PIMS-TS), mientras que en Estados Unidos se define como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), con una definición de casos más restrictivo ^(6,7). El término de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a SARS-CoV2 se define como:

- Un niño con presencia de fiebre persistente, inflamación y evidencia de disfunción multiorgánica con hallazgos adicionales. Este puede incluir niños que cumplan criterios diagnósticos completos para Enfermedad de Kawasaki.
- Exclusión de otras causas bacterianas (esperar por los resultados no debe retrasar la búsqueda de expertos en el diagnóstico y tratamiento).
- La PCR para SARS-CoV2 puede ser positiva o negativa ⁽⁸⁾.

Existen diferentes definiciones de acuerdo con la CDC, la OMS y la RCPCH:

Tabla 1. Criterios diagnósticos de PIMS

	RCPCH	CDC	OMS
Edad (años)	Niños	<21 años	0-19 años
Fiebre	Persistente	>1 día	>3 días
Evidencia de inflamación por laboratorio	Si	Si	Si
Hospitalización	No	Si	No
Número de órganos sistémicos involucrados	>1	>2	>2
Órganos afectados	Choque, cardíaco, respiratorio, renal, gastrointestinal, neurológico	Cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico, neurológico	Mucocutáneo, hipotensión/choque, cardíaco, gastrointestinal
Exclusión de otras causas	Si	Si	Si
PCR SARS-CoV2 (+)/antígenos/serología	No	No	Si
Contacto epidemiológico de COVID-19	No Aplica	Exposición 4 semanas previas	Contacto probable

RCPCH: The Royal College of Paediatrics and Child Health. CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. OMS: Organización Mundial de la Salud.

La prevalencia de PIMS/MISC en las comunidades con infecciones por COVID-19 no está claro, pero ha sido estimado en 2 por cada 100,000 niños. Las olas de casos de PIMS/MISC aparecen aproximadamente de 4 a 6 semanas después del pico de los casos y hospitalizaciones de adultos ⁽⁹⁾.

Fisiopatología

La fisiopatología de este síndrome inflamatorio multisistémico no es exacta. Se ha sugerido que debido a la presencia de anticuerpos positivos mas que de antígenos virales la respuesta inmunológica anormal puede ser un factor clave. Los coronavirus son conocidos por inhibir la respuesta del interferón tipo I y tipo III, lo cual desencadena de cierta forma parálisis inmunológica. La respuesta retardada del interferón produce una enfermedad más prolongada y grave. Sin embargo, esto no explica el tiempo en el que se presenta este síndrome. Generalmente los pacientes con PIMS están en adecuadas condiciones hasta que de manera aguda pueden presentar un colapso inflamatorio ⁽¹⁰⁾.

Se ha postulado que puede existir un mecanismo similar al que ocurre en el dengue en el que la existencia de anticuerpos contribuye al incremento de severidad durante segundas infecciones. La potenciación dependiente de anticuerpos causa infección severa por dengue, incluyendo choque y dengue hemorrágico. En esta potenciación, el virus usa el proceso fagocítico para aumentar su replicación viral y causa la muerte de células inmunes. Esto conduce a un choque distributivo y falla multiorgánica. Un informe de caso que detallaba una presentación fatal de PIMS por insuficiencia cardíaca demostró la presencia viral en los tejidos del miocardio en el momento de la muerte, lo que sugiere un posible daño mediado por virus de "segundo golpe" en los tejidos ⁽¹¹⁾.

Existe también un rol de autoanticuerpos en la patogénesis, ya que se han encontrado por encima de valores normales en los controles de niños sanos. Estos anticuerpos llegan a presentar sobreexpresión de marcadores involucrados con la activación de los linfocitos y vías de señalización intracelular. La prevalencia de múltiples blancos de estos autoanticuerpos en diversos tejidos en el cuerpo correlaciona con la presentación multisistémica del síndrome inflamatorio multisistémico ⁽¹²⁾.

La evidencia actual demuestra incremento en las interleucinas 18 y 6 que incrementan la quimiotaxis, activación mieloide y linfocítica, con desregulación del tejido inmune asociado a mucosas. La hiperinflamación difiere de la observada en la infección aguda por COVID-19, como en los pacientes con enfermedad de Kawasaki en donde se ve involucrada la IL-17 que no es vista en pacientes con PIMS. Además de que la tormenta de citocinas es diferente a la vista en la infección aguda por COVID-19 en adultos (12).

Abordaje en el paciente con PIMS

Dentro del abordaje inicial establecido no existe uno específico, pero dentro de los diferentes algoritmos que existen se sugiere seguir el manejo establecido para choque séptico (18).

A pesar de que los datos iniciales sugirieron que la infección por COVID-19 causa enfermedad leve en niños, en diversos centros de Europa y Estados Unidos se identificó el síndrome hiperinflamatorio asociado a esta infección. De forma típica esta entidad es observada en pacientes mayores a los 5 años con una mediana de edad reportada en diferentes estudios que va de 7.5 años a 10 años (49). Las características clínicas que fueron comunes en todos incluyen la fiebre, estado de hiperinflamación y disfunción orgánica. La fiebre es el hallazgo universal en todos los pacientes con PIMS. Otras características asociadas incluyeron las manifestaciones cutáneas, síntomas abdominales y colapso cardiovascular. Las manifestaciones cutáneas fueron bastante comunes e incluyeron dolor abdominal, diarrea y vómito, en algunos pacientes incluso se realizó laparotomía exploradora. Otros de los síntomas comunes fueron los neurológicos como dolor de cabeza, signos meníngeos y alteraciones sensitivas (49).

Una de las cohortes más grandes de estados unidos, con un total de 186 pacientes, reportó que la fiebre fue el síntoma más común con 90% de fiebre por más de 4 días. Los síntomas sistémicos que observaron fueron gastrointestinales (92%), cardiovascular (80%), hematológico (76%), mucocutáneo (74%) y respiratorio (70%). Aproximadamente 50% requirió de soporte con fármacos vasoactivos. 70% de los pacientes en esta corte cursó con involucro de 4 órganos

o más. Un 80% de los pacientes requirió de cuidados intensivos, 20% con ventilación mecánica y 4% recibieron oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) ⁽⁹⁾.

En otra cohorte que incluyó 58 pacientes con PIMS, se identificaron 3 grupos de presentaciones clínicas:

1. Fiebre persistente con elevación de marcadores de inflamación: Estos pacientes no tuvieron disfunción orgánica, ni síntomas compatibles con enfermedad de Kawasaki o síndrome de choque tóxico (TSS).
2. Fiebre con colapso cardiovascular y elevación de marcadores cardíacos: Estos pacientes tuvieron manifestaciones cardíacas de forma predominantes incluyendo disfunción ventricular y arritmias; las enzimas cardíacas (troponinas y pro-BNP) se encontraron significativamente elevadas.
3. Pacientes que se presentaron con clínica compatible a Enfermedad de Kawasaki y síndrome de choque tóxico: estos pacientes cumplieron todos los criterios de acuerdo con la Asociación Americana del corazón para Enfermedad de Kawasaki ⁽¹⁹⁾.

Debido a la presencia de hiperinflamación, existe también la posibilidad de desarrollar síndrome por activación de macrófagos (SAM) ⁽⁴⁹⁾.

Dentro de las complicaciones cardiovasculares más frecuentes en pacientes con PIMS se evidenció de manera sintomática la presencia de miocarditis en 40 a 80%, que en comparación con la enfermedad de Kawasaki es encontrada en <5% de los pacientes ^(50, 51). En otro reporte se encontró que la enfermedad grave con requerimiento de cuidados intensivos debido a miocarditis se observó en 50% de los pacientes y que el riesgo fue más alto en pacientes de mayor edad ⁽⁵²⁾.

Dentro de los hallazgos de laboratorio se debe incluir un conteo completo sanguíneo, función hepática, función renal y evidencia bioquímica de marcadores inflamatorios. Se debe considerar la posibilidad de SAM cuando exista rápido deterioro clínico. La mayoría de los pacientes con PIMS presenta leucocitosis con neutrofilia, elevación de VSG, hiponatremia, hipertrigliceridemia, elevación de

niveles de proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), dímero D y ferritina sérica; trombocitopenia y linfopenia (49, 52).

Para realizar el diagnóstico se deben tomar las pruebas de serología y RT-PCR. Las serologías se deben tomar previo a la administración de inmunoglobulina intravenosa (IgIV). En una cohorte realizada en Estados Unidos aproximadamente dos tercios de los pacientes tuvieron resultados positivos para SARS-CoV2 ya sea por PCR o serologías o ambas. El tercio restante con resultado negativo para SARS-CoV2 tenía contacto positivo con individuos positivos a COVID-19 (9).

En un estudio en donde se determinaron serologías para SARS-CoV2 en pacientes con PIMS comparado con niños con infección por SARS-CoV2 sin PIMS, se demostró que los primeros tienen niveles más altos de inmunoglobulina G (IgG), lo cual sugiere que tener niveles de anticuerpos más altos se asocian a mayor severidad en los pacientes con PIMS (52). La mediana para los niveles de IgG anti-SARS-CoV2 es de 32.17 ng/mL, sin encontrar significancia estadística en relación con la severidad del cuadro (54).

Los pacientes que cumplen criterios clínicos para enfermedad de Kawasaki han sido clasificados como Kawasaki-like o KawaCOVID, a diferencia de los pacientes descritos en la literatura con Enfermedad de Kawasaki presentan mayores edades (7 años, IQR: 4.5-11 años vs 2 años, IQR: 1-4 años; $p < 0.0001$). La afectación de piel, mucosas, conjuntivitis e irritabilidad fue más frecuente en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK), alcanzando significancia estadística. Por otro lado, la afectación gastrointestinal y respiratoria se asociaron con mayor frecuencia a Kawa-like asociado a SARS-CoV2. El ingreso en UCI fue más común en Kawa-like (23,1% vs 1,1%; $p < 0,0001$), así como la aparición de linfocitosis hemofagocítica secundaria (HLH) (18,4% vs 1,2%; $p = 0,001$) definida como la presencia de criterios diagnósticos HLH-2004 [14]. La duración media de la estancia hospitalaria fue de 11 días (IQR: 8-15 días); El Kawa-like presentó una hospitalización más prolongada (12 días; IQR: 9-17 días vs 10 días; IQR: 7-14 días; $p = 0,02$). No se informó ninguna muerte. Kawa-like presentó menor número de leucocitos, linfocitos, monocitos y plaquetas, mientras que la PCR fue mayor, así como troponina-T, ferritina y d-dímero (53).

Dentro de las principales complicaciones severas secundarias a PIMS se describen la disfunción cardíaca (40.6%), choque (35.4%), miocarditis (22.8%), dilatación de las arterias coronarias o aneurismas (18.6%) e insuficiencia renal aguda (18.4%) (9).

Pruebas complementarias no vinculadas a SARS-CoV2

En el caso de tener sospecha de PIMS, se deben descartar otras causas infecciosas potencialmente causantes del cuadro clínico. En los pacientes con choque se ha demostrado la presencia de linfopenia, anemia, trombocitopenia, valores elevados de ferritina, DHL y dímero D (DD). En el caso de los aneurismas coronarios, se han descrito leucocitosis y linfopenia más intensas con elevación de proteína C reactiva (PCR) (19).

En comparación con la Enfermedad de Kawasaki y el choque tóxico, los pacientes con PIMS presentan habitualmente mayor elevación de parámetros inflamatorios. (20). De forma específica, comparado con la Enfermedad de Kawasaki clásica, este síndrome se relaciona con valores más altos de PCR, ferritina, citocinas inflamatorias y porción N-terminal del propéptido natriurético tipo B (NT-pro-BNP), y con una mayor frecuencia de linfopenia y trombocitopenia, sin diferencias en los niveles de dímero D (19, 20).

Es común también la presencia de un aumento de la relación neutrófilos/linfocitos. Se observa disminución de los linfocitos CD4+, CD8+ y natural killers (NK). Dicho fenómeno podría estar relacionado con la infiltración del tejido extracelular por parte de estas células leucocitarias pertenecientes al sistema inmunitario innato (21). Con relación a las citocinas, se puede observar elevación de la interleucina (IL)-1 en su forma soluble (IL-1-beta) e IL-6 (22).

Pruebas complementarias vinculadas a SARS-CoV2

La mayoría de los pacientes con PIMS presentan positividad para algún tipo de prueba diagnóstica de infección aguda o pasada por SARS-CoV2. En todo paciente con sospecha de PIMS se recomienda realizar como mínimo una toma

de muestra respiratoria para realización de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR). En general, se acepta que la mayor sensibilidad en la enfermedad por SARS-CoV2 es el lavado broncoalveolar o el aspirado bronquial. Otras muestras aceptables son el frotis nasofaríngeo, el lavado nasal o el frotis faríngeo. En caso de resultar negativa, si existe una sospecha clínica elevada, se recomienda repetir en las 24-48 h siguientes (23, 24). En el caso de empeoramiento clínico que suponga la necesidad de ventilación mecánica invasiva, se recomienda obtener muestra de aspirado traqueal (23).

