

TRABAJO FIN DE MÁSTER



**MÁSTER “CONDICIONANTES GENÉTICOS,
NUTRICIONALES Y AMBIENTALES DEL CRECIMIENTO
Y EL DESARROLLO” (NUTRENVIGEN G+D FACTORS)**

“ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA CASUÍSTICA DE SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO ASOCIADO A INFECCIÓN POR SARS-COV-2”

AUTOR:

Virginia Giménez Molina.

**Residente de Pediatría del Hospital Infantil Universitario “Miguel Servet”
de Zaragoza.**

TUTORES:

Feliciano Jesús Ramos Fuentes.

Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

Juan Pablo García Íñiguez.

**Jefe de Sección de Medicina Intensiva Pediátrica. Hospital Infantil
Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza.**

Título:

“ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA CASUÍSTICA DE SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO ASOCIADO A INFECCIÓN POR SARS-COV-2”.

Title:

“RETROSPECTIVE CHART ANALYSIS OF MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN ASSOCIATED WITH SARS-COV-2”.

Autor:

Virginia Giménez Molina.

Residente de Pediatría del Hospital Infantil Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza.

DNI: 18174242-X

NIP: 698712

Tutores:

1. Feliciano Jesús Ramos Fuentes.
Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.
DNI: 08795117-D
2. Juan Pablo García Íñiguez.
Jefe de Sección de Medicina Intensiva Pediátrica. Hospital Infantil Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza.
DNI: 16590947-N

Línea de investigación: Investigación clínica en Pediatría.

Centro: Hospital Infantil Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza.



ALUMNO
Nombre y apellidos:..... VIRGINIA GIMÉNEZ MOLINA NIP: 18174242X

Titulación matriculada:
<input type="radio"/> M. U. en Iniciación a la investigación en medicina
<input checked="" type="radio"/> M. U. en Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales del crecimiento y desarrollo
<input type="radio"/> M. U. en Inmunología tumoral e inmunoterapia del cáncer

Título del trabajo: "ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LA CASUÍSTICA DE SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO ASOCIADO A INFECCIÓN POR SARS-COV-2"
Título del trabajo en inglés: "RETROSPECTIVE CHART ANALYSIS OF MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN ASSOCIATED WITH SARS-COV-2"
<small>El título que aparezca el trabajo en actas será aquel con el que definitivamente se incorpore al repositorio "Deposita", al realizar el depósito del mismo</small>

Informe:	Convocatoria: Junio.....
-----------------	---------------------------------

El Profesor Feliciano Ramos, catedrático de Pediatría de la Universidad de Zaragoza, y el Dr. Juan Pablo García Iñiguez, pediatra del Hospital "Miguel Servet", tutores del trabajo de investigación llevado a cabo por Virginia Giménez Molina, hacen constar que se trata de un trabajo original, desarrollado íntegramente por la estudiante y que tiene la calidad suficiente para ser expuesto como trabajo fin de máster.

En Zaragoza, a 20/JUNIO/2023.....
Firmado digitalmente por RAMOS FUENTES FELICIANO JESUS - DNI 08795117D Fecha: 2023.06.25 12:35:46 +02'00'
(Nombre y apellidos Director/a 1)

Firmado digitalmente por GARCIA IÑIGUEZ JUAN PABLO - DNI 16590947N Fecha: 2023.06.21 18:30:21 +02'00'
(Nombre y apellidos Director/a 2)

.....
(Nombre y apellidos Director/a 3)

Microbiología...Pediatría...
(Departamento Director/a 1)

Microbiología...Pediatría...
(Departamento Director/a 2)

Microbiología...Pediatría...
(Departamento Director/a 3)

Virginia Gimenez Molina
Firmado digitalmente por Virginia Gimenez Molina
Nombre de reconocimiento (DN): cn=Virginia Gimenez Molina, o, ou, email=virginiagm96@gmail.com, c=ES
Fecha: 2023.06.23 15:16:56 +02'00'

RESUMEN

Introducción: En abril de 2020 se observó un aumento inesperado de casos de síndrome inflamatorio sistémico de expresividad variable en la población pediátrica tras una infección reciente por SARS-CoV-2, que precisaban ingreso en UCIP.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue analizar diversas variables de una muestra de pacientes atendidos en el Hospital Infantil Universitario "Miguel Servet" por este cuadro clínico que actualmente se conoce como Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado temporalmente con SARS-CoV-2 (SIM-PedS).

Material y métodos: Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo y observacional a partir de la revisión de historias clínicas informatizadas de un total de diecinueve pacientes atendidos en nuestro centro con diagnóstico de SIM-PedS, entre marzo de 2019 y diciembre de 2022. Se recogieron datos antropométricos, clínicos, analíticos y de imagen durante el ingreso y hospitalización.

Resultados: Se estudiaron diecinueve pacientes, siendo el 84,21% niños, con una mediana de edad de 7,95 años. El 73,68% precisó ingreso en UCIP por inestabilidad hemodinámica y shock cardiogénico con disfunción del ventrículo izquierdo. Los reactantes de fase aguda y marcadores de lesión miocárdica estaban elevados en un gran número de pacientes. Todos los pacientes recibieron tratamiento con inmunoglobulinas y glucocorticoides intravenosos con una buena respuesta clínica.

Conclusiones: Es importante sospechar este cuadro ante pacientes con fiebre persistente junto con sintomatología digestiva y mucocutánea, sobre todo si existe un antecedente de infección por SARS-CoV-2.

PALABRAS CLAVE

Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, SIM-PedS, infección por COVID-19, SARS-CoV-2, pediatría.

ABSTRACT

Introduction: In April 2020, there was an increase of children with unexplained inflammation of variable expressivity after a recent SARS-CoV-2 infection, requiring admission to PICUs.

Objective: The objective of this study is to analyze various variables of a sample of patients treated at the "Miguel Servet" University Hospital for this clinical picture which is now known as Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS).

Methods: A longitudinal, retrospective, and observational study was carried out based on the review of the computerized records of nineteen patients treated for PIMS-TS, between March 2019 and December 2022. We analyzed anthropometric, clinical, analytical and imaging data during admission and hospitalization.

Results: Nineteen cases of PIMS-TS were reported: male patients represented the 84,21%, with a median age of 7,95. 73,68% required admission to PICUs due to hemodynamic instability and cardiogenic shock with left ventricular dysfunction. Markers of infection and myocardial damage were elevated in many patients. All patients received steroids and intravenous immunoglobulin with subsequent clinical improvement.

Conclusions: It is important to consider this condition in patients with persistent fever with gastrointestinal manifestations and mucocutaneous symptoms, especially if there is a history of SARS-CoV-2 infection.

KEY WORDS

Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome, PIMS-TS, COVID-19 infection, SARS-CoV-2, pediatrics.

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetilsalicílico	Máx: máximo
ACV: accidente cerebro vascular	mg: miligramo
Ag: antígeno	mL: mililitro
AI: autoinmune	mm: milímetro
CDC: Centro para el Control de Enfermedades de EE. UU.	mmol: milimol
CMV: citomegalovirus	NHS: Servicio Nacional de Salud de Inglaterra
dL: decilitro	ng: nanogramo
EB: exceso de bases	OAF: oxigenoterapia alto flujo
ECG: electrocardiograma	OMS: organización Mundial de la Salud
ECMO: circulación por membrana extracorpórea	PAM: presión arterial media
EcoCG: ecocardiograma	PAS: presión arterial sistólica
EK: Enfermedad de Kawasaki	PC: perfusión continua
EPI: equipo protección individual	PCR: proteína C Reactiva
FC: frecuencia cardiaca	PCT: procalcitonina
FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo	PICUs: pediatric intensive care unit
FR: frecuencia respiratoria	PIMS-TS: Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome temporally associated with SARS-CoV-2
g: gramos	pg: picrogramo
GC: glucocorticoides	PVC: presión venosa central
GOT: transaminasa glutámico-oxalacética	RCPCH: Colegio Real de Pediatría de Reino Unido
GPT: transaminasa glutámico pirúvica	RMN: resonancia magnética nuclear
h: hora	RVSI: índice de resistencias sistémicas
Hb: hemoglobina	SAM: síndrome de activación macrofágica
HBPM: heparina de Bajo peso molecular	SC: subcutánea
IC: índice cardiaco	Seg: segundos
IgG: inmunoglobulina G	SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo
IgM: inmunoglobulina M	SSF: suero salino fisiológico
IM: insuficiencia mitral	SST: síndrome de shock tóxico
IT: insuficiencia tricúspidea	SvCO ₂ : saturación venosa central
IGIV: inmunoglobulinas intravenosas	TP: tiempo protrombina
IQR: rango intercuartílico	TTPA: tiempo trombolastina parcial activada
IL-6: interleucina 6	UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos
IO: intraósea	UI: unidad internacional
IV: intravenosa	VO: vía oral
Kg: kilogramos	VSG: velocidad de sedimentación globular
L: litro	µL: microlitro
LDH: lactato deshidrogenasa	
m ² : metro cuadrado	

ÍNDICE

1-. Introducción	8
1.1-. Introducción, antecedentes y situación actual	8
1.2-. Definición y diagnóstico diferencial	8
1.3-. Fisiopatología	11
1.4-. Manifestaciones clínicas	12
1.5-. Tratamiento	12
1.6-. Seguimiento ambulatorio	17
2-. Justificación del tema	19
3-. Objetivos	19
4-. Material y métodos	20
5-. Resultados	22
6-. Discusión	30
7-. Conclusiones	35
8-. Limitaciones y fortalezas	36
9-. Perspectivas de futuro	36
10-. Bibliografía	37
11-. Anexos	40
11.1-. Anexo 1: Informe dictamen favorable CEICA	40
11.2-. Anexo 2: Variables analizadas	41

1-. INTRODUCCIÓN

1.1-. Introducción, antecedentes y situación actual.

