PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

"SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO ASOCIADO A ENFERMEDAD POR SARS COV 2 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN PAÍSES DE LATINOAMÉRICA. UN ENSAYO CIENTÍFICO. 2022."

PRISCILA MICHELLE CÁRDENAS CÁRDENAS

DIRECTOR: ALEXIS RIVAS TOLEDO, PhD

QUITO, 2022

DEDICATORIA

A mis padres y hermanos por no dejar de confiar en mí un solo día, por apoyarme incondicionalmente y ser mi soporte para levantarme de los peores momentos.

Hoy este sueño por fin es una realidad; esto es por y para ustedes.
Gracias, por tanto.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, por guiar cada uno de mis pasos en este largo mi camino y darme la sabiduría para hacer mis metas posibles.

Agradezco a mis Padres, por todo el sacrificio realizado para darme la oportunidad de alcanzar este gran sueño, por el eterno amor, paciencia, apoyo, enseñanzas y la confianza entregada durante todos estos años. Gracias por enseñarme todos los días ser una mujer de valores, perseverante, valiente, pero sobre todo a ser un buen ser humano. No sería nada sin ustedes.

A mi hermana, por ser mi amiga incondicional, mi mejor paciente y la mejor compañía que pude tener durante mis noches de estudio. A mi hermano por toda tu ternura y por creer en mí siempre. ¡A ustedes! Por ser mi motivación todos los días.

A mis abuelitas, por el amor, su compañía y por todas sus enseñanzas. A mis abuelitos, que desde el cielo están conmigo, cuidando cada paso que doy en la vida.

A mi tío Roberto, a quien quiero como un hermano mayor y un segundo padre y a mi primo Anthony por todo su amor y apoyo.

A mi pequeño Jagger por alegrar mi corazón cada día desde que llegaste a mi vida.

A David por toda tu paciencia, tus enseñanzas, cariño y motivación, pero sobre todo por acompañarme en mis mejores y peores momentos.

A mis amigos que hicieron de este camino una experiencia inolvidable y por estar siempre presentes.

A mi tutor, Dr. Alexis Rivas por todo el conocimiento impartido, el tiempo dedicado y su apoyo durante este largo proyecto.

A todos, gracias infinitas por haber sido parte de este sueño.

RESUMEN

Contexto: el Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a Covid-19 está considerado como una complicación potencialmente mortal, post-COVID-19, que se caracteriza por un estado pro inflamatorio, con afectación a varios sistemas de órganos, de gravedad variable. La mayoría de la literatura publicada al respecto es de origen anglosajón, por lo que se hizo necesario investigar la literatura reportada en lengua hispana y lusófona, en América Latina.

Objetivo: Identificar las manifestaciones clínicas y manejo terapéutico de los pacientes que presentan Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a Enfermedad por SARS-Cov2 en pacientes pediátricos en países de Latinoamérica, de acuerdo a la literatura científica de países de habla hispana y lusófona, desde julio de 2020 a julio de 2022.

Metodología: Se desarrolló un estudio observacional, descriptivo. Se tomó como fuentes de información artículos científicos de investigaciones realizadas con la población pediátrica de países de habla hispana y lusófona, con diseño analítico, descriptivo, de series de casos. Se eliminaron revisiones sistemáticas, reportes de caso y artículos de pago. Se tomaron como resultados de interés las manifestaciones clínicas y de laboratorio; así como el tratamiento del PIMS.

Resultados: Se incluyeron 15 investigaciones realizadas en países de América Latina.; con una población total de 305 pacientes en edad pediátrica con Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a Covid 19 (PIMS). Manifestaciones clínicas: fiebre (80% al 100%), dolor abdominal (36%-100%), diarreas (39%-100%), vómitos (40%-100%), exantema (47%-100%), inyección conjuntival (27%-100%), shock (10%-100%), enfermedad *Kawasaki-like* (59%-100%), manifestaciones neurológicas (25%-60%), cardiovasculares: derrame pericárdico (17%-40%), disfunción ventricular (30%-50%). Manifestaciones analíticas: leucocitosis, linfopenia, trombocitopenia; incremento de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina sérica), incremento de dímero D y fibrinógeno. Tratamiento general: tratamiento del choque, estabilizando hemodinámica, algoritmo ABC (A: manejo de la vía aérea; B: ventilación; C: circulación. Tratamiento específico: inmunoglobulinas intravenosas y/o corticoides; antibioticoterapia empírica, ácido acetil salicílico, a dosis antiinflamatoria o antiagregante, y heparinas de bajo peso molecular. Manejo de las complicaciones.

Conclusiones: En los países de habla hispana y lusófona de América Latina, la presentación clínica, analítica y el manejo de los pacientes pediátricos con síndrome inflamatorio multisistémico asociado a Covid-19; no difieren de las descripciones en la literatura anglosajona.

Palabras clave: Síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), pandemia, pediatría, Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico relacionado con COVID-19 (PIMS), Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

ABSTRACT

Context: Multisystemic Inflammatory Syndrome associated with Covid-19 is considered a potentially deadly complication, post-COVID-19, which is characterized by a pro-inflammatory state, affecting several organ systems, of variable severity. The majority of published literature on the basis of its Anglo-Saxon origin, so it is necessary to investigate its behavior in the Hispanic and Lusophone contexts in Latin America.

Objective: To identify the clinical manifestations and therapeutic management of patients with Multisystemic Inflammatory Syndrome associated with SARS-Cov2 Disease in pediatric patients in Latin American countries, according to the scientific literature of Spanish-speaking and Portuguese-speaking countries, since July 2020 to July 2022.

Methodology: an observational, descriptive study was developed. Scientific articles from research carried out with the pediatric population of Spanish and Portuguese-speaking countries were taken as sources of information, with an analytical, descriptive design of a series of cases. Systematic reviews, case reports and payment articles were eliminated. Clinical and laboratory manifestations were taken as results of interest; So how the treatment of PIMS.

Results: 15 investigations carried out in Latin American countries were included; with a total population of 305 patients in a pediatric age with Multisystemic Inflammatory Syndrome associated with Covid 19 (PIMS). Clinical manifestations: fever (80% to 100%), abdominal pain (36%-100%), diarrhea (39%-100%), vomiting (40%-100%), rash (47%-100%), injection conjunctival (27%-100%), shock (10%-100%), Kawasaki-like illness (59%-100%), neurological manifestations (25%-60%), cardiovascular: pericardial effusion (17%-40%), ventricular dysfunction (30%-50%). Analytical manifestations: leukocytosis, lymphopenia, thrombocytopenia; increase in acute phase reactants (C-reactive protein, procalcitonin, serum ferritin), increase in D-dimer and fibrinogen. General treatment: treatment of shock, stabilizing hemodynamics, ABC algorithm (A: airway management; B: ventilation; C: circulation. Specific treatment: intravenous immunoglobulins and/or corticosteroids; empirical antibiotic therapy, acetylsalicylic acid, anti-inflammatory dose or antiaggregant, and low molecular weight heparins. Management of complications.

Conclusions: In the Hispanic and Lusophone countries of Latin America, the clinical, analytical and management of pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome associated with Covid-19; they do not differ from the descriptions in Anglo-Saxon literature.

Keywords: Coronavirus disease (COVID-19), pandemic, pediatrics, Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS), Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C).

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN ii

ABSTRACT v

TABLA DE CONTENIDOS 1

LISTA DE TABLAS 4

LISTA DE FIGURAS 5

LISTA DE ANEXOS 6

GLOSARIO DE ABREVIATURAS 7

CAPÍTULO I. 8

1. INTRODUCCIÓN 8

1.1. Justificación 9

CAPÍTULO II. 11

2. MARCO TEÓRICO 11

2.1. Enfermedad por SARSCOV2 11

2.1.1. Antecedentes 11

2.1.2. Fisiopatología 13

2.1.3 Abordaje en el paciente con PIMS 15

2.1.4. Tratamiento 18

2.1.4.1. Tratamiento farmacológico 18

2.1.4.2. Tratamiento inmunomodulador 18

2.1.4.4. Tratamiento antitrombótico y antiagregante 20

Heparina de bajo peso molecular 20

Ácido acetilsalicílico 22

2.1.5. Manejo no farmacológico....23
CAPÍTULO III....24
3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN....24
3.1. Pregunta de investigación....24
3.2. Hipótesis....24
CAPÍTULO IV....25
4. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN....25
4.1. Objetivo General....25
4.2. Objetivos Específicos....25
CAPÍTULO V....26
5. METODOLOGÍA....26
5.1. Selección de la estrategia de búsqueda....26
5.2. Selección de los criterios de búsqueda....26
5.3 Criterios de análisis....27
5.3.1. Criterios de inclusión y de exclusión....28
5.4. Extracción de datos....28
5.5. Análisis de datos y resultados esperados....28
5.5.1. Análisis de datos....28
5.6. Aspectos Bioéticos....29
CAPÍTULO VI....30
6. RESULTADOS....30
6.1. Selección de estudios....30
6.2. Descripción de los estudios seleccionados....30
6.3. Manifestaciones clínicas del Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a COVID 19 en niños....35

6.4. Manifestaciones analíticas.....38
6.5. Tratamiento no farmacológico 40
6.6. Tratamiento farmacológico 41
CAPÍTULO VII.....45
7. DISCUSIÓN.....45
8. CONCLUSIONES 49
9. RECOMENDACIONES 51
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....52
ANEXOS.....58

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos de PIMS....13
Tabla 2. Resumen de manejo de PIMS....23
Tabla 3. Criterios de análisis....27
Tabla 4. Investigaciones seleccionadas....33
Tabla 5. Manifestaciones clínicas de PIMS....37
Tabla 6. Manifestaciones de laboratorio de PIMS....39
Tabla 7. Medidas generales de tratamiento en la primera hora....41
Tabla 8. Fases de tratamiento de PIMS....42
Tabla 9. Tratamiento farmacológico de PIMS según autores consultados....43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de selección de artículos 30

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Descripción general de los documentos incluidos.....58
Anexo B. Artículos excluidos 65

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

MeSH: Medical Subject Headings

CK: Creatin quinasa

LDH: Deshidrogenasa láctica.

MIS-C: Síndrome inflamatorio multisistémico en niños

IV: Intravenoso

PIMS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico relacionado con COVID-19

OMS: Organización mundial Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

COVID-19: Enfermedad por coronavirus 2019

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

NHS: Servicio Nacional de Salud de Inglaterra

UTIP: Unidades de terapia intensiva pediátrica

RCPCH: Colegio Real de Salud Pediátrico e infantil

HLH: Linfohistiocitosis hemofagocítica

MAS: Síndrome de activación de macrófagos

CAPÍTULO I.

1. 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 (Consiglio, et al., 2020).

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 (Parri et al., 2020). 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) 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 (Buonsenso et al., 2020).

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.

En la actualidad, a pesar a del avance e incremento de información acerca de esta nueva patología a nivel mundial, en especial en los continentes de Europa y Norte América la información de América Latina aún es limitada, por tanto, es necesario realizar una investigación exhaustiva que permita al profesional de salud desarrollar su conocimiento y guiar su atención hacia un diagnóstico y su manejo clínico acertado. El objetivo de este estudio es identificar a los principales patrones de presentación clínica, hallazgos de laboratorio relacionados y el abordaje de este síndrome tomando como fuentes de información artículos científicos de investigaciones realizadas y publicadas en la población pediátrica de países latinoamericanos de habla hispana y lusófona en un periodo de 48 meses (Julio 2020-Julio2022).

1.1. Justificación

Los reportes médicos a nivel mundial, y especialmente en América Latina, aún son muy escasos y este síndrome representa una condición médica grave y rara en la actualidad, es necesario profundizar en una mejor comprensión de su presentación y su manejo terapéutico.

El síndrome inflamatorio multisistémico asociado a Covid-19 (PIMS) se caracteriza, desde el perfil clínico, por un estado inflamatorio sistémico, con afectación a varios órganos y sistemas. Los criterios clínicos que determinan el diagnóstico abarcan: ser menor de 18 años, la presencia de fiebre ≥ 38 º C, evidencia de disfunción de al menos un sistema de órganos (cardiocirculatorio, respiratorio, renal, hematológico, digestivo, neurológico, dermatológico), en presencia de un diagnóstico positivo o presuntivo de infección por SarsCov2 y, habiendo descartado otras causas infecciosas (Gottlieb et al., 2021).

Desde la perspectiva analítica, el PIMS es identificado por un patrón inflamatorio, que puede incluir leucocitosis con neutrofilia, reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno, procalcitonina, ferritina), además, se describen otras alteraciones de laboratorio, como el incremento del Dímero-D, LDH, Il-6, hipoalbuminemia y linfopenia (Guimarães et al., 2021).

El manejo de estos pacientes debe realizarse siempre en la Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos (UCIP), el abordaje terapéutico debe ser individualizado, según los signos y síntomas

de PIMS que presente (tipo Enfermedad de Kawasaki o inespecífico) o la gravedad de la disfunción orgánica. Los pacientes con síntomas potencialmente mortales pueden requerir tratamiento antes de que se pueda completar la evaluación diagnóstica completa. La inmunoglobulina intravenosa (IGIV), los corticoides, la aspirina y la heparina se usan ampliamente en el tratamiento. En algunos casos, la plasmaféresis puede ser de utilidad para el control de la tormenta de citoquinas (Emeksiz et al., 2021).

Las instituciones de salud en los países de Latinoamérica son actualmente el centro de referencia para pacientes pediátricos con SARS-CoV2, siendo el servicio de urgencias pediátricas la puerta de entrada principal para niños y adolescentes que presentan datos sugestivos de Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico 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 manejo que contribuyan a países en desarrollo como en el continente Latinoamericano en donde si bien la literatura registrada en estos últimos dos años bordea los 245 estudios en idioma español en mayor porcentaje y portugués es escasa comparada con la literatura inglesa y en otros idiomas que registran un aproximado de tres mil estudios, mismos que son aportes de vital importancia para el conocimiento médico de esta enfermedad sin embargo, por las diferencias poblacionales no pueden ser generalizadas para nuestro continente. Con este estudio se corroborará los hallazgos encontrados en América Latina sobre las principales manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y los procedimientos de abordaje terapéutico registrados lo que aportará una visión más real de la patología en nuestra región.