Se recomienda realizar siempre serología independientemente de la RT-PCR. El rendimiento será superior una vez pasados un mínimo de 10 días desde el primer signo o síntoma. En el caso de RT-PCR negativa con serología negativa y alta sospecha clínica, se debe repetir serología a las 3-4 semanas del ingreso. Se ha descrito que un 26-55% de los pacientes con PIMS tienen RT-PCR positiva y hasta un 90% serología IgG positiva (25, 26). Se pueden detectar anticuerpos a partir de los 10-15 días desde el contagio, alcanzado la mayor seroconversión acumulada en torno a los 16-21 días (23, 24).

Pruebas de imagen:

La radiografía de tórax puede demostrar alteraciones en un elevado porcentaje de casos (27). Se ha descrito imagen neumónica con infiltrados, consolidaciones parcheadas, en vidrio esmerilado o patrón intersticial, atelectasias o derrame pleural. En la ecografía torácica se pueden observar patrones de neumonía o aumento del agua pulmonar. La tomografía computarizada (TC) torácica no se recomienda de rutina, excepto en neumonía complicada, mala evolución o en paciente inmunocomprometido (27).

Se realizará ecografía o TC abdominal si existe clínica abdominal indicativa de abdomen agudo, para detectar complicaciones y la necesidad de cirugía. Está descrita la presencia de ileocolitis (27).

Función cardíaca

Se recomienda la realización de ecocardiografía a todos los pacientes con PIMS. En las formas leves no es habitual la presencia de alteraciones ecocardiográficas. En las formas más graves se ha descrito disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, disfunción del ventrículo derecho, insuficiencia mitral, derrame pericárdico y dilatación o aneurismas de las arterias coronarias (AC) (28). La evaluación de las arterias coronarias incluye la determinación del Z-score y la clasificación según el Consenso Nacional de la Enfermedad de Kawasaki (29). A su vez, un porcentaje elevado presenta elevación de troponina I o T (55-68%) y BNP/NT-pro-BNP (83-100%), con cifras significativamente mayores en aquellos que desarrollan choque (22).

En un estudio realizado en 15 pacientes con PIMS, se demostró que 14 pacientes (93%) tenían anomalías en las arterias coronarias evidenciado en ecocardiografía, los cuales contaron con la siguiente descripción: 1 paciente con aneurisma fusiforme en la arteria coronaria derecha (RCA) y pequeño aneurisma fusiforme de la arteria descendente anterior izquierda (LAD), 6 pacientes con arterias coronarias dilatadas con ectasia e incremento en el Z score de la coronaria izquierda (2 pacientes) y de la arteria descendente anterior izquierda (4 pacientes), 7 pacientes con arterias coronarias prominentes en ecocardiograma pero medidas dentro de parámetros normales. 13 pacientes presentaron regurgitación auriculoventricular, de los cuales 10 tuvieron regurgitación mitral. Ningún paciente presentó estenosis de válvulas. Se observó que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo estaba disminuida en 12 pacientes (80%), con mediana de 44% de FEVI (IQR 38-50%). Un paciente presentó FEVI de 28% con mejoría a 53% al momento de su egreso. La función del ventrículo derecho se valoró utilizando la excursión anular tricuspídea (TAPSE), con la que se evidenció que 10 pacientes tenían disfunción del ventrículo derecho con normalización promedio a los 3 días. 8 pacientes se presentaron con derrame pericárdico pequeño que tuvo resolución a los 5 días (34).

En cuanto a los pacientes con cuadro de PIMS con características similares a Enfermedad de Kawasaki (Kawa-like), se ha encontrado la presencia de

miocarditis con mayor frecuencia que en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki (EK) (60.4% vs 3.1% respectivamente; $p < 0.0001$), pericarditis (26.4% vs 7.3 % $p = 0.0013$), insuficiencia valvular (24.5% vs 6.3%; $p = 0.0036$), falla cardiaca (35.8% vs 1%; $p < 0.00001$); sin embargo se encontró menor afectación en las arterias coronarias (13.2% vs 28.1%; $p = 0.0427$) (53).

El electrocardiograma generalmente es inespecífico. Puede mostrar alteraciones indicativas de afectación miocárdica como voltajes bajos, anomalías del segmento ST y onda T o intervalo QTc prolongado. Se han descrito diversos grados de bloqueo auriculoventricular, arritmias supraventriculares y ventriculares (28). En cuanto a la resonancia magnética cardiaca, no está indicada en el periodo agudo, se debe valorar su realización con base en la sospecha de afectación cardiaca, la seguridad durante su realización y la disponibilidad en el centro (28).

Equipo de protección personal

Dentro de las medidas de seguridad, En caso de requerir ingreso en la UCIP (Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica) se debe mantener al paciente en una habitación aislada preferentemente con presión negativa (30). Si se requieren maniobras que produzcan aerosoles se utilizará mascarilla FFP3, gafas de protección integral, mono integral o capucha, bata desechable impermeable o, si no lo es, con delantal impermeable y guantes. En caso de requerir maniobras como la intubación se utilizará también doble guante (17).

El paciente estará acompañado de un familiar o cuidador que seguirá las medidas de aislamiento e higiene que se le indiquen y que llevará, como mínimo, mascarilla quirúrgica, bata y guantes. Si los resultados de RT-PCR resultan negativos, se valorará modificar las medidas de protección, manteniendo siempre el aislamiento por contacto y por gotas (17).

Se realizará la monitorización habitual establecida para los pacientes ingresados en la UCIP, en función de su situación y gravedad. En los casos graves, se valorará realizar una canalización arterial y venosa central precoces (31).

Soporte ventilatorio

Los síntomas respiratorios en la mayoría de la literatura se reportan como leves y poco frecuentes, pero son variables los porcentajes de requerimiento de ventilación mecánica invasiva. Whittaker reportó 79% de pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva, Toubiana reportó 52% y Grimaud reportó 40%.

En otra serie reportada se menciona que el soporte ventilatorio máximo fue desde puntas nasales de alto flujo en 9 casos (75%), ventilación mecánica en 2 casos (17%) y cánula nasa en 1 paciente. La mediana de tiempo del uso de las puntas nasales de alto flujo fue de 2 días (rango de 1 a 4 días). Los dos pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva fue como parte de la estabilización hemodinámica con deterioro respiratorio de leve a moderado. En 1 de estos pacientes se diagnosticó neumonía y derrame pleural pequeño y el otro presentó infiltrados alveolares bilaterales y derrame pleural pequeño. La mediana de tiempo de ventilación mecánica fue de 7 días (rango de 6 a 8 días) ⁽⁶⁰⁾.

En la mayoría de la literatura el involucro respiratorio no causó un impacto significativo en los pacientes con PIMS y la ventilación mecánica invasiva se usó en el contexto de choque para estabilización hemodinámica ⁽⁶⁰⁾.

Soporte hemodinámico

Todos los pacientes con PIMS que se presentaron con taquicardia y/o hipotensión para su edad, con o sin afectación en la perfusión, fueron reanimados con líquidos intravenosos. El volumen de líquidos administrados varía de acuerdo con los reportes. En una serie de casos la media de volumen utilizada fue de 31 ml/kg (rangos de 5 a 80 ml/kg), 9 pacientes (75%) requirieron soporte vasoactivo/inotrópico (noradrenalina, adrenalina y/o milrinona) con una mediana de 2 días de uso (rango de 1 a 5 días). 8 pacientes (67%) mostraron signos clínicos de choque caliente y se estabilizó con reanimación hídrica, sin embargo 2 de estos 8 pacientes cursó con deterioro tras la estabilización inicial y requirieron dosis bajas de fármacos inotrópicos. 4 pacientes (33%) mostraron características

clínicas de choque frío (probablemente una combinación de choque distributivo o choque cardiogénico) y requirieron bajos volúmenes de líquidos, con soporte inotrópico o vasoactivo (60).

Se ha demostrado que los pacientes con PIMS necesitan con mayor frecuencia apoyo que aquellos con infección por COVID-19 sin PIMS. Ramcharan et al publicó que de 15 pacientes con PIMS 10 requirieron de reanimación hídrica con una mediana de 58 ml/kg (IQR 35-60 ml/kg). 67% de los pacientes requirieron de fármacos inotrópicos/vasopresores con una mediana de 3 días (IQR 2-3 días). Se utilizó norepinefrina en 8 pacientes con uso adicional de vasopresina en 3 pacientes como manejo de hipotensión sistémica. Se utilizó adrenalina en 8 pacientes como soporte de disfunción del ventrículo izquierdo. Un paciente requirió milrinona. Ningún paciente requirió de membrana extracorpórea (ECMO) en esta cohorte (34).

Tratamiento farmacológico

Debido a la similitud en las presentaciones con la enfermedad de Kawasaki, los pacientes fueron tratados inicialmente con el mismo cóctel (13). Los resultados positivos por el uso de terapias como la gammaglobulina intravenosa, esteroides y aspirina establecieron la pauta para continuar la misma línea de tratamiento en pacientes en estado de gravedad o refractarios a tratamientos convencionales. Este plan se propuso por primera vez a finales de abril, se difundió a través de seminarios web, redes sociales y rápidamente se arraigó como una terapia estándar. Como PIMS es una enfermedad inflamatoria, los agentes antiinflamatorios tienen sentido biológico en el tratamiento. (13, 14).

Tratamiento inmunomodulador

Inmunoglobulina intravenosa:

Además del tratamiento de soporte, la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) es el tratamiento predominante de elección. La mayoría de los pacientes incluidos en la

serie de casos de PIMS con diagnóstico diferencial de Kawasaki atípico o enfermedad similar a Kawasaki recibieron IgIV (dosis a 2 g / kg) (36).

El mecanismo de acción de la inmunoglobulina en la Enfermedad de Kawasaki y en PIMS aún es desconocido, está asociado a un efecto antiinflamatorio global, con modulación de la producción de citocinas, neutralización de las toxinas y patógenos e incremento de la actividad de regulación de las células T (56).

La IgIV se recomienda en dosis de 2 g/kg sobre todo en casos que cumplen criterios de EK o de choque tóxico. En caso de inestabilidad hemodinámica se podrá administrar 1 g/kg/día durante 2 días. Se consideraría la administración de una segunda dosis a las 36 h de la primera ante la persistencia de fiebre (55).

Corticoides sistémicos:

Los corticoesteroides (metilprednisolona e hidrocortisona) corresponden a uno de los tratamientos más utilizada en PIMS según publicaciones de series de casos pediátricos. En la mayoría de los estudios, la dosis de metilprednisolona fue de 2 mg/kg y la duración del tratamiento fue variable. Existen muchas dudas con respecto a la eficacia y seguridad del uso de corticoesteroides en COVID-19 y se necesitan estudios clínicos en todos los grupos de edad (19, 49).

La administración de corticoides por vía intravenosa se recomienda por la mayoría de las guías como primer escalón. Se debe considerar su uso precoz ante factores de riesgo para la presencia de aneurismas coronarios o criterios analíticos compatibles con SAM (35).

- Formas leves-moderadas: metilprednisolona por vía intravenosa 1 a 2mg/kg/día durante 3 a 5 días. En aquellos casos que requieren un tratamiento de 6 o más días, si persiste una mala evolución o biomarcadores de inflamación elevados, se realizará el cambio a prednisona oral y reducción progresiva en 2 a 3 semanas.

- Formas graves (choque, especialmente si requieren altas dosis de inotrópicos/vasopresores): metilprednisolona intravenosa 1 a 2mg/kg/día durante 3 a 5 días o metilprednisolona intravenosa 30mg/kg/día durante 1 a 3 días (máximo 1 g). En caso de buena respuesta se recomienda continuar con prednisona por vía

oral de 1 a 2 mg/kg/día, con disminución progresiva hasta normalización de los parámetros inflamatorios.

- Formas Kawasaki-like: asociar corticoides con la IgIV en los pacientes con alto riesgo de resistencia a IgIV (varón, menor de 12 meses, PCR mayor de 100 mg/l, cifra de plaquetas inferior a 300.000/mm³, alanina aminotransferasa mayor de 100 UI/l, neutrofilia superior al 80%, sodio menor de 133 mmol/l) (36).

Un estudio publicado en marzo 2021, en el que se incluyeron 106 pacientes, 32 fueron tratados con IgIV y metilprednisolona, 64 solo con IgIV. Las características clínicas entre los dos grupos al momento del inicio del tratamiento fueron muy diferentes, sin embargo, se emparejaron según la puntuación de propensión. El tratamiento con IgIV con metilprednisolona comparado con IgIV fue asociado a menor tasa de falla al tratamiento (3/32 [9%] vs 24/64 [38%] [IC 95%, -0.48 a -0.08]; OR 0.25 [IC 95% 0.09 a 0.7]; P=.008) (55).