A finales de 2019 se identificó un nuevo coronavirus tras la aparición de una serie de casos de neumonía de origen desconocido y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en Wuhan, China (1-2). La propagación global de la enfermedad infecciosa causada por el SARS-CoV-2 (COVID-19) motivó la declaración de pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el once de marzo de 2020 (2-3). En España, según los informes del Ministerio de Sanidad, la infección por SARS-CoV-2 ha provocado 121516 muertes hasta junio de 2023 (3-4). Hasta el 5,20% de la población ha estado en contacto con el virus, siendo la seroprevalencia de IgG del 3,80% en menores de diecinueve años (3,5). Los pacientes menores de diecinueve años han supuesto un 2,53% de los ingresados (n = 17200), un 1,52% de los ingresados en cuidados intensivos (n = 852) y un 0,05% de los fallecidos (n = 61) en España a fecha de dos de junio de 2023 (3,4).

La experiencia y expectativa inicial era que los niños se verían mínimamente afectados en comparación con la morbilidad y mortalidad generalizadas que se observan en población adulta (6-7). Sin embargo, el veintiséis de abril de 2020, el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra (NHS) distribuyó una alerta clínica debido al aumento inesperado de casos de síndrome de shock inflamatorio sistémico de expresividad variable en población pediátrica (3,6,8-9). El síndrome muestra rasgos clínicos y analíticos similares a los observados en la enfermedad de Kawasaki (EK), el síndrome de shock tóxico (SST) o síndromes de activación macrofágica (SAM) (3,8). Este cuadro puede evolucionar de forma grave provocando en ocasiones miocarditis y shock cardiogénico, y precisando con frecuencia ingreso en unidades de cuidados intensivos pediátricos (3,10). Este nuevo síndrome resulta coincidente en el tiempo con la pandemia de SARS-CoV-2 y en la mayoría de las ocasiones los pacientes presentan una infección activa o reciente con este virus (3). La mayoría tienen serologías IgG positivas y aumento de biomarcadores de inflamación, por lo que, aunque todavía no está clara la relación etiológica, estos datos sugieren una desregulación inmunitaria desencadenada por SARS-CoV-2 más que un efecto patogénico directo (3,5).

1.2-. Definición y diagnóstico diferencial.

Varios organismos oficiales como el Centro para el Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), la Organización Mundial de la Salud (OMS), o el Colegio Real de Pediatría de Reino Unido (RCPCH) han tratado de definir las características

generales de este síndrome (tabla 1) (3,8,11-12). Las tres definiciones incluyen la presencia de fiebre, elevación de marcadores de inflamación, afectación de diferentes órganos, así como evidencia de infección por SARS-CoV-2 o exposición reciente a un caso de COVID-19, sin un diagnóstico alternativo posible (2,8).

OMS	CDC	RCPCH
Paciente < 19 años con fiebre > 3 días.	Paciente < 21 años con fiebre > 24 horas.	Fiebre persistente.
<p>Y 2 de los criterios siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies). - Hipotensión o shock. - Disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos ecocardiográficos o valores elevados de troponinas/NT-pro-BNP). - Coagulopatía (alteraciones TP, TTPa o elevación dímero-D). - Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal). 	<p>Y evidencia de enfermedad grave que precise hospitalización con afectación de > 2 órganos o sistemas (cardíaco, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico) signos de respuesta inflamatoria (elevación de PCR, VSG, fibrinógeno, PCT, dímero-D, ferritina, LDH o IL-6, neutrofilia, linfopenia o descenso de cifra de albúmina).</p>	<p>Y evidencia de disfunción orgánica o multiorgánica (shock, cardíaca, respiratoria, renal, gastrointestinal o neurológica), con características adicionales. Puede incluir diagnóstico de enfermedad de Kawasaki completa o incompleta.</p>
Y valores elevados de marcadores de inflamación (elevación de VSG, PCR o PCT).		Y signos de respuesta inflamatoria (neutrofilia, PCR elevada y linfopenia).

Y ninguna otra causa microbiológica evidente de inflamación, incluida la sepsis bacteriana y los síndromes de shock tóxico estafilocócico o estreptocócico.	Y exclusión de otros diagnósticos alternativos.	Y exclusión de otras causas infecciosas, incluyendo sepsis bacteriana, shock tóxico estreptocócico o estafilocócico e infecciones asociadas a miocarditis como enterovirus.
Y evidencia de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o contacto probable con un caso de COVID-19.	Y evidencia de COVID-19 reciente o actual (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o con contacto con caso de COVID-19 en las últimas 4 semanas.	La RT-PCR para COVID-19 puede ser positiva o negativa.

Tabla 1. Definición de SIM-PedS por diferentes organismos internacionales (5,8).

Los cuadros clínicos compatibles con SIM-PedS y el diagnóstico diferencial propuesto por la Asociación Española de Pediatría se recoge en la siguiente tabla (tabla 2) (5,13).

Cuadro clínico compatible con SIM-PedS	Diagnóstico diferencial
1-. Cuadro clínico compatible con miocarditis, shock séptico o shock tóxico.	1-. Sepsis de causa bacteriana.
2-. Cuadro clínico compatible con enfermedad de Kawasaki completa o incompleta.	2-. Otras infecciones víricas: adenovirus, enterovirus, sarampión en población no inmunizada.
3. Fiebre y dolor abdominal o exantema o conjuntivitis con alteración analítica (especialmente reactantes de fase aguda muy elevados y/o alteración de enzimas cardíacas).	3-. Abdomen agudo simulando peritonitis/apendicitis.
	4-. Síndrome de shock toxico estreptocócico o estafilocócico.
	5-. Miocarditis por otros microorganismos.

	6-. EK no relacionada con SARS-CoV-2.
	7-. Reacción de hipersensibilidad a fármacos (síndrome de Stevens Johnson).
	8-. Otras enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis idiopática juvenil sistémica y otras enfermedades autoinflamatorias o autoinmunitarias).
	9-. Linfocitosis hemofagocíticas primarias o secundarias (SAM).

Tabla 2. Cuadro clínico compatible y diagnóstico diferencial con SIM-PedS (5,13).

1.3-. Fisiopatología.

Como hemos mencionado anteriormente, aunque se desconoce la causa exacta, diversos autores abogan por una respuesta inmunitaria hiperinflamatoria secundaria a la infección (7,13). Estudios preliminares afirman que los pacientes con SIM-PedS presentan niveles elevados de zonulina en sangre, una proteína que regula la permeabilidad gastrointestinal mediante la modulación de las uniones intercelulares (7,13). El aumento de la permeabilidad intestinal, generado por estos niveles elevados de zonulina, permite la fuga de antígenos del SARS-CoV-2 al torrente sanguíneo (7,13). La presencia de un superantígeno cerca del sitio de escisión S1/S2 en la proteína de espiga del SARS-CoV-2 desencadena una respuesta hiperinflamatoria al interactuar con los receptores de células T CX3CR1⁺ CD8⁺ y las principales moléculas de clase II del complejo de histocompatibilidad, generando citopenias, especialmente linfopenia (7,13).

No se conoce con exactitud los mecanismos de lesión miocárdica, aunque algunas de las posibles causas incluyen lesiones por inflamación sistémica, miocarditis viral, hipoxia, miocardiopatía por estrés y ocasionalmente, isquemia por afectación de las arterias coronarias (13).

La lesión endotelial, así como la activación plaquetaria y de la cascada de coagulación resulta en una elevación del dímero-D, lo que teóricamente puede elevar el riesgo de trombosis arterial y venosa (2).

1.4- Manifestaciones clínicas.

El periodo comprendido entre la infección aguda por SARS-CoV-2 conocida o sospechosa y el inicio de los síntomas de SIM-PedS es de habitualmente dos a seis semanas (13-15). Sin embargo, se han notificado casos raros de SIM-PedS que ocurren más de seis semanas después de la infección aguda y en los cuales es fundamental realizar un adecuado diagnóstico diferencial (13,15).

Los síntomas más habituales son:

- Fiebre persistente con una duración media entre cuatro y seis días (13-15).
- Síntomas gastrointestinales: dolor abdominal, vómitos, diarrea, etc. (13-15).
- Afectación cardíaca: disfunción miocárdica, miopericarditis, anomalías coronarias (dilataciones o aneurismas), insuficiencia valvular, derrame pericárdico, arritmias (13-16).
- Síntomas respiratorios (disnea, taquipnea) suelen deberse a shock o edema pulmonar cardiogénico. Aunque en ocasiones algunos niños precisan soporte respiratorio para la estabilización cardiovascular, la afectación pulmonar grave (SDRA) no es una característica habitual (13-15).
- Síntomas neurocognitivos: cefalea, letargo, irritabilidad, etc. Son poco frecuentes las alteraciones neurológicas graves como encefalopatía, convulsiones, accidente cerebrovascular, meningoencefalitis, debilidad muscular, etc. (13-15).