CAPÍTULO II.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Enfermedad por SARSCOV2

2.1.1. Antecedentes

La pandemia por Covid-19 que causó el Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV2) fue relacionado a 21 millones de casos de infección y más de 3.4 millones muertes en el mundo hasta junio del 2021. 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 (Tagarro et al., 2021).

EL COVID-19 pediátrico ha sido reportado hasta el momento en el 60.70 % con sintomatología de carácter leve, sin embargo, también se ha reportado casos de enfermedad grave en niños. En China aproximadamente el l 1% se han reportado niños enfermos críticos, mientras que en Estados Unidos se indica que 5.7%–20% de los pacientes requirieron hospitalización.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó el 15 de mayo del 2020 sobre esta patología, un estudio de Estados Unidos con 345pacientes pediátricos con diagnóstico de COVID-19, siendo el 23% de estos casos pacientes que presentaban una enfermedad de base y registrando el fallecimiento de 3 niños.

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 (Pediatric Intensive Care Society, 2020).

En Latinoamérica, en un hospital chileno se reportó en el mes de junio del 2020 6 casos de pacientes de entre 10 meses a 12 años de edad que requirieron asistencia ventilatoria, cuadros febriles de 3 o más días, signos de Kawasaki y similares, en todos los casos se logró obtener un buen pronóstico.

Los pacientes con esta enfermedad multisistémica se presentaron con una sobrexposición de hallazgos clínicos similares a la enfermedad de Kawasaki, síndrome de choque tóxico, linfohistiocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos. Se presentaron casos similares en Estados Unidos y el resto de Europa. El Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) publicó el 1 de mayo de 2020 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, que puede presentarse con o sin prueba PCR positiva para SARS-CoV2.

En Reino Unido y en Latinoamérica se conoce esta condición como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado a SARS-CoV2 (PIMS), mientras que en Estados Unidos se define como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), con una definición de casos más restrictivo (Pediatric Intensive Care Society, 2020). El denominado Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a SARS-CoV2 se define como:

- Niños con presencia de fiebre persistente, inflamación y evidencia de disfunción multiorgánica con hallazgos adicionales. Que pueden incluir pacientes que presentan criterios diagnósticos relacionados a Enfermedad de Kawasaki.
- Exclusión de otras causas bacterianas (esperar por los resultados no debe retrasar la búsqueda de expertos en el diagnóstico y tratamiento) (Royal College of Paediatrics and Child Health, 2020).

En los criterios diagnósticos establecidos por el *Royal College of Paediatric and Child Health* (RCOPCH), no es necesario que se cuente con un resultado positivo de PCR en tiempo real para Sars-Cov2, ya que se ha visto que puede tratarse de un síndrome inflamatorio post-infeccioso, que puede aparecer después de que el test de PCR en tiempo real es negativo (Pediatric Intensive Care Society, 2020). Existen diferentes definiciones de acuerdo con la CDC, la OMS y la RCPCH, que se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de PIMS

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (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, cardiaco, respiratorio, renal, gastrointestinal, neurológico	Renal, neurológico, respiratorio, dermatológico, hematológico, cardiaco gastrointestinal.	Mucocutáneo, hipotensión/choque, cardiaco, gastrointestinal
Exclusión de otras Causas	Sí	Sí	Sí
PCR SARS-CoV2 (+)/antígenos/serología	No	No	Si
Contacto epidemiológico de COVID-19	No Aplica	Exposición 4 semanas previas	Contacto probable

Elaboración: Cárdenas (2022)

Fuente: Basado en las escalas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Colegio Real de Salud Pediátrico e infantil (RCPCH) y Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (CDC).

2.1.2. Fisiopatología

La fisiopatología de este síndrome inflamatorio multisistémico no es exacta. Se ha sugerido que, debido a una respuesta exagerada del sistema inmune, la presencia de anticuerpos positivos más que de antígenos virales 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).

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 (Dolhnikoff et al., 2020).

Existe también un rol de auto anticuerpos 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 auto anticuerpos en diversos tejidos en el cuerpo correlaciona con la presentación multisistémica del síndrome inflamatorio multisistémico (Consiglio, et al., 2020).

La gravedad del MIS-C ha sido explicada, en parte, a consecuencia de la tormenta de citoquinas que acompaña este estado inflamatorio. Este término se ha utilizado para definir una amplia familia de síndromes, que incluyen linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) familiar o primaria, secundaria o reactiva debido a procesos infecciosos subyacentes, síndrome de activación de macrófagos (MAS) producidos por artritis idiopática juvenil sistémica o por otras de las enfermedades reumáticas, y síndrome de liberación de citoquinas en el contexto de tratamientos contra el cáncer y terapias de células T receptoras de antígenos quiméricos (Reiff & Cron, 202).

La tormenta de citoquinas juega un papel importante en la etiopatogenia del PIMS con la activación de la vía IL-1β y la elevación de los niveles de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-8, IL-18, factor de necrosis tumoral (TNF-α) e interferón γ (IFN-γ) habiéndose notificado en pacientes. Esto conduce a la afectación multiorgánica observada en pacientes con PIMS, en particular con lesión cardíaca (Patel, 2022).

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 reacción observada en la infección por COVID-19 de presentación aguda, como en los pacientes que presenta enfermedad de Kawasaki en donde se ve involucrada la IL-17 que no es vista en pacientes con PIMS. Además de que la denominada tormenta de citosinas es diferente comparada con la infección aguda por COVID-19 en adultos (Consiglio, et al., 2020).

2.1.3 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 (Royal College of Paediatrics and Child Health, 2020). A pesar de que los datos iniciales sugirieron que la infección por COVID-19 causa enfermedad leve en pacientes pediátricos, 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 (Verdoni, et al., 2020)

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 (Verdoni, et al., 2020).

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%), cardiovasculares (80%), hematológicos (76%), mucocutáneos (74%) y respiratorios (70%). Aproximadamente 50% requirió de soporte con fármacos vasoactivos. 70% de los pacientes en esta corte cursó con involucro de 4 órganos o más. El 80% de los pacientes reportados requirió de Unidad de cuidados intensivos (UCI), 20% con ventilación mecánica y 4% recibieron oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) (Feldstein, et al., 2020)

En otra cohorte que incluyó 58 pacientes con PIMS, se identificaron 3 grupos de presentaciones clínicas: (Whittaker et al., 2020)

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 (TSS): estos pacientes cumplieron todos los criterios de acuerdo con la American Heart Associaton para Enfermedad de Kawasaki (Whittaker et al., 2020).

Un porcentaje mayoritario de pacientes con PIMS presentan hallazgos de laboratorio que indican una inflamación sistémica de gran magnitud. Con frecuencia se muestran con reactantes de fase aguda elevados como: velocidad de sedimentación globular (ESR), Proteína C reactiva (CRP), procalcitonina, Dímero D, ferritina y lactato deshidrogenasa (LDH). Muchos pacientes también tienen linfopenia, neutrofilia, trombocitopenia e hipoalbuminemia (Patel, 2022).

Se ha observado coagulopatía en algunos pacientes que resulta en trombosis, aunque el mecanismo exacto sigue sin estar claro. Para aquellos con afectación cardíaca, no es raro observar niveles significativamente elevados de troponina y NT-pro-BNP, lo que indica lesión miocárdica. Se ha visto que los niveles de dímero D y ferritina tienden a fluctuar durante el curso de la hospitalización a medida que se normalizan otros marcadores inflamatorios. Sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen niveles normales de ferritina y dímero D cuando se repiten los análisis en el seguimiento (Patel, 2022).

Debido a la presencia de hiperinflamación, existe también la posibilidad de desarrollar síndrome por activación de macrófagos (SAM) (Verdoni, et al., 2020). 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 comparada con la Enfermedad de Kawasaki (EK) es encontrada en <5% de los pacientes. 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 (Pouletty, et al., 2020).

Dentro de los hallazgos de laboratorio se debe incluir biometría hemática completa, química sanguínea que incluya función renal, función hepática y evidencia de valores anormales de marcadores inflamatorios. Se sugiere incluir la posibilidad de un SAM cuando el paciente presente un deterioro clínico de evolución rápida. La mayoría de los pacientes con PIMS presenta leucocitosis con neutrofilia, elevación de VSG, hiponatremia, hipertrigliceridemia, Aumento de los valores de proteína C reactiva (PCR), Dímero D, procalcitonina (PCT) y ferritina sérica; trombocitopenia y linfopenia (Verdoni, et al., 2020)

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 (Ig IV). En una cohorte realizada en Estados Unidos aproximadamente 2/3 de los pacientes tuvieron resultados positivos para SARS-CoV2 bien por prueba PCR, serología o ambas. El 1/3 sobrante con resultado negativo para SARs-CoV2 tenía contacto positivo con individuos positivos a COVID-19 (El Jamal et al., 2020).

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 (Pouletty, et al., 2020). 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 (Alkan et al., 2021).

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 linfohistiocitosis 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 hospitalización 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 (Godfred-Cato et al., 2022).

Dentro de las principales complicaciones severas secundarias a PIMS se describen la disfunción cardiaca (40.6%), choque (35.4%), miocarditis (22.8%), dilatación de las arterias coronarias o aneurismas (18.6%) e insuficiencia renal aguda (18.4%)(Godfred-Cato et al., 2022).

2.1.4. Tratamiento

2.1.4.1. Tratamiento farmacológico

Debido a la similitud en las presentaciones con la enfermedad de Kawasaki, los pacientes fueron tratados inicialmente con el mismo cóctel. Los resultados positivos por el uso de terapias como la gammaglobulina intravenosa, esteroides y ácido acetilsalicílico 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 de 2020, 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 (Wardle et al., 2017).

2.1.4.2. Tratamiento inmunomodulador

Inmunoglobulina intravenosa:

Además del tratamiento de soporte, la inmunoglobulina intravenosa (Ig IV) es el medicamento 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 Ig IV (dosis a 2 g / kg) (McCrindle et al., 2017).

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 (Hsieh et al., 2022).

La Inmunoglobulina (Ig IV) se recomienda administrar en dosis de 2 g/kg especialmente en aquellos casos que presentan criterios de Enfermedad de Kawasaki o de Síndrome choque tóxico. En pacientes que muestren inestabilidad hemodinámica se sugiere suministrar dosis de 1 g/kg/día en un periodo de 2 días. Sin embargo, en pacientes con persistencia de fiebre se considera la administración de una segunda dosis a las 36 h después la primera dosis administrada. (Ouldali et al., 2021).

2.1.4.3. 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 seguridad y eficacia del uso de corticoesteroides en pacientes con COVID-19 y se necesitan estudios clínicos en todos los grupos de edad (Nicastro, et al., 2021)

La administración de corticoides intravenosos se recomienda por la mayoría de las guías como primer escalón. Se sugiere su uso de manera primordial en pacientes que presenten factores de riesgo para desarrollar aneurismas coronarios o criterios clínicos que puedan ser compatibles con síndromes de activación macrofágica (Pouletty, et al., 2020).

- **Formas leves-moderadas:** Administrar Metilprednisolona vía intravenosa (IV) en dosis de 1 a 2mg/kg/día por 3 a 5 días. En los casos que se requiere de tratamiento por más de 6 días por persistencia de la sintomatología o marcadores de inflamación elevados, se opta por realizar cambio a prednisona vía oral y reducción progresiva del medicamento en un periodo de 2 a 3 semanas (García-Salido, et al., 2021).
- **Formas graves:** Se sugiere administrar metilprednisolona por vía intravenosa (IV) en dosis de 1 a 2mg/kg/día por 3 a 5 días o 30mg/kg/día durante 1 a 3 días (dosis máxima 1 gramo)

para pacientes con PIMS que presentan shock. Se recomienda continuar el tratamiento con prednisona en presentación oral a dosis de 1 a 2 mg/kg/día, disminuyendo de forma progresiva hasta lograr valores normales de marcadores inflamatorios. (García-Salido, et al., 2021)

- **Formas Kawasaki-like:** Se recomienda asociar Inmunoglobulina intravenosa (Ig IV) con corticoides en pacientes con factores riesgo para resistencia a Ig IV, como son pacientes menores de 12 meses, PCR mayor a 100 mg/l, plaquetopenia inferior a 300.000/mm3, alanina aminotransferasa (ALT) mayor a 100 UI/l, neutrofilia superior al 80%, sodio (Na) por debajo de 133 mmol/l (García-Salido, et al., 2021).

Un estudio publicado en marzo 2021 (Ouldali et al., 2021), en el que se incluyeron 106 pacientes, 32 fueron tratados con Ig IV y metilprednisolona, 64 solo con Ig IV. 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 Ig IV con metilprednisolona comparado con Ig IV 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) (Ouldali et al., 2021).

2.1.4.4. Tratamiento Antiagregante y Antitrombótico

Heparina de bajo peso molecular

La terapia anticoagulante en pediatría se derivó principalmente de estudios realizados en adultos. La tormenta de citoquinas 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 niveles altos de Dímero D se relacionan con estados de 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 (Tang, et al., 2020).

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. 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 (Thachil, y otros, 2020).

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 (Thachil, y otros, 2020).

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 (Thachil, y otros, 2020).

Bordoni et al (2020) mencionan que se debe tener en cuenta el uso de heparina de bajo peso molecular de uso profiláctico en las siguientes condiciones:

- Pacientes que se encuentren inmovilizados.
- Dímero D con valores que superen seis veces el valor normal.
- Riesgo de formación de aneurismas o evidencia de aneurismas gigantes.
- Antecedentes o factores de riesgo para desarrollar isquémica arterial.
- Antecedente factores de riesgo para enfermedad tromboembólica.
- Afectación cardiaca: Disfunción de ventrículo izquierdo con fracción de eyección igual o menor al 30%. (Bordoni, et al., 2020).

La dosis recomendada de enoxaparina subcutánea (SC) es de 1mg/kg/día en casos especiales de insuficiencia renal con filtración glomerular inferior a 30 ml/min/m2, se recomienda administrar dosis de 0,25 mg/kg/12 horas. Se recomienda realizar pruebas de control de factor anti- Xa entre las 48-72 h con el objetivo de evidenciar niveles recomendados de 0,3-0,8 Ul/mL. Las dosis de enoxaparina se deben conservar hasta obtener la resolución del cuadro y presentar valores normales de dímero D. (Bordoni et al., 2020).