Tratamiento antitrombótico y antiagregante

Heparina de bajo peso molecular

La terapia anticoagulante en pediatría se derivó principalmente de estudios realizados en adultos. La tormenta de citocinas ocasionada por COVID-19 causa la activación de la cascada de coagulación, lo que resulta en trombosis, además de la presencia de lesión vascular severa. Los hallazgos de la autopsia confirman el estado de hipercoagulabilidad y lesión endotelial extensa a través de la observación de una alta frecuencia de microtrombos pulmonares y otros órganos. Hay evidencia de alteraciones de laboratorio de hipercoagulabilidad y una alta prevalencia de eventos tromboembólicos en adultos con COVID-19. Los estudios clínicos demostraron que 20-55% de los pacientes hospitalizados muestran evidencia bioquímica de coagulopatía (dímero D elevado, tiempo de protrombina prolongado, trombocitopenia leve y/o disminución de fibrinógeno). Existe evidencia de que un nivel alto de Dímero D se asocia con un peor pronóstico y una mayor tasa de mortalidad. Un estudio retrospectivo en adultos con niveles altos de dímero D mostró que aquellos que recibieron enoxaparina tuvieron una tasa de

mortalidad más baja que aquellos sin tromboprofilaxis. Tales observaciones han llevado a la indicación de terapia anticoagulante en este grupo etario, en donde la anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular ha sido una recomendación estándar para todos los casos que requieren hospitalización por COVID-19 y no tienen contraindicaciones (57).

En una serie de casos de PIMS, el uso de anticoagulación fue bastante variable, oscilando entre el 12,5% y 90,1% de los casos (58). El impacto de la anticoagulación en el resultado clínico no se puede evaluar debido a los numerosos factores implicados, por lo que es necesario individualizar esta terapia en el grupo de edad pediátrica (58).

La enoxaparina, es el anticoagulante más utilizado y estudiado en pacientes pediátricos, puede administrarse por vía subcutánea sin necesidad de acceso vascular exclusivo y tiene una vida media de 3-6 h con eliminación renal. Su efecto se controla midiendo anti-Xa y su acción puede revertirse parcialmente con la administración de protamina. El control de laboratorio previo a la heparinización incluye hemograma completo para valorar la presencia de trombocitopenia, coagulograma y valoración de la función renal, que ya forman parte del control de todo paciente crítico (59).

La anticoagulación debe realizarse en el contexto de ensayos clínicos o en conjunto con especialistas. Los ensayos clínicos pediátricos que utilizan anticoagulantes para la tromboprofilaxis están en curso (58).

Bordoni et al mencionan que se debe considerar el uso de heparina de bajo peso molecular de forma profiláctica en los siguientes casos (22):

- a. Dímero D igual o superior a 6 veces su valor normal.
- b. Paciente inmovilizado.
- c. Presencia de aneurismas gigantes.
- d. Disfunción grave del ventrículo izquierdo (fracción de eyección < 30%).
- e. Antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica.

f. Antecedentes personales de enfermedad isquémica arterial (periférica, cardíaca o neurológica).

La dosis recomendada de enoxaparina subcutánea es de 1mg/kg/día (en el caso de presentar insuficiencia renal con filtrado glomerular menor de 30 ml/min/m², se utilizará una dosis de 0,25 mg/kg/12 h). Se recomienda realizar un control de anti-Xa a las 48-72 h (nivel recomendado 0,3-0,49). Se mantendrá hasta resolución del cuadro y hasta obtener un dímero D normalizado según valores de referencia en el centro de ingreso (22).

En pacientes con tromboembolia o sospecha de trombosis venosa profunda, se indicará enoxaparina a 1 mg/kg/dosis cada 12 h por vía subcutánea, con dosis meta de anticoagulación de 0,5-1 de anti-Xa, tomado a las 48h (ajuste de dosis según referencia). Se mantendrá el manejo durante toda la hospitalización solicitando una consulta al servicio de Hematología previo al alta (17).

Ácido acetilsalicílico

Hay informes de uso de ácido acetilsalicílico (AAS) en casos de PIMS en cuadros clínicos que cumplen con los criterios de Enfermedad de Kawasaki. Dado que la inflamación exacerbada se asocia con daño orgánico y aneurismas coronarios, la acción antiinflamatoria del AAS a dosis de 30 a 50 mg / kg / día puede ser útil, aunque no hay evidencia confiable de reducción en la tasa de las alteraciones coronarias. La acción antiplaquetaria del AAS a dosis de 3 a 5 mg / kg / día está indicada 48h después de la defervescencia febril y debe mantenerse durante 6 a 8 semanas en los casos en que no existan alteraciones coronarias. Algunos autores han sugerido el uso de AAS continuo en pacientes con anomalías coronarias para prevenir la trombosis. Es importante destacar que el sangrado es una contraindicación para el uso de AAS y que se debe tener cuidado en presencia de trombocitopenia y disfunción renal (19).

Existen dos indicaciones recomendadas:

- Antiinflamatoria: pacientes con PIMS que cumplan criterios de enfermedad de Kawasaki (EK) clásica o incompleta en conjunto con la IgIV. Se debe iniciar

tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a 30-50mg/kg/día cada 6 h, por vía oral, hasta que el paciente permanezca 48 horas afebril. En ese momento se disminuirá a dosis antiagregante, 3-5 mg/kg/día por vía oral. Se mantendrá esta dosis hasta 6-8 semanas del inicio de la enfermedad y tras comprobar la normalización del recuento plaquetario, reactantes de fase aguda y ecocardiograma (29).

- Antiagregante: en los pacientes con PIMS con afectación clínica grave, presencia de aneurismas, datos clínicos o analíticos de inflamación o trombocitosis superior a 700.000/mm³, se valorará AAS a dosis antiagregante durante 6 semanas (se debe confirmar una ecocardiografía normal tras este periodo). Esta recomendación se realiza porque se han descrito pacientes con PIMS con alteraciones coronarias sin cumplir con características de EK o EK incompleta (19).

Alta hospitalaria

Se recomienda evaluar el riesgo potencial de transmisión de SARS-CoV- 2 en el domicilio. Se considera que los pacientes con RT-PCR negativa y serología IgG positiva no son infecciosos. A su vez, la presencia de serología IgG positiva con RT-PCR positiva o positivización de esta prueba tras previas negativas se interpreta actualmente como detección de restos virales sin capacidad infectiva (17).

Los criterios propuestos para el alta hospitalaria son los siguientes: paciente afebril por 48 horas, mejoría clínica y analítica, normalidad de la función cardíaca, sin requerimiento de oxígeno suplementario, ausencia de complicaciones graves, valorar el ambiente epidemiológico y riesgo de contagio (17).

Desenlace y seguimiento

En general, el desenlace de los pacientes que cursan con PIMS es bueno, la tasa de mortalidad es baja y aún en los pacientes que requirieron terapia intensiva la mortalidad es menor al 3%, con una estancia en terapia intensiva de alrededor de 5 días. A pesar de que de manera inicial se presentan con problemas multiorgánicos, con el tratamiento de soporte adecuado generalmente mostraron una resolución favorable del cuadro ⁽¹⁵⁾.

El mayor y más preocupante desenlace del PIMS es la presencia de aneurismas de las arterias coronarias. Estos pueden ser extremadamente peligrosos y limitar la calidad de vida a largo plazo. Los datos de seguimiento a largo plazo aún no están disponibles, por lo que se desconoce el pronóstico final de los supervivientes. Algunos datos publicados muestran altos niveles de resolución favorable de las alteraciones en las arterias coronarias; sin embargo, aún no se han publicado datos estadísticamente significativos ⁽¹⁶⁾.

El consenso nacional del Reino Unido aconseja un estrecho seguimiento cardiológico, rastreando el riesgo de aneurismas de las arterias coronarias a mediano y largo plazo. El riesgo a largo plazo aún no está definido ⁽¹⁶⁾.

Marco teórico

Características básicas demográficas, clínicas y de diagnóstico del Síndrome

Los niños que presentan este síndrome generalmente son individuos previamente sanos. La infección primaria por COVID-19 es casi universalmente leve o asintomática. Típicamente se presentan a recibir atención médica en el día 3 a 5 después de presentar fiebre persistente asociada a síntomas gastrointestinales (dolor, vómito, diarrea), evidencia de inflamación mucocutánea (rash, conjuntivitis, cambios en la mucosa oral), linfopenia y altos niveles de marcadores inflamatorios (9).

Un subconjunto de pacientes con PIMS desarrolla una enfermedad grave que incluye hipotensión, choque y evidencia de compromiso cardíaco que incluye miocarditis, disfunción miocárdica y cambios en las arterias coronarias. La modulación inmunitaria se ha utilizado con la mejor atención de apoyo para tratar este síndrome, lo que en la mayoría de los casos conduce a una resolución rápida de la inflamación. Los casos mortales son raros (2%) (9,10). Dada la naturaleza emergente de este trastorno, se desconocen los resultados a largo plazo, pero la mayoría de los niños parece volver a sus valores iniciales premórbidos con respecto al estado cardíaco (47, 48).

Tabla 2. Marco teórico.

Autor/País	Fecha de publicación	Tipo de Estudio	Objetivos	No. de pacientes	Resultados	Observaciones
Grimaud et al. Francia	Junio 2020	Retrospectivo, observacional: 4 hospitales de tercer nivel en Paris.	Descripción de serie de casos con miocarditis aguda e inflamación sistémica por SARS-CoV2	20	-Todos ingresaron a UTIP. -100% miocarditis y choque cardiogénico. -95% soporte con vasoactivos. -40% ventilación mecánica.	Ventaja: estudio multicéntrico. Desventaja: retrospectivo con riesgo de sesgo por falta de datos.
Toubiana et al. Francia	Junio 2020	Retrospectivo observacional	Descripción de características clínicas, biológicas, radiográficas, tratamientos y desenlace de niños y adolescentes afectados por PIMS	21	-Ninguna muerte reportada. -Todos recuperaron la función de ventrículo izquierdo. -81% UTIP. -76 % miocarditis. -71% soporte con vasoactivos. -52% ventilación mecánica.	Al tratarse de un estudio retrospectivo puede existir falta de datos con riesgo de sesgo.
De Lama Caro-Patón et al. España	Mayo 2021	Retrospectivo observacional	Descripción de las características de choque y daño miocárdico en pacientes con PIMS, incluyendo presentación clínica, hallazgos de laboratorio, imagen, tratamiento, curso de la enfermedad y desenlace.	12	-75% vasoactivos/inotrópicos. -67% choque distributivo. -33% choque cardiogénico. -67% daño miocárdico. -33% disfunción ventricular -83% linfopenia. -83% trombocitopenia -100% incremento de marcadores inflamatorios.	Al tratarse de un estudio retrospectivo puede existir falta de datos con riesgo de sesgo.
Riphagen et al. Reino Unido	Mayo 2020	Retrospectivo observacional	Descripción de las características clínicas y del estado de choque y del requerimiento de ventilación mecánica.	8	-Todos recuperaron la función cardíaca al egreso. -100% UTIP y soporte vasoactivo -87.5%: ventilación mecánica y disfunción miocárdica. - 12.5% ECMO	Al tratarse de un estudio retrospectivo puede existir falta de datos, además de tener una muestra pequeña, con riesgo de sesgo.
Belhadjer et al. Francia, Suiza.	Agosto 2020	Retrospectivo observacional	Descripción de las características clínicas, biológicas, terapéuticas y desenlaces inmediatos en pacientes admitidos en 14 unidades de terapia intensiva.	35	-100% disfunción de ventrículo izquierdo y UTIP -FEVI <30% en 33%. -17% dilatación coronaria. -62% soporte inotrópico. -68% Choque. -34% Signos respiratorios.	Al tratarse de un estudio retrospectivo puede existir falta de datos con riesgo de sesgo.

