



**INFORME DEL PROYECTO DE
INVESTIGACIÓN PARA TITULACIÓN DE
GRADO DE LAS CARRERAS DE
CIENCIAS DE LA SALUD
PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIATRICO (PIMS) Y
COVID-19.

AUTOR(ES)

GARCIA MANTUANO STEFANIE GISSELLE
REYES VALENCIA HÉCTOR RAMÓN

TUTOR

DRA. MIRIAM PONCE

MANTA - MANABÍ - ECUADOR

JUNIO - 2022

CÓDIGO TITULACIÓN: FCM-TM-113

 Uleam <small>UNIVERSIDAD LAICA ELOY ALFARO DE MANABÍ</small>	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A)	CÓDIGO: PAT-01-F-010
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO	REVISIÓN: 2 Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de Medicina de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido y revisado el trabajo de investigación, bajo la autoría de la estudiante **Stefanie Gisselle Garcia Mantuano** y del estudiante **Héctor Ramon Reyes Valencia**, legalmente matriculados en la carrera de Medicina, período académico 2021-2022 (2), cumpliendo el total de 400 horas, bajo la opción de titulación de Proyecto de Investigación, cuyo tema del proyecto es **"SINDROME INFLAMATORIO MULTISISTEMICO PEDIATRICO (PIMS) Y COVID 19"**.

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

Manta, 13 de junio de 2022.

Lo certifico,

Dra. Miriam J. Ponce M.
 PEDIATRA
 1005-08-671010

Dra. Miriam Jessica Ponce Mera
Docente Tutor(a)
Área: Pediatría

Document Information

Analyzed document	Síndrome inflamatorio Multisistémico pediátrico (PIMS) y covid.docx (D140354378)
Submitted	2022-06-14T23:10:00.0000000
Submitted by	vanessa
Submitter email	vanessa.luzardo@uleam.edu.ec
Similarity	8%
Analysis address	vanessa.luzardo.uleam@analysis.arkund.com

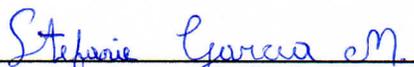
Sources included in the report

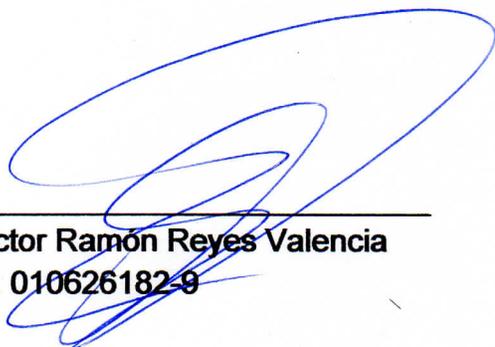
SA	C12-018.doc Document C12-018.doc (D77781222)		3
W	URL: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54717/EpiUpdate21August2021_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=yRodriguez-Smith , Fetched: 2022-06-14T23:10:00.0000000		3
SA	Síndrome Multisistémico Inflamatorio asociado a COVID-19.pdf Document Síndrome Multisistémico Inflamatorio asociado a COVID-19.pdf (D83444528)		1
W	URL: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2787495 Fetched: 2021-12-28T21:17:46.8370000		2
W	URL: https://cps.ca/documents/position/pims Fetched: 2021-12-27T13:26:54.9700000		2
W	URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7890544/ Fetched: 2021-05-25T11:29:14.4670000		4
W	URL: https://www.mdpi.com/1422-0067/22/9/4488/pdf?version=1619419936 Fetched: 2022-06-14T23:10:25.7130000		4
SA	TESIS GABRIELA BOLAÑOS PG UCIP. UCSG.docx Document TESIS GABRIELA BOLAÑOS PG UCIP. UCSG.docx (D135482763)		3
W	URL: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/mis-c-in-kids-covid-19/symptoms-causes/syc-20502550 Fetched: 2020-10-18T11:22:06.2770000		1
SA	submission.pdf Document submission.pdf (D76360263)		1
SA	submission.pdf Document submission.pdf (D75450732)		1
SA	submission.pdf Document submission.pdf (D75688205)		1



DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Los autores de este proyecto, declaramos de forma voluntaria que la responsabilidad del contenido de la presente Revisión Bibliográfica titulada "SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO (PIMS) Y COVID 19" nos corresponde exclusivamente, y la propiedad intelectual de la misma pertenece a la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí.


García Mantuano Stefanie Gisselle
CI.: 131115352-0


Héctor Ramón Reyes Valencia
CI.: 010626182-0

DEDICATORIA

El presente trabajo, está dedicado a las personas que han formado parte de nuestro camino hacia el desarrollo profesional; nuestros padres, hermanos, amigos y docentes quienes nos han guiado en estos años de formación, gracias por su paciencia, enseñanzas y finalmente un eterno agradecimiento a la Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí la cual nos permitió entrenarnos para un futuro competitivo.

RESUMEN

La asociación del Covid-19 con el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS) no está bien definido; esta nueva enfermedad evoluciona rápidamente a la gravedad si no se identifica a tiempo. Las características clínicas, los factores predisponentes y la demografía no están establecidas.

Objetivos: El estudio tiene como objetivo investigar la asociación del PIMS con la infección por Covid-19, las manifestaciones clínicas características, los factores que lo predisponen y los datos demográficos con mayor frecuencia.

Metodología: Se realizaron búsquedas en bases de datos indexadas como PubMed, Scielo y ScienceDirect hasta el 7 de junio de 2022. Se incluyeron estudios de caso, informe de caso, estudios observacionales retrospectivos. La revisión sistemática se realizó de acuerdo con las pautas PRISMA.

Resultados: Se incluyeron 24 publicaciones con reporte total de 2.658 pacientes. Se evidenció inclinación por el sexo masculino (61.2%), la raza hispana (33.8%) y negros no hispanos (34.6%), además, predisposición a pacientes con sobrepeso u obesidad (38.5%). Los síntomas gastrointestinales (77.1%) y cardiovasculares (69.0%) fueron los más comunes, este último con tendencia hacia la gravedad. La asociación del PIMS con el Covid-19 no está definida, se conoce que la respuesta inflamatoria estaría mediada por la respuesta inmune obtenida y no por la carga viral.

Palabras clave: MIS-C, PIMS-TS, COVID-19, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

The association of Covid-19 with pediatric multisystem inflammatory syndrome (PIMS) is not well defined; This new disease rapidly progresses to severity if not identified early. Clinical features, predisposing factors, and demographics have not been established. **Objectives:** The study aims to investigate the association of PIMS with Covid-19 infection, the characteristic clinical manifestations, the predisposing factors and the demographic data most frequently. **Methodology:** Searches were made in indexed databases such as PubMed, Scielo and ScienceDirect until June 7, 2022. Case studies, case reports, retrospective observational studies were included. The systematic review

was carried out in accordance with the PRISMA guidelines. **Results:** 24 publications were included with a total report of 2,658 patients. There was evidence of an inclination towards the male sex (61.2%), the Hispanic race (33.8%) and non-Hispanic blacks (34.6%), in addition, predisposition to patients with overweight or obesity (38.5%). Gastrointestinal (77.1%) and cardiovascular (69.0%) symptoms were the most frequent, the latter with a tendency to severity. The association of PIMS with Covid-19 is not defined, it is known that the inflammatory response would be mediated by the immune response obtained and not by the viral load.

Keywords: MIS-C, PIMS-TS, COVID-19, SARS-CoV-2.