1.5- Tratamiento.

Las recomendaciones de manejo y los protocolos de tratamiento se basan en gran medida de la opinión de expertos, en la revisión de la literatura actual y en la experiencia en otros trastornos inflamatorios sistémicos en niños, como la enfermedad de Kawasaki, el shock séptico y las miocarditis virales (2,11). Actualmente, no hay terapias aprobadas para pacientes con SIM-PedS y los datos de estudios de mayor evidencia pueden generar cambios en la práctica clínica (8).

Es fundamental el abordaje multidisciplinar para el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes (2). La reanimación con líquidos, el uso de inotropos, la ventilación mecánica e, incluso en casos de shock refractario, la ECMO es esencial en algunos pacientes en fase aguda (2,5). En la figura 1 se muestra el algoritmo de manejo hemodinámico en el SIM-PedS (5).

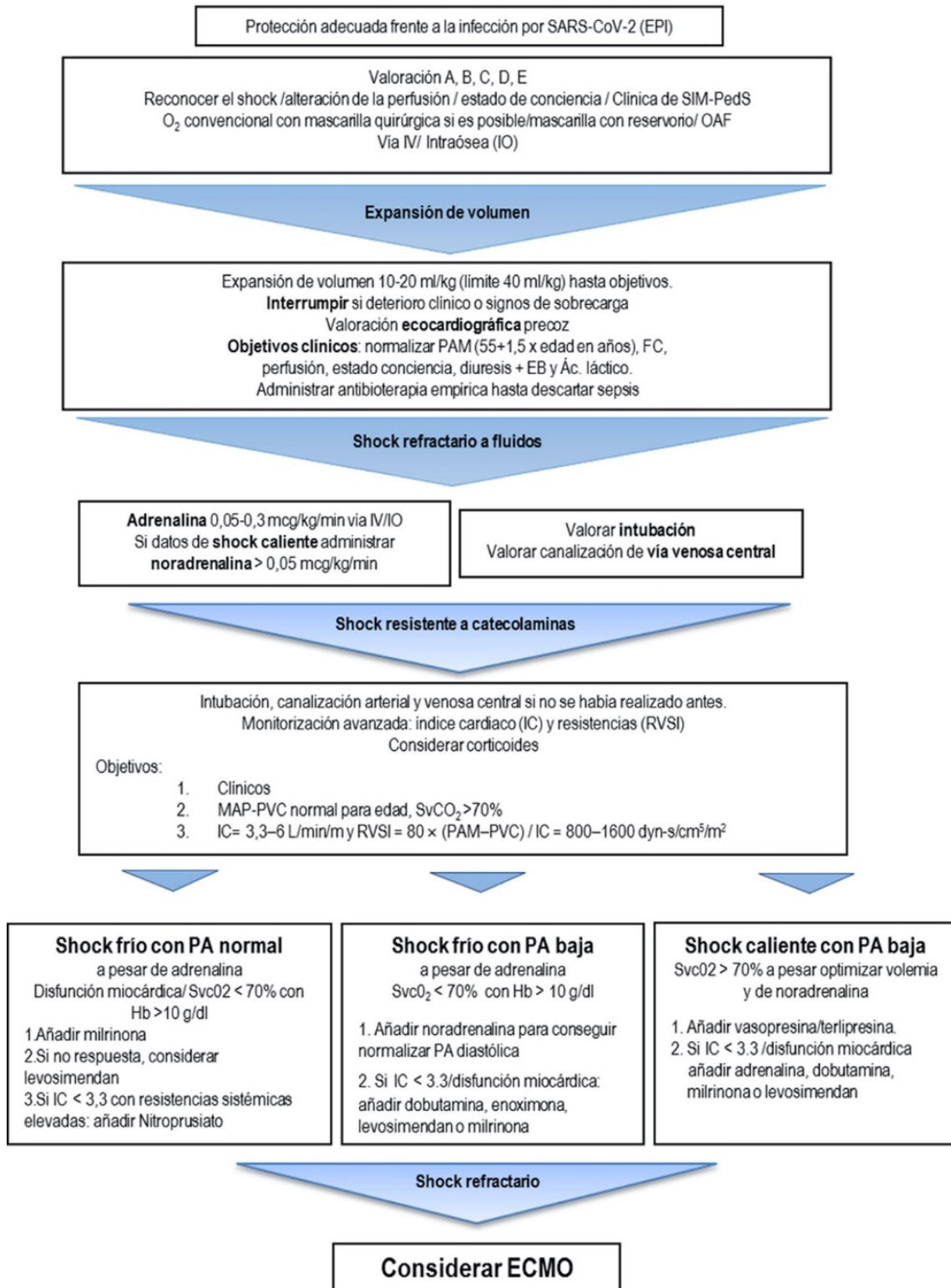


Figura 1. Algoritmo de manejo hemodinámico en el SIM-PedS (5).

Tratamiento inmunomodulador.

Se recomienda el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y glucocorticoides sistémicos de manera combinada (17). La IGIV en monoterapia puede ser utilizada en pacientes con enfermedad leve sin disfunción cardiovascular, especialmente si el paciente presenta alguna condición previa que justifique evitar los glucocorticoides (diabetes mellitus, hipertensión, obesidad) (17). Sin embargo, en caso de fiebre persistente, elevación de la PCR, dímero-D y/o ferritina a pesar del tratamiento con IGIV, se recomienda iniciar tratamiento con glucocorticoides también en este grupo de pacientes (17). Si no se dispone de IVIG, es aceptable tratar a los pacientes solo con glucocorticoides sistémicos (17).

Las IGIV se administran en dosis de 2 g/kg a pasar en 8-12 horas (máx. 100 g) (5,11). En pacientes con obesidad, la dosis debe calcularse en función del peso corporal ideal (17). En caso de inestabilidad hemodinámica es posible la administración a 1 g/kg/día durante dos días (5,11,17). Generalmente, se debe evitar una segunda dosis de IGIV debido al riesgo de sobrecarga de volumen y anemia hemolítica (17).

Como se ha comentado previamente, el uso de corticoides por vía intravenosa está indicado tanto en pacientes con manifestaciones moderadas o graves junto con las IGIV o como tratamiento de segunda línea en pacientes que no respondan a una primera dosis de IGIV (fiebre persistente, aumento de marcadores inflamatorios, etc.) (5,17). Inicialmente, se administra metilprednisolona por vía intravenosa a 1-2 mg/Kg/día cada 12 horas (máx. 60-80 mg) (5). Se continuará el tratamiento con corticoides, en caso de buena respuesta (afebril y mejoría clínica) con paso a prednisona oral y reducción progresiva en dos o tres semanas (5,17).

Diversos estudios de cohortes muestran resultados clínicos favorables, observando una menor necesidad de tratamiento inmunomodulador adyuvante y de soporte hemodinámico en aquellos pacientes tratados inicialmente con IGIV y glucocorticoides en comparación con la monoterapia con IGIV (11,17). Así mismo, se observó una reducción en los ingresos en unidades de cuidados intensivos y duración de la estancia hospitalaria (11).

Se considera enfermedad refractaria cuando no se observa una mejoría clínica y/o analítica dentro de las primeras 24 horas de tratamiento (persistencia de la fiebre, aumento de marcadores inflamatorios, etc.) (17). En consecuencia, no se recomienda una segunda dosis de IVIG en pacientes con enfermedad refractaria (17). En su lugar,

se recomienda intensificar el tratamiento con glucocorticoides a dosis altas, anakinra (inhibidor IL-1), infliximab (inhibidor TNF) o tocilizumab (inhibidor IL-6) (tabla 3) (11). La evidencia para seleccionar un agente específico para la terapia de intensificación es limitada ya que no hay estudios comparativos disponibles para este escenario clínico y su evidencia se limita a series de casos y evidencia indirecta en otras enfermedades hiperinflamatorias como el SAM y EK (11,17). En formas graves (shock, especialmente si requieren altas dosis de inotrópicos/vasopresores) se ha utilizado metilprednisolona intravenosa a 10-30 mg/Kg/día (máx. 1 g) durante 1-3 días de forma segura (5,11,17).

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios
Anakinra (Anti IL-1)	<p>SC: 2 mg/Kg/día con ascenso progresivo hasta 8 mg/Kg/día cada 12 horas (máx. 400 mg/día).</p> <p>IV: 2 opciones.</p> <ol style="list-style-type: none"> Similar a SC. Perfusión continua: <ul style="list-style-type: none"> < 20 Kg: 2 mg/Kg dosis única, seguido de 0,02 mL/Kg/hora en PC (máx. 400 mg/día). > 20 Kg: 2 mg/Kg dosis única, seguido de 0,01 mL/Kg/hora (máx. 400 mg/día). Diluir con SSF con concentración 4-36 mg/mL. 	<p>Reacción local en lugar de inyección.</p> <p>Elevación transaminasas.</p> <p>Cuadro pseudogripal, cefalea, mialgias.</p> <p>Neutropenia, susceptibilidad infecciones.</p>
Infliximab (Anti TNF alfa)	<p>5 mg/Kg.</p> <p>Diluir el volumen de dosis reconstituida en 250 mL de SSF.</p> <p>Administrar en dos horas.</p>	<p>Reacción anafiláctica.</p> <p>Infecciones.</p>
Tocilizumab (Anti IL-6)	<p>Dosis única:</p> <ul style="list-style-type: none"> <30 Kg: 12 mg/Kg. Diluir en 50 mL de SSF. >30 Kg: 8 mg/Kg (máx. 800 mg). Diluir en 100 mL de SSF. <p>Administrar en una hora.</p>	<p>Neutropenia, trombocitopenia e hipertransaminasemia.</p> <p>Infecciones (evita ascenso PCR).</p> <p>Perforación intestinal.</p> <p>Posible aceleración de aneurismas coronarios.</p>

Tabla 3. Fármacos biológicos (5).