					-88% RT-PCR positiva. -No se reportaron muertes.	
Whittaker et al. Inglaterra	Junio 2020	Retrospectivo observacional	Descripción de características clínicas y de laboratorio de niños hospitalizados que cumplen criterios de PIMS y comparar esas características con otras enfermedades pediátricas inflamatorias.	58	-26% RT-PCR positiva. -87% IgG para SARS CoV2 positivos. -53% dolor abdominal. -52% diarrea. -52% rash. -45% vómito. -45% conjuntivitis. -50% choque. -79% ventilación mecánica. -14% aneurismas arterias coronarias.	Al tratarse de un estudio retrospectivo puede existir falta de datos con riesgo de sesgo. Cada centro hospitalario tuvo manejos diferentes y no un protocolo estandarizado.
Feldstein et al. Estados Unidos	Junio 2020	Retrospectivo observacional	Se realizó una vigilancia dirigida de pacientes con PIMS de marzo a mayo de 2020 en hospitales pediátricos de Estados Unidos. Los médicos resumieron los datos en formas estandarizadas.	186	-Mediana de edad: 8.3 años. -73% fueron previos sanos -70% con RT-PCR SARS-CoV2 positiva o anticuerpos. -88% hospitalizados. -92% síntomas gastrointestinales. -80% síntomas cardiovasculares y afectación hematológica. -74% afectación mucocutánea. -70% síntomas respiratorios. -80% UTIP. -48% vasoactivos. -20% ventilación mecánica. -2% falleció. -8% aneurismas coronarios. -40% cursó con Kawasaki like. -92% elevación de 4 biomarcadores.	Ventajas: muestra grande. Desventajas: Al tratarse de un estudio retrospectivo puede existir falta de datos con riesgo de sesgo.
Dufort et al. Estados Unidos	Junio 2020.	Retrospectivo observacional y analítico.	Describir la presentación clínica, complicaciones y desenlace de pacientes que cumplieron la definición de PIMS de acuerdo con el departamento de salud del Estado de Nueva York (NYSDOH).	99	-54% Hombres. -100% fiebre y escalofrío. -80% síntomas gastrointestinales. -60% rash. -56% Inyección conjuntival. -27% cambios en las mucosas. -100% elevación de PCR. -91% elevación de dímero D -71% elevación de troponinas.	Al tratarse de un estudio retrospectivo puede existir falta de datos con riesgo de sesgo. Falta de detección de pacientes con cuadros leves por no cumplir con las definiciones de PIMS de la OMS.

					<ul style="list-style-type: none"> -62% soporte vasopresor. -53 % miocarditis. -80% UTIP. -2% falleció. 	
García-Salido et al. España	Noviembre 2020	Estudio retrospectivo basado en el registro nacional	Describir y comparar las características clínicas, bioquímicas y terapéuticas de los pacientes con infección por SARS-CoV2 con PIMS y sin PIMS	74	<ul style="list-style-type: none"> -Edad de 15 días a 16.5 años. Pacientes con PIMS: <ul style="list-style-type: none"> -70.3% previos sanos. -40% con RT-PCR positiva para SARS CoV2. -73% con anticuerpos positivos. -Síntomas respiratorios fueron menos comunes en PIMS. -Síntomas gastrointestinales y fatiga fueron más frecuentes en PIMS. -Alta prevalencia de choque y disfunción cardíaca aguda en pacientes con PIMS. -PIMS: niveles más bajos de linfocitos y DHL. -PIMS: niveles más altos de PCR y PCT, neutrófilos y relación linfocitos/neutrófilos. -40% requirieron vasoactivos. -Norepinefrina y dopamina (35.5% y 25.8%) fueron más usados en PIMS. -Balance de líquidos por kg en 1er día: <ul style="list-style-type: none"> PIMS: 21.8 mlkg. NO PIMS: 9.2 mlkg 	<p>Ventajas: estudio multicéntrico.</p> <p>Al tratarse de un estudio retrospectivo puede existir falta de datos con riesgo de sesgo.</p> <p>Al ser multicéntrico cada hospital cuenta con diferentes pruebas microbiológicas y eso limita la precisión diagnóstica para SARS-CoV2.</p> <p>Solo se incluyeron pacientes con ingreso a terapia intensiva, lo cual no incluye todo el espectro de PIMS, sobre todo los cuadros leves.</p>

Planteamiento del problema y preguntas de investigación

Los estudios de PIMS en población latina son limitados y no se encontró ninguno en buscadores como PubMed, Scopus, ScieceDirect, Ovid o SpringerLink. En el servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez se reciben pacientes con sospecha de SARs-CoV2, de los cuales se han identificado algunos con diagnóstico de PIMS y no se cuenta con un estudio que detalle la descripción de este síndrome en nuestro servicio.

Pregunta de investigación

- ¿Cuáles son las características epidemiológicas, clínicas, bioquímicas y tratamiento de los pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a COVID 19 en niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el servicio de Urgencias?

Justificación

El Hospital Infantil de México Federico Gómez es actualmente un centro de referencia para pacientes pediátricos con COVID-19, siendo el servicio de urgencias pediátricas la puerta de entrada principal para niños y adolescentes con sospecha de Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a SARS-CoV2. Es necesario contar con la descripción clínica y del perfil bioquímico de los niños con este síndrome, con el fin de encontrar asociaciones que den pie a desarrollar ensayos clínicos que determinen causalidad. Es importante identificar los factores asociados a desenlace grave que ayudará a determinar protocolos de actuación.

Hipótesis

1. Los pacientes diagnosticados con PIMS presentarán un cuadro clínico compatible con disfunción cardiovascular con mayor frecuencia en comparación que cuadros compatibles con trombosis.
2. Los pacientes con diagnóstico de PIMS presentarán niveles más elevados de biomarcadores inflamatorios como PCR, PCT, VSG en comparación a los pacientes con infección aguda por SARS-CoV2 sin PIMS.
3. Los pacientes con PIMS grave presentarán alteraciones significativas en las pruebas de coagulación y de funcionamiento hepático en comparación a los pacientes con infección aguda por SARS-CoV2 sin PIMS.

Objetivos

General:

-Identificar los factores clínicos y bioquímicos de los pacientes que presentan Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños asociado a COVID 19, ingresados por el servicio de urgencias al Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Específicos:

-Identificar los signos y síntomas asociados al Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños por SARS-CoV2.

-Identificar las características clínicas y bioquímicas asociadas a desenlace grave en pacientes con PIMS.

-Identificar la asociación entre los valores de dímero D, fibrinógeno, plaquetas, bilirrubina total, bilirrubina directa, albúmina y PCR entre los pacientes con PIMS y sin PIMS.

-Describir los tratamientos utilizados en los pacientes con PIMS.

Secundarios:

- Describir los hallazgos ecocardiográficos anormales encontrados en los pacientes con PIMS.
- Mencionar el destino inmediato de los pacientes con PIMS al ser egresados al servicio de urgencias.

Metodología

Lugar de realización del estudio: Servicio de Urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Diseño del estudio: Estudio observacional, prolectivo, transversal, descriptivo y analítico.

Universo de estudio: Pacientes que ingresaron a urgencias pediátricas de 1 mes a 18 años con diagnóstico de Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a COVID 19 en niños.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de ambos sexos.
2. Con edad de 1 mes a 18 años.
3. Cumplan criterios de PIMS de acuerdo con la CDC, mencionados a continuación:

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la CDC.

	CDC
Edad (años)	<21 años
Fiebre	>1 día
Evidencia de inflamación por laboratorio	Si
Hospitalización	Si

Número de órganos sistémicos involucrados	>2
Órganos afectados	Cardiaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico, neurológico
Exclusión de otras causas	Si
PCR SARS-CoV2 (+)/antígenos/serología	No
Contacto epidemiológico de COVID-19	Exposición 4 semanas previas

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.

4. Que cuenten con expediente completo.

Criterios de exclusión:

1. Expediente incompleto.
2. No cumplir con los criterios diagnósticos de la CDC.
3. Identificar otro agente etiológico del cuadro clínico.

Descripción general del estudio

1. Los pacientes acudieron al servicio de Urgencias Pediátricas del Hospital Infantil de México con cuadro clínico compatible con Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños asociado a SARS-CoV2.
2. Se determinó si cumplían los criterios para PIMS de acuerdo con la definición establecida por la CDC.
3. Se realizó compilación de los datos por medio de una hoja de recolección y programa Excel.
4. Se realizaron consultas del expediente clínico del paciente, así como la toma y recolección de laboratorios bioquímicos, estudios de imagen (electrocardiograma y ecocardiogramas) para realizar la base de datos.

Plan de análisis estadístico

-Análisis descriptivo: se identificaron las medidas de tendencia central y se determinaron para la tabla de características demográficas. Se tomaron frecuencias, porcentajes para variables cualitativas. Se determinaron medianas y rangos intercuartiles para aquellas variables cuantitativas que presentaron distribución no normal.

-Análisis inferencial: en el caso de las variables cualitativas se determinó la asociación entre la diferencia de proporciones de acuerdo con la Chi cuadrada de Pearson o por medio de la prueba exacta de Fisher. Para las variables cuantitativas se determinó la normalidad por medio de la prueba de Wilcoxon y en el caso de las tendencias no normales se utilizó la prueba de U Mann-Whitney.

Aspectos éticos

El presente protocolo se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio se considera de riesgo mínimo. Se respetarán la privacidad de los datos ya que ninguno será reportado en forma individual.

Tabla 4. Variables

	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad cronológica	Tiempo en años que han transcurrido desde el nacimiento hasta la valoración del paciente.	Tiempo en años que presenta el paciente al momento del ingreso a la unidad de urgencias.	Cuantitativa discreta	Años
Género	Características físicas-sexuales de las pacientes registradas en el expediente.	Masculino y femenino	Cualitativa dicotómica	Si/ No
Lugar de procedencia	Lugar geográfico de origen del paciente registrado en el expediente.	Estado de la República Mexicana del que proviene el paciente.	Cualitativa politómica	Estados de la República
Enfermedad crónica	Enfermedad o afección que por lo general dura 3 meses o más, es posible que empeore con el tiempo. Su fin o curación no puede preverse claramente o no ocurrirá nunca.	Presencia de alguna enfermedad previo a la presentación del cuadro de PIMS asociado a SARS-CoV2.	Cualitativa politómica	Tipo de enfermedad
Contacto positivo para SARS-CoV2	Persona con infección por SARS-CoV2 confirmada.	Persona cercana al paciente con infección por SARS-CoV2 confirmada.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
RT-PCR para SARS-CoV2	Reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa reversa que detecta ARN de SARS-CoV2 y se realiza por medio de hisopado nasofaríngeo.	Prueba PCR realizada mediante hisopado nasofaríngeo que mide los genes Orf-1ab y proteína N del virus SARS-CoV2.	Cuantitativa discreta	CT
Anticuerpos anti-SARS-CoV2	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas IgG (ELISA) que determina si el paciente ha estado en contacto con el virus SARS-CoV2.	Medición en sangre de inmonoglobulinas IgG contra SARS-CoV2 al momento del ingreso a urgencias.	Cuantitativa discreta	IgG.
Hemoglobina (Hb)	Proteína presente en los glóbulos rojos, cuya función principal es el transporte del oxígeno.	Medición cuantitativa de hemoglobina tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	g/dl
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo con función en la hemostasia.	Medición cuantitativa de plaquetas tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	10x ³ /μL
Leucocitos	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas ejecutoras de la respuesta inmunitaria	Medición cuantitativa de leucocitos tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	10x ³ /μL

Neutrófilos totales	Leucocitos de tipo granulocito también denominados polimorfonucleares.	Medición cuantitativa de neutrófilos totales tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	10x ³ /μL
Linfocitos totales	Leucocito que proviene de la diferenciación linfoide de las células hematopoyéticas.	Medición cuantitativa de linfocitos totales tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	10x ³ /μL
Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)	Marcador inespecífico, cuya elevación se implica en procesos inflamatorios, infecciosos o neoplásicos	Medición cuantitativa de la velocidad de sedimentación globular tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	mm/hr
Creatinina	Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que se produce a una tasa constante.	Medición cuantitativa de creatinina tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	mg/dl
Nitrógeno ureico en sangre (BUN)	Cantidad de nitrógeno circulando en forma de urea en el torrente sanguíneo.	Medición cuantitativa del BUN tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	mg/dl
Tiempo de protombina (TP)	Prueba de laboratorio que evalúa específicamente la vía extrínseca de la coagulación sanguínea.	Medición cuantitativa del tiempo de protombina tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	Segundos
Tiempo parcial de tromboplastina (TTP)	Prueba de laboratorio que evalúa específicamente la vía intrínseca y de la vía final de la coagulación sanguínea.	Medición cuantitativa del tiempo parcial de tromboplastina tomada de muestra sanguínea al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	Segundos
Fibrinógeno	Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina, que participa en la formación de los coágulos.	Medición de las concentraciones sanguíneas de fibrinógeno tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	mg/dl
Dímero D (DD)	Producto de degradación de la proteína fibrina, contiene dos fragmentos D de fibrina entrecruzados.	Medición de las concentraciones sanguíneas de dímero D tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	ng/mL
Ferritina	Complejo proteínico globular encargada del almacenamiento de hierro	Medición de las concentraciones sanguíneas de ferritina tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	μg/L
Proteína C Reactiva	Proteína plasmática circulante, que aumenta	Medición de las concentraciones	Cuantitativa discreta	mg/dl