Título del proyecto

SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO (PIMS) Y
COVID-19.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Justificación	2
1.3. Objetivo de la investigación	3
1.3.1. Objetivo general	3
1.3.2. Objetivos específicos	3
2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	4
2.1. Síndrome inflamatorio multisistémico	4
2.2. Definición de caso	5
2.3. Mecanismo del Covid-19	8
2.4. Factores de riesgo	9
2.5. Aspecto epidemiológico y características demográficas	10
2.6. Aspectos clínicos y paraclínicos	12
3. METODOLOGÍA	13
3.1. Estrategia de búsqueda	14
3.2. Selección de estudios	14
3.3. Extracción de datos	15
4. DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS	16
4.1. Resultados del objetivo específico 1	16
4.2. Resultados del objetivo específico 2	17
4.3. Resultados del objetivo específico 3	19
4.4. Resultado Global del proyecto según el Objetivo General	22
5. DISCUSIÓN	23
6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	25
6.1. Conclusiones	25
6.2. Recomendaciones	26
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

A finales de 2019 se identificó en Wuhan-China un nuevo virus de la familia Coronaviridae que rápidamente alcanzó proporciones pandémicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha designado la enfermedad como Covid-19, el virus que lo causa se denomina síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La evidencia ha descrito que la enfermedad por Covid-19 en niños suele tener una presentación leve. Sin embargo, en abril del 2020, en Reino Unido se reportaron los primeros casos de un síndrome de reciente aparición asociado temporalmente a la infección previa o actual por Covid-19. Este ha sido denominado en América como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) asociado a Covid-19 y síndrome inflamatorio pediátrico asociado temporalmente a SARS-CoV-2 (PIMS) en Europa.

El PIMS es una complicación recientemente descrita de la infección por Covid-19. A pesar de tener similitudes con la enfermedad de Kawasaki (EK) y síndrome de choque tóxico, se encontró que muchas de las características clínicas eran distintas, aunque compartían vías inflamatorias con estos síndromes ya conocidos. Esta enfermedad es de presentación variable, cursando con síndrome de respuesta inflamatoria, que puede tener un curso leve a moderado hasta una evolución clínica grave, con choque, compromiso cardíaco, respiratorio, renal e inclusive llevar a la muerte.

1.2. Justificación

La gran mayoría de los niños infectados con Covid-19 son asintomáticos o presentan síntomas leves con buena evolución clínica, sin embargo, el PIMS constituye una complicación rara de las infecciones por Covid-19. Esta entidad se considera un síndrome, es decir, un grupo de signos y síntomas, no una enfermedad. No está bien establecido la causa y los factores de riesgo que lo predisponen, por ende, es importante identificar y estudiar con mayor detalle los factores desencadenantes que lo producen y cuál es la asociación real con el Covid-19.

El PIMS es una entidad extremadamente poco frecuente, de hecho, afecta a menos del 0.2% de los niños expuestos al Covid-19. La evolución puede ser grave sin embargo la respuesta a la terapia en general es buena si ha sido detectada a tiempo. La letalidad también es baja estimándose un 2%, en la mayoría evoluciona sin secuelas. Mediante esta revisión sistemática se pretende determinar la asociación del Covid-19 en la aparición del síndrome inflamatorio multisistémico.

1.3. Objetivo de la investigación

1.3.1. *Objetivo general*

- Analizar los posibles factores que influyen en el desarrollo del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a Covid-19.

1.3.2. *Objetivos específicos*

- Describir los síntomas característicos del síndrome inflamatorio multisistémico.
- Identificar los factores de riesgo que predisponen el desarrollo del síndrome inflamatorio multisistémico.
- Establecer los datos demográficos de mayor frecuencia en el síndrome inflamatorio multisistémico.

2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.1. Síndrome inflamatorio multisistémico

La pandemia causada por Covid-19 conlleva una incidencia y gravedad en los niños menor en comparación con los pacientes adultos. Según Newland y Bryant (2020), a nivel mundial, la población pediátrica representa del 1% al 6% de todos los casos positivos de Covid-19. Datos en EE. UU apuntan que únicamente el 1,7% de los casos positivos son pediátricos, aunque se desconoce el número de infecciones asintomáticas en niños. En Ecuador según un estudio epidemiológico publicado en el año 2020, se estima que un 2.5% de la población infectada con Covid-19 correspondía a niños de hasta los 14 años de edad, cifra similar a lo publicado en otros países del mundo. (De Vera, 2021)

A pesar de la baja tasa de contagio y morbimortalidad descrita en niños y bajos niveles de complicaciones, durante el transcurso de la pandemia, apareció un trastorno pediátrico grave que alarmó a los médicos del mundo, se trata de un cuadro inflamatorio multisistémico que comparte características similares a la EK, al síndrome de choque tóxico y al síndrome de activación macrofágica. Los primeros casos conocidos de esta enfermedad se registraron en mayo del 2020 en Reino Unido, la alerta nacional llevó a que el Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil (RCPH, por sus siglas en inglés) denominara esta nueva entidad como síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico asociado temporalmente con el Covid-19 (PIMS-TS, por sus siglas en inglés). Posteriormente la alerta se hizo mundial con reportes de caso en varias partes del mundo y con ello surgieron nuevas definiciones.

La OMS reconoce a este síndrome como Trastorno inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes y el Centro para el control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés) define esta entidad como síndrome inflamatorio multisistémico en niños relacionado con Covid-19 (MIS-C, por sus siglas en inglés). (Kabeerdoss, 2021)

2.2. Definición de caso

Se han propuesto varias definiciones de caso para esta patología. Sin embargo, las características que son comunes a todas ellas incluyen la presencia de fiebre, estado hiperinflamatorio y disfunción de órganos. (Kabeerdoss, 2021)

Para diferenciarlo de otros síndromes inflamatorios similares, diversas organizaciones han creado criterios de consenso. Según la OMS (2020) define como caso a niños y adolescentes de 0 a 19 años con presencia de fiebre ≥ 3 días, elevación de marcadores inflamatorios (VSG, proteína C reactiva o procalcitonina), infección por Covid-19 confirmado por (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o posible contacto con persona contagiada y no relacionada a otra causa de etiología microbiana evidente; con afectación de al menos 2 de los siguientes sistemas: dermatológico (rash, conjuntivitis no exudativa, inflamación mucocutánea), hemodinámico (hipotensión, shock), cardíaco (disfunción de miocardio, pericardio, valvular o coronario incluidos signos ecocardiográficos o elevación de troponina/NT-proBNP), hematológico (coagulopatía, alteración de tiempos de coagulación o valores elevados de dímero D) y digestivo (vómitos, diarrea, dolor abdominal).

El CDC (2020) ha planteado una definición de caso con criterios similares a los de la OMS, esta definición difiere en el grupo de edad (menores de 21 años), duración de la fiebre (≥ 1 día), a los marcadores inflamatorios se añaden fibrinógeno, dímero D, ferritina, ácido láctico deshidrogenasa (LDH) o interleucina 6 (IL-6), neutrófilos elevados, linfocitos reducidos y albúmina baja; la severidad del paciente para requerir hospitalización y el tiempo de contagio con Covid-19 hasta 4 semanas anteriores al inicio de los síntomas.

A nivel nacional, mediante un Boletín epidemiológico emitido por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (2020) describe los casos como:

Caso sospechoso: Niño o adolescente con probable exposición con Covid-19 dentro de 1 - 6 semanas previas al inicio de los síntomas, fiebre > 3 días y los siguientes criterios clínicos: erupción macular, papular, purpúrico, urticariforme o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies) con o sin edema y lesiones purpúricas distales en manos o pies, inyección conjuntival

bilateral no purulenta; adenopatía cervical unilateral < 1.5 cm, dolor abdominal, diarrea, vómitos, taquicardia, hipotensión o shock.

Caso probable: Cualquier niño o adolescente que cumple con los criterios de caso sospechoso, y que además presenta uno o más de los siguientes:

- No es concluyente el resultado de la prueba informada por el laboratorio.
- Un caso sospechoso en quien las pruebas no pudieron realizarse por ningún motivo.

Caso confirmado: Cualquier niño y adolescente de 0 - 19 años que cumple los criterios de casos sospechoso o probable y que cumple con la definición preliminar de caso de la OMS.

