



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
ESPECIALIZACIÓN EN PUERICULTURA Y PEDIATRÍA
CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA"



HALLAZGOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DEL
SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO
ASOCIADO AL SARS-COV-2

AUTOR:
TAYLHARDAT, VIOLETA
TUTOR:
MARIA A. ROSAS

VALENCIA, JUNIO 2023



ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

HALLAZGOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO ASOCIADO AL SARS-COV-2

Presentado para optar al grado de **Especialista en Pediatría y Puericultura** por el (la) aspirante:

TAYLHARDAT G., VIOLETA I.
C.I. V – 18691267

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): María A. Rosas C.I. 9510651, decidimos que el mismo está **APROBADO** .

Acta que se expide en valencia, en fecha: **09/06/2023**

Prof. Aixa Denis
(Pdte)
C.I. 13508663
Fecha 09-06-23

Prof. María A. Rosas
C.I. 9510651
Fecha 09-06-23

TG:12-23



Prof. Jacqueline Parra Niño
C.I. 9144787
Fecha 9-6-2023

RESUMEN

El Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a la COVID 19 (SIM-C), es una nueva entidad, descrita a partir de abril del 2019, con manifestaciones clínicas diversas, a veces difícil de sospechar y que puede conllevar a riesgos importantes si no se trata adecuada y oportunamente. **OBJETIVO:** Describir las manifestaciones clínicas, terapéuticas y epidemiológicas del SIM-C, en los pacientes atendidos en el hospital pediátrico Dr. Jorge Lizarraga de Valencia, durante el período de enero 2021 a Diciembre 2022. **METODOLOGÍA:** estudio retrospectivo, transversal y descriptivo de los niños menores de 15 años que egresaron con el diagnóstico de SIM-C, siendo clasificados según su presentación fenotípica en SIM-C sin Kawasaki sin shock; fenotipo Kawasaki; Con Shock (con o sin fenotipo Kawasaki). **RESULTADOS:** Se estudiaron 32 de los 36 pacientes egresados en el período en estudio, evidenciando predominio del sexo masculino (65,62%), con una media de edad de 4,6 años, siendo más frecuente en los lactantes mayores (18,75%). La fiebre estuvo presente en el 100% de ellos casos, seguidas de manifestaciones mucocutáneas asociadas al Kawasaki (68,75%) y abdominales en el 46,87%. Se evidenciaron alteraciones ecocardiográficas en el 34,37%, siendo la pericarditis lo más frecuente (54,54% de los hallazgos). Las alteraciones coronarias fueron muy poco frecuentes (9,37%). La presentación severa solo fue el 18,75% de los casos, siendo el fenotipo Kawasaki sin shock el más frecuente (56,25%). Entre los hallazgos paraclínicos, la anemia, leucocitosis con neutrofilia, plaquetas normales, elevación de las aminotransferasas fueron las más frecuentes. PCR y LDH elevadas en más del 90% de los casos y Dímero D en el 61%, pero que no duplicaban los valores de referencia. En lo referente a tratamiento los esteroides fueron la terapia inmunomoduladora de elección (100%), en su mayoría a altas dosis. Solo el 9,37% recibieron Inmunoglobulina. El 21,87% recibió anticoagulantes y menos del 20% ameritó uso de inotrópicos. **CONCLUSIONES:** El SIM-C es una entidad nueva que amerita un rápido reconocimiento, con manifestaciones clínicas muy variadas, ameritando su manejo por un equipo multidisciplinario. Parece que el uso de terapia esteroidea en los casos no severos podría ser de utilidad, con adecuada respuesta clínica.

Palabras clave: Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a Covid 19, Disfunción cardíaca, Kawasaki, Inmunomodulación

ABSTRAC

The Multisystem Inflammatory Syndrome associated with COVID 19 (SIM-C), is a new entity, described as of April 2019, with diverse clinical manifestations, sometimes difficult to suspect and that can lead to significant risks if not adequately treated. and timely.

OBJECTIVE: To describe the clinical, therapeutic and epidemiological manifestations of SIM-C, in patients treated at the Dr. Jorge Lizarraga pediatric hospital in Valencia, during the period from January 2021 to December 2022. **METHODOLOGY:** retrospective, cross-sectional and descriptive study of the children under 15 years of age who were discharged with a diagnosis of SIM-C, being classified according to their phenotypic presentation as SIM-C without Kawasaki without shock; Kawasaki phenotype; With Shock (with or without Kawasaki phenotype). **RESULTS:** 32 of the 36 patients discharged in the study period were studied, evidencing a predominance of the male sex (65.62%), with a mean age of 4.6 years, being more frequent in older infants (18.75 %). Fever was present in 100% of the cases, followed by mucocutaneous manifestations associated with Kawasaki (68.75%) and abdominal manifestations in 46.87%. Echocardiographic alterations were evidenced in 34.37%, pericarditis being the most frequent (54.54% of the findings). Coronary alterations were very infrequent (9.37%). The severe presentation was only 18.75% of the cases, being the Kawasaki phenotype without shock the most frequent (56.25%). Among the paraclinical findings, anemia, leukocytosis with neutrophilia, normal platelets, elevated aminotransferases were the most frequent. Elevated PCR and LDH in more than 90% of the cases and D Dimer in 61%, but that did not double the reference values. Regarding treatment, steroids were the immunomodulatory therapy of choice (100%), mostly at high doses. Only 9.37% received immunoglobulin. 21.87% received anticoagulants and less than 20% required the use of inotropes. **CONCLUSIONS:** SIM-C is a new entity that requires rapid recognition, with highly varied clinical manifestations, requiring its management by a multidisciplinary team. It seems that the use of steroid therapy in non-severe cases could be useful, with adequate clinical response.

Keywords: Multisystem Inflammatory Syndrome associated with Covid 19, Cardiac dysfunction, Kawasaki, Immunomodulation

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
MATERIALES Y MÉTODOS.....	5
RESULTADOS.....	7
DISCUSION.....	14
CONCLUSIONES.....	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019, en Wuhan China, se realiza por primera vez una enfermedad que producía sintomatología respiratoria aguda grave, debido a una cepa de Coronavirus al que llamaron SARS-CoV-2, siendo declarada como pandemia por la organización mundial de la salud en marzo del 2020¹. Los primeros reportes en la población pediátrica indicaban una tasa de morbilidad relativamente baja: 2,5% en escolares y 1,2% en adolescentes tempranos y preescolares, presentando en su gran mayoría formas asintomáticas o manifestaciones leves, con una tasa de hospitalización menor al 4%².