(PCR)	sus niveles en respuesta a la inflamación. Se usa como marcador de inflamación.	sanguíneas de proteína C reactiva tomado al ingreso del paciente a urgencias.		
Creatin fosfokinasa (CPK)	Isoenzima que se encuentra en el tejido cardíaco, se encarga de catalizar la fosforilación de la creatina para producir fosfocreatina. Sus valores aumentan ante el daño cardíaco.	Medición de las concentraciones sanguíneas de creatin fosfokinasa tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	U/L
Procalcitonina (PCT)	Péptido de 116 aminoácidos, que se ve incrementada en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, especialmente en la sepsis.	Medición de las concentraciones sanguíneas de procalcitonina tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	ng/ml
Aspartato transaminasa (AST)	Enzima hepática encargada de catalizar reacciones. Se encuentra en cantidades elevadas en el caso de daño a nivel hepático.	Medición de las concentraciones sanguíneas de aspartato transaminasa tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	U/L
Alanina transaminasa (ALT)	Enzima perteneciente al grupo de las transaminasas, su elevación indica lesión hepática por destrucción de los hepatocitos.	Medición de las concentraciones sanguíneas de alanina transaminasa tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	U/L
Bilirrubina total (BT)	Suma de la bilirrubina directa y bilirrubina indirecta.	Medición de las concentraciones sanguíneas de bilirrubina total tomada al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	mg/dl
Bilirrubina directa (BD)	Bilirrubina que se encuentra unida con ácido glucurónico para ser acumulada en la vesícula biliar.	Medición de las concentraciones sanguíneas de bilirrubina directa tomada al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	mg/dl
Bilirrubina indirecta (BI)	Se encuentra unida a albúmina, ya que no se ha unido a ácido glucurónico en el hígado para su eliminación.	Medición de las concentraciones sanguíneas de bilirrubina indirecta tomada al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	mg/dl
Deshidrogenasa láctica (DHL)	Enzima catalizadora que se encuentra en hígado, corazón, riñón, músculos, glóbulos rojos y participa en el metabolismo energético anaerobio.	Medición de las concentraciones sanguíneas de deshidrogenasa láctica tomada al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	U/L
Gamma-	Enzima hepática, su	Medición de las	Cuantitativa	U/L

glutamil transferasa (GGT)	presencia predomina a nivel de los hepatocitos, es un marcador de enfermedad hepática.	concentraciones sanguíneas de GGT directa tomada al ingreso del paciente a urgencias.	discreta	
Albúmina	Proteína sintetizada por el hígado y de las más abundantes en el ser humano. Supone un 54% de las proteínas plasmáticas.	Medición de las concentraciones sanguíneas de albúmina tomada al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	g/dL
Sodio (Na)	Catión con función del metabolismo celular, como transmisión de impulsos nerviosos, mantener el volumen y osmolaridad y contracción muscular.	Medición de las concentraciones sanguíneas de sodio tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	mmol/L
Potasio (K)	Catión involucrado en el mantenimiento del equilibrio osmótico entre las células y el líquido intersticial.	Medición de las concentraciones sanguíneas de potasio tomada al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	mmol/L
Cloro (Cl)	Ión negativo del líquido extracelular y su función primordial es mantener la neutralidad eléctrica.	Medición de las concentraciones sanguíneas de cloro tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	mmol/L
Calcio (Ca)	Ión que se encuentra principalmente precipitado en el esqueleto, actúa como cofactor del metabolismo del glucógeno.	Medición de las concentraciones sanguíneas de calcio tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	mmol/L
Magnesio (Mg)	Elemento presente en los huesos en el ser humano, sus iones desempeñan actividad como coenzimas.	Medición de las concentraciones sanguíneas de magnesio tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	mmol/L
Fósforo (P)	Electrolito encargado de almacenar y transportar energía mediante la adenosina trifosfato.	Medición de las concentraciones sanguíneas de fósforo tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	mmol/L
Troponinas	Proteína globular presente en el sarcoplasma de las fibras del músculo estriado, es decir músculo cardíaco y esquelético.	Medición de las concentraciones sanguíneas de troponinas tomada al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	pg/ml
Péptido Natriurético B	Polipéptido secretado por los ventrículos cardíacos en respuesta a un alargamiento excesivo de las células del músculo cardíaco.	Medición de las concentraciones sanguíneas de péptido natriurético B tomado al ingreso del paciente a urgencias.	Cuantitativa discreta	pg/ml

Electrocardiograma (ECG)	Gráfico en el que se registran los movimientos cardíacos y es obtenido mediante un electrocardiógrafo.	Presencia de alteraciones encontradas en el electrocardiograma	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Ecocardiograma	Gráfico que registra la posición, estructura y movimientos cardíacos mediante ondas ultrasónicas.	Presencia de alteraciones evidenciadas en el ecocardiograma	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Fiebre	Elevación de la temperatura por arriba de la variación diaria normal (>38°).	Presencia de temperatura axilar u oral mayor a 38° tomada con termómetro digital al ingreso y durante la estancia del paciente en urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Cefalea	Síntoma que hace referencia a cualquier tipo de dolor localizado en la cabeza.	Presencia de dolor localizado en la cabeza a su ingreso o referido como parte del padecimiento actual.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Tos	Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones, producida por irritación de las vías respiratorias.	Presencia de tos referida como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Disnea	Sensación subjetiva que involucra dificultad o incomodidad para respirar.	Presencia de disnea referida como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Irritabilidad	Capacidad de reaccionar o responder de manera no lineal frente a un estímulo.	Presencia de irritabilidad referida como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Odinofagia	Dolor localizado en la faringe posterior que se produce con la deglución o sin ella, puede ser intenso o leve.	Presencia de odinofagia referida como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Dificultad respiratoria	Presencia de signos que hacen evidente la dificultad que presenta un paciente para realizar la respiración de forma adecuada.	Presencia de dificultad respiratoria referida como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Ataque al estado general	Malestar físico que puede presentar un individuo de forma generalizada.	Presencia de ataque al estado general referida como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente

		servicio de urgencias.		
Rinorrea	Emisión o flujo de líquido por la nariz, generalmente debido a un aumento de la secreción de mucosidad nasal.	Presencia de rinorrea referida como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Vómito	Expulsión violenta por la boca de lo que está contenido en el estómago.	Presencia de vómito referido como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Conjuntivitis	Inflamación de la capa conjuntiva, membrana mucosa que recubre el interior del ojo y se extiende a la parte anterior del globo ocular.	Presencia de conjuntivitis referido como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Cianosis	Coloración azul o lívida de la piel y mucosas que se produce por oxigenación deficiente de la sangre.	Presencia de cianosis referido como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Disgeusia	Percepción distorsionada del sentido del gusto.	Presencia de disgeusia referida como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Diarrea	Mayor frecuencia, fluidez y volumen de las deposiciones.	Presencia de diarrea referida como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Artralgias	Dolor en una o varias de las articulaciones.	Presencia de artralgias referida como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Mialgias	Dolor muscular que puede afectar uno o varios músculos del cuerpo, por diversas causas.	Presencia de mialgias referida como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Queilitis	Lesión que se produce en los labios y genera grietas en las comisuras labiales.	Presencia de queilitis referida como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Dermatosis	Reacción dérmica de diversos orígenes con un variado abanico de enfermedades cutáneas.	Presencia de lesiones en la piel referidas como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Anosmia	Pérdida total del olfato.	Ausencia de olfato referida	Cualitativa	Presente

		como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	dicotómica	Ausente
Dolor torácico	Presencia de molestia anómala localizada en el tórax, por arriba del diafragma.	Presencia de dolor torácico referido como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Dolor abdominal	Presencia de molestia anómala a nivel del abdomen.	Presencia de dolor abdominal referido como parte del padecimiento actual o durante su estancia en el servicio de urgencias.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Desaturación	Presencia de saturaciones de oxígeno por debajo de 90%.	Obtención de saturación por medio de oximetría de pulso que se encuentra por debajo de 90%.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente
Gravedad del cuadro clínico		Paciente con requerimiento de reanimación hídrica, fármacos vasoactivos y/o ventilación mecánica invasiva.	Cualitativa dicotómica	Grave No grave

Resultados

Demografía y epidemiología

Entre abril del 2020 a mayo de 2021 se ingresaron 27 pacientes en el servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) que cumplieron con los criterios diagnósticos de acuerdo con la CDC para Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a SARS-CoV2 (PIMS), con edades entre los 10 meses de edad y los 18 años, de los cuales 15 (55.6%) fueron cuadros no graves y 12 (44.4%) graves; además se realizó un análisis comparativo con un total de 298 pacientes con infección aguda por SARS-CoV2 sin PIMS que ingresaron en esas fechas al departamento de urgencias del HIMFG. Las características demográficas de los pacientes con PIMS y con infección aguda por SARS-CoV2 sin PIMS se muestran en la Tabla 5. Se encontró que no hubo diferencia significativa entre la edad de los pacientes de acuerdo con aquellos que cursaron con PIMS y sin PIMS, no obstante, el género que mostró asociación, con un mayor porcentaje fue el sexo femenino ($p=0.01$).

Tabla 5. Características Demográficas de pacientes con PIMS y sin PIMS.

Características Demográficas	PIMS (n=27)	SARS-CoV2 sin PIMS (n=298)	P*
Género, n (%)			0.01*
Masculino	9 (4.4%)	172 (95.5%)	
Femenino	18 (12.5%)	126 (87.5%)	
Edad, medianas en años (IQR)	7 (IQR, 2-14)	9 (IQR, 3-13)	0.78**
Origen, n (%)			0.56*
Ciudad de México	17 (10.5%)	136 (89.4%)	
Estado de México	9 (5.9%)	143 (94.08%)	
Guerrero	0 (0%)	5 (100%)	
Oaxaca	0	3 (100%)	
Chiapas	0	1 (100%)	
Morelos	1 (25%)	3 (75%)	
Veracruz	0	4 (100%)	
Puebla	0	2 (100%)	

Michoacán	0	1 (100%)	
Comorbilidades, n (%)			
Neurológico	1 (1.8%)	57 (98.2%)	0.6*
Cardiológico	1 (4.1%)	23 (95.9%)	0.7*
Gastroenterológico	3 (0.7%)	21 (87.5%)	0.42*
Neumológico	1 (5.2%)	18 (94.8%)	1.0*
Endocrinológico	0	15 (100%)	0.62*
Hemato-oncológico	0	68 (100%)	0.002*
Reumatológico	0	4 (100%)	1.0*
Quirúrgico	1 (5.5%)	17 (94.5%)	1.0*
Obesidad	2 (4.5%)	43 (95.5%)	0.55*
Nefrológico	0	18 (100%)	0.37*
Sano	18 (17%)	93 (83%)	0.000*

PIMS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en niños.

*P: se calculó por medio de la prueba exacta de Fisher a dos colas, con una P significativa <0.05

**P: se calculó por medio de la prueba U Mann-Whitney, con una P significativa <0.05.

Dentro de las características demográficas de los pacientes con PIMS grave y PIMS no grave no se demostró asociación en el género, edad, ni comorbilidades, datos que se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Características Demográficas de pacientes con PIMS grave y PIMS no grave

Características Demográficas	PIMS no grave (n=15) (%)	PIMS grave (n=12) (%)	P*
Género, n (%)			
Masculino	6 (40%)	4 (33.3%)	1.0*
Femenino	9 (60%)	8 (66.7%)	
Edad, medianas en años (min-max)	8 (0-18)	9 (2-16)	0.933**
Comorbilidades, n (%)			
Neurológico	1 (6.7%)	0	0.55*
Gastroenterológico	0	3 (25%)	0.075*

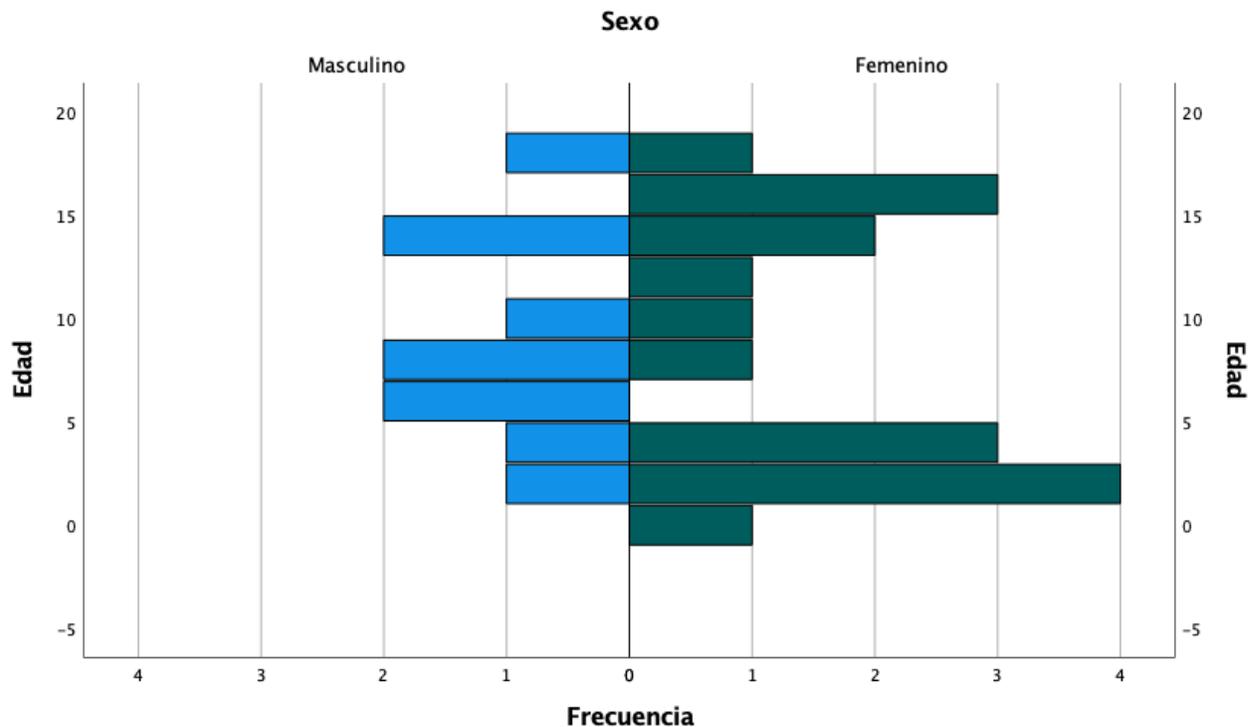
Neumológico	1 (6.7%)	0	1.0*
Quirúrgico	0	3 (25%)	0.075*
Obesidad	1 (6.7%)	2 (16.7%)	0.569*
Sano	13 (86.7%)	9 (75%)	0.628*

PIMS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en niños.