Tratamiento antiviral.

Actualmente, el papel del tratamiento antiviral es incierto y no se ha demostrado evidencia en relación con la eficacia y seguridad de ninguno de estos fármacos en la infancia (5,8). No se recomienda el uso de hidroxicloroquina ni su combinación con azitromicina, debido a su dudosa efectividad clínica y su potencial capacidad arritmogénica al prolongar ambos fármacos el intervalo QT (5,8). El tratamiento con remdesivir (tabla 4) puede considerarse en pacientes con manifestaciones graves o en caso de infección activa por SARS-CoV-2, valorando su utilidad según los hallazgos radiológicos y microbiológicos (2,5,8).

Fármaco	Dosis	Efectos secundarios
Remdesivir	2,50 - 40 Kg: <ul style="list-style-type: none">Dosis carga: 5 mg/Kg IV.Dosis mantenimiento: 2,50 mg/Kg/día IV. ≥ 40 Kg: <ul style="list-style-type: none">Dosis carga: 200 mg IV.Dosis mantenimiento: 100 mg/día IV.	Hipertransaminasemia. Alteración función renal.

Tabla 4. Dosificación y efectos secundarios de fármacos antivirales (remdesivir) (5).

Tratamiento antitrombótico.

Hasta la fecha, se han notificado eventos trombóticos que difieren desde el 7-19% hasta el 0-2% en diferentes series de casos de SIM-PedS en adolescentes (5,11). Así mismo, se han detectado importantes eventos hemorrágicos en pacientes que reciben tratamiento antitrombótico (11). Por lo tanto, hay un alto grado de incertidumbre en torno a los riesgos trombóticos y hemorrágicos en los niños con SIM-PedS y el beneficio de la anticoagulación, ya sea profiláctica o terapéutica (11).

La indicación de tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) debe adaptarse a los factores de riesgo individuales de cada paciente, considerándose en los siguientes casos (5,11):

- Dímero-D igual o superior a seis veces su valor normal (5).
- Presencia de trombosis diagnosticada (2,5,8).
- Paciente inmovilizado (5).
- Presencia de aneurismas gigantes (Z score arteria coronaria ≥ 10) (2,5,11).
- Disfunción severa del ventrículo izquierdo (FEVI $< 30\%$) (5).

- f. Antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica (5).
- g. Antecedentes personales de enfermedad isquémica arterial (periférica, cardíaca o neurológica) (5).

Pautas recomendadas:

- Profilaxis: enoxaparina 1 mg/Kg/día por vía subcutánea (si insuficiencia renal con filtrado glomerular $< 30 \text{ mL/minuto/m}^2$, utilizar una dosificación de 0,25 mg/kg/12 horas) (5). Control de anti-Xa a las 48-72 horas (nivel recomendado 0,30-0,49). Se mantendrá hasta resolución del cuadro y hasta dímero-D normalizado según valores de referencia (5).
- Terapéutica (pacientes con tromboembolismo o sospecha de trombosis venosa profunda): enoxaparina 1 mg/kg/dosis cada 12 horas por vía subcutánea (5). En dosis de anticoagulación (0,50-1 de anti-Xa) durante todo el ingreso con control de anti-Xa a las 48 horas (5).

Tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS).

Existen 2 posibles indicaciones:

- Antiinflamatoria: en SIM-PedS que cumplan criterios de EK clásica o incompleta, junto con la IGIV (5). Se debe iniciar tratamiento con AAS a 30-50 mg/kg/día cada 6 horas, por vía oral, hasta que el paciente permanezca afebril durante 48 horas (5). En ese momento se disminuirá a dosis antiagregante, 3-5 mg/kg/día cada 24 horas (máx. 81 mg/día), por vía oral, hasta 6-8 semanas del inicio de la enfermedad y tras comprobar la normalización del recuento plaquetario, reactantes de fase aguda y ecocardiograma (5,11).
- Antiagregante: en los pacientes con SIM-PedS con afectación clínica grave, presencia de aneurismas, datos clínicos o analíticos de inflamación y/o trombocitosis superior a $700000/\mu\text{L}$, se valorará AAS a dosis antiagregante durante seis semanas (se debe confirmar una ecocardiografía normal tras este periodo), ya que se han descrito alteraciones coronarias en pacientes sin características de EK o EK incompleta (2,5,8,11).

1.6-. Seguimiento ambulatorio.

Generalmente, las manifestaciones cardíacas mejoran y/o incluso se normalizan previamente al alta hospitalaria, pero se han observado lesiones cardíacas residuales e incluso la posible progresión del aneurisma de la arteria coronaria después del alta (2,8). Por ello, es fundamental garantizar un seguimiento adecuado a medio y largo plazo de estos pacientes por parte de los especialistas pediátricos hospitalarios más implicados,

con la participación y coordinación de los pediatras de atención primaria (3,5,8). Se realizarán analíticas sanguíneas para comprobar la normalización de los marcadores inflamatorios y alteraciones hematológicas (5). Se realizarán ecocardiogramas para evaluar la función ventricular y las dimensiones de las arterias coronarias y ECG de manera regular (8). En pacientes con antecedentes de disfunción ventricular, las imágenes por resonancia magnética cardíaca pueden considerarse de dos a seis meses después del diagnóstico inicial para la evaluación de la función ventricular, el edema, la fibrosis difusa y la cicatriz (8).

Se recomienda limitar la actividad física durante un periodo de tiempo entre los tres y los seis meses hasta que la función cardíaca se recupere por completo, debido a la elevada prevalencia de afectación miocárdica en pacientes con SIM-PedS (8,13).

2-. JUSTIFICACION DEL TEMA

El Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS) es una nueva enfermedad descrita de baja frecuencia, pero potencialmente grave. Aunque la asociación epidemiológica con la infección por SARS-CoV-2 parece clara, desconocemos si existen factores genéticos o ambientales asociados a la aparición de este síndrome o a su patrón clínico. Asimismo, todavía no se ha establecido el manejo diagnóstico-terapéutico más apropiado.

3-. OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar diversas variables de una muestra de pacientes atendidos por el Síndrome Inflamatorio Multisistémico asociado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS) en el Hospital Infantil Universitario "Miguel Servet" de Zaragoza entre marzo 2020 y diciembre 2022 para poder establecer el manejo diagnóstico-terapéutico más apropiado.

Objetivos específicos:

- Analizar los datos demográficos de estos pacientes y sus antecedentes médicos.
- Describir la presentación clínica inicial, hallazgos de laboratorio y pruebas de imagen de estos pacientes.
- Analizar las diferentes modalidades de tratamiento, sus combinaciones.
- Analizar el resultado clínico de los pacientes afectos de SIM-PedS.

4-. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo y observacional a partir de la revisión de historias clínicas informatizadas de un total de diecinueve pacientes atendidos en el Hospital Infantil Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza con diagnóstico de Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19 (SIM-PedS), entre marzo de 2019 y diciembre de 2022.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) (anexo 1) y los tutores de los pacientes dieron el consentimiento informado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

La definición de caso de SIM-PedS se realizó según los criterios de la OMS (5,8): Paciente menor de diecinueve años con fiebre de más de tres días de duración y dos de los criterios siguientes:

- Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o contacto probable con un caso de COVID-19.
- Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies).
- Hipotensión o shock.
- Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-pro-BNP).
- Evidencia de coagulopatía (alteración de TP, TTPa o valores elevados de dímero-D).
- Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal).
- Valores elevados de marcadores de inflamación (elevación de VSG, PCR o PCT).
- Sin presentar ninguna otra causa microbiológica evidente de inflamación, incluida la sepsis bacteriana y los síndromes de shock tóxico estafilocócico o estreptocócico.

Los datos personales se recogieron a partir de los informes médicos de la historia clínica electrónica, realizando una base de datos en Excel pseudonimizada. En el anexo 2 se mencionan las variables recogidas y analizadas.

Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico SPSS (versión 29.0.0.0). Las variables cualitativas se expresaron en forma de porcentaje (%) y las variables cuantitativas, mediante valores de mediana y rango intercuartílico.

5-. RESULTADOS

Datos antropométricos

Se incluyeron un total de diecinueve niños (tabla 5), mediana de edad 7,95 años (IQR 5,96-10,01; con un intervalo de 1,21 a 14,52 años), tres niñas (15,79%) y dieciséis niños (84,21%). Todos los pacientes estaban previamente sanos: ningún paciente presentaba cardiopatías congénitas ni trastornos autoinmunes. Como únicos antecedentes personales relevantes destacaban: un paciente con enfermedad de Hirschsprung, un paciente con síndrome de PFAPA y otro paciente con epilepsia benigna de la infancia.