Tabla 1. Resumen criterios de definición de caso

	Real Colegio de Pediatria y Salud Infantil de Reino Unido (RCPH).	Centros para el Control de Enfermedades de EE. UU (CDC).	Organización Mundial de la Salud (OMS).
Denominación	Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado con COVID-19	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a enfermedad por COVID-19	Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19
Fecha de 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 ≥ 24 h o fiebre subjetiva ≥ a 24 h	Fiebre ≥ 3 días

Hallazgos Clínicos	Disfunción de órganos única o múltiple (<i>shock</i> , compromiso cardíaco, respiratorio, renal, GI, neurológico)	Evidencia de inflamación al laboratorio*, enfermedad clínicamente grave que requiera hospitalización con compromiso multisistémico (≥ 2) de órganos (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, GI, dermatológico o neurológico)	Y dos de las siguientes: 1.- Rash o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea 2.- Hipotensión o <i>shock</i> 3.- Compromiso cardíaco 4.- Evidencia de coagulopatía 5.- Compromiso GI agudo Y elevación de marcadores de inflamación PCR PCT VHS
Criterios de Exclusión	Sepsis bacteriana, <i>shock</i> estafilocócico o estreptocócico, infecciones asociadas con miocarditis como el enterovirus	Diagnóstico alternativo plausible	Sepsis bacteriana, <i>shock</i> tóxico estafilocócico o estreptocócico
Evidencia de Infección	Test de RCP SARS-CoV-2 podía ser positiva o negativa	Infección por SARS-CoV-2 diagnosticada por RCP, serología o antígeno o exposición a COVID-19 dentro de 4 semanas previo al inicio de síntomas	Evidencia de COVID-19 (RCP, antígeno o serología positiva) o contacto probable con pacientes con COVID-19

Nota:

*Incluye entre otros, uno o más de los siguientes: una proteína C reactiva elevada (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), fibrinógeno, procalcitonina, dímero d, ferritina, deshidrogenasa de ácido láctico o interleuquina 6 (IL-6), neutrófilos elevados, linfocitos reducidos y albúmina baja. RCP: Reacción en cadena de polimerasa; GI: Gastrointestinal. La definición de la OMS y el CDC sugieren considerar este síndrome niños con características típicas o atípicas de enfermedad de Kawasaki.

Fuente: Revista Chilena de Pediatría 2020; 91(4): DOI: 10.32641/rchped.v91i4.2616

2.3. Mecanismo del Covid-19

En la actualidad no existe una definición clara de la fisiopatología del PIMS asociado a Covid-19. Se ha evidenciado que sólo un tercio de los casos de PIMS notificados son positivos por RT-PCR para el Covid-19, mientras que la mayoría de los casos son positivos con prueba de anticuerpos. Esta alta proporción de pruebas de anticuerpos positivas sugieren que este síndrome inflamatorio no está mediado por una invasión directa del virus, pero sí coincide con el desarrollo de respuestas inmunes adquiridas al Covid-19; por lo tanto, es más probable que el aumento de la inflamación dependa de los conocimientos previos a través de una respuesta inmune obtenida en lugar de un aumento de la replicación viral. Se ha demostrado que los anticuerpos anti-spike (anticuerpos específicos que se encuentran en el sitio de unión de la proteína S que posee el virus) contra el Covid-19 acentúan la inflamación en los macrófagos; por lo tanto, los complejos inmunes generados al vincular los probados anti-spike del paciente con la proteína-spike provocan la activación macrofágica, que es el mecanismo propuesto para el Covid-19. Giraldo-Alzate et al. (2020)

Yang et al., (2022), en el estudio en el que compara la firma del transcriptoma de inmunidad innata entre Covid-19, KD y otras infecciones virales, sugieren que las vías de respuesta inmune innata más enriquecidas se compartieron entre los transcriptomas de KD y Covid-19 con una gravedad moderada. Los polimorfismos genéticos asociados con la desregulación inmunitaria innata y la susceptibilidad a KD, junto con variantes en STING y STAT3 (genes inmunes innatos), podrían predecir la gravedad de Covid-19 y la susceptibilidad potencial a PIMS relacionado con Covid-19. Además, se encontró que el nivel elevado de PYCARD, una molécula adaptadora importante en el complejo del inflamasoma, está asociado con pacientes con Covid-19 moderado a grave y pacientes con KD. Estos resultados son consistentes con hallazgos previos que sugieren hiperactivación del inflamasoma en Covid-19 grave y en PIMS. Los autores refieren que, en particular, si las respuestas IRF3 (gen inmune innato) desreguladas en los niños contribuyen al PIMS asociado con Covid-19.

En el estudio publicado por Rodriguez-Smith et al., (2021), en el que investigaron si los biomarcadores inflamatorios podrían usarse para distinguir

entre otros síndromes inflamatorios, informan que en los pacientes con PIMS se describieron concentraciones medianas significativamente más altas de CXCL9 (ligando 9) inducido por interferón gamma. En los pacientes con concentraciones altas de CXCL9 se reportaron lesión renal aguda, estado mental alterado, shock y disfunción miocárdica, además, estos pacientes presentaban concentraciones más altas de marcadores inflamatorios sistémicos y mayor gravedad de citopenia y coagulopatía.

Estos hallazgos muestran que PIMS se distingue de la enfermedad de Kawasaki principalmente por las concentraciones elevadas de CXCL9 que es un biomarcador útil para distinguir PIMS de la KD y también puede usarse para diagnosticar la gravedad de PIMS con alta sensibilidad y especificidad.

2.4. Factores de riesgo

El principal factor de riesgo conocido para presentar PIMS es la pre infección por Covid-19, 4 -6 semanas antes al inicio de los síntomas. De acuerdo a un estudio publicado por Feldstein et al., (2020) que incluyeron 186 pacientes, 131 (70%) fueron positivos para Covid-19 por RT-PCR o prueba de anticuerpos. En concordancia con un estudio publicado por Belay et al., (2021) con 1733 pacientes de estudio, 893 (51.5%) dieron positivo para RT-PCR y 1432 (82,6%) dieron positivo por serología SARS-CoV-2 IgG.

Sin embargo, otro estudio realizado por (Davies et al., 2020) en 78 pacientes, las pruebas de RT-PCR, dieron positivo en 17 (22%) casos, negativo 61 (78%), mientras que serología Covid-19 IgG en pacientes PCR negativos, fueron positivo 96% y negativo 4%. Por otro lado, datos publicados por la CDC (2022), el 98% dieron positivo en pruebas de diagnóstico de Covid-19 mientras el 2% restante tuvieron contacto con pacientes infectados.

Este síndrome fue inicialmente descrito en pacientes previamente sanos, Henderson et al., (2020) refiere que reportes recientes muestran una asociación a condiciones comórbidas cercanas al 20%, incluidas en estas: asma, rinitis alérgica, obesidad, compromiso cardíaco o hematológico anterior. Por otro lado, según el estudio publicado por Bautista-Rodriguez et al., (2021) que incluyó 183 pacientes con PIMS de diferentes países del mundo, donde analizan comorbilidades de los pacientes, la obesidad se encontraba en 48 (26,2%) de

los casos, enfermedad del corazón 4 (2.2%), enfermedad de las vías respiratorias o de los pulmones 3 (1.6%), inmunosupresión 2 (1.1%), exprematuridad 2 (1.1%).

En el estudio publicado por Ahmed et al. (2020) donde participan 558 pacientes, se reportaron comorbilidades en 268 (48,0%), de los cuales sobrepeso/obesidad corresponde a 136 (50,8%), respiratorio 71 (26,5%) inmunológico/alérgico 17 (6,3%), cardíaco 8 (2,9%), hematológico 4 (1.5%), endocrino/gastrointestinal 5 (1,9%), neurológico/conductual 3 (1.1%), Otro 24 (9,0%). Una cuestión adicional de importancia fue que el 52,0% de los casos (n = 290 de 558) que desarrollaron el síndrome inflamatorio no tenían ninguna afección médica subyacente.