*P: se calculó por medio de la prueba exacta de Fisher a dos colas, con una P significativa <0.05

**P: se calculó por medio de la prueba U Mann-Whitney, con una P significativa <0.05

La distribución por sexo y edad se muestra a continuación en la siguiente gráfica de pirámide (Gráfica 1).



Gráfica 1. Pirámide de edad/sexo.

Cuadro clínico

En cuanto al cuadro clínico se refiere los signos y síntomas con asociación ($p < 0.05$) entre aquellos pacientes con PIMS y sin PIMS fueron: fiebre, ataque al estado general, vómito, conjuntivitis, artralgias, mialgias, dermatosis y dolor

abdominal. El resto de los signos y síntomas no fueron significativos y se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7. Características clínicas de pacientes con PIMS y sin PIMS.

Características Clínicas	PIMS (n=26) (%)	SARS-CoV2 sin PIMS (n=298) (%)	P*
Fiebre	22 (95.6%)	186 (63.9%)	0.001
Cefalea	6 (22%)	65 (22.9%)	0.6
Tos	9 (39.1%)	95 (32.6%)	0.5
Disnea	5 (21.7%)	35 (12%)	0.19
Odinofagia	2 (8%)	39 (13%)	0.75
Dificultad respiratoria	6 (26%)	46 (15%)	0.24
Ataque al estado general	18 (78.2%)	89 (30.5%)	0.000
Rinorrea	5 (21.7%)	59 (20.2%)	0.79
Vómito	11 (47%)	54 (18.5%)	0.002
Conjuntivitis	13 (56.5%)	8 (2.7%)	0.000
Cianosis	1 (4.3%)	10 (3.4%)	0.57
Disgeusia	2 (8.6%)	5 (1.7%)	0.086
Diarrea	7 (30%)	56 (19%)	0.18
Artralgias	4 (17.3%)	14 (4.8%)	0.034
Mialgias	5 (21%)	17 (5.8%)	0.015
Dermatosis	11 (47.8%)	9 (3%)	0.000
Dolor torácico	1 (4.3%)	9 (3%)	0.53
Dolor abdominal	13 (56%)	62 (21%)	0.000
Desaturación	2 (8.6%)	9 (3%)	0.189

PIMS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en niños.

*P: se calculó por medio de la prueba exacta de Fisher a dos colas, con una P significativa <0.05.

De los signos y síntomas que presentaron los pacientes con PIMS no grave y grave, no se encontró ninguno con asociación estadísticamente significativa y se encuentran especificados en la Tabla 8.

Tabla 8. Características clínicas PIMS grave/PIMS no grave

Características Clínicas	PIMS no grave (n=15) (%)	PIMS grave (n=12) (%)	P*
Cefalea	4 (57.1%)	3 (42.9%)	0.636
Tos	6 (66.7%)	3 (33.3%)	0.683
Disnea	2 (25%)	6 (75%)	0.087
Irritabilidad	6 (85.7%)	1 (14.3%)	0.091
Odinofagia	1 (50%)	1 (50%)	1.0
Dificultad respiratoria	3 (37.5%)	5 (62.5%)	0.398
Ataque al estado general	13 (56.2%)	10 (43.4%)	0.611
Rinorrea	2 (50%)	2 (50%)	1.0
Vómito	7 (53.8%)	6 (46.1%)	0.585
Conjuntivitis	10 (71.4%)	4 (28.5%)	0.091
Cianosis	1 (50%)	1 (50%)	1.0
Disgeusia	0	3 (100%)	0.075
Diarrea	6 (60%)	4 (40%)	1.0
Artralgias	3 (50%)	3 (50%)	0.557
Mialgias	3 (60%)	2 (40%)	0.612
Queilitis	4 (57.1%)	3 (42.9%)	1.0
Dermatosis	9 (60%)	6 (40%)	0.448
Anosmia	0	3 (100%)	0.075
Dolor torácico	0	1 (100%)	0.444
Dolor abdominal	8 (53.3%)	7 (46.6%)	0.552
Desaturación	2 (40%)	3 (60%)	0.628

PIMS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en niños.

*P: se calculó por medio de la prueba exacta de Fisher a dos colas, con una P significativa <0.05

Características hemodinámicas

Las características hemodinámicas de los pacientes con PIMS se mencionan de forma resumida en la tabla 9.

Tabla 9. Características hemodinámicas

	No. (%)
Inestabilidad	
Si	12 (44.4%)
Cargas con cristaloides	9 (36%)

20 mlkg	3 (11%)
40 mlkg	8 (29%)
Aminas	8 (29%)
Adrenalina	7 (25.9%)
Norepinefrina	6 (22.2%)
Vasopresina	1 (3.7%)
Milrinona	1 (3.7%)

Características ventilatorias

Los pacientes con PIMS presentaron las siguientes características a nivel ventilatorio (Tabla 10).

Tabla 10. Inestabilidad Respiratoria

	No. (%)
Si	17 (63 %)
Dispositivos	
Puntas Nasales	4 (14.8%)
Mascarilla Reservorio	6 (22.2%)
Puntas de Alto Flujo	1 (3.7%)
Ventilación Mecánica No Invasiva	1 (3.7%)
Intubación orotraqueal	7 (26%)

Pruebas diagnósticas

La prueba diagnóstica utilizada para establecer la infección aguda por SARS-CoV2 fue RT-PCR, en pacientes con PIMS se complementó anticuerpos IgG contra SARS-CoV2. Se encontró asociación con significancia estadística en cuanto a los valores de RT-PCR, requiriendo mayor número de ciclados los pacientes con PIMS que los que no tuvieron PIMS lo cual se explica debido a la presencia de cargas virales más bajas al momento de establecer el diagnóstico, con una $p=0.004$ (Tabla 11).

Tabla 11. Pruebas de diagnóstico

Prueba	PIMS	SARS-CoV2 sin PIMS	P*
RT-PCR	35.46 (31.11-39.13)	29.7 (14.75-42.08)	0.004

PIMS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en niños.

*P: se calculó por medio de la prueba U Mann-Whitney, con una P significativa <0.05.

Cabe mencionar que solo 16 pacientes (59.3%) con PIMS contaron con RT-PCR positiva, 15 (55.6%) con anticuerpos (IgG) contra SARS-CoV2 positivos, a 3 (11.1%) no se le realizaron y 21 pacientes (77.8%) contaron con el antecedente de contacto COVID-19 positivo.

Tabla 12. Pruebas de diagnóstico PIMS grave/PIMS no grave

Prueba	PIMS no grave	PIMS grave	P*
RT-PCR	37.08 (31.11-39.13)	35.06 (13.16-36.73)	0.164
Niveles IgG anti SARS-CoV2	5.33 (0.04-7.91)	2.12 (0.14-5.67)	0.206

PIMS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en niños.

*P: se calculó por medio de la prueba U Mann-Whitney, con una P significativa <0.05.

Características bioquímicas

Los resultados cuantitativos de las pruebas bioquímicas de los pacientes con PIMS y sin PIMS se enumeran en la Tabla 13, con asociación en las que muestran $p < 0.05$.

Tabla 13. Características bioquímicas

Parámetros de laboratorio	PIMS medianas (min-max)	SARS-CoV2 sin PIMS medianas (min-max)	P*
Linfocitos totales, 10x ³ /μL	2,218 (160-880)	2,3994 (50-2539)	0.64
Plaquetas, 10x ³ /μL	154,608 (27000-428000)	242,894 (1000-820000)	0.0037
Vel. Sedimentación globular, mm/hr	26 (2-50)	27 (1-60)	0.87
Tiempo de protrombina, segundos	14 (11-19)	13 (10-51)	0.025
Tiempo parcial de tromboplastina, segundos	28 (21-40)	27 (0-66)	0.25
Fibrinógeno, mg/dl	495.4 (174-851)	407.5 (152-944)	0.005
Dímero D, ng/ml	6353 (436-38639)	2591 (73-30047)	0.0001
Ferritina, μg/L	608 (51-1460)	3189 (9-44464)	0.37
PCR, mg/dl	34 (1-312)	6 (0.32-36.9)	0.0025
PCT, ng/ml	2.3 (0.11-10.6)	7.1 (0.01-100)	0.16
CPK, U/L	398 (30-1402)	97 (27-185)	0.54
DHL, U/L	323 (184-512)	464 (146-3690)	0.69
Albúmina, g/dL	2.9 (1.8-4-4)	3.5 (1-5)	0.001
Creatinina	0.79 (0.25-1.93)	1.29 (0.03-21.9)	0.13
AST, U/L	61.5 (17-274)	42.6 (3.5-235)	0.03
ALT, U/L	63.6 (17-234)	43.5 (7-208)	0.008
Bilirrubina total, mg/dl	2.38 (0.12-13.4)	0.7 (0.12-9.55)	0.018
Bilirrubina directa, mg/dl	1.83 (0.018-11.8)	(0.02-6.42)	0.001
GGT, U/L	302.7 (51-1549)	85.5 (16-579)	0.0003
Na, mmol/L	135 (128-142)	138 (116-166)	0.0009
K, mmol/L	3.9 (2.8-5)	4 (2.8-7)	0.86
Ca, mmol/L	8.4 (7.6-9.5)	9.3 (3.1-10.3)	0.027
Cl, mmol/L	101.8 (93-108)	103.5 (80-131)	0.20
P, mmol/L	3.8 (2.3-5.3)	4.7 (2.2-9.6)	0.0045

PIMS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en niños.

*P: se calculó por medio de la prueba U Mann-Whitney, con una P significativa <0.05.

En la Tabla 14 se muestran los resultados de las pruebas bioquímicas de los pacientes con PIMS grave y PIMS no grave. Se realizó un subanálisis para los

conteos de plaquetas con un corte de 150,000 en el que se encontró que la mayoría de los pacientes contaba con niveles normales de las mismas, por lo que a pesar de tener una $p < 0.013$ no podemos establecer una recomendación en realizar esta determinación como parte de la evaluación de la gravedad.

Tabla 14. Características bioquímicas PIMS grave/PIMS no grave

Parámetros de laboratorio	PIMS no grave Mediana (min-max)	PIMS grave Mediana (min-max)	P*
Troponinas	3.7 (0.6-21.3)	18 (1.2-474.6)	0.027
Péptido natriurético B	79.7 (1.3-480)	205.2 (1.3-2767)	0.152
Leucocitos	9800 (3300-22900)	9900 (1200-34500)	0.696
Neutrófilos totales	5840 (530-17180)	7945 (1010-29900)	0.495
Neutrófilos, %	72 (10-96)	84 (9-94)	0.026
Linfocitos totales	2010 (250-6120)	1235 (80-8800)	0.294
Hemoglobina	11.8 (8.3-14)	12 (6.5-17)	0.591
Plaquetas	187000 (57000-670000)	88500 (27000-223000)	0.013
Vel. Sedimentación globular, mm/hr	26 (2-50)	27 (1-60)	0.795
PCR, mg/dl	6.5 (1.33-312)	14.8 (0.35-31.4)	0.488
CPK, U/L	584.5 (75-1402)	81 (30-846)	0.089
PCT, ng/ml	1.34 (0.12-14.09)	0.91 (0.11-37.32)	0.682
Creatinina	0.58 (0.19-1.93)	0.84 (0.31-1.81)	0.157
BUN	14.8 (7.13-64)	17.3 (8.6-35.58)	0.7
Tiempo de protrombina, segundos	13.5 (11.7-16.4)	16.2 (12.2-38.1)	0.004
Tiempo parcial de tromboplastina, segundos	26.5 (21.4-33)	29.8 (11.6-46.9)	0.097
Fibrinógeno, mg/dl	470.7 (217.5-851)	587.5 (174.7-838)	0.770
Dímero D, ng/ml	2206 (436-14364)	4976 (1706-38639)	0.032
Ferritina, µg/L	395 (51-1460)	556 (105-759)	0.9
DHL, U/L	332 (184-692)	283.5(224-494)	0.260
Albúmina, g/dL	3.1 (2-1-4.1)	2.1 (1.7-4.4)	0.05
Relación %Neu/Albúmina	23.3 (12.3-63.9)	40.9 (16.7-49.4)	0.024
Creatinina	0.58 (0.19-1.93)	0.84 (0.31-1.81)	0.13
AST, U/L	40 (17-335)	55.5 (17-115)	0.883
ALT, U/L	46 (21-290)	43 (15-131)	0.317
Bilirrubina total, mg/dl	0.48 (0.12-7.41)	0.52 (0.26-13.4)	0.807

Bilirrubina directa, mg/dl	0.17 (0.04-6.07)	0.23 (0.09-11.8)	0.421
GGT, U/L	74 (44-1549)	112 (8-271)	0.568
Na, mmol/L	137 (129-142)	134 (128-138)	0.081
K, mmol/L	4 (2.9-5)	3.7 (2.8-4.6)	0.557
Ca, mmol/L	8.7 (7.9-9.5)	8.1 (7.6-8.6)	0.028
Cl, mmol/L	102 (95-108)	101 (93-107)	0.366
P, mmol/L	4 (2.6-5.3)	3.8 (2.3-5.4)	0.719

PIMS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en niños.