Características	Mediana	IQR (P25-P75)	n/total (%)
Edad (años)	7,95	[5,96-10,01]	
<1			0/19 (0)
2-5			5/19 (26,32)
6-10			10/19 (52,63)
11-15			4/19 (21,05)
Peso (kg)	30	[19– 47]	
Talla (cm)	132	[110–150]	
Área superficie corporal (cm ²)	1,03	[0,74–1,21]	
Sexo			
Femenino			3/19 (15,79)
Masculino			16/19 (84,21)
Etnia			
Caucásico			16/19 (84,21)
Africano			3/19 (15,79)
Comorbilidades			
Cardiopatía			0/19 (0)
Enfermedad AI			0/19 (0)
Otras			3/19 (15,79)
Estado vacunación			
Previo a SIM-PedS			1/19 (5,26)
Posterior a SIM-PedS			7/19 (36,84)

Tabla 5. Características demográficas de los pacientes.

La incidencia máxima se registró durante los meses de octubre-noviembre de 2020 y febrero-marzo y agosto de 2021. En la figura 3 se muestra la relación entre el número de casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 y el número de casos de SIM-PedS en Aragón, de forma mensual.

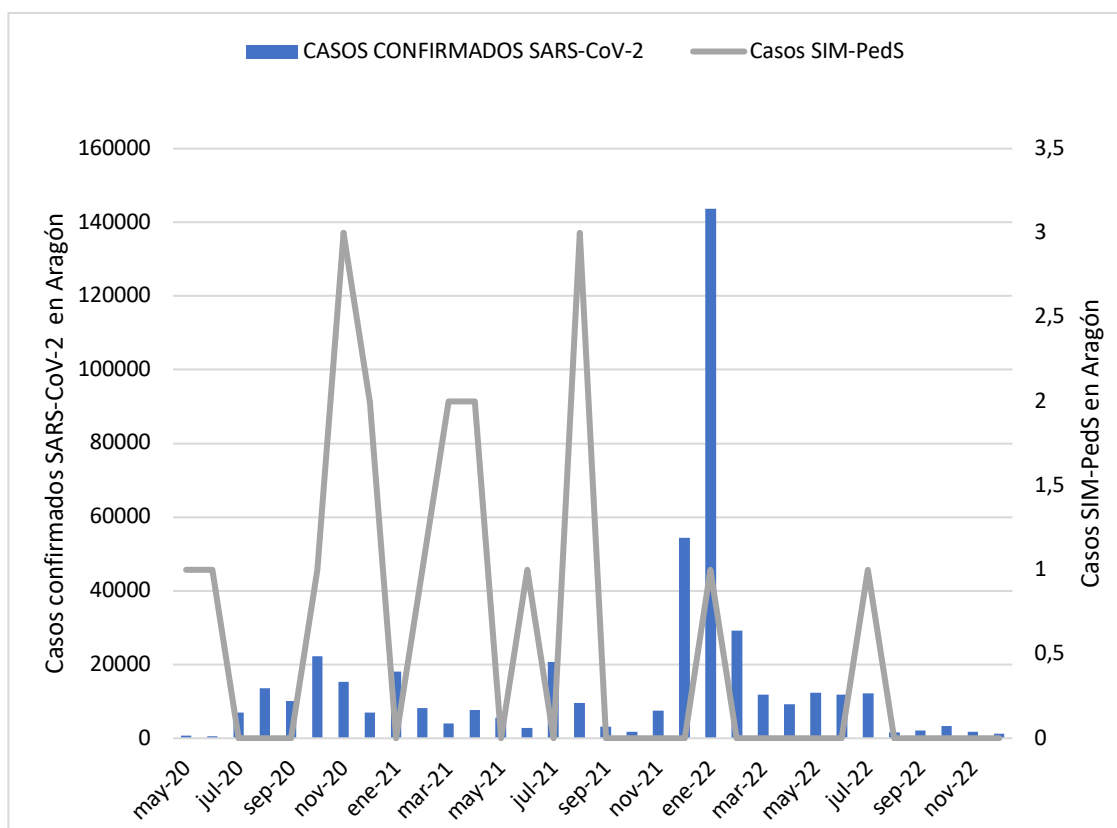


Figura 3. Relación entre el número de casos confirmados de infección activa por SARS-CoV-2 y de casos confirmados en nuestro centro de SIM-PedS.

Características clínicas

En la tabla 6 se presenta un resumen de la presentación clínica. Todos los pacientes presentaron fiebre persistente $> 38^{\circ}\text{C}$ al ingreso, mediana de días de fiebre al ingreso tres días (IQR 3-5, con un intervalo de 1 a 9 días). Otros signos y síntomas incluyeron dolor abdominal en once pacientes (57,89%), vómitos en trece pacientes (68,42%), diarreas en siete pacientes (36,84%), hiperemia conjuntival en catorce pacientes (73,68%), exantema cutáneo en siete pacientes (36,84%) y afectación de mucosa orofaríngea en diez pacientes (52,63%).

Parámetro	n/total (%)	Mediana	IQR [P25-P75]
Fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ al ingreso	19/19 (100)		
Días de fiebre al ingreso		3	[3-5]
Afectación orofaríngea	10/19 (52,63)		
Exantema cutáneo	7/19 (36,84)		
Hiperemia conjuntival	14/19 (73,68)		
Dolor abdominal	11/19 (57,89)		
Vómitos	13/19 (68,42)		
Diarreas	7/19 (36,84)		
Adenopatías	8/19 (42,11)		

Infección del tracto respiratorio inferior	1/19 (5,26)		
Infección respiratoria de vía alta	1/19 (5,26)		
Dolor torácico	1/19 (5,26)		
Eritema/edema/descamación extremidades	7/19 (36,84)		
Alteración neurológica	0/19 (0)		

Tabla 6. Presentación clínica.

Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP)

Catorce de los pacientes (73,68%) requirieron ingreso en UCIP durante su estancia en el hospital (tabla 7). La mediana de los días de clínica al ingreso en UCIP fue de cuatro días (IQR 3,75-6, con un intervalo de 1 a 9 días) y de estancia en dicha unidad de dos días (IQR 1-5,25, con un intervalo de 1 a 6 días). De los catorce pacientes que ingresaron, diez presentaron hipotensión (71,42%), tres pacientes asociaron afectación cardíaca (21,43%) y tres lo hicieron para monitorización estrecha (21,43%). Todos los pacientes se recuperaron con una mediana de siete días (IQR 5-9 días, con un intervalo de 3 a 16 días).

Parámetros	n/total	%	Mediana	IQR [P25-P75]
Ingreso en UCIP	14/19	73,68		
Días de clínica al ingreso			4	[3,75-6]
Días de estancia			2	[1-5,25]
Clínica en UCIP				
Taquicardia	6/14	42,85		
Oliguria	7/14	50		
Hipotensión	10/14	71,42		
Distrés respiratorio	2/14	14,29		
Afectación cardíaca	3/14	21,43		
Monitorización	3/14	21,43		

Tabla 7. Estancia y clínica durante ingreso en UCIP.

Resultados analíticos

En la tabla 8 se muestra una tabla detallada de los datos analíticos recogidos durante el ingreso y hospitalización. Los marcadores bioquímicos de inflamación se plantearon en la mayoría de los pacientes al ingreso, y los parámetros más frecuentemente analizados fueron la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT), la ferritina sérica y la interleucina 6 (IL-6). La PCR fue recogida al ingreso en el 100% de los pacientes, de los cuales todos presentaban niveles elevados (mediana 15,90 mg/dL; IQR 10,61-21,11 mg/dL). La PCT se analizó en el 100% de los pacientes, de los

cuales el 73,68% tenía niveles elevados (mediana 1,93 ng/mL, IQR 0,48-6,98 ng/mL). En el 84,21% de los pacientes se midió la ferritina sérica, de los cuales el 75% presentaba niveles elevados (mediana 318,65 mg/dL, IQR 197,40-667,25 mg/dL). La IL-6 se analizó en el 68,42% de los pacientes al ingreso, estando elevada en el 92,31% (mediana 78,82 mg/dL, IQR 45,16-543,05 mg/dL).

Los biomarcadores cardiacos analizados al ingreso fueron la troponina I de alta sensibilidad y el péptido natriurético pro-B N-terminal (NT-ProBNP). Los niveles de troponina I de alta sensibilidad se registraron en el 78,95%, de los cuales se mostraban niveles altos en el 46,67% (mediana 14,90 ng/L, IQR 4,80-132,11 ng/L) y el NT-ProBNP se analizó en el 94,74% de los pacientes, estando elevado en el 88,89% (mediana 1281,52 pg/mL, IQR 695,05-2951 pg/mL).

Respecto a los parámetros hematológicos, el dímero-D se analizó al ingreso en 94,74% de los pacientes, de los cuales todos tenían niveles elevados (mediana 2404 ng/mL, IQR 1268-4469 ng/mL). En todos los pacientes se realizó un hemograma al ingreso: el 26,32% de los pacientes presentaron plaquetopenia (mediana $193 \times 10^3/\mu\text{L}$, IQR $148-244 \times 10^3/\mu\text{L}$); el 47,37% de los pacientes tenían anemia (mediana 11,50 g/dL, IQR 10,40-13,10 g/dL), y el 57,89% de los pacientes presentaron alteración en el número de leucocitos (10,53% leucopenia y 47,37% leucocitosis; mediana $9,90 \times 10^3/\mu\text{L}$, IQR $6,10-12,60 \times 10^3/\mu\text{L}$).