Según los estudios antes descritos, a diferencia de los adultos, la única comorbilidad que mayor significancia tiene asociada a PIMS, es sobrepeso u obesidad. Los mecanismos propuestos que explican cómo la obesidad puede ser un factor de riesgo incluyen: la acumulación de células inflamatorias, las citoquinas, el deterioro de la función respiratoria y mayor número de receptores para Covid-19 en el tejido adiposo. Ahmed et al., (2020)

2.5. Aspecto epidemiológico y características demográficas

A nivel mundial según datos epidemiológicos publicados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y OMS (2021) desde mediados de mayo de 2020 al 20 de agosto de 2021, 24 países y territorios de la región de las Américas han notificado 7.030 casos confirmados acumulados de PIMS, incluidos 138 fallecidos. Una actualización epidemiológica publicada después, desde 22 de julio al 20 de agosto de 2021, reportan 349 casos nuevos y 3 defunciones adicionales, teniendo una tasa de letalidad del 2%. De todos los casos notificados, para los cuales se cuenta con datos sobre la edad y sexo (n=6.592), 34% tenían de 5 a 9 años, 30% de 0 a 4 años, 26% de 10 a 14 años y 10% entre 15 a 19 años (en este grupo etario EE. UU incluye las personas de 20 años). Con relación a la distribución por sexo, 59% de los casos fueron hombres y 41% mujeres.

Según datos estadísticos publicados en la página web oficial de la CDC, que representan casos informados a través de vigilancia pasiva de informes

voluntarios desde los primeros casos de PIMS, hasta el 31 de mayo de 2022 reportan un total de 8525 pacientes que reúnen los criterios de definición de caso, de los cuales 69 (0,80%) murieron. Con respecto a la edad, la mayor prevalencia corresponde a niños de grupo etario entre 5 - 11 años (46,4%), seguido del grupo de 1 - 4 años (21,2%), de 12 -15 años (19,2%), de 16 - 20 años (9,9%) y menores de 1 año (3,2%). La edad media de estos pacientes es de 9 años. El 57 % de los pacientes notificados con información de raza/etnicidad disponible (n=8038) ocurrieron en niños hispanos/latinos (2124 pacientes) y negros no hispanos (2458 pacientes). Con respecto a la distribución por sexo; el 60,59% de los casos se registran en pacientes masculinos; 39,38% en pacientes femeninos y 0,04% es desconocido. (CDC, 2020)

En Ecuador, a través de la Subsecretaría nacional de vigilancia de la salud pública en conjunto con la Dirección nacional de vigilancia epidemiológica, mediante la publicación del Boletín Epidemiológico SIM 0022 ECUADOR 2020 registrado desde inicios de Mayo 2021 hasta el 2 de Diciembre 2020 reportan 128 casos notificados en las diferentes provincias del país, la distribución por edad es del 35% en pacientes de 5 a 9 años, 26% de 10 a 14 años, 22% de 1 a 4 años, 14% en menores de 1 año y 3% de 15 - 19 años. Por sexo se reporta el 62% de casos en hombres y el 38% en mujeres. Del total de casos reportados en Ecuador, en la provincia de Manabí se registraron 14 casos que corresponde al 11% de la población afectada. (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2020)

Diferentes publicaciones otorgan al PIMS una mortalidad cercana al 2 %, con alta incidencia de ingresos a unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y alta proporción de soporte múltiple de órganos. (Taffarel, 2021)

De acuerdo a un estudio realizado por Henderson et al., (2020) dentro de las características demográficas principales destaca un rango de edad entre los 7,3 a los 10 años, describiendo casos desde los 3 meses hasta los 20 años, siendo el 59% de ellos hombres. También se ha observado una mayor incidencia en pacientes afrodescendientes, y en población hispana/latina en algunos de los estudios realizados en Estados Unidos.

2.6. Aspectos clínicos y paraclínicos

Cuando se describieron por primera vez las manifestaciones clínicas de esta nueva patología se apreció la similitud que comparte con otros síndromes inflamatorios ya conocidos; a diferencia de estos, el PIMS presenta compromiso predominante de los sistemas gastrointestinal y cardiovascular.

Feldstein et al., (2020), informa que de 186 pacientes con PIMS, 171 (92%) presentaron afectación gastrointestinal, cardiovascular 149 (80%), hematológico 142 (76%), mucocutáneo 137 (74%) y respiratorio 131 pacientes (70%). Por otro lado, en un estudio observacional multicéntrico de pacientes menores de 18 años, ingresados en UCIP entre el 1 de abril y el 10 de mayo de 2020, realizado en Reino Unido por Davies et al., menciona que los síntomas más comunes en los 78 casos estudiados fueron fiebre (100%), shock (87%), dolor abdominal (62%), vómitos (63%) y diarrea (64%).

En Estados Unidos Belay et al., (2021) refiere que 1567 (90,4%) de 1733 pacientes tenían manifestaciones de la enfermedad que involucraron al menos 4 sistemas de órganos. La fiebre fue el signo presente en todos los casos con una duración de 4-7 días, los signos y síntomas más comunes incluyen dolor abdominal 1153 (66,5%), vómitos 1114 (64,3%), sarpullido 963 (55,6%), diarrea 931 (53,7%) y hiperemia conjuntival 929 (53,6%). Además, síntomas respiratorios como tos, dificultad para respirar y dolor en el pecho en menos del 30% de los pacientes. Otras manifestaciones clínicas reportadas son hipotensión en 880 (50,8%) y 638 (36,8%) desarrollaron shock. Se informó disfunción cardíaca en 484 (31,0%) de los pacientes, derrame pericárdico en 365 (23,4%), miocarditis en 300 (17,3 %) y dilatación de la arteria coronaria o aneurismas en 258 (16,5%).

Los síntomas comunes son fiebre, estado hiperinflamatorio y disfunción orgánica, en cuanto a las manifestaciones por sistemas, a nivel cardiovascular se registra mayor tasa de complicaciones de carácter severo y de instauración repentina; en una serie de casos en 58 niños, publicado en Reino Unido por Whittaker et al., en junio de 2020, informan que los pacientes con presentación clínica de fiebre, colapso cardiovascular y biomarcadores cardíacos elevados, tenían manifestaciones cardíacas predominantes que incluían disfunción

ventricular izquierda en 18 de 29 pacientes, y arritmias en 4 pacientes, además en otros estudios se ha reportado aneurisma de las arterias coronarias, miocarditis y anomalías de la conducción.

En lo que corresponde a pruebas de laboratorio, Whittaker et al., 2020 menciona que en 45 de 58 pacientes estudiados tenían evidencia de infección actual o previa por Covid-19 diagnosticada por PCR o antígeno. También se reportó proteína C reactiva, péptido natriurético cerebral e interleucina 6 elevados en todos los casos, ferritina elevada en 53 de 58 casos, elevación significativa de la troponina cardiaca en 34 de 50 y el pro-BNP en 24 de 29 pacientes analizados.

Davies et al., (2020) informa elevación significativa en las concentraciones de proteína C reactiva, dímero D y ferritina al ingreso, con tendencia a la reducción hacia niveles normales en los primeros 4 días de hospitalización. El recuento de neutrófilos se mantuvo estable, aunque elevado, y las concentraciones de creatinina y alanina aminotransferasa permanecieron normales. El recuento de linfocitos aumentó y la mediana se elevó por encima de $1,0 \times 10^9$ células en el tercer día. También menciona que la concentración de troponina aumentó durante los primeros cuatro días de ingreso.