*P: se calculó por medio de la prueba U Mann-Whitney, con una P significativa <0.05.

Hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos

Se realizaron 12 electrocardiogramas en los pacientes con PIMS, sin encontrar alteraciones en los mismos.

En 7 pacientes se encontraron alteraciones en el ecocardiograma al ingreso al servicio de urgencias (Tabla 15).

Tabla 15. Hallazgos ecocardiográficos en pacientes con PIMS

Paciente	Hallazgos Ecocardiográficos anormales.	Cuadro Kawasaki-like	Gravedad
Fem, 2 años	FEVI Simpson 53.5%, Modo M 57%, EA mitral fusionado, insuficiencia mitral leve con dos jets de insuficiencia.	No	No grave
Masc, 8 años	Arteria coronaria izquierda de 4.9 mm (Z+ 3.87), Arteria descendente anterior izquierda de 3.6mm (Z+2.81), arteria coronaria posterior derecha 3.8 mm (Z +2.08), arteria coronaria marginal derecha 4.3mm (Z + 3.8 mm)	Si	No grave
Masc, 4 años	FEVI biplano: 61%, modo M 65%, con fracción de acortamiento VI:34%, E/A mitral:0.86. (Disfunción diastólica VI).	No	Grave
Fem, 2 años	Arteria coronaria derecha distal 2.6mm (Z+3.39 aneurisma pequeño)	Si	Grave
Fem, 16 años	Se observa derrame pericárdico anterior mínimo.	No	No grave
Fem, 2 años	Arteria coronaria derecha de 3.0 mm (Z score 3.5).	Si	No grave
Masc, 13	FEVI Simpson 45.5%, Modo M 44.9% FA	No	Grave

años	21.5%, EA mitral fusionado, no se logran valorar ramas pulmonares por mala ventana subcostal en eje corto, no se valora ventana supraesternal por estado lábil del paciente. GC 3.3 lt/min, IC 2.7 lt/min/m2.		
------	---	--	--

Tratamiento de los pacientes con PIMS

Los tratamientos empleados para los pacientes con PIMS en el servicio de urgencias del HIMFG fueron gammaglobulina a dosis de 2 mgkgdo, metilprednisolona a 2 mgkgdía y dexametasona a 100 mgm2scdía, además de tratamiento anticoagulante con enoxaparina a dosis de 1 mgkgdo y acido acetilsalicílico a 50 mgkgdía en los pacientes que cumplieron criterios para enfermedad de Kawasaki, los cuales fueron 6 (22.2%) (Tabla 16).

Tabla 16. Tratamiento de pacientes con PIMS

	No (%)
Gammaglobulina	16 (59.2)
Metilprednisolona	21 (77.7)
Dexametasona	1 (3.7)
Anticoagulante	
Enoxaparina	17 (62.9)
ASA	6 (22.2)

Desenlace inmediato

El sitio de egreso del servicio de urgencias de los pacientes con PIMS se muestra en la Tabla 17.

Tabla 17. Desenlace inmediato de los pacientes con PIMS

	No. (%)
Egreso a domicilio	3 (11.1)
Terapia Intensiva	12 (44.4)
Hospitalización	12 (44.4)
Fallecimiento	0
Traslado	0

Discusión

La presencia de esta nueva patología conocida como Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños asociado a SARS-CoV2 (PIMS) ha aumentado la preocupación en el ámbito médico. Este síndrome se presenta con signos y síntomas que simulan a otras enfermedades como sepsis, choque séptico, Enfermedad de Kawasaki o síndrome de choque tóxico (17).

En este estudio se describen 27 pacientes que ingresaron al servicio de urgencias del HIMFG con diagnóstico de PIMS de acuerdo con los criterios de la CDC, comparándolos además con 298 pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección aguda por SARS-CoV2 sin PIMS, lo que lo convierte en el primero en comparar ambos cuadros clínicos dentro de nuestro hospital.

De los datos interesantes a discutir se encuentra el género de los pacientes, ya que en nuestro estudio se encontró que 66.6% (18/27) son del sexo femenino en los pacientes con PIMS, mientras que en los pacientes sin PIMS fue un 42.2% (126/298) ($p=0.001$), a comparación de García-Salido quien encontró 13% (6/45) del sexo femenino con PIMS y 44.8% sin PIMS (13/29), ($p=0.320$), no existe una explicación clara de esto, pero pudiera atribuirse a la mayor predisposición a enfermedades de tipo autoinmune en el sexo femenino.

Este mismo autor encontró asociación estadísticamente significativa en la edad, encontrando medianas de 9.4 años para los pacientes con PIMS y 3.4 años para los pacientes sin PIMS ($p=0.002$), lo cual difiere de nuestro estudio en donde encontramos medianas de 7 años para PIMS y 9 años para no PIMS ($p=0.780$).

Una similitud importante con respecto al estudio de García-Salido es que dentro de las comorbilidades asociadas encontró que los niños previamente sanos conformaban un 82.2% (37/45) en PIMS y 51.7% (15/29) en pacientes sin PIMS ($p=0.005$) y nuestro estudio demostró asociación estadísticamente significativa al encontrar 66.6% (18/27) en los pacientes con PIMS y 31.2% (93/298) sin PIMS, ($p=0.000$). Dentro de nuestra población de pacientes con PIMS estuvieron ausentes aquellos que cursan con inmunosupresión, como los pacientes que tienen patologías hemato-oncológicas (0/27), mientras que observó un 22.8% (93/298) de pacientes con patología hemato oncológica e infección aguda para SARS-CoV2 sin PIMS ($p=0.002$). Lo anterior nos permite suponer que la hiperinflamación presentada en estos pacientes se encuentra relacionada directamente con el hospedero y que la condición de inmunosupresión resulta un factor protector para no desarrollarlo; que los pacientes con un sistema inmune competente, como lo representan nuestros resultados, son más susceptibles a presentar este padecimiento.

De las características clínicas García-Salido mostró que la fiebre fue representativa estando presente en 95.6% de los pacientes con PIMS contra un 64.3% de los pacientes sin PIMS ($p>0.001$), en los resultados de nuestro estudio demostramos un 85.1% para los pacientes con PIMS ($p=0.001$); vómito fue otro de los síntomas que demostró asociación estadística, estando presente en 71% de

los pacientes con PIMS ($p>0.001$), de manera similar en nuestra población se evidenció en 47% para PIMS ($p=0.002$), lo cual apoya que los pacientes con PIMS presentan más frecuentemente síntomas gastrointestinales que aquellos sin PIMS. Dufort et al mostraron que el 80% de sus pacientes con PIMS se presentó con síntomas gastrointestinales, 60% con dermatosis y 56% con conjuntivitis, mientras que Feldstein reportó 92% de síntomas gastrointestinales y 74% afección mucocutánea; en nuestros resultados los síntomas gastrointestinales se dividieron en vómito en 47%, diarrea 30%, dolor abdominal en 56%, la dermatosis se presentó en 47.8% y conjuntivitis en 56.5%.

Nuestras observaciones con respecto a la presencia de gravedad en los pacientes con PIMS fueron semejantes a las reportadas a la literatura con diferencia de proporciones entre 44.4 a 47.2%. La incidencia de EK asociada a PIMS fue distinta encontrando un rango de porcentajes de 22.2 hasta 69.7%, lo cual pudiera explicarse por la predisposición genética de las poblaciones de los diferentes estudios (9, 10, 17).

En cuanto a los signos y síntomas que destacan entre los pacientes con PIMS grave ellos reportan la dermatosis en un 76.4% y 16.6% en PIMS moderado ($p=0.035$); mencionan además la presencia de edema y eritema periorbitario, sin encontrar estos signos en el grupo de los pacientes estables; ninguno de nuestros pacientes presentó esos signos (54).

La inestabilidad hemodinámica se presentó en 12 pacientes de los cuales 8 (29%) requirieron soporte con vasoactivos. En general en la literatura el rango es amplio, encontrando diferencias en las proporciones del 48 al 95%. Grimaud asoció estos resultados a la probabilidad de que los pacientes se presentaron de manera oportuna a recibir atención médica sin avanzar al estado de choque (19, 20, 26, 61)..

Gran parte de los artículos revisados reportan que los pacientes con PIMS presentaron inestabilidad respiratoria por arriba del 50% a excepción de lo reportado por Grimaud que fue del 40%; en nuestro estudio el 63% de los pacientes con PIMS presentó inestabilidad respiratoria (19, 20, 26, 61).

La infección por SARS-CoV2 se confirmó en PIMS por medio de RT-PCR en 16 pacientes (59.3%), muy parecido a lo demostrado por García-Salido (59.5%). Las serologías de anticuerpos contra SARS-CoV2 se realizaron en 22 de los 27 pacientes con PIMS, con prueba positiva en 55.5%, a diferencia de lo reportado por García-Salido que fue de 73% y Whittaker et al quienes reportaron 87%, lo que sugiere que esta enfermedad se trata de una respuesta inmune postinfecciosa desencadenada por la exposición a SARS-CoV2 y no por infección viral aguda.

En la comparación realizada por Alkan entre los grupos de PIMS grave y no grave, las pruebas confirmatorias de RT-PCR, anticuerpos contra SARS-CoV2 y exposición a contacto positivo para SARS-CoV2 no demostraron asociación ($p > 0.005$), al igual que en nuestro reporte.

Las alteraciones hematológicas se manifestaron con aumento de dímero D, fibrinógeno y trombocitopenia, a pesar de esto, los rangos de plaquetas salieron dentro de los parámetros normales para la edad, el resto de los parámetros coincidieron con lo reportado en la literatura en análisis previos (19, 20, 26, 61)..

De los reactantes de fase aguda fueron representativos la PCR al igual que en el artículo de García Salido que es uno de los que presenta más similitud con nuestra población. Existe una ausencia del análisis de pruebas de función hepática en otros estudios, pero en el nuestro, las enzimas de funcionamiento hepático y bilirrubinas estuvieron asociadas a la mayoría de los casos de PIMS.

En otros artículos presentaron como resultados bioquímicos relevantes en los pacientes con PIMS neutrofilia, linfopenia y aumento de la relación neutrófilos/linfocitos (61), en contraste a nuestro análisis en donde no tuvieron valor significativo. Estas diferencias importantes pudieran ser explicados por el número de pacientes evaluados, ya que nuestra muestra fue más chica condicionándola como una limitante.

Los parámetros evaluados de acuerdo con la gravedad de PIMS que mostraron asociación para los cuadros graves en nuestro análisis fueron los siguientes: aumento de niveles de troponinas, disminución de plaquetas, aumento de dímero D, hipoalbuminemia y aumento del porcentaje de neutrófilos, lo cual concuerda

con el análisis por gravedad realizado por Alkan en donde se reportaron los siguientes resultados: aumento de niveles de troponinas y aumento de dímero D.

En nuestro análisis encontramos hallazgos ecocardiográficos anormales en 7 (25.9%) pacientes, con presencia de aneurismas en arterias coronarias en 3 (11.1%), siendo un porcentaje muy similar al reportado por Belhadjer de 17% y Whittaker de 14%, mientras que Feldstein solo reportó un 8%. Grimaud publicó que todos sus pacientes cursaron con miocarditis, Toubiana mencionó 76%, Dufort un 53%, pero en nuestros resultados no se reporta ningún paciente con presencia de dicha afección.