Parámetros (unidades)	Valor referencia	Al ingreso			Máximo hospitalización		
		Alterado	Mediana	IQR [P25-P75]	Alterado	Mediana	IQR [P25-P75]
		n/total (%)			n/total (%)		
Parámetros bioquímicos							
PCR (mg/dL)	< 2	19/19 (100)	15,90	[10,61-21,11]	19/19 (100)	21,11	[14,80-23,56]
PCT (ng/mL)	< 0,50	14/19 (73,68)	1,93	[0,48-6,98]	17/19 (89,47)	1,93	[0,79-4,78]
Ferritina (mg/dL)	< 200	12/16 (75)	318,65	[197,40-667,25]	17/19 (89,47)	348	[259-636]
IL-6 (mg/dL)	< 12	12/13 (92,31)	78,82	[45,16-543,05]	14/19 (73,68)	75,35	[3,63-470,67]
VSG (mm/h)	< 20	8/8 (100)	44,50	[33,75-72,50]	19/19 (100)	68	[47-94]
Troponina I alta sensibilidad (ng/L)	< 19,80	7/15 (46,67)	14,90	[4,80-132,11]	10/19 (52,63)	25,87	[12,42-584]

NT-ProBNP (pg/mL)	< 300	16/18 (88,89)	1281,52	[695,05-2951]	19/19 (100)	2120	[1558-7645]
Láctico (mmol/L)	< 2	0/14 (0)	1,51	[1,18-1,73]	3/19 (15,79)	1,50	[1,20-1,92]
Sodio (mmol/L)	135-145	12/19 (63,16)	134	[132-137]	14/19 (73,68)	133	[131-135]
Albúmina (g/dL)	4-5,30	4/18 (22,22)	3,42	[2,95-3,93]	18/19 (94,74)	2,80	[2,55-3,32]
Transaminasas (UI/L)	< 45	8/19 (42,11)	42	[26-52]	14/19 (73,68)	52	[45-78]
Parámetros hematológicos							
Hemoglobina (g/dL)	11,50-14	9/19 (47,37)	11,50	[10,40-13,10]	16/19 (84,21)	9,9	[9,42-11,10]
Leucocitos (10 ³ /μL)	<4,50	2/19 (10,53)	9,90	[6,10-12,60]	2/19 (10,52)	6,90	[4,90-8,80]
	>10	9/19 (47,37)			17/19 (89,47)		
Linfocitos (10 ³ /μL)	1-7	9/19 (47,37)	1,20	[0,80-2,30]	13/19 (68,42)	7	[5,70-1,20]
Plaquetas (10 ³ /μL)	<150	5/19 (26,32)	193	[148-244]	6/19 (31,58)	182	[138-249]
	>450	0/19 (0)			11/19 (57,89)		
TP (seg)	10,60-12	18/19 (94,74)	15,71	[13,93-16,22]	19/19 (100)	15,20	[13,50-16,30]
TPPA (seg)	<25	2/19 (10,53)	29,82	[28,51-33,73]	7/19 (36,84)	25,90	[23,90-40]
	>37	3/19 (15,79)			5/19 (26,31)		
Fibrinógeno (g/L)	<5	16/19 (84,21)	7	[5,80-7]	18/19 (94,73)	7	[6,90-7]
Dímero-D (ng/mL)	<250	18/18 (100)	2404	[1268-4469]	19/19 (100)	4030	[2098-6931]

Tabla 8. Resultados de análisis sanguíneos.

Resultados microbiológicos

El 63,15% de los pacientes con SIM-PedS tenían evidencia de infección por SARS-CoV-2 previa mediante test rápido de antígenos o RT-PCR COVID-19. La mediana de días transcurridos desde la confirmación de infección por SARS-CoV-2 hasta la aparición de la clínica del SARS-CoV-2 fue de 35 días (IQR 30,20-40,20, con un intervalo de 27 a 57 días). En todos los pacientes al ingreso se realizó una RT-PCR de SARS-CoV-2, de los cuales tres pacientes (15,78%) tuvieron un resultado positivo. Además, en todos los pacientes se realizaron serologías para SARS-CoV-2, detectando IgM positiva en tres pacientes (15,78%) e IgG positivas en los diecinueve casos

analizados (100%). En ninguno de los diecinueve pacientes se aisló ningún microorganismo en el hemocultivo extraído al ingreso.

Parámetros	n/total	(%)
RT-PCR SARS-CoV-2 positiva	3/19	15,78
IgM SARS-CoV-2 positiva	3/19	15,78
IgG SARS-CoV-2 positiva	19/19	100
Hemocultivo positivo	0/19	0

Tabla 9. Estudios microbiológicos.

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax se realizó en el 73,68% de los pacientes, siendo normal en el 92,85% de los casos y en un 7,14% mostraba focos consolidativos. Ningún paciente presentó alteración de la silueta cardiaca.

Electrocardiograma

A todos los pacientes se les realizó un electrocardiograma, siendo este anormal en el 57,89%. Las alteraciones más frecuentes observadas incluían alteraciones en el segmento ST u onda T en un 52,63% y disminución de los voltajes en un 15,78% (tabla 10).

Hallazgos	n/total	%
ECG realizado	19/19	100
ECG normal	8/19	42,11
Alteración segmento ST u onda T	10/19	52,63
Bajos voltajes	3/19	15,79
Bloqueo de rama	1/19	5,26
Descenso PR	2/19	10,53
Brugada tipo 1	1/19	5,26

Tabla 10. Hallazgos electrocardiográficos.

Ecocardiograma

Durante la hospitalización se realizó a todos los pacientes una ecocardiografía. En la tabla 7 se muestran los valores de los parámetros ecocardiográficos obtenidos en el peor momento a lo largo de la hospitalización. La insuficiencia mitral estuvo presente en diez pacientes (52,63%), siendo leve en siete pacientes (36,84%) y moderada en tres pacientes (15,79%). La insuficiencia tricúspide se observó en tres pacientes (15,79%), siendo leve en todos ellos. Se detectó derrame pericárdico en siete pacientes (36,84%), siendo leve en cuatro pacientes (21,05%) y moderado en tres pacientes (15,79%).

La fracción de eyección (FEVI) se vio afectada en el 36,84% de los pacientes (mediana de FEVI 62%, IQR 51-66%, con un intervalo de 24 a 75%).

La evaluación ecocardiográfica de las arterias coronarias reveló una dilatación (Z score > 2) en alguna arteria coronaria en dos de los pacientes (10,53%). Ambas se encontraban en la arteria coronaria izquierda y persistieron al alta, volviendo a la normalidad a los dos y cinco meses.

Hallazgos EcoCG	n/total	%	Mediana	IQR [P25-P75]
IM				
No	9/19	47,36		
Leve	7/19	36,84		
Moderada	3/19	15,79		
IT				
No	16/19	84,21		
Leve	3/19	15,79		
Derrame pericárdico				
No	12/19	63,16		
Leve	4/19	21,05		
Moderado	3/19	15,79		
Alteraciones coronarias				
Si	2/19	10,53		
No	17/19	89,47		
FEVI				
Normal	12/19	63,16		
Disminuida (<55%)	7/19	36,84		
Valor FEVI			62	[51-66]

Tabla 11. Hallazgos ecocardiográficos.

Resonancia magnética cardíaca

La resonancia magnética al alta se realizó en 14 pacientes (73,68%), de los cuales en cinco pacientes se objetivó alguna alteración. En tres pacientes se observó una ligera hipocinesia (dos en el ventrículo derecho y una en ventrículo izquierdo) y en dos pacientes se observó un discreto aumento de volumen del ventrículo derecho.

RMN posterior	n/total	%
Realizada	14/19	73,68
Normal	9/14	64,29
Alterada	5/14	35,71

Tabla 12. Resonancia magnética cardíaca de control.

Tratamiento

Todos los pacientes recibieron tratamiento con inmunoglobulinas, corticoides y AAS. Un paciente (5,26%) recibió tratamiento con lopinavir/ritonavir y otro paciente (5,26%) hidroxyclorequina. Ocho pacientes (42,11%) recibieron tratamiento con heparina de bajo peso molecular y cuatro pacientes (21,05%) con vitamina K.

Nueve pacientes (47,37%) recibieron tratamiento antibiótico. Seis pacientes (31,58%) precisaron soporte vasoactivo, de los cuales cinco pacientes (83,33%) requirieron adrenalina y cuatro pacientes (66,67%) milrinona. Siete pacientes (36,84%) precisaron expansión de volumen y seis pacientes (31,68%) requirieron tratamiento con furosemida, asociando en uno de estos (5,26%) espironolactona. En la tabla 13 se muestra de manera detallada todos los tratamientos recibidos durante la hospitalización.