Las principal clínica descrita en pacientes pediátricos incluían manifestaciones neurológicas, (con afectación de sistema nervioso central con encefalitis, meningitis y encefalopatías o afectación del sistema nervioso periférico como la anosmia o disosmia, la ageusia o disgeusia³⁻⁴); gastrointestinales (vómitos, dolor abdominal y diarrea⁵⁻⁶) y respiratoria⁷.

Sin embargo, a finales del mes de abril y principios de mayo del 2020 se reportan en Europa, específicamente en Italia y Reino Unido, un aumento en la incidencia de pacientes con manifestaciones de enfermedad tipo Kawasaki, tanto típicas como incompletas, que establecían relación con la infección de SARS-CoV2 entre 2 y 6 semanas previas a la aparición de los síntomas⁸, pero a diferencia de la Enfermedad de Kawasaki, su mayor presencia se evidenciaba en niños mayores de 6 años y adolescentes., por lo que se establecen diferentes grupos de trabajos para estudio de dicho fenómeno, planteando posibles diagnósticos diferenciales con el síndrome de shock tóxico, el síndrome de activación fagocitaria, linfocitosis hemofagocítica y el shock cardiogénico por presentaciones graves asociadas a miocarditis⁹, y en vista de lo grave de esta nueva entidad, era necesario un diagnóstico acucioso por un conjunto multidisciplinario de especialistas.

Entre los grupos de trabajo que se centraron en estudiar el aumento de la incidencia de estas manifestaciones clínicas se encontraban: El Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) en Reino Unido, El Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en los Estados Unidos y La Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁰⁻¹¹⁻¹², estableciendo cada

uno de ellos definiciones de esta nueva entidad, identificada con Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a COVID-19 (SIM-C), con sutiles diferencias entre ellos.

	RCPH	CDC	OMS
Denominación	Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado con COVID-19	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a enfermedad COVID-19	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19
Fecha publicación	1 de mayo de 2020	14 de mayo de 2020	15 de mayo de 2020
Edad	Niños	< 21 años	0 - 19 años
Fiebre	Persistente > 38,5°C	Fiebre > 38°C por \geq 24 h o fiebre subjetiva \geq a 24 h	Fiebre \geq 3 días
Hallazgos clínicos	Disfunción de órganos única o múltiple (shock, compromiso cardíaco, respiratorio, renal, gastrointestinal, neurológico)	Evidencia de inflamación de laboratorio (*), enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización con compromiso multisistémico (\geq 2) de órganos (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico)	Y dos de las siguientes: - Exantema o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación muco-cutánea - Hipotensión arterial o shock - Compromiso cardíaco - Evidencia de coagulopatía - Compromiso gastrointestinal agudo Y elevación de marcadores de inflamación (PCR; PCT; VHS)
Criterios de exclusión	Sepsis bacteriana, shock tóxico estafilocócico o estreptocócico, infecciones asociadas con miocarditis como enterovirus	Diagnóstico alternativo plausible	Sepsis bacteriana, shock tóxico estafilocócico o estreptocócico
Evidencia de infección por SARS-CoV-2	RPC SARS-CoV-2 (+) o (-)	Infección por SARS-CoV-2 diagnosticada por RPC, serología o antígeno o exposición a COVID-19 dentro de 4 semanas previo al inicio de síntomas	Evidencia de COVID-19 (RPC, antígeno o serología (+)) o contacto probable con pacientes con COVID-19

RCPH: Royal College of Paediatrics and Child Health; CDC: Center of Disease Control; WHO: World Health Organization. RPC: reacción de polimerasa en cadena. *Incluye entre otros, uno o más de los siguientes: proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VHS), fibrinógeno, procalcitonina (PCT), dímero D, ferritina, deshidrogenasa láctica (LDH), interleuquina 6 (IL-6) elevados, neutrofilia, linfopenia e hipalbuminemia.

Aunado a esto, debido a su similitud con la enfermedad de Kawasaki, se incluyeron otras manifestaciones clínicas como criterios diagnósticos a considerar, tales como: linfadenopatías, conjuntivitis, rash cutáneo mucoso, edema de manos y pies, afectaciones cardíacas que incluían miocarditis, pericarditis y dilatación de las arterias coronarias, encefalitis con manifestaciones neurológicas tales como cefalea, letargia o confusión, convulsiones, alteración del comportamiento y/o de la marcha y signos de irritación meníngea, algunas de estas manifestaciones con rápido deterioro que conllevaba al paciente a requerir cuidados críticos y en algunos casos hasta la muerte¹³⁻¹⁷.

Es necesario mencionar, que en una revisión de la bibliografía realizada por el Comité de Sepsis de la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos, publicada en enero del 2021, cuyo objetivo fue revisar y resumir evidencia publicada sobre los aspectos más importantes del SIM-C, refieren que a pesar de que la Prueba de Reacción de Cadena Polimerasa es catalogada como el “Gold Standard” para el diagnóstico de COVID-19, el 46% de los casos reportaban PCR negativa y prueba serológica positiva, lo que indica que

la infección por SARS-Cov-2 pudo haber ocurrido semanas previas a la manifestación de los síntomas¹⁸.

Fernández-Sarmiento J. et al,¹⁸ realizaron una revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos médicas, incluidas PubMed, Embase (OVID) y Google Scholar, entre diciembre de 2019 y agosto de 2020 sobre SIM-C, reportando como las manifestaciones clínicas más frecuentes: la fiebre en un 82% de los casos, el shock en 67%, los síntomas gastrointestinales 87%, las manifestaciones dermatológicas en 71% y las alteraciones cardíacas en 75%, también describen que en un 26% de los casos fue necesario el uso de soporte vasoactivo.

En octubre del 2020, Gaitonde M. et al,¹⁹ realizaron un estudio comparativo de las manifestaciones cardíacas entre pacientes con SIM-C vs Enfermedad de Kawasaki, mostrando diferencias críticas ecocardiográficas entre ambos grupos. Este estudio reveló que los pacientes con SIM-C presentaban función ventricular izquierda significativamente reducida en el momento de la presentación, y destacó la presencia de miocarditis y de Insuficiencia Valvular Mitral en los pacientes con SIM-C en comparación con el grupo control con Kawasaki.