En pacientes con diagnóstico de tromboembolia o sospecha diagnostica de trombosis venosa profunda, se recomienda administrar Enoxaparina a dosis de 1 mg/kg/dosis cada 12 horas por vía subcutánea (SC), teniendo en cuenta las pruebas de anticoagulación con valores meta de 0,5-1 Ul/mL de factor anti-Xa, tomado a las 48 horas. Se mantendrá el manejo durante toda la hospitalización con monitoreo hematológico constante. (García-Salido, et al., 2021).

Ácido acetilsalicílico

Hay informes de uso de ácido acetilsalicílico (AAS) en casos de PIMS en cuadros clínicos que presentan 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 80-100mg/kg/día puede ser útil, aunque no hay evidencia confiable de reducción en la tasa de las alteraciones coronarias. La acción antiplaquetaria del AAS administradas en dosis de 3 a 5mg/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 (Whittaker et al., 2020).

Existen dos indicaciones recomendadas:

- **Antiinflamatoria:** En pacientes con PIMS que reúnen criterios para enfermedad de Kawasaki (EK) clásica o incompleta en conjunto con la Ig IV. Se recomienda iniciar el tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) en dosis de 80-100 mg/kg/día cada 6 horas, vía oral hasta que el paciente se mantenga 48 horas afebril. Posterior a esto se sugiere disminuir a dosis de antiagregante, administrando 3-5 mg/kg/día vía oral. Manteniendo esta dosispor un periodo de hasta 6-8 semanas después del inicio del cuadro clínico y después de obtener

valores normales de reactantes de fase aguda, plaquetas, y ecocardiograma sin alteraciones. (Barrios Tascón et al., 2018).

- **Antiagregante:** En pacientes con PIMS que presentan afectación clínica grave a pesar de no cumplir con criterios para EK, evidencia de aneurismas, trombocitosis con conteo superior a 700.000/mm3 o marcadores inflamatorios elevados, se administrará AAS en dosis de antiagregante por un periodo de 6 semanas siendo de importancia confirmar con una ecocardiografía normal después de este periodo. (García-Salido, et al., 2021).

2.1.5. Manejo no farmacológico

Las medidas generales de manejo de PIMS consisten en el manejo general del choque séptico y la sepsis, o cualquier tipo de disfunción orgánica que presente el paciente. Garantizar una adecuada oxigenación, aporte de fluidos, control de temperatura, vigilancia de la diuresis, equilibrio hidroelectrolítico y acido base, y el soporte nutricional, son algunas de estas medidas.

Tabla 2. Resumen de manejo de PIMS

MANEJO FARMACOLÓGICO	MANEJO NO FARMACOLÓGICO
Tratamiento inmunomodulador: - Inmunoglobulinas intravenosas - Corticoides sistémicos	- Monitorización continua. - Aporte de volumen. - Soporte nutricional. - Control de la fiebre. - Oxigenación. - Apoyo ventilatorio. - Prevención y manejo de infecciones nosocomiales asociadas. - Abordaje multidisciplinario: incluye intensivistas, reumatólogos, hematólogos, neurólogos, cardiólogos, infectólogos, según las necesidades del paciente. - Control de la infección: medidas para evitar la transmisión de SrasCov2.
Tratamiento antitrombótico y antiagregante - Heparina de bajo peso molecular. - Ácido acetilsalicílico	
Terapias biológicas: - Inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF): infliximab. - Inhibidores de la IL-1 - Inhibidores de la IL-6: tocilizumab	
Tratamiento basado en la forma de presentación: - Manejo del choque: volumen, agentes vasoactivos. - Manejo de la disfunción cardíaca: control de arritmias, vasoactivos. - Manejo de la disfunción renal. - Manejo de la disfunción hematológica.	
Antivirales: - No se esperan beneficios porque PIMS se considera un fenómeno inmuno mediado, que ocurre semanas después de una infección primaria por SARS-CoV-2. - Se desaconseja el uso de remdesivir.	
Antibioticoterapia: - Según las necesidades del paciente.	

Elaborado por: Cárdenas (2022).
Fuente: Basado en las recomendaciones de UpToDate (Son & Friedman, 2022).

CAPÍTULO III

3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El problema que motivó el desarrollo de esta investigación radica en que los estudios de síndrome inflamatorio multisistémico (PIMS) en población latina, de habla hispana y lusófona son limitados, se encuentra escasa literatura en relación con el SARS-Cov2, ya que predominan las de origen anglosajón.

En los servicios en los Hospitales de los países de Latinoamérica, se reciben pacientes con sospecha de SARs-CoV2, de los cuales se han identificado algunos con diagnóstico de PIMS y no se cuenta con los estudios y conocimientos necesarios que detalle la descripción de este síndrome y brinde una guía de manejo para los profesionales de estos servicios; por esto, se hace imprescindible recopilar información de calidad acerca del comportamiento clínico, analítico y terapéutico de PIMS en la región, ya que esto facilitaría tomar decisiones al momento del manejo de estos pacientes.

3.1. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características epidemiológicas, clínicas y el manejo de los pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a Sars-Cov2 en pacientes pediátricos en países de Latinoamérica, de acuerdo a la literatura científica de países de Latinoamérica, de habla hispana y lusófona, en el período de julio 2020 a julio 2022?

3.2. Hipótesis

Mediante revisión bibliográfica se buscará recopilar los datos más importantes y casos registrados en países de América Latina acerca de la presentación clínica, bioquímica y estrategias terapéuticas aplicadas. Este estudio contribuirá de forma importante al conocimiento y capacitación de los profesionales de la salud y estudiantes que confrontan actualmente este problema de salud en los servicios de pediatría de nuestro país, ofreciendo así una atención médica oportuna, efectiva e integral y ayudando a disminuir los porcentajes de mortalidad y mortalidad de este síndrome.

CAPÍTULO IV

4. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

4.1. Objetivo General

- Identificar las manifestaciones clínicas y manejo terapéutico de los pacientes que presentan Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a Enfermedad por SARS-Cov2 en pacientes pediátricos en países de Latinoamérica, de acuerdo a la literatura científica de países de habla hispana y lusófona, desde julio de 2020 a julio de 2022.

4.2. Objetivos Específicos

- Identificar los signos y síntomas más comunes asociados al Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños por SARS-CoV2.
- Identificar las características clínicas y bioquímicas asociadas a desenlace grave en pacientes con PIMS.
- Describir el manejo de los pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a Covid-19.

CAPÍTULO V

5. METODOLOGÍA

5.1. Selección de la estrategia de búsqueda

- **Lugar de realización del estudio**: búsqueda en los buscadores como PubMed, Cochrane plus Clinical Key en el campo de Instituciones de salud de países Latinoamérica.
- **Diseño del estudio**: Estudio observacional, descriptivo.
- **Descriptores [DeCS]:** se utilizaron los siguientes descriptores. Para ampliar la búsqueda, se tuvieron en cuenta operadores booleanos "AND" y "OR"

Descriptor en Español	**Descriptor en Portugués**
Infecções por Coronavirus-19	Infección por coronavirus-19
Serviços de Saúde da Criança	Servicios de salud pediátrico
Pandemia	Pandemia
Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica	Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico
Doença de Kawasaki	Enfermedad de Kawasaki

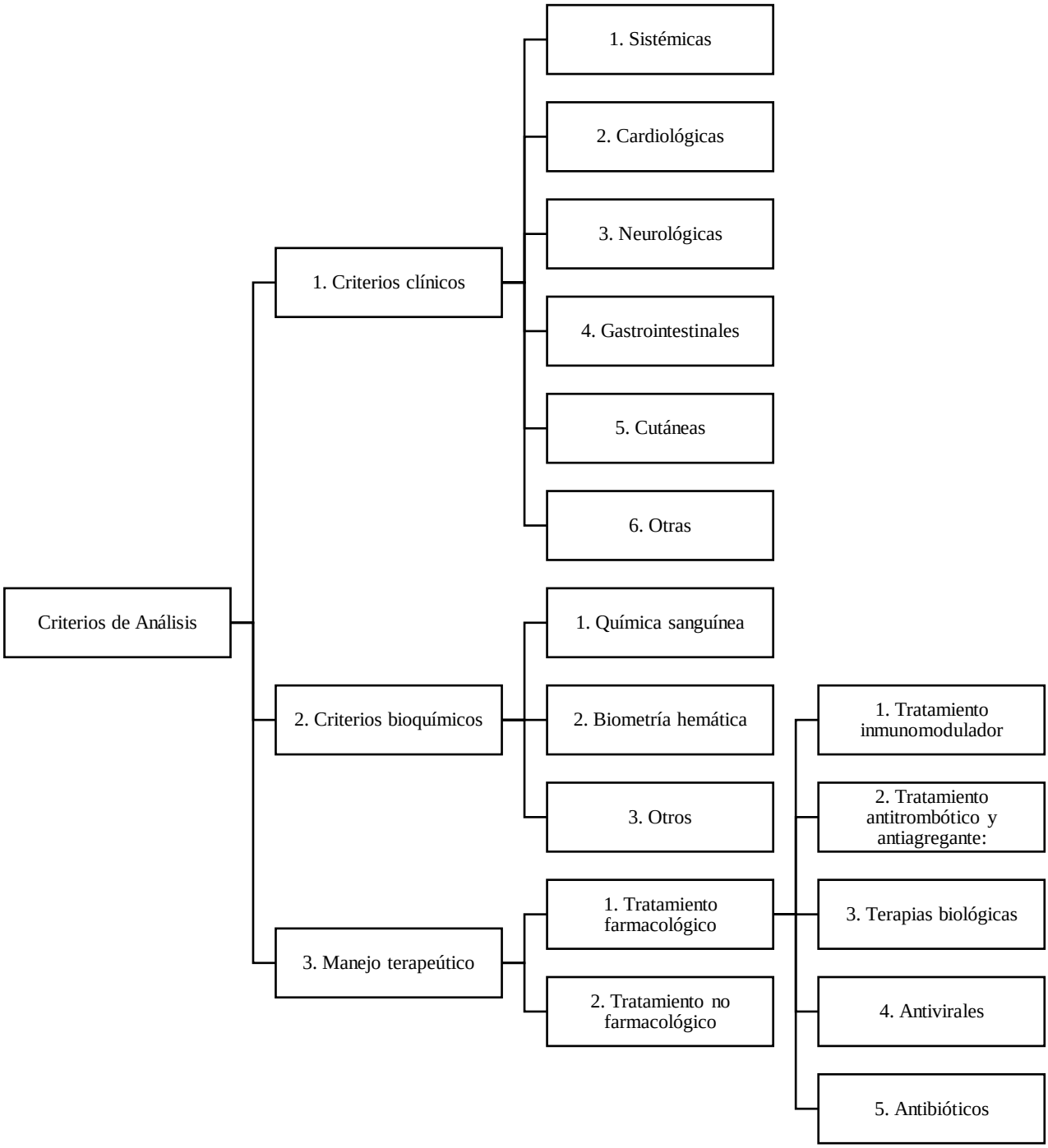
Elaborado por: Cárdenas, (2022).

5.2. Selección de los criterios de búsqueda

Pacientes que ingresaron a urgencias pediátricas de diagnóstico de Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID 19.

5.3 Criterios de análisis

Tabla 3. Criterios de análisis



Elaborado por: Cárdenas, (2022).

5.3.1. Criterios de inclusión y de exclusión

Se incluyeron:

- Publicaciones acerca del síndrome multisistémico inflamatorio asociado a enfermedad por Sars-Cov 2 en pacientes pediátricos de países de Latinoamérica.
- Publicaciones realizadas en Latinoamérica, desde julio del 2020 a julio del 2022.
- Publicaciones realizadas en lengua hispana y lusófona.
- Investigaciones con diseño analítico, observacional, ensayos clínicos.

Se excluyeron:

- Publicaciones realizadas fuera del periodo de julio 2020 -julio 2022.
- Literatura publicada en idiomas distintos al español y portugués.
- Revisiones sistemáticas, metaanálisis, actas de conferencias, editoriales, tesis de grado.

5.4. Extracción de datos

La elaboración de este ensayo científico se realizó siguiendo el procedimiento de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA),* actualizada en el 2021 (Page, et al., 2021), como se muestra en la figura 1.

5.5. Análisis de datos y resultados esperados

5.5.1. Análisis de datos

Una vez identificados los artículos elegibles para esta investigación, se descargaron los de libre acceso. Luego de tener un numero aceptable de publicaciones, se procedió a la lectura analítica de los mismos, extrayendo información que permitió responder a la pregunta de investigación. Una vez seleccionado los artículos que se incluirían en esta investigación, de acuerdo a los criterios de selección establecidos, se extrajo también la información para la trazabilidad de los artículos: autor/año, país, revista, volumen, diseño de investigación y, doi/URL. Para recopilar la información se utilizó una hoja de Excel, y, se gestionó la bibliografía con el programa Menedeley, v19.4.1.

5.6. Aspectos Bioéticos

Para el desarrollo de esta investigación no fue necesaria la toma de muestras biológicas, ni realizar ningún tipo de interacción o intervención con pacientes, por lo que, este trabajo, no representó ningún riesgo para los pacientes. Teniendo en cuenta que se trata de una investigación a partir de fuentes bibliográficas, no fue necesario solicitar consentimiento informado.