3. METODOLOGÍA

3.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó la revisión sistemática siguiendo las pautas del modelo PRISMA. Las búsquedas se realizaron en bases de datos indexadas como PubMed, Scielo Y ScienceDirect, además datos publicados por organizaciones mundiales como OMS, CDC, a nivel nacional se utilizaron los datos públicos del MSP. Se incluyó información en inglés/español publicada desde enero de 2020 hasta el 7 de junio de 2022. Se identificaron estudios relevantes mediante búsqueda manual. Se descargaron los documentos para la eliminación de duplicados, para posterior consolidación y análisis de datos

La combinación de términos y palabras claves que abrieron mejores resultados en las tres bases de datos fue: “MIS-C AND COVID-19”, “(((PIMS-TS)) OR ((MIS-C))) AND (COVID 19), (MIS-C Y COVID-19), (SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO Y COVID-19), (PIMS), (PIMS-TS). Estas búsquedas arrojaron una cantidad considerable de resultados, bastantes de ellos repetidos o poco útiles para la revisión.

3.2. Selección de estudios

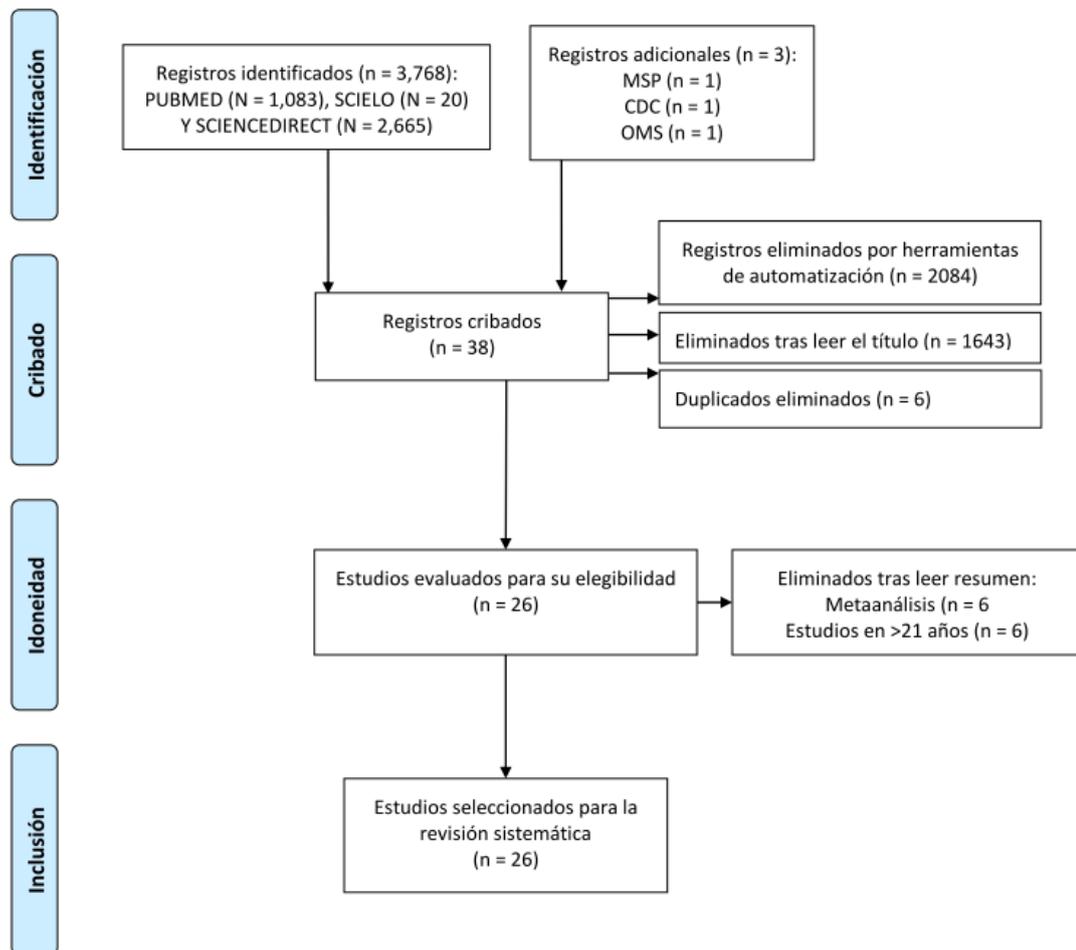
Se incluyeron los estudios con los siguientes criterios: estudio de caso, informe de caso y estudios observacionales retrospectivos, revisiones sistemáticas (para la discusión) que tuvieran libre acceso y que hayan sido publicados desde enero de 2020; pacientes menores de 21 años que cumplan criterios de definición de caso por la OMS, CDC O RCPCH; que haya presentado infección o contacto con pacientes positivos para Covid-19 en las 6 semanas previas al inicio del PIMS.

Se excluyeron guías clínicas, editoriales, consenso de opiniones, artículos de revistas no indexada a la base de datos, enfermedad de Kawasaki diagnosticada previo a infección por Covid-19, pacientes inmunizados contra Covid-19 6 semanas previas a la presentación de PIMS.

Se encontraron un total de 3.768 registros, con las herramientas de búsqueda avanzada de las bases de datos se eliminaron 2.084, tras lectura del título y eliminación de duplicados se descartaron 1649, se consideraron

adecuados 38. Tras lectura del resumen se descartaron 6 por tratarse de metaanálisis y 6 por tratarse de estudios en pacientes mayores de 21 años.

Figura 1. Diagrama de flujo prisma en 4 niveles



3.3. Extracción de datos

Se extrajo la siguiente información: autor, año de publicación, tamaño de la muestra, edad, sexo, raza/etnia, síntomas clínicos, factores predisponentes, comorbilidades, el mecanismo de asociación de Covid-19 con el PIMS y los resultados de las pruebas RT-PCR, serología o contacto con personas infectadas con Covid-19. El análisis de los datos se realiza por medio de tablas estadísticas descriptivas, se usaron métodos estadísticos para cálculo de medidas de tendencia (mediana) para el análisis de datos.

4. DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

4.1. Resultados del objetivo específico 1

Tabla 2. Síntomas de los casos de PIMS agrupados por sistemas

	Godfred-Cato et al. (2020) Estados Unidos	Davies et al. (2020) Reino Unido	Feldstein et al. (2020) Estados Unidos	Belay et al. (2021) Estados Unidos	Kaushik et al. (2020) Estados Unidos	Whittaker et al. (2020) Reino Unido
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
	570	78	186	1733	33	58
Síntomas						
Fiebre	570 (100%)	78 (100%)	186 (100%)	1733 (100%)	31 (93%)	NR
Gastrointestinal	518 (90,9%)	70 (90%)	171 (92%)	1.161 (67%)	23 (70%)	31 (53 %)
Cardiovascular	493 (86,5%)	68 (87%)	149 (80%)	880 (50,8%)	21 (63%)	27 (47%)
Dermatológico	315 (55,3%)	35 (45%)	137 (74%)	963 (55,6%)	14 (42%)	30 (52%)
Oftalmológico	276 (48,4%)	23 (29%)	NR	929 (53,6%)	12 (36%)	26 (45%)
Respiratorio	359 (63,0%)	NR	131 (70%)	520 (30%)	11 (33%)	25 (43%)
Neurológico	218 (38,2%)	NR	NR	NR	4 (12%)	NR
Renal	105 (18,4%)	NR	NR	NR	NR	13 (22%)
Linfadenopatías	76 (13,3%)	NR	NR	NR	NR	9 (16%)

Otro	27 (4,7%)	NR	NR	NR	NR	NR
------	--------------	----	----	----	----	----

Nota:

NR: No reportado en el estudio.

Gastrointestinales: incluyen dolor abdominal, vómitos, diarrea. **Cardiovascular:** incluye hipotensión, shock, falla cardíaca, arritmias, anomalías de la conducción, dilatación de las arterias coronarias, derrame pericárdico, miocarditis. **Respiratorio:** incluyen tos, dificultad respiratoria, dolor de pecho. **Dermatológico:** incluyen erupción mucocutánea, sarpullido, descamación de labios, manos y pies. **Oftalmológicos:** inyección conjuntival. **Neurológico:** incluye confusión y cefalea. **Renal:** incluye falla renal aguda. **Linfadenopatías:** >1,5 cm. **Otro:** incluye edema periorbitario.