Por otro lado, Verdugo P. et al,²⁰ realizan un estudio en el Hospital Roberto del Rio en Chile, y describen las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con diagnóstico de SIM-C, en 32 niños con edad media de 6,8 años, donde el 84,3% presentó manifestaciones cardiovasculares, 59% de ellos presentaron manifestaciones mucocutáneas y 84% manifestaciones gastrointestinales. Todos los pacientes cursaron con elevación de la Proteína C Reactiva, Ferritina, Dímero-D, fibrinógeno y aumento considerable de la Lactato Deshidrogenasa (LDH) como marcadores inflamatorios; también presentaron PT y PTT prolongados, Linfopenia, trombocitopenia y neutrofilia, elevación del péptido natriurético, hipoalbuminemia, hiponatremia y elevación considerable de la creatinina.

En ese mismo país, Yagman F et al.²¹ en el Hospital Exequiel González Cortés reportaron en un estudio que incluyó a 20 pacientes con edad media de 6 años y en su mayoría del sexo femenino (60%), describiendo las características clínicas de laboratorio y manejo de

niños hospitalizados que cumplen con criterios de SIM-C. Evidenciaron que el 75% de ellos presentaron fenotipo Kawasaki, el 75% de ellos presentó de forma breve y precoz sintomatología gastrointestinal y evolucionaron con linfopenia, hipoalbuminemia, alteraciones de coagulación y elevación de parámetros inflamatorios sistémicos y cardíacos, 80% presentó alteraciones ecocardiográficas y el 90% presentó shock que requirió soporte intensivo, por lo que concluyeron que es una enfermedad grave que compromete la vida de los niños²¹.

En México, Lona-Reyes JC et al,²² realizaron un estudio en el Hospital Civil de Guadalajara, con una muestra de 375 niños con una media de edad de 3,8 años y describieron la “asociación de comorbilidades en la infección sintomática aguda por Sars Cov2 y el SIM-C”, donde solo un 10,4% de los pacientes con SIM-C presentaban como síntomas y signos prevalentes fiebre en 92,3%, exantemas 51,3%, vómitos 41%, dolor abdominal 38,5%, odinofagia 38,5% y conjuntivitis 35,9%. ; solo un 21% de los pacientes con criterio de SIM-C presentó comorbilidades en comparación con un 38,7% de pacientes que durante la infección activa presentaron alguna comorbilidad.

Así mismo en EE.UU en el 2021, Rodríguez-Smith J. et al,²³ realizaron una investigación en el hospital de niños de Cincinnati, definiendo los biomarcadores que indiferenciaban al SIM-C y la enfermedad de Kawasaki de otros síndromes inflamatorios multisistémico, esta investigación incluyó a 28 pacientes con edad media de 9 años, de los cuales 19 de estos pacientes presentaban diagnóstico de SIM-C. Se evidenció, que los pacientes con SIM-C presentaron: mayor lesión renal (32%vs0%); Shock (68%vs44%); ameritaron apoyo inotrópico (26%vs11%); atención en unidad de cuidados intensivos (63%vs33%); disfunción ventricular izquierda (37%vs33%); sin embargo la dilatación de coronaria fue mucho menor en SIM-C (11%vs44%).

En relación con las estadísticas epidemiológicas, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría y Puericultura, refiere en cuanto al SIM-C se presenta generalmente en edades comprendidas entre los 8 y 9 años de edad generalmente en pacientes sin comorbilidades, con una incidencia relativamente variable entre 0,04% y 3,1% de las infecciones por COVID-19. Sin embargo a pesar de la baja incidencia se describe que el 65% de los casos que presentan esta enfermedad ameritan unidad de

cuidados intensivos, y a pesar de una tasa de letalidad del 0,9%, se estima que esta puede llegar hasta un 9% en países de recursos limitados²⁴.

Siendo ésta una patología nueva de no tan fácil diagnóstico y con características clínicas similares a muchas otras entidades que pueden poner en riesgo la vida de los niños, es importante la realización de estudios locales que la caractericen y describan, para poder establecer protocolos de tratamiento ajustados a nuestra realidad, permitiendo una mejor atención y pronóstico de los mismos..

En vista de lo anteriormente expuesto, surge la interrogante de ¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de SIM-C atendidos en el Hospital Infantil Dr. Jorge Lizarraga?

Por lo que para responder esta interrogante, se planteó como objetivo general describir las manifestaciones clínicas, terapéuticas y epidemiológicas del SIM-C. Para lo cual se propuso como objetivos específicos: Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de SIM-C; demostrar el método diagnóstico para la confirmación del contagio previo con el SARS-CoV2; establecer las manifestaciones clínicas al momento del ingreso; clasificar a los pacientes según su presentación clínica; exponer los hallazgos paraclínicos de los pacientes al momento del ingreso; describir el tratamiento utilizado; evaluar la evolución de los pacientes con diagnóstico de SIM-C.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación de tipo retrospectiva, transversal y descriptiva, a través de la revisión de las historias clínicas, sobre las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes que egresaron con el diagnóstico de SIM-C y cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: edades comprendidas entre 0 a 14 años, de ambos sexos, con diagnóstico clínico y/o epidemiológico para COVID-19, durante el periodo del 1 de enero del 2021 al 31 de diciembre del 2022, ingresados en el hospital de niños “Dr Jorge Lizarraga”. Durante dicho período de estudio, la población estuvo conformada por 36 pacientes que egresaron con dicho diagnóstico, siendo la muestra estudiada de 32 pacientes, ya que no se tuvo acceso a las historias clínicas de 4 pacientes. Se diseñó una ficha de registro elaborada por el investigador (Anexo A), a fin de recoger datos inherentes a las características epidemiológicas, clínicas y de tratamiento. Así mismo se clasificó según presentación y severidad, siguiendo la clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ANEXO B):

- Sin Kawasaki sin Shock: Leve/Grave
- Fenotipo Kawasaki Sin Shock
- Con Shock (con o sin Fenotipo Kawasaki)

Los datos fueron vaciados en hoja excel, para su posterior análisis estadístico descriptivo y presentación gráfica/tablas, según los objetivos planteados.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron 36 pacientes menores de 15 años, con diagnóstico de SIM-C, teniendo acceso solo a 32 historias clínicas, con estancia hospitalaria promedio de 12,4 días (4 pacientes fallecieron y las historias clínicas estaban a resguardo del Ministerio de Interior y Justicia, según información obtenida por el Servicio de Epidemiología).