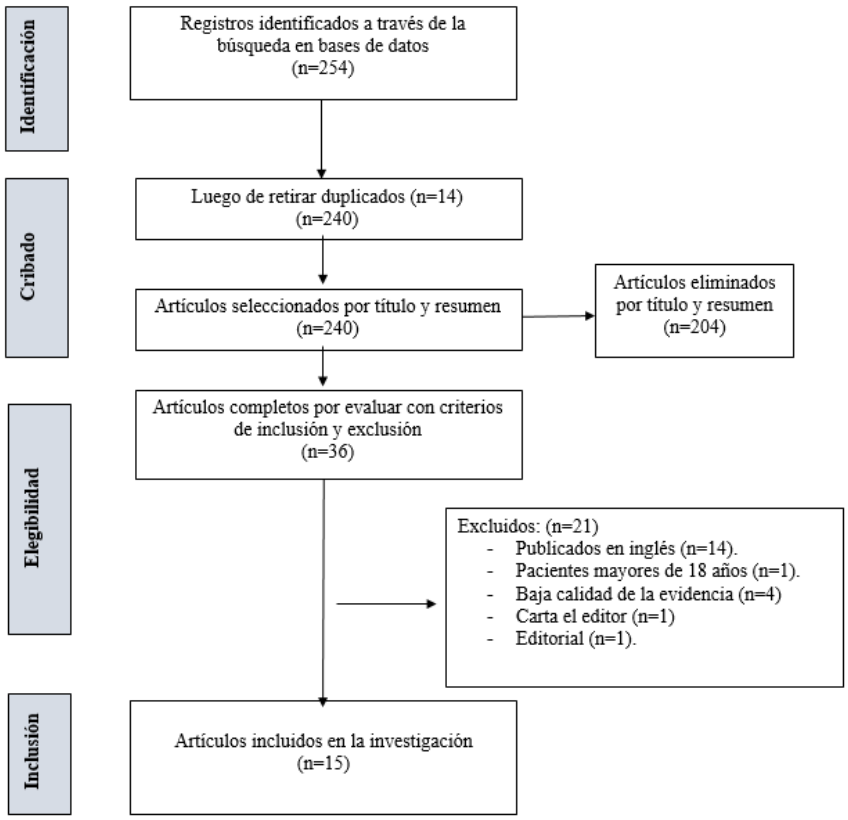
CAPÍTULO VI.

6. RESULTADOS

6.1. Selección de estudios

En la búsqueda realizada se identificaron 254 artículos, de los cuales, se eliminaron 14 duplicados, 204 por título y resumen, 14 por no ser de países de habla hispana o lusófona en América Latina, 1 por incluir pacientes mayores de 18 años, 4 por ser de baja calidad de evidencia, 1 carta al editor y 1 editorial. Al finalizar el proceso de selección quedaron 15 artículos, que fueron incluidos en esta investigación. En la figura 1 se muestra el proceso de selección.

Figura 1. Diagrama de selección de artículos



Fuente: Elaborado a partir de Page et al. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Revista Española de Cardiología; 74(9): 790-799. DOI: 10.1016/j.recesp.2021.06.016

6.2. Descripción de los estudios seleccionados

Se incluyeron 15 investigaciones realizadas en países de América Latina.; con una población total de 1383 pacientes pediátricos con diagnóstico Covid-19, de los cuales, 298 fueron confirmados

con Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a Covid-19 (PIMS); la mediana de edad de los pacientes fue mayor a 8 años (8,0-8,7 años) en tres estudios (Munaico, et al., 2021) (Cieza-Yamunaqué, y otros, 2021) ; (Rosanova, et al., 2021) y se reportó una mediana de edad de 5,1 a 5,4 años en tres estudios (De Coll-Vela, et al., 2020); (Domínguez-Rojas, et al., 2021); (Prata-Barbosa, et al., 2020). Ver Tabla 4.

Ocho investigaciones abordaban los tres resultados de interés para esta investigación (criterios clínicos, bioquímicos y tratamiento de PIMS) (Munaico, et al., 2021); (Cieza-Yamunaqué, y otros, 2021); (De Coll-Vela, et al., 2020); (Fortich, et al., 2020); (Luna-Muñoz, et al., 2021); (Prata-Barbosa, et al., 2020); (Verdugo, et al., 2021); (Yagnam, et al., 2021). En dos investigaciones solamente se describen los aspectos clínicos y bioquímicos (Lona-Reyes, et al., 2021); (Rosanova, et al., 2021). En dos artículos se recopilan las manifestaciones clínicas y el tratamiento (Cofré, et al., 2021); (Domínguez-Rojas, et al., 2021); en dos solamente se describe el tratamiento (Eisink, et al., 2021); (Rawson, et al., 2020) y en un artículo solamente se hace referencia a las manifestaciones clínicas (Fontes, et al., 2021).

La frecuencia de PIMS en las diferentes series analizadas osciló desde el 4,7% (Rosanova, et al., 2021) hasta el 63,7% (Fontes, et al., 2021). El 20% de los artículos seleccionados fue realizado en Argentina (Eisink, et al., 2021); (Rawson, et al., 2020); (Rosanova, et al., 2021), y en Chile (Cofré, et al., 2021); (Verdugo, et al., 2021); (Yagnam, et al., 2021) respectivamente. Todas estas fueron publicadas en español. De Brasil se incluyeron dos investigaciones (Fontes, et al., 2021); (Prata-Barbosa, et al., 2020), ambas en idioma portugués. Ver Tabla 4.

Tabla 4. Investigaciones seleccionadas

Autor/es	Año	País	Revista	Vol	Diseño	Población estudiada	n (PIMS)	Pacientes con confirmación de PIMS	Edad	Criterios de análisis
Rosanova et al.	2021	Argentina	Medicina Infantil	28	Cohortes	100	25	4,7%	8,7 años	Clínica Bioquímica
Munaico et al.	2021	Perú	Metro Ciencia	29	Descriptivo	27	26	**	8,4 años	Clínica Bioquímica Tratamiento
Verdugo et al.	2021	Chile	Andes Pediátrica	92	Cohortes	32	32	**	6,8 años	Clínica Bioquímica Tratamiento
Yagnam et al.	2021	Chile	Andes Pediátrica	92	Prospectivo	20	20	26,20%	6,0 años	Clínica Bioquímica Tratamiento
Prata et al.	2020	Brasil	J Pediatr (Rio J)	96	Prospectivo	79	10	12,70%	5,2 años	Clínica Bioquímica Tratamiento
De Coll et al.	2020	Perú	Rev. Perú Med. Exp. Salud Pública	37	Descriptivo	8	8		5,1 años	Clínica Bioquímica Tratamiento
Eisink et al.	2021	Argentina	Arch. Argent Pediatr	119	Documento de consenso	**	**	**	**	Tratamiento
Rawson et al.	2021	Argentina	Arch. Argent Pediatr	118	Documento de consenso	**	**	**	**	Tratamiento
Luna et al	2021	Perú	Medwave	21	Descriptivo	10	10	**	6,7 años	Clínica Bioquímica Tratamiento
Fortich et al.	2020	Colombia	Rev Enferm Infec Pediatr	33	Descriptivo	11	11	**	6,7 años	Clínica Bioquímica Tratamiento
Cieza et al.	2021	Perú	Rev. Cuerpo Med. HNAAA	14	Descriptivo	18	18	10,80%	8,8 años	Clínica Bioquímica Tratamiento
Lona et al.	2021	México	Rev. Chil. infectol.	18	Cohortes	375	39	10,40%		Clínica Bioquímica
Fontes et al.	2021	Brasil	Rev. Baiana saúde pública	45	Cohortes	66	42	63,70%	8 años	Clínica
Domínguez et al.	2021	Perú	Medwave	21	Cohortes	100	31	31%	5,4 años	Clínica

										Tratamiento
Cofré et al.	2020	Chile	Rev Chilena Infectol	37	Cohortes	537	26	20,40%	6,4 años	Clínica Tratamiento

** No especificado en el artículo original
Autor: Cárdenas, P (2022).

6.3. Manifestaciones clínicas del Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19.

En relación a las manifestaciones clínicas en los pacientes son PIMS, las investigaciones consultadas concuerdan en que se trata de un amplio espectro de síntomas y signos, en los que las manifestaciones predominantes no son de origen respiratorio, sino que se observan síntomas sistémicos, digestivos, cardiovasculares, cutáneos, con cifras variables (Munaico, et al., 2021); (Cieza-Yamunaqué, y otros, 2021); (Cofré, et al., 2021); (De Coll-Vela, et al., 2020); (Domínguez-Rojas, et al., 2021); (Fontes, et al., 2021); (Fortich, et al., 2020); (Lona-Reyes, et al., 2021); (Luna-Muñoz, et al., 2021); (Prata-Barbosa, et al., 2020); (Rosanova, et al., 2021); (Verdugo, et al., 2021); (Yagnam, et al., 2021).

La fiebre elevada es un punto en común en todas las investigaciones consultadas, al igual que el dolor abdominal, náuseas, vómitos, exantema, conjuntivitis, afectaciones de origen cardiovascular, e inestabilidad hemodinámica. En la Tabla 5 se resumen las cifras reportadas para las manifestaciones clínicas más frecuentes en estas series de casos.

En la investigación de Rosanova et al., (2021), se describe que los factores asociados a la presentación de PIMS fueron la edad mayor a 2 años (OR: 24,7; IC 95%: 1,03-592,4); linfopenia (OR: 9,03; IC 95%: 2,05-39,7); Trombocitopenia (OR: 11,7; IC 95%: 1,88-75,2) y la ausencia de patologías de base se comportó como un factor protector (OR: 0,06; IC 95%: 0,01-0,03).

Por su parte, Cofré et al.,(2021) en una cohorte de casos en Chile, describen un predominio de las manifestaciones digestivas y cardiovasculares entre los pacientes que desarrollaron PIMS. Estos investigadores clasifican este síndrome en cuatro categorías clínicas diferentes:

- ✓ PIMS sin shock ni síntomas similares a la enfermedad de Kawasaki.
- ✓ PIMS que se acompaña de shock
- ✓ PIMS con afectación cardiovascular, específicamente disfunción del miocardio, de las válvulas cardíacas, del pericardio o las arterias coronarias.
- ✓ PIMS *Kawasaki-like*.: Hace referencia a un síndrome clínico similar a la enfermedad de Kawasaki, que se manifiesta por fiebre, inyección no supurante de ambas conjuntivas, exantema no vesiculoso, generalizado, fino, confluyente, descamación de las palmas y

plantas, eritema orofaríngeo, adenopatías cervicales, glositis y manifestaciones de daño cardiovascular. Esta presentación se describe en diez de las investigaciones consultadas (Munaico, et al., 2021); (Cofré, et al., 2021); (De Coll-Vela, et al., 2020); (Domínguez-Rojas, et al., 2021); (Eisink, et al., 2021); (Fontes, et al., 2021); (Fortich, et al., 2020); (Luna-Muñoz, et al., 2021); (Verdugo, et al., 2021); (Yagnam, et al., 2021).

En la investigación de Munaico (2021), se describe que el debut de los pacientes fue con una enfermedad *Kawasaki-like*, que con el paso de los días se comportó de forma similar a un shock tóxico, acompañado con un deterioro en la función de varios órganos y sistemas. En la mayoría de los casos, estos investigadores describen la necesidad del uso de drogas vasoactivas, debido a la refractariedad de las manifestaciones clínicas y hemodinámicas.

Se obtuvo que, la fiebre se reportó con una prevalencia desde el 80% al 100% de los casos. Dolor abdominal (36%-100%), diarreas (39%-100%), vómitos (40%-100%), exantema (47%-100%), inyección conjuntival (27%-100%), shock (10%-100%), enfermedad *Kawasaki-like* (59%-100%), manifestaciones neurológicas (25%-60%), cardiovasculares: derrame pericárdico (17%-40%), disfunción ventricular (30%-50%). Ver Tabla 5.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas de PIMS

Autor (año)	Fiebre	Dolor abdominal	Diarrea	Vómitos	Exantema	Inyección conjuntival	Shock	Kawasaki-like	Neurológicas	Cardíacas	Otras
Rosanova et al (2021)	100%	36%	56%	48%	64%	36%	32%	**	**	**	Mialgias (12%) Odinofagia (16%) Neumonía (20%)
Munaico et al., (2021)	100%	73%	**	60%	47%	27%	63%	**	53%	**	Inestabilidad hemodinámica (73%) Edema (60%)
Verdugo et al. (2021)	100%	84%	84%	84%	**	**	100%	59%		Derrame pericárdico (40%) Injuria miocárdica (66%) Miocarditis (53%)	
Yagnam et al., (2021)	100%	70%	45%	60%	60%	50%	90%		25%	Alteración coronaria (11%) Disfunción ventricular (30%)	
Prata et al., (2020).	80%	**	40%	60%	**	**	10%	60%	60%	Disfunción ventricular aguda (20%)	Taquipnea (60%) Anorexia (50%) Deshidratación (40%) Hipotensión (20%) Cianosis (10%) Síndrome de activación de macrófagos (10%)
De Coll et al., (2020).	87,50%	**	**	**	100%	100%	**	100%	**	**	Taquipnea (50%)
Luna et al. (2021).	100%	70%	50%	40%	50%	30%	**	**	**	**/	**
Fortich et al. (2020).	100%	100%	100%	100%	79%	90%	**	**	**	Disfunción ventricular (36,3%) Miocarditis (9,1%)	Insuficiencia renal aguda (9,1%)
Cieza et al. (2021)	100%	89%	39%	67%	50%	61%	78%			Taquicardia (78%) Derrame pericárdico (17%)	Taquipnea (94%) Derrame pleural (22%)
Lona et al.,	92%	38,50%	**	41%	51,30 %	35,90%	25%	**	**	**	Escalofríos (30,8%)

(2021)											Odinofagia (38,5%)
Fontes et al. (2021)	**	61,90%	37,50%	45,20 %	40,50 %	42,90%	**	**	**	Taquicardia (50%)	Cefalea (28,6%)
Domínguez et al., (2021)	90,30%	25,80%	**	14,90 %	**	**	29%	38,70%	6,50 %	**	Respiratorios (32,3%)
Cofré et al., (2021)	100%	**	**	**	**	**	42%	50%		Miocarditis (7,7%) Derrame pericárdico (27%)	

Autor: Cárdenas, P (2022).

6.4. Manifestaciones analíticas

En tres de las investigaciones seleccionadas no se describen los resultados de laboratorio (Cofré, et al., 2021); (Domínguez-Rojas, et al., 2021); (Fontes, et al., 2021).

Por otra parte, en el resto de los trabajos consultados, se describe un patrón analítico que indica inflamación aguda grave, que se acompaña de forma característica de leucocitosis, linfopenia, trombocitopenia; incremento de pruebas de reactantes de fase aguda (Procalcitonina, proteína C reactiva y ferritina sérica) (Rosanova, et al., 2021); (Verdugo, et al., 2021).