Tratamiento	n/total	%
Tratamiento específico SIM-PedS	19/19	100
Inmunoglobulinas	19/19	100
Corticoide	19/19	100
Ácido acetilsalicílico	19/19	100
Heparina	8/19	42,11
Vitamina K	4/19	21,05
Lopinavir/Ritonavir	1/19	5,26
Hidroxyclorequina	1/19	5,26
Soporte vasoactivo	6/19	31,58
Adrenalina	5/6	83,33
Milrinona	4/6	66,67
Otros		
Volumen	7/19	36,84
Furosemida	6/19	31,58
Espironolactona	1/19	5,26
Seroalbúmina	2/19	10,53
Bicarbonato	1/19	5,26
Foscarnet	1/19	5,26
Carnitina	1/19	5,26
Soporte respiratorio	4/19	21,05
Gafas oxígeno	2/4	50
Oxigenoterapia alto flujo	1/4	25
Mascarilla tipo Venturi	1/4	25
Antibióterapia	9/19	47,37
Cefotaxima	6/9	66,67
Ceftriaxona	2/9	22,22
Clindamicina	2/9	22,22
Amoxicilina-clavulánico	1/9	11,11

Tabla 13. Tratamiento.

6-. DISCUSIÓN

Datos antropométricos.

Se describieron a diecinueve pacientes menores de quince años que cumplían los criterios de la OMS para el diagnóstico de SIM-PedS asociado con la infección por SARS-CoV-2 en nuestro centro. Los casos diferían en términos de edad, presentación clínica y gravedad de la enfermedad.

La mediana de edad de los pacientes fue de 7,95 años (IQR 5,96-10,01, con un intervalo de 1,21 a 14,52 años), datos similares a otros estudios de SIM-PedS notificados anteriormente (18-21), donde se observa una media de edad de 7,40 años. Este hallazgo contrasta con la enfermedad de Kawasaki, más frecuente en menores de cinco años. El 84,21% de los pacientes eran niños, como también se refleja en otros estudios similares (18-21), donde el 66,62% de los pacientes eran varones. Todos los pacientes estaban previamente sanos y como únicos antecedentes relevantes destacaban: un paciente con enfermedad de Hirschsprung, un paciente con síndrome de PFAPA y otro paciente con epilepsia benigna de la infancia. No había ningún paciente con antecedente de cardiopatía congénita, ni enfermedad autoinmune.

En nuestra cohorte, la incidencia máxima se registró durante los meses de octubre-noviembre de 2020 y febrero-marzo y agosto de 2021. Cabe destacar respecto a la figura 3 mostrada en el apartado de resultados, que el pico de incidencia de casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 entre diciembre y enero de 2021 corresponde con un periodo de tiempo en el que se testaba con test de antígenos o RT-PCR a todos los casos que presentaban algún tipo de sintomatología respiratoria, además de a todos los contactos. El veinticinco de noviembre de 2021 la EMA aprobó la vacunación frente al SARS-CoV-2 en niños entre cinco y once años (22). Se puede suponer que un aumento de la vacunación de la población pediátrica contra este virus podría generar una disminución de la incidencia de SIM-PedS en población infantil (23). Solo uno de los pacientes fue vacunado previamente contra el SARS-CoV-2. A pesar del desconocimiento y las dudas sobre la vacunación SARS-CoV-2 en este tipo de pacientes, posteriormente a padecer el SIM-PedS, siete de los pacientes fueron vacunados, sin mostrar incidencias ni recaídas de la enfermedad. Diversos estudios muestran evidencia de que la vacunación frente al COVID-19 reduce el riesgo de SIM-PedS tras la infección por SARS-CoV-2 (23-24).

Hasta el momento, las vacunas desarrolladas utilizan la proteína S (subunidad S1) para generar anticuerpos de protección, por lo tanto, en los pacientes tras la vacunación, solo se detectan los anticuerpos anti-proteína S (anti-Spike), mientras que tras la

infección se detectan anticuerpos anti-Spike y anti-nucleocápside (25). En diversos estudios se observa un descenso general de los anticuerpos anti-Spike a los ocho meses de la segunda dosis de vacuna (26-27). Los niveles de anticuerpos generados por la vacunación son inferiores en pacientes varones mayores de 65 años, fumadores y con un índice de masa corporal elevado, inmunodeprimidos y pacientes con diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y autoinmunes, factores que también se asocian con una mayor disminución de estos anticuerpos a lo largo del tiempo. (26). En otros estudios se ha observado una disminución de los anticuerpos anti-nucleocápside de 72,70% a los trece meses de la infección (26-27).

Características clínicas.

El síntoma más común fue la fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$), presente en todos los pacientes, con una duración media de tres días (IQR 3-5 días). En nuestra serie, los síntomas gastrointestinales fueron más frecuentes que los respiratorios, destacando el dolor abdominal (57,89%), los vómitos (68,42%) y las diarreas (36,84%). Esto hace que sea importante considerar el SIM-PedS dentro del diagnóstico diferencial del dolor abdominal, pudiendo presentar signos clínicos y analíticos compatibles con apendicitis aguda, adenitis mesentérica, ileitis terminal, etc. (18). Algunos de las características similares a la enfermedad de Kawasaki también se observaron en estos pacientes con SIM-PedS como la afectación orofaríngea (52,63%), la hiperemia conjuntival (73,68%), el exantema cutáneo (36,84%) y las adenopatías (42,11%).

Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

Catorce pacientes precisaron ingreso en UCIP, siendo la mediana de la estancia de dos días (IQR 1-5,25, con un intervalo de 1 a 6 días). El motivo principal de ingreso en UCIP fue la hipotensión (71,42%) y la necesidad de soporte vasoactivo (31,58%). La mediana de días de clínica al ingreso en UCIP fue de cuatro días (IQR 3,75-6, con un intervalo de 1 a 9 días) y todos los pacientes se recuperaron aproximadamente en siete días (IQR 5-9 días).

Resultados analíticos, microbiológicos y de pruebas de imagen.

En cuanto a los parámetros de laboratorio, todos los pacientes presentaron niveles elevados de reactantes de fase aguda, siendo la PCR y la PCT los parámetros más analizados. Además, destacaba la presencia de linfopenia, así como trombopenia. El 42,10% de los pacientes mostraba una discreta elevación de transaminasas. Todos los pacientes presentaron niveles altos de dímero-D, con una mediana de dímero-D máximo durante hospitalización de 4030 ng/mL (IQR 2098-6931 ng/mL) lo que supone un valor dieciséis veces superior al límite superior de la normalidad).

El 63,15% de los pacientes con SIM-PedS tenían evidencia de infección por SARS-CoV-2 previa mediante test de antígenos o RT-PCR COVID-19, con un intervalo entre la infección por SARS-CoV-2 y el inicio de la clínica de SIM-PedS de 35 días de mediana (IQR 30,20-40,20, con un intervalo de 27 a 57 días). Durante el ingreso tres pacientes presentaron RT-PCR e IgM para COVID-19 positivas y todos los pacientes tenían serologías SARS-CoV-2 IgG positiva, lo que apoyaba el diagnóstico de SIM-PedS. El rendimiento de esta en el futuro es cuestionable si se tiene en cuenta la propagación mundial de la COVID-19 y la durabilidad de los anticuerpos plasmáticos anti-SARS-COV-2 en el plasma. La positividad de la RT-PCR de SARS-CoV-2 puede durar varias semanas o incluso meses y no corresponde automáticamente con una infección activa (13).

En nuestra cohorte de pacientes, todos presentaron niveles elevados de NT-ProBNP y el 52,60% presentó elevación de troponinas I alta sensibilidad, como marcadores de lesión miocárdica. Se detectó disfunción del ventrículo izquierdo en el 36,84% de los pacientes, insuficiencia mitral en el 52,63% de los pacientes y derrame pericárdico en el 36,84%. Se encontraron alteraciones electrocardiográficas inespecíficas en el 57,89% de los pacientes, siendo lo más frecuentes alteraciones de la repolarización (52,63%).

En un paciente se observó un patrón de Brugada tipo 1 (rSR' en V1 y V2 con elevación del punto J seguido de una onda T negativa). Posteriormente, con el objetivo de descartar el diagnóstico de Síndrome de Brugada se amplió el estudio del paciente y su familia. El ECG en posición de Brugada realizado a los padres fue normal, no se encontraron hallazgos reseñables en el estudio genético dirigido y el test de provocación farmacológica con flecainida no desenmascaró un patrón de Brugada oculto, por lo que se trataba de una fenocopia de Brugada en el contexto de SIM-PedS. Determinados fármacos y condiciones, como podría ser la afectación cardíaca causada por SARS-CoV-2, puede inducir cambios electrocardiográficos compatibles con un patrón de Brugada tipo 1 en ausencia del síndrome congénito (28). Sin embargo, hasta la fecha no se ha descrito una fenocopia confirmada en este contexto, siendo este el segundo caso publicado en la bibliografía (28-29). Así mismo, en caso previamente descrito no se amplió el estudio para descartar un Síndrome de Brugada, por lo que no se puede considerar una fenocopia de Brugada (28-29).