Tabla 1 Características epidemiológicas

Características (N=32)	N ^a	%
SEXO		
Femenino	11	34,37
Masculino	21	65,62
EDAD		
<1 año	5	15,62
1 a 2 años	10	31,25
3 a 5 años	6	18,75
6 a 9 años	6	18,75
10 a 14 años	5	15,62
COMORBILIDADES		
Síndrome de Down	1	3,12
Retardo global del Desarrollo	1	3,12
Epilepsia	2	6,24
Hiperplasia Supra-renal congénita	1	3,12

Al analizar las características epidemiológicas se evidencia que el 65,62% fueron del sexo masculino, con una relación de 1:1,9; los lactantes representaron casi la mitad de los casos (46,87%), siendo 31,25% lactantes mayores y 15,62% lactantes menores, seguidos por

preescolares y escolares con 18,75% para cada grupo; con una edad media de 4,6 años; solo el 15,62% presentó alguna comorbilidad asociada.

Tabla 2 Diagnóstico de SARS-Cov2

DIAGNÓSTICO POR	Nº	%
IgG	25	78,12
IgM	2	6,25
Nexo Epidemiológico o Sintomático previo	7	21,87

La evidencia de infección previa por Sars-Cov2 se realizó principalmente por pruebas serológicas, teniendo un 78,12% de los pacientes resultados positivos para IgG y un 6,25% positivos para IgM. Un 21,87% de los pacientes no pudieron costear la realización de pruebas diagnósticas, pero presentaron sintomatología previa o nexo epidemiológico con algún contacto diagnosticado con Sars-Cov2. A todos los pacientes se les realizó prueba antigénica en moco nasal, siendo negativas.

Tabla 3 Manifestaciones clínicas al momento del ingreso

SIGNO-SINTOMATOLOGIA	Nº	%
FIEBRE	32	100
SIGNOS-SINTOMAS KAWASAKI	22	68,75
Exantema	9	40,90
Cambios de la mucosa oral/lingual	7	31,81
Conjuntivitis no exudativa	7	31,81
Edema en extremidades	5	22,72
Adenopatías	1	2,54
SINTOMAS GASTROINTESTINALES	15	46,87
Dolor abdominal	7	46,66
Diarrea	10	66,66
Vomito	7	46,66
SINTOMAS RESPIRATORIOS	5	15,62
Tos	2	40
Odinofagia	1	20
Dificultad respiratoria	3	60
SINTOMAS NEUROLOGICOS	6	19,20
Convulsiones	5	83,33
Alteraciones de la conducta	1	16,66

Al evaluar las manifestaciones clínicas al momento del ingreso, la fiebre estuvo presente en el 100% de los casos, seguido en un 68,75% (22/32) con al menos un síntoma de fenotipo Kawasaki (40,90% de ellos presentaron exantema, seguidos cambios en la mucosa oral/ Lingual y conjuntivitis no exudativa, con 31,81% para cada uno y edema en extremidades en el 22,72% de los pacientes); 46,87% (15/32) presentó algún síntoma gastrointestinal (siendo la diarrea la manifestación más común en un 66,66%). Las manifestaciones neurológicas representaron el 19,20% (6/32) y solo el 15,62% (5/32) de los pacientes tuvieron síntomas respiratorios.

Tabla 4: Hallazgos ecocardiográficos

HALLAZGOS ECOGRAFICOS (N=32)	Nº	%
Pericarditis	6	18,75
Derrame Pericárdico	3	9,37
Dilatación de coronarias	2	6,25
Refringencia de coronarias	1	3,12
Sin Alteraciones	21	65,62

Se realizó evaluación cardíaca, con realización de ecocardiograma, en el 100% de los pacientes, como mínimo al ingreso y egreso, evidenciando alguna alteración ecocardiográfica solo en el 34,37% de los pacientes (11/32). Estos hallazgos fueron principalmente: pericarditis en un 18,75% (representando un 54,54% de los hallazgos cardíacos, 6/11) y derrame pericárdico en un 9,37% (un 27,26% de las alteraciones presentadas, 3/11). La alteración de coronarias solo en un 9,37% del total de casos evaluados (representando el 27,26% (3/11) de las alteraciones encontradas).

Tabla 5 Clasificación del SIM-C según presentación clínica

CLASIFICACION SEGÚN PRESENTACION	Nº	%
Sin Kawasaki/Sin shock	8	25
Fenotipo Kawasaki sin shock	18	56,25
Shock/miocarditis con o sin fenotipo Kawasaki	6	18,75

La presentación clínica más frecuente en los pacientes estudiados, fue de Fenotipo Kawasaki sin Shock, en un 56,25%, seguido de pacientes con SIM-C sin Kawasaki ni

shock (25%). Solo en un 18,75% (6 pacientes) se presentó Shock/miocarditis, con o sin fenotipo Kawasaki, sin embargo es importante acotar que los 4 pacientes fallecidos, no incluidos en este estudio, tuvieron dicha presentación desde su ingreso.

Tabla 6 Hallazgos paraclínicos

HALLAZGOS PARACLINICOS	N°	%*
HEMOGRAMA (n=32)		
Anemia ^(A)	24	75,00
Leucocitosis con neutrofilia ^(B)	13	40,62
Leucopenia con Neutrofilia ^(C)	7	21,87
Leucopenia con Linfocitosis ^(D)	2	6,25
Trombocitosis	2	6,25
Trombocitopenia	6	18,75
QUIMICA		
Elevación Aminotransferasas (N=19)	8	42,10
Prolongación de tiempos de Coagulación (N=22)	8	36,36
Elevación Creatinina ^(E) (N=22)	6	27,27
Hipofibrinogemia (N=11)	2	18,18
REACTANTES DE FASE AGUDA		
PCR Elevada ^(F) (N=28)	28	100
LDH Elevada ^(G) (N=22)	20	90,90
Dímero D Elevado (N=18)	11	61,11
Ferritina Elevada (N=15)	10	66,66
UROANALISIS (N=10)		
Hematuria	3	30,30
Proteinuria	7	70,00

*Porcentaje en base al total de pacientes quienes realizaron la prueba

(A) Anemia: Valor de hemoglobina inferior a 11mg/dl;

(B) Leucocitos >11.000/mm³ con mayor porcentaje de neutrófilos;

(C) Leucocitos < 4.000/mm³ con mayor porcentaje de neutrófilos;

(D) Leucocitos <4.000/mm³ con mayor porcentaje de linfocitos;

(E) Creatinina por encima de: 1m-3a: 0,4 mg/ml 4-7a: 0,6 mg/dl
8-10a: 0,9mg/dl 11-14a: 1mg/ml

(F) Proteína C Reactiva; (G) Lactato deshidrogenasa.