También se describen alteraciones de laboratorio que indican una predisposición a estados de hipercoagulabilidad, con valores incrementados de dímero D y fibrinógeno (Munaico, et al., 2021); (De Coll-Vela, et al., 2020); (Prata-Barbosa, et al., 2020); (Yagnam, et al., 2021). Adicionalmente, los autores consultados describen también un incremento de las enzimas hepáticas (De Coll-Vela, et al., 2020); (Prata-Barbosa, et al., 2020); (Rosanova, et al., 2021); (Yagnam, et al., 2021).

En cuanto al diagnóstico de Covid-19, se reporta que en algunos casos, PCr-TR es negativa, y se identifica solamente por el antecedente, la sospecha epidemiológica o, por el incremento de las inmunoglobulinas (IgM, IgG)(Rosanova et al., 2021).

Un punto a resaltar, es que en todos los trabajos consultados se hace mención a que, aparte del estado infamatorio característico, durante el PIMS pueden presentarse diversos hallazgos de laboratorio, en correspondencia con el cuadro o las complicaciones que presente el paciente; así puede acompañarse de incremento del ácido láctico, creatinina, enzimas que traducen afectación cardiaca, muscular (CK, CK-MB), incremento de los parámetros de función renal (creatinina,

urea), alteraciones del equilibrio ácido base e hidroelectrolítica; en dependencia del perfil clínico del paciente (Yagnam, et al., 2021).

En la Tabla 6 se resumen los principales hallazgos de laboratorio descritos en la literatura consultada

Tabla 6. Manifestaciones de laboratorio de PIMS

Autor/es	Manifestaciones Laboratorio
Rosanova et al.(2021)	Linfopenia Trombocitopenia Elevación de enzimas hepáticas PCR positiva (60%) IgG (96%) IgM (28%)
Munaico et al.(2021).	Lactato elevado Dímero D elevado Ferritina sérica elevada Proteína C Reactiva Hipoalbuminemia Trombocitopenia
Verdugo et al.(2021)	Trombocitopenia Elevación de Proteína C reactiva Neutropenia
Yagnam et al. (2021)	Leucocitosis Neutrofilia Linfopenia Proteína C reactiva elevada Procalcitonina elevada Interleuquina 6 (IL-6) elevada Dímero D elevado Fibrinógeno elevado Creatin kinasa (CK) elevada ProNB Elevación de enzimas de funciónhepáticas
Prata et al.(2020)	Leucocitosis Trombocitopenia Linfopenia Proteína C reactiva elevada Dímero D elevado IL-6 elevada LDH elevada Procalcitonina elevada Elevación de las enzimas hepáticas

De Coll et al.(2020).	Anemia Leucocitosis Neutrofilia Linfopenia Trombocitopenia PCR elevada Ferritina sérica elevada Dímero D elevado Fibrinógeno elevado Enzimas hepáticas elevadas
Luna et al (2021).	Leucocitosis Linfopenia Trombocitopenia Dímero D elevado Fibrinógeno elevado
Fortich et al. (2020).	Proteína C reactiva elevada Ferritina sérica elevada Dímero D elevado
Cieza et al.,(2021).	Leucocitosis Linfopenia Trombocitopenia Fibrinógeno elevado Dímero D elevado Proteína C reactiva elevada
Lona et al.,(2021).	Linfopenia Trombocitopenia Hipoproteinemia Elevación del Dímero D

Fuente: autores consultados
Elaborado por: Cárdenas, P (2022).

6.5. Tratamiento no farmacológico

De acuerdo a un documento de consenso de especialistas argentinos, el manejo inicial del PIMS incluye el diagnóstico adecuado, diferenciando si se trata únicamente de un PIMS o si tiene asociada la enfermedad de Kawasaki; con la hospitalización del paciente y la derivación a centros especializados. El primer objetivo terapéutico es el tratamiento del choque, estabilizando los parámetros hemodinámicos. Abordaje del PIMS, como en toda condición grave, incluye el algoritmo ABC (A: manejo de la vía aérea; B: ventilación; C: circulación) (Eisink, et al., 2021); (Rawson, et al., 2020).

En la Tabla 7 se resumen las medidas generales a tener en cuenta durante la atención a los pacientes con PIMS.

Tabla 7. Tratamiento no farmacológico en la primera hora

MEDIDAS GENERALES EN LA PRIMERA HORA
1. Oxigenación: según las necesidades del paciente, con máscara, ventilación mecánica invasiva o no invasiva. **2. Obtener acceso vascular (intravenoso o intraóseo) y obtener muestra para exámenes de laboratorio:** **▪ Generales: cultivos, biometría, gasometría, lactato sérico, proteína C reactiva, coagulograma.** **▪ Si hay disponibilidad: ferritina, LDH, CPK, troponina, NT-ProBNP, Dímero D, Fibrinógeno, Procalcitonina.** **▪ Otros: test de Covid-19, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, según criterio médico.** **3. Evaluar el uso de antibióticos empíricos, por administración intravenosa.** **4. Administración de volumen, según estado hemodinámico:** **▪ En caso de hipoperfusión, con o sin hipotensión: Bolos: Desde 10-20 ml/kg hasta 40 ml/kg, en la UCIP** **▪ En caso de hipoperfusión sin hipotensión: cristaloides de mantenimiento.** **▪ En caso de hipoperfusión con hipotensión, sin evidencias de sobrecarga de volumen: Bolos: Desde 10-20 ml/kg hasta 40 ml/kg.** **▪ Vigilancia constante de la sobrecarga de volumen** **5. Interconsulta con medicina intensiva, Infectología, cardiología, según las necesidades del paciente** **6. Valorar la necesidad de tratamiento con inotrópicos, y monitorización cardiovascular constante:** **▪ Si hay fallo cardiaco: epinefrina, dopamina, levosimendan.** **▪ Si no hay fallo cardíaco: norepinefrina es la primera opción.** **7. Control de síntomas asociados: fiebre, dolor, vómitos.**

Fuente: (Rawson, et al., 2020)

6.6. Tratamiento Farmacológico

El tratamiento del PIMS se organiza en tres fases, como se expone en la investigación de Yagnman et al., (2021), quienes reportan que en todos los casos, se utilizó el tratamiento en fase I (100%), la ventilación mecánica fue necesaria en el 75% de los casos. El 40% se consideró refractario a la fase I de tratamiento y prosiguió a la fase II. Las fases del tratamiento descritas se describen en la Tabla 8.

Tabla 8. Fases de tratamiento de PIMS

Fase I:
- Inmunoglobulina (IV) (2g/kg) en 12h
- Metilprednisolona (2mg/kg/dia x 3 días)
- Ceftriaxona 100mg/kg/día + Clindamicina 40 mg/kg/día
- Enoxaparina (1mg/kg/día) (SC)
- ASA (50mg/k/día) si presenta Enfermedad de Kawasaki
Fase II:
- Inmunoglobulina (IV) (2g/kg) en 12h + Metilprednisolona (10mg/kg/día) IV por 72 horas
Fase III:
- Kawasaki like: Infliximab
- Tormenta de citoquinas: Tocilizumab

Fuente: Yagnman et al., (2021)
Elaborado por: Cárdenas, P (2022).

Dentro de las medidas farmacológicas, los autores consultados describen: inmunomoduladores (gamma globulina intravenosa, corticoides); también se recomienda el uso de ASA (a dosis antiinflamatorias y antiagregantes, según el riesgo) (Eisink, et al., 2021); (Rawson, et al., 2020).

El uso de inmunoglobulinas intravenosas y corticoides se reportó en 11 de las investigaciones consultadas (Munaico, et al., 2021); (Cieza-Yamunaqué, y otros, 2021); (Cofré, et al., 2021); (De Coll-Vela, et al., 2020); (Domínguez-Rojas, et al., 2021); (Eisink, et al., 2021); (Fortich, et al., 2020); (Luna-Muñoz, et al., 2021); (Prata-Barbosa, et al., 2020); (Rawson, et al., 2020); (Verdugo, et al., 2021). El uso empírico de antibióticos de amplio espectro se reportó en siete artículos (Munaico, et al., 2021); (De Coll-Vela, et al., 2020); (Domínguez-Rojas, et al., 2021); (Eisink, et al., 2021); (Luna-Muñoz, et al., 2021); (Prata-Barbosa, et al., 2020); (Rawson, et al., 2020).

La administración de aspirina y heparinas de bajo peso molecular también se describió en 8 de los artículos consultados (Munaico, et al., 2021) 2021; (De Coll-Vela, et al., 2020); (Domínguez-Rojas, et al., 2021); (Eisink, et al., 2021); (Fortich, et al., 2020); (Luna-Muñoz, et al., 2021); (Rawson, et al., 2020); (Verdugo, et al., 2021). En dos investigaciones se reportó el uso de hidroxicloroquina (Munaico, et al., 2021); (Domínguez-Rojas, et al., 2021). La ivermectina se utilizó también en dos artículos (Domínguez-Rojas, et al., 2021); (Luna-Muñoz, et al., 2021). Las

terapias biológicas, que corresponden con la tercera fase de tratamiento, se describen en tres artículos (Cofré, et al., 2021); (Eisink, et al., 2021); (Rawson, et al., 2020).

En la Tabla 9 se resumen los reportes de tratamiento en las investigaciones consultadas

Tabla 9. Tratamiento farmacológico de PIMS según autores consultados

Autor/es	Tratamiento Farmacológico
Munaico et al.(2021).	Antibióticos Vasoactivos Diuréticos Aspirina Inmunoglobulina Corticoides Hidroxicloroquina+azitomicina+Ivermectina
Verdugo et al.(2021)	Inmunoglobulina endovenosa (75 %), Corticoides (65,6%) Ácido acetilsalicílico (72%) Enoxiparina (75%) incluida con valor de Dímero-D de 2.445 ng/ml en promedio con rango de 980-5.000 comparado con el valor normal < de 250 ng/ml.
Prata et al.(2020)	Antibióticos (80%) Oseltamivir (20%) Antimicóticos (10%) Corticoides (20%)
De Coll et al.(2020)	Inmunoglobulina IV 2 gr/kg/dosis (100%) Corticoides 2 mg/kg/día por 5 días (100%) Enoxiparina (75%) Antibióticos (100%) ASA (100%)
Eisink et al.(2021) Rawson et al.(2020)	Inmunoglobulina (IV): 2g/kg. Segunda dosis en caso de refractariedad (> 36 horas con síntomas). Pre medicación con corticoides o antihistamínicos para evitar eventos adversos con la IG Corticoides (IV): Metilprednisolona (IV): En casos leves: 1-2 mg/kg/día por 3-5 días. En casos graves: 30 mg/kg/día durante 1-3 días (dosis máxima: 1 g). Aspirina (oral): 80-100 mg/kg/día (dosis antiinflamatoria). 3-5 mg/kg/día (dosis antiagregante) Fármacos biológicos (no son de primera línea): Tocilizumab: 12 mg/kg/dosis >30kg. 8 mg/kg/dosis (<30 kg). Infliximab: 5-6 mg/kg/dosis
Luna et al (2021)	Inmunoglobulina (IV) (100%) Corticoides (70%) Antibióticos (90%) ASA (70%) Heparina (1%) Inotrópicos (40%) Ivermectina (10%)
Fortich et al.(2020)	Inmunoglobulina IV (81,8%) Corticoides (100%) ASA (100%)

	Antibióticos (45,5%) Heparina (9,1%)
Cieza et al. (2021)	Corticoides (89%) Inmunoglobulinas (89%) Catecolaminas (72%) Ventilación mecánica (72%)
Domínguez et al.(2021)	Oxigenoterapia (6,5%) Corticoides (32,3%) Vasopresores (25,8%) Inmunoglobuliba (45,2%) Antibióticos (87,1%) Aspirina (45,2%) Ivermectina (9,7%) Hidroxicloroquina (3,2%) Anticoagulantes (9,7%)
Cofré et al. (2021)	Inmunoglobulina IV (69%) Corticoides (58%) Plasma convaleciente (3,8%) Tocilizumab (7,6%)

Fuente: autores consultados
Elaborado por: Cárdenas, P (2022).

CAPÍTULO VII.

7. DISCUSIÓN

Con el propósito de Identificar las manifestaciones clínicas y manejo terapéutico de los pacientes que presentan Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a Enfermedad por SARS-Cov2 en países de Latinoamérica, se realizó esta investigación, a partir de la literatura publicada en castellano y portugués, de países de América Latina.

En relación a las manifestaciones clínicas, la literatura consultada indica que se trata de un cuadro potencialmente grave, que aparece hasta dos semanas después de haber desarrollado COVID-19, por lo que, en muchos casos, la prueba PCR-Rt es negativa para Covid-19. Adicionalmente, se trata de un síndrome con un predominio de manifestaciones inflamatorias, con un cortejo sintomático que incluye manifestaciones digestivas, cutáneas, cardiovasculares, neurológicas, hematológicas y, en menor medida, se describen manifestaciones respiratorias dadas por la taquipnea.

En este sentido, cabe remarcar que las descripciones iniciales sobre el PIMS expusieron una heterogeneidad clínica importante, que se superponen parcialmente con las características de la enfermedad de Kawasaki (KD) o el síndrome de shock tóxico (TSS), pero distintas de estas afecciones inflamatorias conocidas, diferencia de la enfermedad respiratoria (aguda) por COVID-19, en la actualidad se sabe que datos como la edad de presentación (3 años en KD, 8-12años en PIMS), el agente etiológico obtenido mediante cultivo (S. epidermidis, S. aureus, Spyogenes y S. pneumoniae en TSS) y ciertas características clínicas ayudan a distiguir el diagnóstico entre estas tres principales enfermedades. (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

En esta revisión, se determinó que en la mayoría de los pacientes se describe la presencia de fiebre, dolor abdominal, vómitos y diarreas, como las principales manifestaciones clínicas en las series de casos de América Latina. Estos resultados coinciden con reportes de la literatura en Bélgica, en los que Hoste et al., (2021) describen que las manifestaciones digestivas son las que lideran los casos de PIMS en la población pediátrica.