Según los estudios seleccionados la fiebre es un signo que está presente en todos los casos. Las manifestaciones gastrointestinales con una media de 77,1%, cardíacas con una media de 69,05% fueron las presentaciones clínicas más frecuentes reportadas, y en menor cuantía las dermatológicas con una media de 53,6% esta última está presente además en otros síndromes inflamatorios.

4.2. Resultados del objetivo específico 2

Tabla 3.

Autor/ Año/Número de casos	Resultados
----------------------------------	------------

Resultados de pruebas Covid-19

**CDC
Estados
Unidos
(2022)
N (%)
8.525**

El 98% de los pacientes dieron positivo en pruebas de diagnóstico de Covid-19 mientras el 2% restante de los pacientes tuvieron contacto con alguien con Covid-19.

**MSP
Ecuador
(2021)
N (%) 128**

De los 128 casos se tomaron muestras para RT-PCR a 111 pacientes, de los cuales 6% fueron positivos para Covid-19, 44% fueron negativos y el 50% de las muestras no reportan resultados. No se reportan pacientes que tuvieron contacto con personas infectadas.

Davies et al. (2020)
Reino Unido
N (%)
78

Los estudios de RT-PCR Covid-19, dieron positivo en 17 (22%) casos, negativo 61 (78%), mientras que serología Covid-19 IgG en pacientes PCR negativos, fueron positivo 96% y negativo (4%). Serología Covid-19 IgG en pacientes PCR positivos, fueron Positivo (90%) y Negativo (10%). Pacientes PCR negativo, serología negativa, sin contacto conocido de Covid-19 (es decir, cumplió con los criterios de PIMS-TS, no cumplió con los criterios de MIS-C (1%). Pacientes con PCR negativo, serología desconocida, sin contacto conocido de Covid-19 (cumplió con los criterios de PIMS-TS, se desconoce si cumpliría con los criterios de MIS-C) (41%).

(Feldstein et al., 2020)
Estados Unidos
N (%)
186

Del total de los casos reportados 131 (70%) fueron positivos para Covid-19 por RT-PCR o prueba de anticuerpos.

Comorbilidades preexistentes

Bautista-Rodriguez et al. (2021)
N (%)
183

Dentro de las comorbilidades de los pacientes, la obesidad se encontraba en 48 (26,2%) de los casos, enfermedad del corazón 4 (2.2%), enfermedad de las vías respiratorias o de los pulmones 3 (1.6%), inmunosupresión 2 (1.1%), ex-prematuridad 2 (1.1%).

Ahmed et al. (2020)
N (%)
558

Se reportaron comorbilidades en 268 (48,0%) de los cuales sobrepeso/obesidad 136 (50,8 %), respiratorio 71 (26,5%) inmunológico/alérgico 17 (6,3 %), cardíaco 8 (2,9 %), hematológico 4 (1.5 %), endocrino/gastrointestinal 5 (1,9 %), neurológico/conductual 3 (1.1 %), otro 24 (9,0%). Una cuestión adicional de inquietud fue que el 52,0% de las personas (n = 290 de 558) que desarrollaron el síndrome inflamatorio no tenían ninguna afección médica subyacente.

El principal factor de riesgo descrito para desarrollar PIMS es la previa infección por Covid-19 diagnosticada por RT-PCR y serología; se registra mayor prevalencia en pruebas serológicas que pruebas RT-PCR. La mayoría de los niños con PIMS no tienen ninguna comorbilidad de base notificada, pero entre los niños que sí informan tener una afección subyacente, la obesidad es la más predominante, con una media de 38,5%. La edad (5 -11 años), el sexo masculino y la raza (hispanos y negros no hispanos) podría considerarse como factores de riesgo no modificables que intervengan en el desarrollo de la enfermedad.

4.3. Resultados del objetivo específico 3

Tabla 4. *Distribución por sexo de PIMS*

	Sexo		
	Masculino	Femenino	Desconocido
OMS (2021) N (%) 7.030	4148 (59%)	2882 (41%)	NR
CDC Estados Unidos (2022) N (%) 8.525	5200 (61%)	3325 (39%)	(0,04%)
MSP Ecuador (2021) N (%) 128	79 (62%)	49 (38%)	NR
Feldstein et al. (2020) Estados Unidos N (%) 186	115 (62%)	71 (38%)	NR
Belay et al. (2021) Estados Unidos N (%) 1733	994 (57,6%)	739 (42.4%)	NR
Godfred-Cato et al. (2020) Estados Unidos N (%) 570	316 (55,4) %	44.6% (254)	NR
Davies et al. (2020) Reino Unido N (%) 78	53 (67 %)	25 (33%)	NR
Whittaker et al. (2020) Reino Unido N (%) 58	38 (66%)	20 (34%)	NR

Nota

NR: No reportado en el estudio.

Tabla 5. Distribución por raza

	CDC (2022) Estados Unidos N (%) 8038	Feldstein et al. (2020) Estado Unidos N (%) 186	Belay et al. (2021) Estados Unidos N (%) 1733	Godfred- Cato et al. (2020) Estados Unidos N (%) 570	Davies et al. (2020) Reino Unido N (%) 78	Whittaker et al. (2020) Reino Unido N (%) 58
Raza						
Hispanos	2122 (26,4%)	57 (31 %)	586 (37.3%)	187 (40.5%)	NR	NR
No Hispanos						
Negros	2460 (30,6%)	46 (25%)	531 (33.9%)	153 (33.1%)	37 (47%)	22 (38%)
No Hispanos blancos	2781 (34,6%)	35 (19%)	317 (20.2%)	61 (13.2%)	17 (22%)	12 (21%)
Otros	675 (8,4%)	9 (5%)	NR	75,24 (13,2%)	24 (31%)	24 (41%)
Desconocido	NR	41 (22%)	NR	NR	NR	NR

Nota:

NR: No reportado en el estudio.

Tabla 6. Rango de edad

Autor/ Año/Número de casos	Resultados
CDC Estados Unidos (2022) N (%) 8.525	La mayor prevalencia (46,4 %) corresponde a niños de grupo etario entre 5 - 11 años, seguido de (21,2%) entre 1 - 4 años, (19,2%) de 12 -15 años, (9,9%) de 16 - 20 años y (3,2%) en niños menores de 1 año. La media de edad en estos pacientes es de 9 años.

OMS (2021) N (%) 7.030	Del total de casos notificados, para los cuales se cuenta con datos sobre la edad y sexo (n=6.592), 34% de 5 a 9 años, 30% tenían entre 0 a 4 años, 26% de 10 a 14 años y 10% entre 15 a 19 años (los Estados Unidos de América incluye en este grupo etario las personas de 20 años).
Belay et al. (2021) Estados Unidos N (%) 1733	La incidencia acumulada de PIMS por 100.000 personas menores de 21 años fue de 2,1 y varió de 0,2 a 6,3 por estado.
Feldstein et al. (2020) Estados Unidos N (%)186	La mediana de edad de los pacientes fue de 8,3 años. De estos <1 año corresponde a 13 (7%), de 1–4 años 53 (28%), de 5–9 años 46 (25 %), 10–14 años 45 (24 %), 15–20 años 29 (16%).
MSP Ecuador (2021) N (%) 128	La distribución por edad fue del (35%) en pacientes de 5 a 9 años, (26%) de 10 a 14 años, (22%) de 1 a 4 años, (14%) en menores de 1 año y (3%) de 15 - 19 años.
Davies et al. (2020) Reino Unido N (%) 78	La mediana de edad de los pacientes fue de 11 años (RIC 8-14). De los cuales 38 (49%) tenían entre 11–15 años, 29 (37%) tenían de 5–10 años, 5 (6%) de 1–4 años, 4 (5%) de 16–17 años, y 2 (3%) <1 año.