Para analizar los hallazgos paraclínicos, es importante mencionar que la realización de los mismos, en muchos casos, dependían de la disponibilidad económica del familiar para hacerlos, por lo que no fueron realizados todos en el 100% de los pacientes evaluados. Entre los hallazgos de laboratorios encontrados, todos los pacientes tuvieron hemograma, evidenciando que la anemia estuvo presente en el 100% de los pacientes atendidos, seguidos de leucocitosis (62,49% del total de pacientes), principalmente acompañados de neutrofilia; las alteraciones plaquetarias se presentaron en el 25% de los niños, siendo más frecuentemente la trombocitopenia (18,75%). Al analizar la química renal y hepática en aquellos pacientes a quienes se les realizó dichas pruebas, se observó una elevación de las aminotransferasas en el 42,10% de los pacientes (8/19), con prolongación de los tiempos de coagulación en un 36,36% (8/22) y elevación de creatinina en un poco más de un cuarto de los pacientes, 27,27% (6/22)). El 100% de los pacientes a quienes se les realizó PCR, presentaron valores elevados (28/28); 90,90% (20/22) tuvieron elevación de LDH y un 61,11% (11/18 pacientes) presentaron alteraciones en Dímero D, sin embargo dichas elevaciones en su gran mayoría, no duplicaban el valor de referencia. En muy pocos pacientes se realizó uroanálisis (10), observándose proteinuria significativa en 7 de los 10 pacientes.

Tabla 7 Tratamiento recibido

TRATAMIENTO (N=32)	N°	%
INMUNOMODULADORES		
Esteroides		
Metilprednisolona 2mg/kg Peso/día	15	46,87
Metilprednisolona 10mg/kg Peso/día	12	37,5
Metilprednisolona 30mg/kg Peso/día	5	15,62
Inmunoglobulina Humana IV (IGIV)	3	9,37
ANTICOAGULANTES/ANTITROMBOTICOS		
Enoxaparina (HBPM)	7	21,87
Ac. Acetilsalicílico	3	9,37
Ibuprofeno	1	3,12
Warfarina	1	3,12
INOTROPICOS		
Dobutamina	5	15,62
Digoxina	1	3,12

En lo referente al tratamiento recibido, los esteroides fueron la terapia inmunomoduladora de elección (Metilprednisolona), estando indicada en el 100% de los pacientes. De ellos, un poco más de la mitad recibió altas dosis (53,12%) correspondiendo 37,5% a 10 mg/kg/día y 15,62% a 30 mg/kg/día. Solo un 9,37% de los pacientes recibieron inmunoglobulina humana, siendo éstos los que presentaron alteraciones en las coronarias como hallazgos ecocardiográficos. En lo referente a la terapia anticoagulante y/o antitrombótica, la Enoxaparina (heparina de bajo peso molecular) se utilizó en el 21,87% de los casos y la aspirina solo en el 9,37%. Se utilizaron inotrópicos en el 18,74%, coincidiendo con las presentaciones severas del cuadro (Tabla 5).

Es importante describir que durante el período en estudio se ingresaron 36 pacientes, de los cuales fallecieron 4 (11,11%). De éstos 2 fallecieron en las primeras 48 horas de ingreso (2 Shock con miocarditis), uno en la primera semana y uno después del mes, por respuesta inflamatoria multisistémica refractaria al tratamiento asociada a Infecciones asociadas a los cuidados de la salud

DISCUSIÓN

El síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19 es un cuadro potencialmente grave y poco frecuente, que necesita un mejor entendimiento para guiar su manejo. Los reportes a nivel mundial, y especialmente en Latinoamérica, son aún escasos

En el tiempo que ha transcurrido desde el inicio de la pandemia por LA COVID-19, en Venezuela son muy escasos los datos reportados del SIM-C en nuestra población, así como de el curso de la enfermedad, presentación y terapéutica indicada, por lo que es importante documentar dichos datos. Durante el período de estudio de este trabajo, egresaron 36 pacientes con diagnóstico de SIM-C del hospital Pediátrico Dr. Jorge Lizarraga, de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, teniendo acceso solo a 32 de las historias clínicas

Al analizar las características epidemiológicas se observó un predominio del sexo masculino, con una edad media de 4,6 años, coincidiendo con los datos aportados por Del Aguila O. et al²⁵ y Luna C. et al²⁶ en Perú, pero no con lo reportado por Yagnam R. et al²¹ quienes en el trabajo realizado en Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés de Chile, reportan un predominio el sexo femenino y una edad media de 6 años. En cuanto a las comorbilidades en este estudio se evidenció que solo un 15,62% de los pacientes presentaban alguna comorbilidad aproximándose a lo encontrado por Alvarado G. et al²⁷ en un 22,4% y algo lejos de lo evidenciado por De Coll L.²⁸ et al con un 28%. Es importante notar que la literatura manifiesta que el presentar comorbilidades no es un factor de riesgo para presentar esta patología ni para su severidad, diferente a lo reportado para la infección aguda por la COVID-19, muy probablemente a que los pacientes con patologías crónicas reciben algún tipo de terapia inmunomoduladora a largo plazo y frene la respuesta inmunológica descontrolada necesaria en esta patología, de hecho las comorbilidades, dentro de lo inusual, más frecuentemente reportadas, han sido obesidad y epilepsia²².

Un punto angular para establecer el diagnóstico de SIM-C, es demostrar la relación temporal con la infección por Sars-Cov2, pudiendo demostrarla por serología, aislamiento molecular del patógeno por nexos epidemiológico con alguien diagnosticado con la

infección. En este estudio fue la prueba serológica en un 78,12% el método mayormente usado, coincidiendo con lo descrito por Alvarado G. et al²⁷, no obstante, cabe destacar que ningún paciente se realizó prueba PCR para SARS-CoV-2 ya que la misma no estaba disponible de forma pública en el centro hospitalario para el momento del estudio.