De acuerdo con los autores citados, la fiebre se documentó en casi todos los casos, por al menos cinco días; además, la mayoría presentó síntomas gastrointestinales, principalmente dolor

abdominal, vómitos y diarrea. Las manifestaciones cardiovasculares, taquicardia, shock hemodinámico o hipotensión, miocarditis y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fueron alteraciones cardiovasculares frecuentemente observadas. Otros hallazgos, que también coinciden con lo obtenido en esta investigación, son el derrame pericárdico, miocarditis, neumonía y dificultad respiratoria. (Hoste, Van Paemel, & Haerynck, 2021)

De forma similar, en pacientes de Canadá se reportó un síndrome inflamatorio, que se caracterizaba por un espectro sintomático que iba desde la fiebre hasta el shock cardiogénico; con complicaciones que involucraban al menos cuatro sistemas de órganos: cardiovascular, renal, hematológico, neurológico), y, cuyos síntomas más frecuentes incluían el dolor abdominal, miocardiopatías, shock, exantema cutáneo y fiebre elevada (Kim et al., 2021); siendo todos estos síntomas concordantes con los recolectados en la literatura de América Latina, sin embargo la mortalidad registrada en América Latina en del 1-7% comparada con la del reporte canadiense con 17% .

En este sentido, de acuerdo a las guías clínicas de Ontario, los signos y síntomas más frecuentes en pacientes con PIMS fueron dolor abdominal, vómitos, exantema, conjuntivitis, diarrea, cambios en la cavidad oral (labios secos y agrietados, aftas bucales, lengua de fresa) y edema de miembros inferiores. Los síntomas menos frecuentes incluyeron dificultad para respirar, tos, cefalea, linfadenopatía, mialgia y odinofagia; lo que también coincide con los resultados de esta investigación (Kavitha Das & Seshadri Das, 2021).

Adicionalmente, también los hallazgos de esta investigación pueden sustentarse en los reportes de Soma et al., (2021) en la población de Nueva York, en la que describen con una presentación clínica caracterizada por la presencia de fiebre, manifestaciones digestivas (dolor abdominal, vómitos, diarreas), disfunción cardiovascular, shock e hipotensión. Adicionalmente, en este trabajo se describen los casos que desarrollan enfermedad *Kawasaki-like*, caracterizados por exantema cutáneo, infusión conjuntival, y un cuadro de vasculitis sistémica de gravedad considerable, lo que también coincide con los resultados de esta investigación.

Con respecto a las manifestaciones analíticas, la evidencia indica que predomina un perfil inflamatorio agudo, con elevación de reactantes de fase aguda, como ferritina, proteína C reactiva y procalcitonina. Además, desde el punto de vista de la biometría hemática, la mayoría de los autores consultados describen linfopenia, leucocitosis y trombocitopenia.

El cuadro se acompaña también de alteraciones en parámetros como el dímero D y fibrinógeno, lo que habla a favor de un cuadro de hipercoagulabilidad y forma parte de los criterios para indicar la heparina de bajo peso molecular, como parte del tratamiento de estos pacientes. Adicionalmente, los autores consultados describen la posibilidad de un incremento en los valores de ácido láctico, en casos graves, con shock refractario, acidosis metabólica, hipoalbuminemia, incremento de las enzimas hepáticas, de los azoados, en dependencia del sistema de órganos afectado en el curso del PIMS (De Coll-Vela, et al., 2020); (Prata-Barbosa, et al., 2020); (Rosanova, et al., 2021); (Verdugo, et al., 2021); (Yagnam, et al., 2021).

Estos resultados coinciden con los de Yasuhara et al., (2021) en una revisión sistemática en la que describen dentro de las manifestaciones analíticas de PIMS una elevación significativa de los biomarcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, procalcitonina, ferritina, velocidad de sedimentación globular, la interleucina-6 (IL-6) y fibrinógeno.; además, de acuerdo con estos investigadores, los marcadores cardíacos mostraron elevaciones marcadas, especialmente de péptido natriurético tipo B, el péptido natriurético tipo proB N-terminal y la troponina. La mayoría de los pacientes tenían niveles elevados de dímero D, neutrófilos elevados, linfocitos bajos e hipoalbuminemia.

En este punto, debe señalarse que en solamente una de las investigaciones consultadas se describió la elevación de los valores de péptido natriurético tipo B, el péptido natriurético tipo proB N-terminal (Ouldali, y otros, 2021), probablemente por su costo y, que no está accesible en todas las instituciones de salud.

En relación al manejo, existe consenso en que implica un abordaje no farmacológico (medidas generales), encaminadas a la resucitación con fluidos, oxigenación, alivio sintomático y toma de muestras para exámenes de laboratorio. Dentro de las medidas específicas (tratamiento farmacológico), la literatura científica es clara en que, este se organiza en tres fases, iniciando con inmunoglobulinas intravenosas y/o corticoides; antibioticoterapia empírica, ácido acetil salicílico, a dosis antiinflamatoria o antiagregante, y heparinas de bajo peso molecular (Munaico, et al., 2021); (Cieza-Yamunaqué, y otros, 2021); (Cofré, et al., 2021); (De Coll-Vela, et al., 2020); (Domínguez-Rojas, et al., 2021); (Eisink, et al., 2021); (Fortich, et al., 2020); (Luna-Muñoz, et al., 2021); (Prata-Barbosa, et al., 2020); (Rawson, et al., 2020); (Verdugo, et al., 2021).

Los resultados de esta investigación también coinciden con un reporte multicéntrico en hospitales de América Latina, en el que Antúnez et al., (2020) describe una prevalencia de PIMS de 23,2%, con una edad promedio de 3 años (menor a la obtenida en esta revisión). En relación al tratamiento, los autores mencionados describen el uso de inmunoglobulinas y corticoides intravenosos. Adicionalmente, estos autores describen con menor frecuencia el uso de inotrópicos, tocilizumab e hidroxicloroquina; lo que también coincide con los hallazgos de esta investigación.

A pesar de tener recomendaciones claras basadas en la evidencia (Henderson, y otros, 2020); (Royal College of Paediatrics and Child Health, 2020); (Shulman, 2021), el tratamiento de PIMS debe ser individualizado, según los requerimientos de los pacientes y, acorde a la realidad de la institución de salud en la que se encuentra; así cobra gran importancia la detección temprana de la fallo renal, cardiovascular, hematológico, entre otros, para establecer oportunamente las acciones de tratamiento. Más allá de las recomendaciones de la administración de inmunoglobulinas, corticoides, antibióticos y anticoagulantes, deben tratarse de forma individual los casos, según los órganos afectados.

En este contexto, las recomendaciones de tratamiento en la literatura en castellano y portugués no difieren significativamente de las de la literatura anglosajona, sin embargo, al tratarse de un ensayo científico, no se pudo realizar una síntesis cuantitativa de la evidencia (metaanálisis), lo que constituye una de las principales limitaciones de esta investigación; además, otra limitación es que solo se encontró evidencia de algunos países de la región, por lo que no se pudo obtener una información representativa de la realidad en los países de habla hispana y lusófona de la región.

8. CONCLUSIONES

- En los países de habla hispana y lusófona de América Latina, la presentación clínica, analítica y el manejo de los pacientes pediátricos que presentan síndrome inflamatorio multisistémico asociado a Covid-19; no difieren de las descripciones en la literatura anglosajona.
- El conocimiento de los elementos clínicos y analíticos que caracterizan el PIMS son de son de gran importancia para establecer el diagnóstico, ya que se trataba de un síndrome novedoso, que no contaba con suficiente sustento teórico en los inicios de la pandemia.
- La edad promedio de presentación registrada en los estudios fue de 8-12 años, el sexo masculino fue predominante y se determinó que más de la mitad de los pacientes presentan alguna comorbilidad de base siendo las respiratorias, cardiacas, obesidad, desnutrición y hematooncológicas las más comunes.
- Este ensayo científico compuesto de 6 estudios de tipo cohorte, 5 de tipo descriptivo, 2 de tipo prospectivo y 2 de tipo documento de consejo, contribuyen y representan la realidad de América Latina sin embargo aún es necesario recabar más información para tener una visión panorámica de todo el continente, por tanto, dependemos de literatura publicada de otros continentes para actualizar el conocimiento que se tiene de esta patología.

CLÍNICA:

- Dentro de las manifestaciones clínicas, predominaron la fiebre persistente >38ªc, síntomas digestivos (dolor abdominal, vómitos, diarrea), afectaciones cutáneas (edema de manos y pies, exantema, conjuntivitis no purulenta, ulceras bucales); afectaciones cardiovasculares (disfunción y alteraciones miocárdica, pericárdica y valvular) y el shock.
- Dentro de las manifestaciones menos frecuentes fueron afectaciones respiratorias como la (disnea, derrame pleural) y neurológicas.

HALLAZGOS BIOQUÍMICOS:

- Desde el punto de vista de los resultados de laboratorio, se caracterizó por un patrón inflamatorio, con leucopenia, Neutropenia linfopenia, trombocitopenia; incremento de reactantes de fase aguda (Procalcitonina, proteína C reactiva y ferritina sérica), valores incrementados de dímero D, LDH y fibrinógeno.

- Los niveles extremadamente altos de péptido natriurético ventricular también se vieron registrados en más del 50% de casos coincidiendo con las alteraciones cardiacas presentadas.
- Se identificó niveles elevados de reactantes de fase aguda como son la velocidad de sedimentación globular [VSG], medición de Proteína C Reactiva. En los casos de MIS-C descritos en la literatura, la gran mayoría presenta niveles elevados de marcadores de inflamación, particularmente PCR, ya que son comunes valores superiores a 10 mg/dl o incluso 20 mg/dl en las primeras semanas de la enfermedad.

MANEJO TERAPÚTICO:

- El tratamiento incluye medidas generales y específicas. Las primeras, encaminadas a la estabilización de los pacientes, con monitorización, aporte de volumen, inotrópicos, vasoactivos, manejo de los desequilibrios ácido base e hidroelectrolítico.
- El tratamiento específico está organizado en tres fases: la primera con Inmunoglobulina (IV), en 12h, corticoides, antibióticos empíricos, heparinas de bajo peso molecular y ácido acetil salicílico. En la segunda fase, se repite la dosis de inmunoglobulinas, si hay refractariedad y, en la tercera fase, están indicadas las drogas biológicas como Infliximab y Tocilizumab. La efectividad de este enfoque terapéutico se evidenció en las bajas tasas de mortalidad reportadas por PIMS.
- El uso de antibióticos en estos pacientes aporta en la prevención y tratamiento de infecciones bacterianas concomitantes con el Covid-19. Esto se justifica porque, al tratarse de pacientes críticos, con poli morbilidades asociadas y, con ingreso en UCI, tienen mayor riesgo de que coexistan infecciones bacterianas del tracto respiratorio en el curso de Covid-19 y PIMS.
- El uso de ivermectina y cloroquina se reporta en investigaciones al inicio de la pandemia, ya que se le adjudicaban efectos inmunomoduladores, y antinflamatorios. Los beneficios reportados con estaos fármacos no son lo suficientemente robustos como para recomendar su uso; que además, con el paso del tiempo y a medida que se recolectaba evidencia de calidad, esta práctica cayó en desuso.

9. RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar nuevas investigaciones de cada país del continente que permitan ver las perspectivas de toda Latinoamérica puesto que hasta el momento pocos son los países que han reportado estudios al respecto. Profundizar en el estudio del comportamiento clínico, analítico y terapéutico de los pacientes con PIMS en América Latina, mediante investigaciones con diseños multicéntricos, que permitan obtener información representativa de toda la región.
- Se sugiere dar a conocer al personal de emergencias y pediatría, los aspectos relevantes relacionados con el diagnóstico y tratamiento de PIMS, para facilitar la toma de decisiones al momento del manejo de estos casos.
- Se insta a las autoridades sanitarias a garantizar la disponibilidad de centros especializados en el diagnóstico de laboratorio y manejo de los casos con PIMS, por tratarse de un síndrome potencialmente mortal, con una frecuencia no muy baja en la población pediátrica.
- Divulgar entre los profesionales de la pediatría las recomendaciones de manejo de PIMS, como una forma de contribuir a la actualización y capacitación de estos profesionales en el enfrentamiento a este síndrome.
- Se propone desarrollar acciones de prevención, mediante el uso de mascarilla y la vacunación en la edad pediátrica, como la manera más efectiva de evitar que se produzca el PIMS.
- Se recomienda el desarrollo de investigaciones en las que se les dé seguimiento a largo plazo a los pacientes, después del alta hospitalaria; que permita recolectar información acerca de la calidad de vida y de las secuelas y complicaciones a largo plazo de PIMS en la población pediátrica.
- Motivar a los profesionales de la salud a mantener siempre un diagnóstico diferenciado en los pacientes, que se mantengan actualizados con respecto a los métodos y pruebas de diagnóstico de estas enfermedades, pero sobretodo sobre las posibilidades de presentación clínica a las que puedan enfrentarse puesto que en un gran porcentaje de instituciones de salud se cuenta con escazas pruebas de laboratorio.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Alkan, G., Sert, A., Emiroglu, M., & Yılmaz, R. (2020). *Clinical features and outcome of MIS-C patients: an experience from Central Anatolia.* Obtenido de https://link.springer.com/10.1007/s10067-021-05754-z

Barrios, A., Centeno, F., Rojo, H., Fernandez, E., Sanchez, J., & Perez, J. (2018). *National consensus on the cardiological treatment and follow-up of Kawa- saki disease*. Obtenido de An Pediatr: http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.04.003.