En 2 (7.4%) de nuestros pacientes se demostró la presencia de FEVI <60, pero ninguno con FEVI <30%, lo cual contrasta de manera importante por los reportes de Belhadjer quien mostró que 33% de sus pacientes cursó con FEVI <30%. Otras anomalías encontradas en nuestro estudio y no reportados en otros fueron: presencia de insuficiencia mitral leve con dos jets de insuficiencia, fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo con disfunción diastólica y presencia de derrame pericárdico.

El tratamiento recibido por los pacientes con PIMS en nuestro servicio fue gammaglobulina intravenosa en 59.2%, metilprednisolona 77.7%, dexametasona en 3.7%, enoxaparina en 62.9% y ácido acetilsalicílico en 22.2%, muy distinto con el esquema utilizado por Alkan en el que todos los pacientes fueron tratados con gammaglobulina intravenosa, metilprednisolona, enoxaparina y ácido acetilsalicílico. Las diferencias marcadas entre los esquemas de tratamiento se dan debido a la falta de protocolos establecidos a nivel internacional basados en estudios aleatorizados controlados, por lo cuál, cada centro hospitalario se basa en la experiencia de estudios previos con buenos resultados.

Grimaud, Riphagen y Belhadjer reportaron que todos sus pacientes con PIMS requirieron ser ingresados a unidad de terapia intensiva, en nuestro caso solo 44.4% requirió la admisión a este tipo de unidad.

Dentro de nuestro estudio no se reportaron fallecimientos, Dufort mencionó 2 fallecimientos de 99 pacientes estudiados dentro de su análisis, esta discrepancia puede estar dada por la diferencia del tamaño de su muestra y la nuestra.

Limitaciones del estudio

1. Es un estudio que se basa en datos de un solo centro y por lo mismo debe interpretarse con cautela.
2. El estudio se realizó en el servicio de Urgencias del HIMFG, por lo que no incluyó a los pacientes que estando dentro de otras áreas de hospitalización desarrollaron la enfermedad.
3. No se realizó el seguimiento de la evolución de los pacientes para el análisis, lo cual nos reduce la oportunidad de determinar el comportamiento y desenlace de estos.
4. No se pudo analizar la evolución a largo plazo de los pacientes incluidos, debido al corto período de tiempo transcurrido desde el inicio de la clínica y el análisis del estudio.
5. La terapia contra PIMS no se basó en pruebas cuando se administró a los pacientes, sino en las recomendaciones basadas en la experiencia mundial, por lo que cual no se pueden sacar conclusiones sólidas al respecto.

Conclusión

La afectación sistémica orgánica múltiple que pueden desarrollar los pacientes con PIMS es muy heterogénea, presentándose como cuadros leves hasta aquellos graves que requieren de soporte inotrópico/vasoactivo y ventilación mecánica invasiva, con la necesidad de ingresar a una unidad de cuidados intensivos, pero se ha demostrado en la literatura existente y en nuestros pacientes, que su curso es generalmente favorable, ya que si bien no se ha podido establecer un desenlace a largo plazo toda nuestra población con PIMS han sido dados de alta a domicilio sin comorbilidades secundarias a este síndrome.

En la mayoría de los pacientes se encontró una RT-PCR negativa para COVID-19, con presencia de anticuerpos IgG contra SARS-CoV2 positivos, e incluso pueden presentarse ambas pruebas negativas, sin embargo, aun con esto no se puede descartar la enfermedad, pues un alto porcentaje de nuestros pacientes

mostró tener el antecedente de contacto cercano positivo para la infección por SARS-CoV2, lo cual sugiere que la fisiopatología de esta enfermedad se plantea más como una complicación postinfecciosa detonada por la exposición a SARS-CoV2.

Los pacientes con padecimientos hemato-oncológicos no presentaron PIMS en este estudio, demostrando asociación estadísticamente significativa, además de observarse un porcentaje más alto de pacientes previos sanos que cursó con PIMS, lo que nos da pauta a establecer la hipótesis en la que esta patología podría estar relacionada a factores propios de la inmunidad del hospedero.

Los pacientes con PIMS presentaron en mayor medida un cuadro clínico con síntomas gastrointestinales, mucocutáneos, fiebre y ataque al estado general que los pacientes con infección aguda por SARS-CoV2 sin PIMS, en los que se evidenció más frecuentemente los síntomas respiratorios, con requerimiento de soporte ventilatorio.

Los pacientes con PIMS cuentan con niveles elevados de biomarcadores inflamatorios, así como la presencia de elementos bioquímicos que nos hablan sobre disfunción a nivel orgánico, tales como bilirrubina total y directa elevada, hipoalbuminemia, alteraciones de la coagulación, etc.

A pesar de que en un alto porcentaje de pacientes se maneja con terapia anticoagulante en ninguno de nuestros pacientes se demostró la presencia de complicaciones trombóticas, lo que contrasta de forma llamativa con los resultados evidenciados en población adulta.

Se necesitan estudios nacionales más amplios, de tipo multicéntricos debido a que es una patología poco común con el objetivo de caracterizar este síndrome con mayor precisión y de esta manera poder establecer un tratamiento óptimo en nuestra población, además de instituir protocolos de detección oportuna y traslado a hospitales con unidades de cuidados intensivos pediátricos siempre que se requiera para evitar comorbilidades secundarias y desenlaces fatales.

Cronograma de actividades

Descripción del estudio, marco teórico y redacción de hoja de recolección de datos

- Abril 2020 a Mayo 2020

Selección de pacientes y realización de pruebas bioquímicas y de imagen

- Abril 2020 a Mayo 2021

Interpretación de resultados, conclusión y discusión

- Marzo 2021 a Junio 2021

Referencias bibliográficas

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) situation report – 162. June 30, 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200630-covid-19-sitrep-162.pdf?sfvrsn=e00a5466_2
2. Wu Z, McGoogan J. Characteristics and important lessons from the coronavirus disease 2019 outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; **323**: 1239–42.
3. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr* 2020; published online April 8. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346>.
4. Shekerdemian L, Mahmood N, Wolfe K, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr* 2020; published online May 11. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1948>.
5. Paediatric Intensive Care Society. PICS Statement: increased number of reported cases of novel presentation of multisystem inflammatory disease. April 27, 2020. <https://picsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf>
6. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. May 1, 2020. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
7. CDC. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). May 14, 2020. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
8. RCPCH. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrometemporally associated with COVID-19. 2020. <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
9. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383:334-46, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2021680>.
10. Dufort EM et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 2020;383(4):347–58.
11. Dolhnikoff M, Ferranti J, Monteiro R. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 790e4.

12. Consiglio C, Cotugno N, Sardh F, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell* November 12, 2020; 183: 968e81. E7.
13. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004000>.
14. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, et al. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; CD011188 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011188.pub2>.
15. Deep A, Upadhyay G, du Pre P, et al. Acute kidney injury in paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 pandemic: experience from PICUs across United Kingdom. *Crit Care Med*, 2020 Oct 12;
16. Harwood R, Allin B, Jones C, et al. A national consensus management pathway for paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): results of a national Delphi process. *Lancet Child Health* September 2020; 18. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30304-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30304-7).
17. García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralt Garcia G, Gómez Cortés B, Tagarro A, et al. Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *Anales de Pediatría*. febrero de 2021;94(2):116.e1-116.e11.
18. Guidance: Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020. <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>.
19. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al., PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324:259-69.
20. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395:1607-8, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31094-1).
21. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. 2020;221:1762-9, <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>.
22. Bordoni V, Sacchi A, Cimini E, Notari S, Grassi G, Tartaglia E, et al. An inflammatory profile correlates with decreased frequency of cytotoxic cells in COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa577>, ciaa577.

23. Lou B, Li TD, Zheng SF, Su YY, Li ZY, Liu W, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection after exposure and post-symptom onset. *Eur Respir J*. 2020;56:2000763, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00763-2020>.
24. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323:2249-51, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.8259>.
25. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection (MIS-C): A multi-institutional study from New York City. *J Pediatr*. 2020;224:24-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045>.
26. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: Prospective observational study. *BMJ*. 2020;369:m2094, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2094>.
27. Abdel-Mannan O, Eyre M, Lobel U, Bamford A, Eltze C, Hameed B, et al. Neurologic and radiographic findings associated with COVID-19 infection in children. *JAMA Neurol*. 2020:e202687, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2687>.
28. Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>.
29. Barrios Tascon A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernandez-Cooke E, Sanchez-Manubens J, Perez-Lescure Picarzo J, et al. [National consensus on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease]. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89:e1-22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.04.003>.
30. Verbeek JH, Ijaz S, Mischke C, Ruotsalainen JH, Mäkelä E, Neuvonen K, et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD011621, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011621.pub2>.
31. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: A multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:669-77, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30215-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30215-7).
32. Cinesi Gomez C, Penuelas Rodriguez O, Lujan Torne ML, Egea Santaolalla C, Masa Jimenez JF, Garcia Fernandez J, et al. Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020;67:261-70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.redar.2020.03.006>.

33. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Pediatric acute respiratory distress syndrome: Consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:428-39, <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000000350>.
34. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome: Temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac features, management and short-term outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020:1-11, <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-020-02391-2>.
35. Paediatric Inflammatory Multi-system Syndrome -temporally associated with SARS-CoV 2 (PIMS-TS): Critical Care guidance. 2020. <https://pccsociety.uk/wp-content/uploads/2020/08/PIMS-TS-Critical-Care-Clinical-Guidance-v4.pdf>.
36. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e927-99, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>.
37. Parri N, Lenge M, Buonsenso D, Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. *N Engl J Med*. (2020) 383:187–90. doi: 10.1056/NEJMc2007617
38. Rasmussen SA, Thompson LA. Coronavirus disease 2019 and children: what pediatric health care clinicians need to know. *JAMA Pediatr*. (2020). doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1224. [Epub ahead of print].
39. Buonsenso D, Riitano F and Valentini P (2020) Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Related With SARS-CoV-2: Immunological Similarities With Acute Rheumatic Fever and Toxic Shock Syndrome. *Front. Pediatr*. 8:574. doi: 10.3389/fped.2020.00574.
40. Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:355-68.
41. Palmeira P, Barbuto AM, Silva CA, Carneiro-Sampaio M. Why is SARS-CoV-2 infection milder among children? *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1947.
42. Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisenkraft AP, Carvalho VEL, Claudio Schvartsman, et al. Multi-system inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J Pediatr (Rio J)*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.004>
43. New York State. Childhood inflammatory disease related to COVID-19. Available from: <http://coronavirus.health.ny.gov/childhood-inflammatory-disease-related-covid-19>.

44. Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound. *Lancet Respir Med*. 2020;8:e27.
45. Smith MJ, Hayward SA, Innes SM, Miller A. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID-19 - a narrative review. *Anaesthesia*. 2020;75:1096-104.
46. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38:1504-7.
47. Haveri S et al. Longitudinal echocardiographic assessment of coronary arteries and left ventricular function following multisystem inflammatory syndrome in children. *J Pediatr* 2020.
48. Minocha PK, et al. Cardiac findings in pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Clin Pediatr (Phila)*, 2020: p. 9922820961771.
49. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M et al (2020) An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 395(10239):1771–1778.
50. Dionne A, Dahdah N (2018) Myocarditis and Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 21(1):45–49
51. Paliani RK, Jindal AK, Bhattarai D, Naganur SH, Singh S (2020) Cardiovascular involvement in Kawasaki disease is much more than mere coronary arteritis. *Front Pediatr* 8:526969. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.526969>
52. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N et al (2020) Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 79(8):999–1006.
53. Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, Lapp SA, Teherani M, Macoy L, et al. Serology in children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) associated with COVID-19. *medRxiv*. 2020;2020.07.10.20150755.
53. Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F, Bracaglia C, Giangreco M, et al. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. *Pediatr Rheumatol*. diciembre de 2021;19(1):29.
54. Alkan G, Sert A, Oz SKT, Emiroglu M, Yilmaz R. Clinical features and outcome of MIS-C patients: an experience from Central Anatolia. *Clin Rheumatol [Internet]*. 6 de mayo de 202. <https://link.springer.com/10.1007/s10067-021-05754-z>

55. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*. 2 de marzo de 2021;325(9):855.
56. Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intra- venous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11:819-25.
57. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1094-9.
58. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1023-6.
59. Giglia TM, Witmer C, Procaccini DE, Byrnes JW. Pediatric cardiac intensive care society 2014 consensus statement: phar- macotherapies in cardiac critical care anticoagulation and thrombolysis. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17:S77-88.
60. Caro-Patón G de L, de Azagra-Garde AM, García-Salido A, Cabrero-Hernández M, Tamariz A, Nieto-Moro M. Shock and Myocardial Injury in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With SARS-CoV-2 Infection: What We Know. Case Series and Review of the Literature. *J Intensive Care Med*. abril de 2021;36(4):392-403.
61. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, Leruez-Ville M, Quartier P, Léger PL, Geslain G, Semaan N, Moulin F, Bendavid M, Jean S, Poncelet G, Renolleau S, Oualha M. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020 Jun 1;10(1):69.