El conjunto de síntomas que pueden acompañar esta entidad es variable y se han observado diferencias en distintas cohortes publicadas en diferentes regiones. En este trabajo La fiebre estuvo presente en todos los pacientes, como así se establece como síntoma cardinal para la sospecha diagnóstica, siendo la principal forma de presentación aquella con Fenotipo Kawasaki como lo reportado por Yagman R. Et al²¹ y Lona J et al²², el exantema, manifestaciones muco-cutáneas de la mucosa oral y ocular, fueron los hallazgos más frecuente. Así mismo, como lo reportado por Verdugo P. Et al²⁰ y Alvarado G.²⁷ casi la mitad de los pacientes consultaron con manifestaciones gastrointestinales, aunque en dichas publicaciones la afectación gástrica fue mayor al 60%.

Los primeros informes sugieren que el presente síndrome se asocia a una afectación cardiovascular más frecuente²⁶, por lo que su manejo requiere un enfoque multidisciplinario para evitar complicaciones potencialmente fatales. A diferencia de lo reportado por Lona et al²², Alvarez et al³⁴ y Gaitonde et al¹⁹, quienes reportan afección cardíaca en más del 80% de los casos, en este estudio se apreció alguna afectación cardíaca en menos del 35%, no evidenciándose en el grupo estudiado disfunción ventricular. Por otro lado, al igual que lo reportado por Alvarez et al³⁴, la pericarditis fue el hallazgo ecográfico más frecuente. Por otro lado, en cuanto al reporte de afectación de coronarias tiene una gran variabilidad entre los estudios, de un 5,4% en algunas revisiones sistemáticas hasta un 24% en series grandes²⁷, y a diferencia de la enfermedad de Kawasaki, pareciera ser menos frecuente en el SIM-C, incluso en el fenotipo Kawasaki, siendo reportado en diferente literaturas^{19,22,26,27,28,34}, coincidiendo con lo encontrado en este estudio, donde fue del 9,37% en el total de pacientes evaluados. No se presentó en ninguno de los casos aquí presentados afección de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) mediana, acortamiento fraccional y deformación longitudinal global (GLS), afecciones clásicamente descritas en cohortes con SIM-C

En lo referente al fenotipo de presentación, el 81,25% de los casos en este estudio no presentaron enfermedad severa o grave a diferencia de lo reportado por Fernández et al¹⁸, Verdugo P et al²⁰, Alvarado G et al²⁷, quienes describen la presentación grave o severa (Shock/miocarditis con o sin fenotipo Kawasaki) en más del 50% de sus cohortes. Solo un 18,75% de los pacientes presentó Shock con o sin fenotipo Kawasaki. Es importante acotar que hubo 4 pacientes fallecidos que ingresaron con enfermedad grave, falleciendo en las primeras 72 horas, de los cuales no se tuvo acceso a la historia clínica. Si sumamos dichos pacientes a los presentes en este estudio con enfermedad severa, nos daría un total de 10 pacientes con dicha presentación (total de 36 pacientes), dando un total de 27,77% de dicha presentación, igualmente muy por debajo a lo presentado en la literatura.

En cuanto a los hallazgos de paraclínicos, la anemia, leucocitosis, plaquetas normales o levemente disminuidas, con reactantes de fase aguda altamente elevados, dímero D y ferritina elevadas fueron los hallazgos más frecuentemente encontrados, como así lo reportan Lona et al²², Luna et al²⁶, Alvarado et al²⁷, De Coll L et al²⁸ y Alvarez et al³⁴. Un aumento de la Creatinina con evidencia de falla multiorgánica al evidenciar proteinuria, hematuria y aumento de las transaminasas se evidencio solo en un cuarto de los casos, pudiendo coincidir esto con el hecho de que la presentación severa con shock estuvo presente en menos del 20% de los pacientes.

Las recomendaciones terapéuticas están dirigidas a intervenir precozmente, brindando soporte respiratorio, hemodinámico y tratamiento inmunomodulador, que incluye IVIG, corticoides, y en casos seleccionados terapia biológica con anakinra, infliximab o tocilizumab, cuya eficacia es desconocida y el nivel de evidencia es aún muy bajo. Dado que en el SIM-C juegan un rol importante el estado de hiperinflamación y el compromiso endotelial, se postula que existiría un riesgo aumentado de eventos trombóticos en niños, pero no está dilucidado aún si el riesgo es el mismo.

En lo concerniente a la terapéutica, la mayoría de los niños se presentaron con fenotipo kawasaki, pero sin shock (leves/moderados) y siguiendo las pautas del Colegio Americano de Reumatología para el 2022²⁹ y de la Sociedad Chilena de Infectología para 2021³⁰ donde refieren que el inicio rápido de IGIV asociada o no a glucocorticoides, ya que está relacionado con una disminución de complicaciones, ingresos a Unidades de Cuidados

Intensivos y una estadía hospitalaria más corta. En todos los casos de fenotipo Kawasaki y enfermedad severa, se indicó Inmunoglobulina, sin embargo solo la recibieron 3 pacientes (9,37% de los pacientes) debido a que en la institución no se cuenta con inmunoglobulina en forma expedita, debiendo buscarla los familiares a la ciudad de Caracas, en los casos de que se disponga en el ministerio, haciendo imposible su adquisición en la gran mayoría de los casos. Esto explica que el 100% de los pacientes, fenotipo kawasaki recibieran esteroides, dependiendo las dosis a las manifestaciones clínicas al ingreso y a la presencia de hallazgos ecocardiográficos, con evolución satisfactoria en todos, estando esto en concordancia con lo descrito por el Colegio Americano de Reumatología²⁹ y por la Sociedad Chilena de Infectología¹⁹, quienes plantean la no necesidad de uso de IGIV en todos los pacientes, pudiéndose manejar solo con esteroides, aquellos con manifestaciones leves y sin compromiso de disfunción miocárdica. Afortunadamente menos del 20% de los pacientes ingresados presentaron kawasaki severo o shock como manifestación clínica inicial (6 pacientes) y en todos ellos se utilizó altas dosis de esteroides, pero solo en 2 de ellos se logró utilizar inmunoglobulina.