Bordoni, V., Sacchi, A., Cimini, E., Notari, S., Grassi, G., Tartaglia, E., . . . Antinori, A. (2020). An inflammatory profile correlates with decreased frequency of cytotoxic cells in COVID-19. *Clin Infect Dis, 71*(16), 2272–2275. doi:https://doi.org/10.1093/CID/CIAA577

Buonsenso, D., Riitano, F., & 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). Obtenido de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7516715/

Centers for Disease Control and Prevention. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Obtenido de https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp

Cieza-Yamunaqué, L., Rodríguez-Portilla, R., Baique-Sánchez, M., Coila-Paricahua, E., Guerra-Rios, C., Llaque-Quiroz, P., & Pinedo-Torres, I. (2021). Evolución y manejo del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a infección por SARS CoV-2 en una UCI pediátrica de Lima, Perú. *Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, 14*(3), 262-266. Obtenido de https://dx.doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.143.1216

Cofré, F., Mckennedy, J., Poli, C., Perez, G., Riquelme, M., & Carbajal, C. (2021). Espectro clínico de la infección en niños por virus SARS-CoV-2 en un centro de referencia pediátrico en plena pandemia. Reporte del Comité Clínico COVID, Hospital de Niños Roberto del Río, Santiago Chile. *Rev Chilena Infectol, 37(6), 37*(6), 756–761. Retrieved from https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182020000600756

Consiglio, C., Cotugno, N., Sardh, F., Pou, C., Amodio, D., Rodriguez, L., . . . Brodin, P. (2020). The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell, 183*(4), 968–981. doi:10.1016/j.cell.2020.09.016

De Coll-Vela, L., Zamudio-Aquise, M., Nuñez-Paucar, H., Bernal-Mancilla, R., Schult-Montoya, S., Corahua-De La Paz, M., . . . Rojas-Galarza, R. (2020). Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños: serie de casos en un hospital pediátrico de Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, *37*(3), 559–565. Retrieved from https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.6126

Domínguez-Rojas, J., Estupiñan-Vigil, M., Garcés-Ghilardi, R., Alvarado-Gamarra, G., Del Águila, O., Lope-Tenorio, A., . . . Coronado-Muñoz, A. (2021). Estudio transversal analítico de las características y desenlaces clínicos de niños hospitalizados con COVID-19 en Lima, Perú. *Medwave*, *211*(1), e8107–e8107. Retrieved from https://doi.org/10.5867/MEDWAVE.2021.01.8107

Eisink, G., Flores, G., Gregorio, G., Crowe, C., Clerico, P., Curé, C., . . . Urrutia, L. (2021). Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. *Archivos Argentinos de Pediatria*, *119*(4), 198–211. Retrieved from https://doi.org/10.5546/aap.2021.s198

Emeksiz, S., Çelikel, B., Esin, A., Özkaya, A., Perk, O., & et., a. (2021). Algorithm for the diagnosis and management of the multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Int J Clin Pract, 75*(9), 14-27. doi: 10.1111/ijcp.14471.

Feldstein, L., Rose, E., Horwitz, S., Collins, J., Newhams, M., Son, M., . . . Doymaz, S. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*, *383*(4), 334–346. Retrieved from https://doi.org/10.1056/NEJMOA2021680/SUPPL_FILE/NEJMOA2021680_DISCLOSURES.PDF

Ferranti, J., Dolhnikoff, M., & Monteiro, R. (2020). *SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome.*

Fontes, L., Saavedra, R., Carvalho, J., Broucke, V., Araujo, F., & Menezes, O. (2021). Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P) na Bahia, em 2020. *Rev. Baiana Saúde Pública*, 46-61. Retrieved from https://doi.org/10.22278/2318-2660.2021.V45.NESPECIAL_1.A3288

Fortich, R., Soto, E., Pérez, E., Chonlon-Murillo, K., Echeverry, M., & Pizón, H. (2020). Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños temporalmente asociados a Covid-19 en Cartagena,

Colombia. *Rev Enferm Infecc Pediatr, 33*(136), 74-77. Retrieved from https://eipediatria.com/num_ants/abril-junio-2021/04_Fortich-González_R.pdf

García-Salido, A., Antón, J., Martínez-Pajares, J., Giralt Garcia, G., Gómez-Cortés, B., & Tagarro, A. (2021). Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *Anales de Pediatría*, 116.e1-116.e11.

Gottlieb, M., Bridwell, R., Ravera, J., & Long, B. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Am J Emerg Med., 49*(1), 148-152. doi: 10.1016/j.ajem.2021.05.076.

Guimarães, D., Pissarra, R., Reis, A., & Guimarães, H. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children (MISC): A systematic review. *Int J Clin Pract, 75*(11), 14-25. doi: 10.1111/ijcp.14450.

Henderson, L., Canna, S., Friedman, K., Gorelik, M., Lapidus, S., Bassiri, H., . . . Mehta, J. (2020). American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS–CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis and Rheumatology, 72*(11), 1791–1805. Obtenido de https://doi.org/10.1002/ART.41454/

Hoste, L., Van Paemel, R., & Haerynck, F. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *European Journal of Pediatrics, 180*(7), 2019–2034. Obtenido de https://doi.org/10.1007/S00431-021-03993-5

Kavitha Das, B., & Seshadri Das, M. (2021). PACS: Post-Acute COVID-19 Syndrome. *ournal of the American Association of Physicians of Indian Origin, 1*(1), 62-66.

Lona-Reyes, J., Paredes-Casillas, P., Sepúlveda-Marrón, J., Barrón-Balderas, A., Cruz-Revilla, R., Meza-López, C., . . . Calderón-Escamilla, J. (2021). Association of comorbidities and symptomatic infection and multisystemic inflammatory syndrome due to SARS-CoV-2 in children. *Revista Chilena de Infectología, 38*(5), 605–612. Retrieved from https://doi.org/10.4067/S0716-10182021000500605

Luna-Muñoz, Reyes-Florian, G., Seminario-Aliaga, M., Stapleton-Herbozo, A., Correa-López, L., & Quiñones-Laveriano, D. (2021). Pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19: A report of 10 cases in a Peruvian hospital. *Medwave, 21*(2), e8142–e8142. Retrieved from https://doi.org/10.5867/medwave.2021.02.8142

Munaico, M., Paredes, P., Quispe, G., Manchego, L., Galarza, Á., Palma, V., . . . Quiñones, G. (2021). MIS-C y COVID-19: características clínicas y epidemiológicas de los pacientes de una unidad de cuidados críticos pediátricos. *Metro Ciencia, 29*(3), 5-10. doi:https://doi.org/10.47464/METROCIENCIA/VOL29/3/2021/5-10

Nicastro, E., Verdoni, L., Bettini, L., Zuin, G., Balduzzi, A., Montini, G., . . . D'Antiga, L. (2021). COVID-19 in Immunosuppressed Children. *Front Pediatr, 9*, 629240. Retrieved from https://doi.org/10.3389/fped.2021.629240

Ouldali, N., Toubiana, J., Antona, D., Javouhey, E., Madhi, F., & Lorrot, M. (2021). Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA*(9).

Page, M., McKenzie, J., Bossuyt, P., Boutron, I., Hoffmann, T., Mulrow, C., . . . Alonso-Fernandez, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología, 9*, 790-799. doi:10.1016/j.recesp.2021.06.016

Parri, N., Lenge, M., & Buonsenso, D. (2020). 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. Obtenido de https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32356945/

Patel, J. (2022). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep, 22*(5), 53-60. doi: 10.1007/s11882-022-01031-4.

Pediatric Intensive Care Society. (2020). *Statement increased number of reported cases of nobel presentation of multisystem inflammatory disease.* Obtenido de https://picsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel- KD-C19- presentation-v2-27042020.pdf

Pouletty, M., Borocco, C., Ouldali, N., Caseris, M., Basmaci, R., & Lachaume, N. (2020). Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*, 999-1006.

Prata-Barbosa, A., Lima-Setta, F., Santos, G., Lanziotti, V., De Castro, R., De Souza, D., . . . Magalhães-Barbosa, M. (2020). Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive

care units in Brazil: a prospective multicenter study. *Jornal de Pediatria, 96*(5), 582-592. Retrieved from https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.07.002

Rawson, G., Juan, S., Kohn-Loncarica, G., Fustiñana, A., Di, F., Jaramillo-Bustamante, J., . . . Jabornisky, R. (2020). Recommendations for the initial management of multisystem inflammatory syndrome temporally related to COVID-19, in children and adolescents. *Arch Argent Pediatr, 118*(6), 514–526. Retrieved from https://doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e514

Reiff, D., & Cron, R. (2021). Performance of Cytokine Storm Syndrome Scoring Systems in Pediatric COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *ACR Open Rheumatol, 3*(12), 820-826. doi: 10.1002/acr2.11331.

Rosanova, M., Pérez, G., Katsicas, M., Arias, A., Picollo, M., Paladino, M., . . . Bologna, R. (2021). Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMS) asociado con el SARS-CoV-2: Un estudio de cohorte retrospectivo. *Med. Infant*, 96-100. Retrieved from https://www.medicinainfantil.org.ar/images/stories/volumen/2021/xxviii_2_096.pdf

Royal College of Paediatrics and Child Health. (2020). *Guidance: paedriatic multisystem inflammatory syndrome temporally associated whit COVID 19.* Obtenido de https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/ files/2020-05/COVID-19-Paediatric- multisystem-%20 inflammatory%20syndrome-20200501.pdf

Shulman, S. T. (2021). Pediatric coronavirus disease-2019-associated multisystem inflammatory syndrome. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 9*(3), 285–286. Obtenido de https://doi.org/10.1093/JPIDS/PIAA062

Soma, V., Shust, G., & Ratner, A. (2021). Multisystem inflammatory syndrome in children. Current Opinion in Pediatrics. *Current Opinion in Pediatrics, 33*(1), 52-158. Obtenido de https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000974

Son, M., & Friedman, K. (2022). COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome. *UpToDate* , Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome.

Tagarro , A., Epalza, C., & Santos, M. (2019). *Screening and severity of coronavirus diase.* Obtenido de https://doi. org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346

Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Ziyong, S. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal of thrombosis and haemostasis. *18*(5), 1094-1099. doi:https://doi.org/10.1111/jth.14817

Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., & Levi, M. (2020). *STH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19.*

Verdoni, L., Mazza, A., Gervasoni, A., Martelli, L., Ruggeri, M., Ciuffreda, M., . . . D'antiga, L. (2020). An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an obser- vational cohort study. *Lancet, 395*(10239). Retrieved from https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X

Verdugo, P., Álvarez, P., Aroca, P., Montes, V., Poli, C., Tapia, L., . . . Acevedo, V. (2021). Parámetros hematológicos y biomarcadores predictores de gravedad en Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico asociado a SARS-CoV-2. *Andes Pediatrica, 92*(3), 382. Retrieved from https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i3.3316

Wardle, A., Connolly, G., Seager, M., & Tulloh, R. (2017). Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews,, 27*(1). Obtenido de https://doi.org/10.1002/14651858.CD011188.PUB2/MEDIA/CDSR/CD011188/REL0002/CD011188/IMAGE_N/NCD011188-CMP-004-02.PNG

Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kaforou, M., Jones, C., & Shah, P. (2020). Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA, 69*, 324:259.

Yagnam, R., Izquierdo, C., Villena, M., Ayón-Dejo, C., Gonzalez, M., & Drago, T. (2021). Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19: características clínicas y manejo en una Unidad de Paciente Crítico Pediátrico. *Andes Pediatrica, 92*(3), 395. Retrieved from https://doi.org/10.32641/andespediatr.v92i3.3333

Yasuhara, J. W. (2021). COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology, 56*(5), 837–848. Obtenido de https://doi.org/10.1002/PPUL.25245

ANEXOS

Anexo A. Descripción general de los documentos incluidos

TÍTULO	AÑO	PAÍS	METODOLOGÍA	MUESTRA	RESULTADOS	CITA
Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMS) asociado con el SARS-CoV-2: Un estudio de cohorte retrospectivo	2021	Argentina	Estudio de cohorte retrospectivo. La definición de SIMS se basó en los criterios de la OMS. Los pacientes con COVID-19 relacionados temporalmente se incluyeron como controles.	SIMS: n=25. Controles: n=75	la edad ≥ 2 años (OR 24,7; IC del 95%: 1,03 -592,4; P = 0,048), la linfopenia (OR 9,03; IC del 95%: 2,05-39,7; P = 0,004), y el recuento de plaquetas <150x109 / L (OR 11,7; IC del 95%: 1,88-75,22; P = 0,009) se asociaron significativamente con SIMS. La presencia de una enfermedad subyacente pareció reducir el riesgo de SIMS (OR 0,06; IC del 95%: 0,01-0,3).	(Rosanova, et al., 2021)
MIS-C y COVID-19: características clínicas y epidemiológicas de los pacientes de una unidad de cuidados críticos pediátricos	2021	Perú	Estudio descriptivo de pacientes de 1 mes a 14 años con confirmación diagnóstica de COVID-19 ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) diferenciada del "Hospital Edgardo Rebagliati Martins". Revisamos las historias clínicas y creamos un sistema de seguimiento con un cuestionario estructurado para el registro de información.	n=26	Se evaluaron 26 niños con COVID-19, la mediana de edad fue de 8,4 años y el 53% eran del sexo masculino. El 42% presentó comorbilidades. Los síntomas y signos más frecuentes fueron fiebre (73%), vómitos y náuseas (50%), malestar general (50%), dolor abdominal (46%) y distensiones (50%). El 68% presentaba linfopenia y el 85% tenía una imagen anormal en la radiografía de tórax. El 35% tuvo enfermedad grave con COVID-19, el 58% cumplía criterios de MIS-C y el 8% tenía sospecha de neumonía por SARS-CoV-2, el 15,38% de los niños fallecieron.	(Munaico, et al., 2021)

Parámetros hematológicos y biomarcadores predictores de gravedad en Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico asociado a SARS-CoV-2	2021	Chile	Estudio retrospectivo de 32 pacientes. El grupo se dividió en críticos y no críticos según la presentación clínica y la terapia utilizada. Se estudiaron aspectos clínicos y de laboratorio, incluyendo hemograma completo, pruebas de coagulación y biomarcadores.	n= 32	Las manifestaciones más frecuentes fueron cardiovasculares (84,3%), digestivas (84%) y mucocutáneas (59%). Los parámetros de laboratorio al ingreso en el grupo global mostraron aumento de proteína C reactiva, dímero D, leucocitos, neutrófilos, ferritina y fibrinógeno. Los niveles de albúmina y sodio en sangre estaban disminuidos. Al ingreso, el grupo crítico se caracterizó por presentar trombocitopenia, hipoalbuminemia, tiempo de protrombina prolongado y ferritina elevada. En el momento del deterioro, hubo una intensificación de la trombocitopenia, aumento de la proteína C reactiva junto con un aumento del nivel de neutrófilos.	(Verdugo, et al., 2021)
Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19: características clínicas y manejo en una Unidad de Paciente Crítico Pediátrico	2021	Chile	Estudio prospectivo descriptivo de niños con MIS-C grave manejados por fases de tratamiento con inmunoglobulina y Metilprednisolona, según su respuesta clínica. Se obtuvieron datos epidemiológicos, clínicos, de laboratorio y de imagen. Los fenotipos se clasificaron en Kawasaki y no Kawasaki, comparando sus hallazgos.	n=20	SARS-CoV-2 se detectó en el 90% de los pacientes. Presentaron fiebre como primer síntoma, seguido de síntomas gastrointestinales breves y precoces (70%). El 75% presentó el fenotipo Kawasaki. Evolucionaron con linfopenia, hipoalbuminemia, alteraciones de la coagulación y parámetros inflamatorios sistémicos y cardíacos elevados. El 80% de los casos presentó alteraciones ecocardiográficas y el 90% shock que requirió apoyo de cuidados críticos. Todos los pacientes tuvieron una evolución corta y favorable. Todos los pacientes respondieron a la terapia establecida, pero el 40% requirió una segunda fase de tratamiento. No hubo diferencias al comparar fenotipos. No se reportaron muertes.	(Yangman et al., 2021).