Todos los estudios reportan resultados similares, la mayor prevalencia está presente en el sexo masculino media 61,2 %, con respecto a la raza se encontró en la región de América mayor reportes en pacientes Hispanos media 33.8% seguidos de No Hispanos negros media 34,6%. Por otro lado, en la región Europea la mayor prevalencia se reportó en No Hispanos negros. La CDC describe los mayores casos en el grupo etario de 5 - 11 años, la OMS reporta mayores casos 34% en grupo etario similar de 5 a 9 años, al igual que el MSP con 35% de los casos descritos en este último grupo.

4.4. Resultado Global del proyecto según el Objetivo General

Tabla 7. Asociación del Covid-19

Autor/ Año/Número de casos	Resultados
Giraldo-Alzate et al., (2020)	El PIMS no está mediado por una invasión directa del virus, pero sí coincide con el desarrollo de respuestas inmunes adquiridas al Covid-19.
Rodriguez- Smith et al., (2021)	PIMS se distingue de la enfermedad de Kawasaki principalmente por las concentraciones elevadas de CXCL9.
Rowley, (2020)	Una hipótesis alternativa convincente para la marcada tormenta de citocinas que experimentan los niños con PIMS se deriva de la conocida capacidad de los coronavirus para bloquear las respuestas de interferón tipo I y tipo III.

Según las propuestas de estos autores, hasta el momento no se llega a un consenso sobre cuál es el mecanismo exacto que lleva a un paciente con Covid-19 al desarrollo de PIMS. Sin embargo, se puede evidenciar que en todos estos pacientes existe una respuesta inmune marcada con elevación de citoquinas proinflamatorias que llevan a compromiso multisistémico.

5. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se resume de forma integral la información disponible en línea, de la cual se evaluaron los síntomas característicos del PIMS, los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de PIMS asociado a Covid-19, el sexo, la edad y la raza con mayor prevalencia de este síndrome.

Las manifestaciones clínicas que se presentaron con mayor frecuencia son: fiebre presente en todos los casos reportados, a nivel gastrointestinal se registra el dolor abdominal, vómitos, diarrea y, además, las manifestaciones cardíacas con inclinación marcada hacia la gravedad llevando a disfunción miocárdica que incluso puede producir la muerte. Otras manifestaciones que también se registran son las mucocutáneas, respiratorias, neurológicas, que son igual de importantes y no se las debe desestimar. En la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Yasuhara et al., (2021) los síntomas gastrointestinales y afectación cardiovascular como disfunción miocárdica, aneurismas de las arterias coronarias y shock fueron las manifestaciones más comunes.

Según la OMS el rango de edad con mayor incidencia descrito de PIMS es de 5 a 9 años, por otro lado, la CDC reporta que el grupo etario con mayor incidencia es de 5 a 11 años, con una media de 9 años, que concuerda con la revisión sistemática publicada por Hoste et al., (2021) en la que se informa una media de edad de 8.3 años.

Los factores como la raza, edad, sexo y peso tienen una implicancia clínica que no está bien establecida. De acuerdo con Abrams et al., (2020b) hay mayor predisposición por el sexo masculino, además, Ahmed et al., (2020) informa que había una tasa más alta de PIMS en la población hispana y negros no hispanos con tendencia a desarrollarse en pacientes con sobrepeso u obesidad. Por otro lado, con los resultados de esta revisión que concuerda con la revisión sistemática realizada por Dhar et al., (2021), los pacientes con PIMS al realizar pruebas Covid-19, estas dieron resultados negativos al realizarse por RT-PCR y presentaban mayores resultados positivos cuando la prueba se realiza por serología.

Esta alta proporción de pruebas de anticuerpos positivas sugieren que el PIMS no está mediada por una invasión directa del virus sino por respuestas inmunes adquiridas al Covid-19. Giraldo-Alzate et al., (2020) sugiere que es más probable que el aumento de la inflamación dependa de los conocimientos previos a través de una respuesta inmune obtenida en lugar de un aumento de la replicación viral. Dhar et al., (2021) concuerda con lo descrito y además sugiere que los esfuerzos inútiles de los fagocitos tras la escapada del virus y su carácter superantigénico contribuye a una respuesta hiperinmune de las células T auxiliares y la activación de los macrófagos, que culmina en una tormenta de citocinas potencialmente mortal.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1. Conclusiones

Con esta revisión sistemática se concluye que no existe un mecanismo claro que explique la relación que existe entre la infección previa por Covid-19 y el desarrollo del síndrome inflamatorio multisistémico, sin embargo, diversos autores concuerdan que la previa infección o el contacto con el virus predispone al individuo a desarrollar una respuesta hiperinflamatoria mediada por la inmunidad adquirida y mas no por la carga viral *per sé*, lo que conlleva afectación multiorgánica. Por otro lado, de los síntomas clínicos, la fiebre es el signo que está presente en todos los casos, algunas manifestaciones clínicas del PIMS son similares con otros síndromes inflamatorios, sin embargo, las manifestaciones como dolor abdominal, vómitos y diarreas son predominantes en el PIMS, en esta misma dirección, las manifestaciones cardíacas están presentes en los pacientes en los que se evidencia la tendencia a la gravedad que puede llegar a ser mortal, se describe principalmente la falla cardíaca, arritmias, anomalías de la conducción, dilatación o aneurisma de las arterias coronarias y miocarditis. Aunque los factores que predisponen al desarrollo de PIMS por Covid-19 no están bien establecidos, se ha encontrado que el sexo masculino, sobrepeso u obesidad, y la raza hispana y negros no hispanos presentan mayor predisposición al desarrollo de este nuevo síndrome.

6.2. Recomendaciones

Son necesarias más investigaciones para comprender la razón por la que algunos niños podrían ser más susceptibles a desarrollar PIMS. Se recomienda ampliar la investigación en lo que respecta al método diagnóstico para detectar el Covid-19, además es importante profundizar en la fisiopatología de éste nuevo síndrome para así poder establecer el diagnóstico y tratamiento oportuno.

Es necesario también ampliar el conocimiento sobre los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de PIMS por Covid-19, para determinar si el sexo, la edad, la raza y las comorbilidades predisponen al desarrollo de este síndrome.

Se recomienda que en estudios posteriores se analice el efecto de la inoculación con vacunas para Covid-19 como factor de riesgo o factor protector para desarrollar síndrome inflamatorio multisistémico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abrams, J. Y., Godfred-Cato, S. E., Oster, M. E., Chow, E. J., Koumans, E. H., Bryant, B., Leung, J. W., & Belay, E. D. (2020b). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics*, 226, 45–54.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.003>
- Ahmed, M., Advani, S., Moreira, A., Zoretic, S., Martinez, J., Chorath, K., Acosta, S., Naqvi, R., Burmeister-Morton, F., Burmeister, F., Tarriela, A., Petershack, M., Evans, M., Hoang, A., Rajasekaran, K., Ahuja, S., & Moreira, A. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*, 26, 100527. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100527>
- Bautista-Rodriguez, C., Sanchez-de-Toledo, J., Clark, B. C., Herberg, J., Bajolle, F., Randanne, P. C., Salas-Mera, D., Foldvari, S., Chowdhury, D., Munoz, R., Bianco, F., Singh, Y., Levin, M., Bonnet, D., & Fraise, A. (2021). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: An International Survey. *Pediatrics*, 147(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-024554>
- Belay, E. D., Abrams, J., Oster, M. E., Giovanni, J., Pierce, T., Meng, L., Prezzato, E., Balachandran, N., Openshaw, J. J., Rosen, H. E., Kim, M., Richardson, G., Hand, J., Tobin-D'Angelo, M., Wilson, S., Hartley, A., Jones, C., Kolsin, J., Mohamed, H., . . . Godfred-Cato, S. (2021). Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children With Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatrics*. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0630>
- Bukulmez, H. (2021). Current Understanding of Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Following COVID-19 and Its Distinction from Kawasaki Disease. *Current Rheumatology Reports*, 23(8). <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01028-4>
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). (2020, 28 marzo). COVID Data Tracker. Centers for Disease Control and Prevention. Recuperado 6 de junio de 2022, de <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#mis-national-surveillance>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019. 2020. Recuperado 6 de junio de 2022, de https://www.cdc.gov/mis/mis-c/hcp/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fmis%2Fhcp%2Findex.html