No obstante cabe mencionar que la evolución clínica de los pacientes aquí descritos, fue satisfactoria, evidenciando dilataciones coronarias solo en un paciente, el cual recibió tardíamente la inmunoglobulina (al día 11 de su ingreso, por las razones ya explicadas y quien presentó dilatación de coronarias derechas) el resto de los pacientes egresaron sin alteraciones ecocardiográficas o en franca mejoría de los hallazgos iniciales. Esto podría ser explicado, ya que actualmente existen evidencias e igualmente lo establece el colegio americano de reumatología, donde no todos los pacientes con simc necesariamente deben recibir inmunoglobulina. Existiendo estudios comparativos entre el uso de IGIV y Glucocorticoides como refiere MC Arlen et al en el Best Available Treatment Study (BATS)³¹, donde no se evidenciaron diferencias claras entre los grupos de estudio donde se utilizó únicamente IGIV como monoterapia, IGIV asociada a glucocorticoide o solamente glucocorticoide, por lo que en cuanto a la terapéutica los resultados no han sido hasta los momentos concluyentes en los pacientes no severos.

El uso de enoxaparina y antiagregantes, estuvo sustentado bajo los diferentes criterios establecidos por las diferentes Sociedades de Infectología entre ellas la Chilena³⁰,

Argentina³², Mejjicana³³, Española³⁴ y del Colegio Americano de Reumatología²⁹, donde se indica profilaxis en pacientes con SIM-C grave, cuando haya afección cardíaca, uso de vía venosa central, pacientes con antecedentes familiares o personales de trombofilia, encamados y obesos, e indicación terapéutica en pacientes en shock, sepsis con evidencia de valvulopatía, aneurisma, daño endotelial, evidencia de trombosis venosa, falla multiorgánica, coagulación extravascular diseminada (CIV) y Dímero D 4 veces por encima de su valor basal. Por lo cual se su uso solo estuvo requerido por aquellos pacientes que presentaron alguno de estos criterios de riesgo representando solo un 21,87%, en concordancia con lo reportado por Luna et al²⁶, Alvarado et al²⁷, donde fue indicada en menos del 15% de los pacientes.

CONCLUSIONES

El SIM-C, es una enfermedad de nueva aparición que guarda relación con otras patologías de origen inmunológico como la Enfermedad de Kawasaki de formas completas e incompletas. De allí la importancia de conocer el comportamiento de esta patología en nuestra localidad y aprender del manejo aplicado. Es así como posterior a este estudio se concluye que en la población pediátrica del estado Carabobo el SIM-C se presentó de la siguiente manera:

- Predominio en sexo masculino, en lactantes (mayores más que menores) y preescolares.
- El método diagnóstico de mayor acceso es la prueba serológica.
- La presentación fenotipo Kawasaki sin shock fue la más frecuente.
- Las manifestaciones cardiovasculares y la presencia de shock fueron las manifestaciones más graves. pero muy poco frecuente (18,75%)
- El tratamiento con altas dosis de esteroides resulta efectivo en la gran mayoría de los casos, incluyendo los graves.
- La terapéutica con Inmunoglobulina humana IV fue limitado por su escasas institucional.
- No se obtuvo acceso a las historias clínicas de pacientes fallecidos ni a los diagnósticos de defunción.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet] 2022 [Consultado 20 de febrero de 2022]; Organización Mundial de la Salud. Disponible en: [who-int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019](http://who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019).
2. D'Suze C, Echezuria L, Risquez A, Gazzotti L, Fernández M. Epidemiología del COVID-19. Arch Venez Puer Ped. 2020; 83 (3). 2-14. [Consultado el 20 de Febrero 2022] Disponible en: www.svpediatricia.org/repositorio/publicaciones/2020/SUP_AVPP%2083-10-pdf.
3. Carpio A, Ravelo M, Rodriguez N, Salazar J. Neuro-COVID-19: A la luz de la evidencia actual. Arch Venez Puer Ped. 2020; 83 (3): 25-35 [consultado 20 de febrero del 2022] Disponible en: www.svpediatricia.org/repositorio/publicaciones/2020/SUP_AVPP%2083-10-pdf.
4. Dugue R, Cay-Martínez K, Thakur K, Garcia J, Chauhan L, Williams S. et al. Neurologic manifestations in an infant with COVID-19. Neurology [Internet]. 2020; 94(24):1100–2. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/neurology/94/24/1100.full.pdf>
5. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut [Internet]. 2020 [citado el 20 de febrero de 2022]; 69(6):1002–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32213556/>.
6. Daoud G, Navarro D, Colina N, Lopez K. Actualización en COVID-19 y sistema digestivo. Arch Venez Puer Ped 2020; 83 () 68-78 [Consultado 20 de febrero del 2022] Disponible en: www.svpediatricia.org/repositorio/publicaciones/2020/SUP_AVPP%2083-10-pdf.
7. Cerna M, Contreras L, Lazo M. COVID-19 en Pediatría: Manifestaciones Clínicas. Acta pediátr hondureña [Internet]. 2021 [consultado el 20 de febrero de 2022];

- 11(1):1108–21. Disponible en: <https://www.lamjol.info/index.php/PEDIATRICA/article/view/11729>.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS -CoV-2 infection in children [Internet]. 2020 [consultado el 20 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>
 9. Kohn G, Fustiñana A, Díaz F, Jaramillo J, González S, Vásquez P, Jabornisky, R. (2020). Recomendaciones para el manejo inicial del Síndrome Inflamatorio Multisistémico relacionado temporalmente con COVID-19, en niños y adolescentes. *Arch. argent. pediatr*, e514-e526 [consultado 20 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n6a15.pdf>
 10. Royal College of Paediatrics and Child Health Guidance. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 [consultado el 20 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
 11. CDC. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), CDCHAN archive - 00432 [Internet]. Cdc.gov. 2021 [consultado 20 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>
 12. Who.int. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children [citado el 19 de marzo de 2022]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332191/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 13. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell* [Internet]. 2020; 183(4):968-981.e7. e526 [citado 20 de febrero de 2022].

Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420311570>

14. DeBiasi R, Harahsheh A, Srinivasalu H, Krishnan A, Sharron M, Parikh K, et al. Multisystem inflammatory syndrome of children: Subphenotypes, risk factors, biomarkers, cytokine profiles, and viral sequencing. *J Pediatr* [Internet]. 2021;237:125-135.e18. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/journal/the-journal-of-pediatrics/vol/237/suppl/C>
15. Yozgat C, Uzuner S, Bursal Duramaz B, Yozgat Y, Erenberk U, Iscan A, et al. Dermatological manifestation of pediatrics multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in a 3-year-old girl. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020;33(4):e13770. [consultado 20 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://openaccess.bezmialem.edu.tr/bitstream/handle/20.500.12645/18109/Dermatological%20manifestation%20of%20pediatrics%20multisystem%20inflammatory%20syndrome%20associated%20with%20COVID-19%20in%20a%203-year-old%20girl.pdf?sequence=1>.
16. García-Aguilar H. (2021). Guía para referencia cardiológica de pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico pediátrico y enfermedad por Kawasaki asociados al SARS-CoV-2. *Archivos de Cardiología de Mexico*. Researchgate.net. [consultado 20 de febrero de 2022]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Humberto-Garcia-8/publication/349735498_Guia_para_referencia_cardiologica_de_pacientes_con_sindrome_inflamatorio_multisistemico_pediatico_y_enfermedad_por_Kawasaki_asociados_al_SARS-CoV-2/links/604390e0299b1e0785d762a/Guia-para-referencia-cardiologica-de-pacientes-con-sindrome-inflamatorio-multisistemico-pediatico-y-enfermedad-por-Kawasaki-asociados-al-SARS-CoV-2.pdf.
17. Schupper J, Yaeger A , & Morgenstern, P. F. (2020). Neurological manifestations of pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with COVID-19. *Child's Nervous System*, 36(8), 1579-1580. [consultado el 20 de febrero del 2022] Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00381-020-04755-8>
18. Fernández-Sarmiento J, De Souza D, Jabornisky R, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS-TS): a

- narrative review and the viewpoint of the Latin American Society of Pediatric Intensive Care (SLACIP) Sepsis Committee. *BMJ Paediatrics Open* 2021; 5:e000894. doi:10.1136/bmjpo-2020-000894
19. Gaitonde M, Ziebell D, Kelleman MS, Cox DE, Lipinski J, Border WL, et al. COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children affects left ventricular function and global strain compared with Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2020 [citado el 16 de marzo de 2022]; 33(10):1285–7. Disponible en: [https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(20\)30479-X/fulltext](https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(20)30479-X/fulltext)
 20. Verdugo P, Álvarez P, Aroca P, Montes V, Poli C, Tapia L, et al. Hematologic parameters and biomarkers predictors of severity in Multisystem Inflammatory Syndrome in children associated with SARS-CoV-2. *Andes Pediatr* [Internet]. 2021 [consultado 20 de febrero de 2022]; 92(3):382-8. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S2452-60532021000300382&script=sci_arttext
 21. Yagnam R F, Izquierdo C G, Villena M R, González M C, Drago-T M. Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome Temporarily associated with COVID-19: Clinical characteristics and management in a Pediatric Critical Care Unit. *Andes Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 20 de febrero de 2022];92(3):395-405. Disponible en:https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S2452-60532021000300395&script=sci_arttext.
 22. Lona J, Paredes P, Sepúlveda J, Barrón A, Cruz R, Meza C, et al. Asociación de comorbilidades con infección sintomática y Síndrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV-2 en niños. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2021 [citado el 16 de marzo de 2022]; 38(5). Disponible en: <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/1134>
 23. Rodriguez J, Verweyen E, Clay G, Esteban Y, de Loizaga S, Baker E, et al. Inflammatory biomarkers in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease, and macrophage activation syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2021; 3(8):e574–84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2665991321001399>

24. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIMP) y vacunas de la covid [Internet]. Vacunasaep.org. [citado el 19 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vacunas-covid19-y-sindrome-inflamatorio-multisistemico-pediatrico>
25. Aguila O, Domínguez J, Garcés R, Estupiñan M, & Alvarado G. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19: reporte preliminar de un hospital del Perú. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [Internet] 2021; 38, 180-182. Disponible en: <https://www.scielo.org/article/rpmesp/2021.v38n1/180-182/es/>
26. Luna C, Reyes G, Seminario M, Stapleton A, Correa L, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico por COVID-19 en niños: reporte de diez casos en un hospital peruano. [Internet] 2021. Disponible: <https://www.medwave.cl/medios/medwave/Marzo2021/PDF/medwave-2021-02-8142.pdf>
27. Alvarado G, Del Aguila O, Dominguez J, Chonlon K, Atamar N, Borcic A. et al. . Fenotipos clínicos del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 (SIM-C). Andes pediátrica, [Internet]. 2022 93(6), 841-850. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/andesped/2022nahead/2452-6053-andesped-andespediatr-v93i6-4084.pdf>
28. De Coll L, Zamudio M, Nuñez H, Bernal R, Schult S, Ccorahua M, et al. Clinical phenotypes of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with COVID-19. Andes pediátr. [Internet]. 2022. 93(6) Disponible: <https://www.scielo.cl/pdf/andesped/2022nahead/2452-6053-andesped-andespediatr-v93i6-4084.pdf>
29. Henderson L, Canna S, Friedman K, Gorelik M, Lapidus S, Bassiri H, et al. . American College of Rheumatology clinical guidance for multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2 and hyperinflammation in pediatric COVID-19: version 3. [Internet] 2022 Arthritis & Rheumatology, 74(4), e1-e20. Disponible: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.42062>
30. Izquierdo G, Cofré F, Poli C, Delpiano L, Conca N, Verdugo P, et al. Recomendaciones para la sospecha diagnóstica y manejo del Síndrome Inflamatorio

- Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2. [Internet] 2021. Revista chilena de infectología, 38(3), 370-380. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v38n3/0716-1018-rci-38-03-0370.pdf>
31. McArdle A, Vito O, Patel H, Seaby E, Shah P, Wilson C, et al. Treatment of multisystem inflammatory syndrome in children. [Internet] 2021 *New England Journal of Medicine*, 385(1), 11-22. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2102968>
32. Ensinck G, Gregorio G, Flores R, Crowe C, Clerico P, Curi, C. Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. [Internet] 2021 *Arch Argent Pediatr*, 119(4), S198-S211. Disponible en: https://sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_suple4_ensinck_18-6pdf_1623186214.pdf
33. Ávila D, Ortiz G, Sánchez B, Valle T, Aquino E, González A, et al. Propuesta para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19 en niños. [Internet] 2020 *Gac Med Mex*, 156, 344-353. Disponible en: https://www.gacetamedicademexico.com/portadas/gmm_20_156_4.pdf#page=91
34. Alvarez P, Acevedo V, Valenzuela M, Montes V, Aroca P, Garcia C, et al. Compromiso cardiovascular en pacientes con Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico, asociado a infección por SARS-CoV- 2. [Internet] 2020 *Rev Chil Cardiol* 2020; 39: 208-215 Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-85602020000300208&script=sci_abstract