Pacientes pediátricos con COVID-19 internados en unidades de terapia intensiva no Brasil: um estudo multicêntrico prospectivo	2020	Brasil	Estudio prospectivo, multicéntrico, observacional, en 19 unidades de cuidados intensivos pediátricos. Se incluyeron pacientes de 1 mes a 19 años ingresados consecutivamente (marzo---mayo 2020). Se recogieron las características demográficas, clínico-epidemiológicas, el tratamiento y los resultados. Los subgrupos se compararon según comorbilidades, edad < 1 año y necesidad de ventilación mecánica invasiva. Se utilizó un modelo de regresión logística multivariable para los predictores de gravedad	n= 79. (PIMS =10)	Manifestaciones: Fiebre (76%), tos (51%) y taquipnea (50%). Los síntomas severos, los síntomas gastrointestinales y los marcadores inflamatorios más altos fueron más frecuentes en el síndrome inflamatorio multisistémico. Los infiltrados pulmonares intersticiales fueron comunes en ambos grupos, pero el derrame pleural fue más frecuente en el grupo con síndrome inflamatorio multisistémico (43 % frente a 14 %). Se utilizó ventilación mecánica invasiva en el 18% (mediana de 7,5 días); se usaron antibióticos, oseltamivir y corticoides en el 76%, 43% y 23%, respectivamente, pero no hidroxicloroquina. La duración media de la estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos fue de cinco días; hubo dos muertes (3%) en el grupo de síndrome inflamatorio no multisistémico. Los pacientes con comorbilidades eran de mayor edad y las comorbilidades se asociaron de forma independiente con la necesidad de ventilación mecánica invasiva (OR 5,5; IC 95%, 1,43---21,12; p = 0,01).	(Prata-Barbosa, et al., 2020)
Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a covid-19 en niños: serie de casos en un hospital pediátrico de Perú	2020	Perú	Serie de casos	n=8	Su presentación clínica incluyó fiebre, síntomas gastrointestinales agudos, compromiso ocular y mucocutáneo. Cuatro pacientes cumplieron criterios para la enfermedad de Kawasaki clásica. Todos los pacientes tenían serología positiva para SARS-CoV-2, hemograma completo y pruebas de coagulación anormales, y marcadores inflamatorios elevados. Cinco tenían enzimas hepáticas elevadas y tres tenían afectación renal. Cuatro pacientes cumplieron criterios para Síndrome de Activación de Macrófagos. Todos recibieron inmunoglobulina intravenosa, corticoides y aspirina. No se identificaron aneurismas coronarios. Solo uno desarrolló miocarditis, shock y fue ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. La mayoría de los pacientes se recuperaron con éxito.	(De Coll-Vela, et al., 2020)

Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19	2021	Argentina	Documento de consenso	**	MIS-C y KL-C se caracterizan por fiebre; signos de inflamación, síntomas gastrointestinales y disfunción cardiovascular, asociados a formas graves de presentación con mayor incidencia de hipotensión y/o shock. En el laboratorio se observan marcadores de inflamación, hipercoagulabilidad y daño miocárdico. El tratamiento farmacológico de primera línea consiste en inmunoglobulina intravenosa más ácido acetilsalicílico oral. Se recomienda un abordaje multidisciplinario para un diagnóstico certero y un tratamiento temprano y efectivo, con el fin de disminuir la morbimortalidad	(Eisink, et al., 2021)
Recomendaciones para el manejo inicial del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado temporalmente con COVID-19, en niños y adolescentes	2021	Argentina	Documento de consenso	**	Analiza el enfoque de tratamiento a partir de las características propias del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado con la COVID-19 en de acuerdo con el paradigma de una "guía de práctica institucional" y sugiere estrategias de abordaje terapéutico, incluyendo detección temprana, estabilización, derivación, tratamiento específico y análisis de proceso	(Kohn-Loncarica, 2020)
Síndrome inflamatorio multisistémico por COVID-19 en niños: reporte de diez casos en un hospital peruano	2021	Perú	Series de casos	n= 10	Presenta diez casos de síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado temporalmente a COVID-19 en niños entre 2 y 12 años atendidos en un hospital peruano, diagnosticados según los criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Se detectó síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 mediante pruebas serológicas (inmunoglobulina M o G). La mayoría tenía síntomas gastrointestinales. La terapéutica consistió principalmente en inmunoglobulina intravenosa, corticosteroides, ivermectina, hidroxicloroquina, digoxina y terapia con antibióticos. Tres pacientes se sometieron a ventilación mecánica; no se produjo mortalidad en esta serie de casos. En conclusión, las manifestaciones aquí presentadas son similares a las reportadas en la literatura. Un diagnóstico oportuno es necesario para un manejo adecuado.	(Luna et al., 2021).

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños, temporalmente asociado a Covid-19 en Cartagena, Colombia	2020	Colombia	Series de casos	n=11	Presentan las características clínicas de 11 pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico en la ciudad de Cartagena, Colombia.	(Fortich, et al., 2020)
Evolución y manejo del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a infección por SARS CoV-2 en una UCI pediátrica de Lima, Perú.	2021	Perú	Retrospectivo	n= 18	Se identificaron 18 niños con una edad media de 8,76 años, 50% de sexo masculino, todos con prueba serológica positiva. Las manifestaciones más frecuentes fueron: fiebre (100%), dificultad respiratoria (94%), dolor abdominal (89%), proteína C reactiva elevada (promedio 21,8), trombocitopenia (50%), radiografía de tórax patológica (89%) y contractilidad miocárdica deprimida (61%). 72% requirió ventilación mecánica invasiva (promedio de 3 días) y catecolaminas; El 89% utilizaba corticoides más inmunoglobulinas. La estancia media en la UCIP fue de 5,5 días. Un paciente falleció por hemorragia intracerebral.	(Cieza et al., 2021).
Asociación de comorbilidades con infección sintomática y síndrome inflamatorio multisistémico por SARS-CoV-2 en niños	2021	México	Estudio transversal analítico, se incluyeron pacientes pediátricos hospitalizados. La infección activa se diagnosticó por reacción en cadena de la polimerasa y/o pruebas antigénicas. Los pacientes con PIMS fueron identificados por la definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud	n=375. PIMS=39	Se estudiaron 375 pacientes, la mediana de edad fue de 3,8 años. El 47,7% (n: 179) presentó comorbilidades, las más frecuentes fueron: neoplasias sólidas y/o enfermedades hematológicas 17,1% (n: 64), obesidad 13,3% (n: 48) y neumopatías crónicas 9,3% (n: 35) . La infección por SARS-CoV-2 estuvo presente en el 16,5% (n: 62/375) y PIMS en el 10,4% (n.39/375). Los niños con obesidad presentaron mayor riesgo de infección (OR 2,21, IC 95% 1,05-4,6) y en aquellos con cáncer (OR 0,15, IC 95% 0,03-0,68) el riesgo de PIMS fue menor.	(Lona et al., 2021).

Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (sim-p) na Bahia, em 2020	2021	Brasil	Estudio descriptivo exploratorio, con revisión de análisis de literatura, documentos y notificaciones SIM-P realizadas en el formulario en línea REDCap, del 20 de julio al 4 de diciembre de 2020, considerando la orientación del Ministerio de Salud de realizar una búsqueda activa de casos desde el 26 de febrero de 2020, fecha de confirmación del primer caso de Covid-19 en el país	n=42	durante este período se realizaron 66 notificaciones, con la confirmación de 42 casos, de los cuales tres evolucionaron a muerte, 38 fueron dados de alta y uno continúa hospitalizado. Los grupos de edad se agruparon en intervalos de cinco años, siendo el rango de 5 a 9 años el de mayor número de casos (N = 20; 47,6%) y el rango de 15 a 19 años el de menor número (N = 2; 4,8%). La edad media coincidió con la mediana, que fue de 8 años. Hubo un predominio de los niños, con 25 casos, lo que representa el 59,5%. En cuanto al análisis de la ocurrencia de los primeros síntomas, julio registró la mayor concentración de casos (28,6%).	(Fontes, et al., 2021)
Estudio transversal analítico de las características y desenlaces clínicos de niños hospitalizados con COVID-19 en Lima, Perú	2021	Perú	Estudio transversal descriptivo e inferencial. La población incluye a todos los pacientes hospitalizados en el Departamento de Pediatría, con diagnósticos clínicos y quirúrgicos asociados a COVID-19.	n=100	Se incluyeron 100 pacientes, con una edad promedio de 83,4 ± 54 meses, con predominio de pacientes del sexo masculino (55%). Los pacientes hospitalizados se agruparon en cinco categorías: insuficiencia respiratoria (17%), síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C) (31%), presentación neurológica (19%), abdomen agudo (20%) y pacientes con problemas oncológicos (13%).). La mayoría de los pacientes (74%) tenían comorbilidades. En cuanto a los síntomas de presentación, el dolor intestinal predominó en el grupo de apendicitis (90%, $p < 0,001$), la fiebre estuvo presente en la mayoría de los pacientes con insuficiencia respiratoria (64,7%); síndrome inflamatorio multisistémico (90,3%), manifestaciones neurológicas (15,8%), abdomen agudo (50%) y condiciones oncológicas (61,5%) también estuvieron presentes en estos pacientes. Los síntomas de Kawasaki se encontraron en el 38,7% de los pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico. La mortalidad fue del 4%. Los problemas respiratorios (29,4%) y el síndrome inflamatorio multisistémico (22,6%) requirieron ingreso a cuidados intensivos, con mayor frecuencia que las demás presentaciones ($p = 0,008$).	

Espectro clínico de la infección en niños por virus SARS-CoV-2 en un centro de referencia pediátrico en plena pandemia. Reporte del Comité Clínico COVID, Hospital de Niños Roberto del Río, Santiago Chile	2020	Chile	Series de casos	26	127 (23%) de ellos fueron hospitalizados y de estos el 69% eran sintomáticos. Veintiséis pacientes (20%) de los hospitalizados presentaron SIPPM, solo uno falleció por complicaciones de sus enfermedades crónicas.	(Cofré, et al., 2021)

Anexo B. Artículos excluidos

TÍTULO	RAZÓN DE EXCLUSIÓN	CITA
Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: An update regarding the presentation of two critically ill patients	Solo describe dos casos. Se enfoca más en el análisis (no sistemático) de otras publicaciones. Baja calidad de evidencia.	(Taffarel et al., 2021)
Pediatric Post-acute COVID-19 Syndrome (PACS) and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) – What We Know So Far	No corresponde a países de habla hispana o lusófona	(Kavitha Das & Seshadri Das, 2021)
Síndrome Kawasaki temporalmente relacionado a COVID-19 (Síndrome Kawasaki- Like) en pacientes pediátricos	Solo describe dos casos. Baja calidad de evidencia.	(Calderón et al., 2020)
Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado al SARS-CoV-2	Solo describe un caso.	(Guitiérrez et al, 2020).
COVID-19–associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A novel disease that mimics toxic shock syndrome—the superantigen hypothesis	No corresponde a países de habla hispana o lusófona. Baja calidad de la evidencia	(Rivas et al., 2021).
COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case	No corresponde a países de habla hispana o lusófona. Baja calidad de la evidencia	(Jones et al., 2020).
Multisystem inflammatory syndrome in pediatric COVID-19 patients: a meta-analysis	No corresponde a países de habla hispana o lusófona.	(Toraih et al., 2021).
Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a infección porSARS-CoV-2	Solo describe un caso.	(Prieto et al, 2021).
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	No corresponde a países de habla hispana o lusófona.	(Cattalini et al, 2021).
IVIG plus Glucocorticoids versus IVIG Alone in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis	No corresponde a paises de habla hispana o lusófona.	(Rauniyar et al, 2022).
Immunopathological signatures in multisystem inflammatory syndrome in children and pediatric COVID-19	No corresponde a paises de habla hispana o lusófona.	(Sacco et al, 2022).

Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A systematic review	No corresponde a paises de habla hispana o lusófona.	(Levi et al, 2022).
Multisystem Inflammatory Syndrome Surveillance and COVID-19 in Latin America	Carta el editor. Baja calidad de evidencia.	(Guitiérrez et al, 2020).
COVID-19 en América Latina: Retos y oportunidades	Editorial	(Pierre y Harris, 2020)
COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome America	No corresponde a paises de habla hispana o lusófona.	(Godfred et al, 2020).
Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020	Pacientes adultos	(Morris et al, 2020).
Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents	No corresponde a paises de habla hispana o lusófona.	(Feldstein, et al., 2020)
COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020	No corresponde a paises de habla hispana o lusófona.	(Godfred et al, 2020).
Deaths in Children and Adolescents Associated With COVID-19 and MIS-C in the United States	No corresponde a paises de habla hispana o lusófona. Solo resumen disponible.	(McCormick et al, 2021)
Experiencia chilena en el comportamiento del sars-cov-2 y campaña de vacunación en pediatría	No distingue COVID-19 de PIMS	(Villena et al, 2022).
Sintomatología no respiratoria de COVID-19	Baja calidad de evidencia.	(Oliva, 2021).