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). (2020, 14 mayo). HAN Archive - 00432 | Health Alert Network (HAN). Centers for Disease Control and Prevention. Recuperado 6 de junio de 2022, de <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>

Conde de Vera, A. de J., Campos Hernández, Y. C., Aranda Rodríguez, C. del V., Villegas Ipiates, M. C., Espinel Ramos, D. A., & Campaña Silva, D. C. (2021). Nexo epidemiológico en niños con diagnóstico de COVID-19. Hospital General del Sur de Quito. 2020. Metro Ciencia, 29(2), 18-22. <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol29/2/2021/18-22>

Davies, P., Evans, C., Kanthimathinathan, H. K., Lillie, J., Brierley, J., Waters, G., Johnson, M., Griffiths, B., du Pré, P., Mohammad, Z., Deep, A., Playfor, S., Singh, D., Inwald, D., Jardine, M., Ross, O., Shetty, N., Worrall, M., Sinha, R., . . . Ramnarayan, P. (2020). Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 4(9), 669–677. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(20\)30215-7](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(20)30215-7)

Dhar, D., Dey, T., Samim, M. M., Padmanabha, H., Chatterjee, A., Naznin, P., Chandra, S. R., Mallesh, K., Shah, R., Siddiqui, S., Pratik, K., Ameya, P., & Abhishek, G. (2021). Systemic inflammatory syndrome in COVID-19–SISCOV study: systematic review and meta-analysis. *Pediatric Research*. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01545-z>

Diorio, C., Henrickson, S. E., Vella, L. A., McNerney, K. O., Chase, J., Burudpakdee, C., Lee, J. H., Jasen, C., Balamuth, F., Barrett, D. M., Banwell, B. L., Bernt, K. M., Blatz, A. M., Chiotos, K., Fisher, B. T., Fitzgerald, J. C., Gerber, J. S., Gollomp,

- K., Gray, C., . . . Bassiri, H. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS–CoV-2. *Journal of Clinical Investigation*, 130(11), 5967–5975. <https://doi.org/10.1172/jci140970>
- Esposito, S., & Principi, N. (2021). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Pediatric Drugs*. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00435-x>
- Feldstein, L. R., Rose, E. B., Horwitz, S. M., Collins, J. P., Newhams, M. M., Son, M. B. F., Newburger, J. W., Kleinman, L. C., Heidemann, S. M., Martin, A. A., Singh, A. R., Li, S., Tarquinio, K. M., Jaggi, P., Oster, M. E., Zackai, S. P., Gillen, J., Ratner, A. J., Walsh, R. F., . . . Randolph, A. G. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*, 383(4), 334–346. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021680>
- Giraldo-Alzate, C., Tamayo-Múnera, C., López-Barón, E., Caicedo-Baez, M. C., & Piñeres-Olave, B. E. (2020). Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. Revisión narrativa de la literatura a propósito de un caso. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.11.002>
- Godfred-Cato, S., Bryant, B., Leung, J., Oster, M. E., Conklin, L., Abrams, J., Roguski, K., Wallace, B., Prezzato, E., Koumans, E. H., Lee, E. H., Geevarughese, A., Lash, M. K., Reilly, K. H., Pulver, W. P., Thomas, D., Feder, K. A., Hsu, K. K., Pliapat, N., . . . Belay, E. (2020). COVID-19–Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — United States, March–July 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(32), 1074–1080. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e2>
- Henderson, L. A., Canna, S. W., Friedman, K. G., Gorelik, M., Lapidus, S. K., Bassiri, H., Behrens, E. M., Ferris, A., Kernan, K. F., Schulert, G. S., Seo, P., F. Son, M. B., Tremoulet, A. H., Yeung, R. S. M., Mudano, A. S., Turner, A. S., Karp, D. R., & Mehta, J. 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 & Rheumatology*, 72(11), 1791–1805. <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. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5>
- Kabeerdoss, J., Pilia, RK, Karkhele, R. et al. COVID-19 grave, síndrome inflamatorio multisistémico en niños y enfermedad de Kawasaki: mecanismos inmunológicos, manifestaciones clínicas y manejo. *Rheumatol Int* 41, 19–32 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>
- Kaushik, S., Aydin, S. I., Derespina, K. R., Bansal, P. B., Kowalsky, S., Trachtman, R., Gillen, J. K., Perez, M. M., Soshnick, S. H., Conway, E. E., Bercow, A., Seiden, H. S., Pass, R. H., Ushay, H. M., Ofori-Amanfo, G., & Medar, S. S. (2020). Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *The Journal of Pediatrics*, 224, 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.045>
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2020, diciembre). DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA. Obtenido de Salud.gob.ec. Boletín Epidemiológico SIM 0022 ECUADOR 2020. Recuperado 6 de junio de 2022, de <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/12/BOLETIN-SIM-22.pdf>
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. *PLoS Med* 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
- Newland, J. G., & Bryant, K. A. (2020). Children in the Eye of the Pandemic Storm—Lessons From New York City. *JAMA Pediatrics*, 174(10), e202438. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2438>
- Organización Mundial de la Salud. (2020, mayo). Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes con COVID-19. Recuperado 6 de junio de 2022, de

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

Organización Panamericana de la Salud & Organización Mundial de la Salud. (2021, agosto). Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus (COVID-19). OPS/OMS, 2021.

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54717/EpiUpdate21August2021_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y

Rodriguez-Smith, J. J., Verweyen, E. L., Clay, G. M., Esteban, Y. M., de Loizaga, S. R., Baker, E. J., Do, T., Dhakal, S., Lang, S. M., Grom, A. A., Grier, D., & Schulert, G. S. (2021). Inflammatory biomarkers in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease, and macrophage activation syndrome: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*, 3(8), e574-e584. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(21\)00139-9](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(21)00139-9)

Rowley, A. H. (2020). Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nature Reviews Immunology*, 20(8), 453–454. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0367-5>

Royal College of Paediatrics and Child Health. (2020). Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. Recuperado 6 de junio de 2022, de <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>

Taffarel P, Jorro Barón F, Rodríguez AP, Widmer J, Meregalli C. (2021). Síndrome inflamatorio multisistémico en niños, relacionado con COVID-19: actualización a propósito de la presentación de 2 pacientes críticos. *Arch Argent Pediatr* 2021; 119(1):e26-e35. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e26>

Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kaforou, M., Jones, C. E., Shah, P., Ramnarayan, P., Fraise, A., Miller, O., Davies, P., Kucera, F., Brierley, J., McDougall, M., Carter, M., Tremoulet, A., Shimizu, C., Herberg, J., Burns, J. C., Lyall, H., & Levin, M. (2020). Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*, 324(3), 259. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.10369>

- Yang, C. A., Huang, Y. L., & Chiang, B. L. (2022). Innate immune response analysis in COVID-19 and kawasaki disease reveals MIS-C predictors. *Journal of the Formosan Medical Association*, 121(3), 623–632. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.06.009>
- Yasuhara, J., Watanabe, K., Takagi, H., Sumitomo, N., & Kuno, T. (2021). COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*, 56(5), 837–848. <https://doi.org/10.1002/ppul.25245>
- Zhang, Q. Y., Xu, B. W., & Du, J. B. (2021). Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World Journal of Pediatrics*, 17(4), 335–340. <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00435-y>