La evaluación ecocardiográfica de las arterias coronarias reveló una dilatación (Z score > 2) en la arteria coronaria izquierda en dos de los pacientes (10,53%). Todos los pacientes fueron controlados posteriormente por cardiopediatría de manera ambulatoria, comprobando la resolución de la dilatación de la arteria coronaria en ambos

pacientes a los dos y cinco meses tras el diagnóstico. Se realizó una RM cardiaca en catorce pacientes, observando en tres pacientes una ligera hipocinesia (dos en el ventrículo derecho y uno en el ventrículo izquierdo) y en dos pacientes un discreto aumento de volumen del ventrículo derecho. Habitualmente, las manifestaciones cardiacas mejoran y/o incluso se normalizan con el tiempo, pero se han descrito lesiones cardiacas residuales e incluso la progresión del aneurisma de la arteria coronaria tras el alta, por lo que es fundamental garantizar un seguimiento a medio-largo plazo con la realización de las pruebas complementarias pertinentes (8).

Tratamiento.

La probable desregulación inmune inducida por la infección por SARS-CoV-2 ha llevado a la inclusión de fármacos inmunomoduladores en el tratamiento. Todos los pacientes recibieron tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (2 g/Kg en dosis única) y glucocorticoides sistémicos (2 mg/Kg/día con pauta descendente posterior) con buena respuesta, por lo que en ninguno de nuestros pacientes fue necesario utilizar fármacos biológicos.

El alto porcentaje de uso de antibióticos en nuestra cohorte (47,37%) se puede explicar por la elevación de los marcadores de infección (PCR y PCT), la similitud entre el SIM-PedS con el síndrome de shock séptico y shock tóxico estreptocócico o estafilocócico, en el que el inicio de antibioterapia precoz es crucial para la supervivencia del paciente. Una vez descartada la infección bacteriana mediante negatividad de hemocultivos, se suspendieron los antibióticos. En el primer caso acontecido en nuestro centro se inició tratamiento con lopinavir-ritonavir e hidroxiclороquina por lo recogido en la literatura sobre los primeros casos ante pacientes graves (30).

Todos recibieron tratamiento con AAS al inicio a dosis antiinflamatorias (50 mg/Kg/día) y posteriormente a dosis antiagregantes (4 mg/Kg/día). Ocho pacientes fueron tratados con HBPM debido a elevación significativa del dímero-D (indicado según protocolo ante dímero-D igual o superior a seis veces su valor normal), dilatación de la arteria coronaria o disfunción severa del VI.

Como se ha mencionado previamente, seis pacientes (31,58%) precisaron soporte vasoactivo con adrenalina y/o milrinona. Dos pacientes fueron tratados únicamente con adrenalina, un paciente únicamente con milrinona y tres con una combinación de ambas. Siete pacientes (36,84%) precisaron expansión de volumen y seis pacientes requirieron tratamiento con furosemida, asociando en uno de ellos espironolactona. La carnitina y foscarnet se iniciaron como parte del tratamiento empírico en un paciente con miocarditis aguda hasta descartar la presencia de CMV.

Cuatro pacientes precisaron oxígeno, OAF o mascarilla tipo Venturi ante insuficiencia respiratoria aguda y/o inestabilidad hemodinámica. Como muestran nuestros resultados, a diferencia de la infección típica por COVID-19 en población adulta, el SIM-PedS afecta fundamentalmente al sistema cardiovascular, gastrointestinal y/o neurológico, siendo ocasional la afectación respiratoria (31).

7-. CONCLUSIONES

1º. El SIM-PedS es un síndrome pediátrico emergente en nuestro medio en el contexto de la propagación global de la enfermedad infecciosa causada por el SARS-CoV-2.

2º. La mediana de edad fue de 7,95 años, fue predominante en varones y los pacientes no presentaban antecedentes personales relevantes.

3º. La forma de presentación fue fiebre persistente junto con sintomatología digestiva y mucocutánea, existiendo un antecedente de infección por SARS-CoV-2.

4º. La mayoría de los casos presentaron una rápida evolución a inestabilidad hemodinámica y shock cardiogénico precisando ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

5º. Todos los pacientes mostraban elevación de reactantes de fase aguda y marcadores de lesión miocárdica. Destacaba la presencia de linfopenia, trombopenia y elevación del dímero-D.

6º. En la mitad de los pacientes se encontraron alteraciones inespecíficas en el electrocardiograma, mientras que en un tercio se objetivó disfunción del ventrículo izquierdo con disminución de la FEVI.

7º. Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunomodulador con inmunoglobulinas intravenosas y glucocorticoides sistémicos. Un tercio precisaron soporte vasoactivo.

8º. No falleció ningún paciente y todos mostraron una recuperación completa, encontrándose en la actualidad asintomáticos.

8-. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

La limitación fundamental de este trabajo es que, al tratarse de un estudio retrospectivo, los sesgos derivados de la recogida de datos hayan podido influir en la calidad de la información al no disponer de la totalidad de variables estudiadas en todos los casos. Otras limitaciones del estudio son el escaso tamaño muestral y la falta de evidencia científica y guías de actuación en estos casos.

Además, se desconoce si también hubo pacientes con SIM-PedS con síntomas leves que fueron tratados solo de manera ambulatoria sin necesidad de hospitalización. Recopilamos datos sobre los peores hallazgos de laboratorio, pero no nos centramos en la normalización de los hallazgos de laboratorio durante la hospitalización y un seguimiento posterior.

Como fortalezas de este estudio, hay que destacar que los datos recogidos provienen de un hospital de referencia para toda la comunidad de Aragón, La Rioja y Soria y que la muestra podría ser representativa de la población general.

9-. PERSPECTIVAS DE FUTURO

Hoy en día, no hay evidencia que respalde ningún tratamiento específico, por lo que los cuidados intensivos de apoyo siguen siendo importantes. Es fundamental la realización de ensayos clínicos y de estudios de seguimiento a largo plazo para poder establecer protocolos apropiados de manejo diagnóstico-terapéuticos.

10-. BIBLIOGRAFÍA

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e1-e10.
2. Alsaied T, Tremoulet AH, Burns JC, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem inflammatory Syndrome in Children. *Circulation*. 2021;143(1):78-88.
3. García-Salido A, et al. Documento español de consenso sobre diagnóstico, estabilización y tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2 (SIM-PedS). *Anales de Pediatría*. 2021;94(2):e1-e11.
4. Centro Nacional Epidemiología. Informe N.º 179. Situación de COVID-19 en España a 2 de junio de 2023 [Internet]. Madrid: CNE; 2023 [citado 10 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Nueva_estrategia_vigilancia_y_control.pdf
5. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Estudio ENE-COVID19: segunda ronda. Estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España [Internet]. Madrid:MSCBS;2020 [citado 12 de junio de 2023]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_SEGUNDA_RONDA_INFORME_PRELIMINAR.pdf
6. Valverde I, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 2021;143(1):21-32.
7. Kim MM, Murthy S, Goldman RD. Post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children. *Can Fam Physician*. 2021;67(8):594-596.
8. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):307-322.
9. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children with a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324(3):259-269.
10. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, 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. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(4):e1-e20.

11. Son MB, Friedman K. COVID-19: Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) management and outcome [Internet]. Boston:UpToDate;2022 [citado 15 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-mis-c-management-and-outcome?source=mostViewed_widget#H2897160321
12. Panigrahy N, Policarpio J, Ramanathan R. Multisystem Inflammatory Syndrome in children and SARS-CoV-2: A scoping review. *J Pediatr Rehabil Med.* 2020;13(3):301-316.
13. Musilová T, Jonáš J, Gombala T, David J, Fencí F, Klabusayová E, et al. COVID-19-Associated Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome (PIMS-TS) in Intensive Care: A Retrospective Cohort Trial (PIMS-TS INT). *Children.* 2023;10(2):348-351.
14. Ooms C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during the first two years of the COVID-19 pandemic in Luxembourg. *Front Pediatr.* 2023;11(1):e1-e7.
15. García-Salido, A., de Carlos Vicente, J.C., Belda Hofheinz, S. et al. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain. *Crit Care.* 2020;24(1):666-679.
16. Feldstein LR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334-346.
17. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395(10237):1607-1608.
18. Cantarutti N, et al. Cardiac Manifestations in Children with SARS-COV-2 Infection: 1-Year Pediatric Multicenter Experience. *Children.* 2021;8(8):717-719.
19. Communicable Disease Center. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19 [Internet]. EEUU:CDC;2020[citado 31 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp>.
20. Karagiannidis C, Sander LE, Mall MA, Busse R. Incidence and outcomes of SARS-CoV-2-associated PIMS in Germany: a nationwide analysis. *Infection.* 2022;50(6):1627-1629.
21. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):669-677.
22. European Medicines Agency. Comirnaty covid-19 vaccine: EMA recommends approval for children aged 5 to 11 [Internet]. Amsterdam:EMA;2021[citado 6 de mayo

- de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-covid-19-vaccine-ema-recommends-approval-children-aged-5-11>
23. Levy M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA*. 2021;327(3):281-283.
 24. Zambrano LD, et al. Effectiveness of BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) mRNA Vaccination Against Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among Persons Aged 12-18 Years - United States, July-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(1):55-58.
 25. Burbelo PD, Riedo FX, Morishima C, Rawlings S, Smith D, Das S, Strich JR, Chertow DS, Davey RT Jr, Cohen JI. Detection of Nucleocapsid Antibody to SARS-CoV-2 is More Sensitive than Antibody to Spike Protein in COVID-19 Patients. *MedRxiv*. 2020;1(1):e1-e23.
 26. Sabater-Vidal S, Tirado-Balaguer MD, Soria-Martín R, Arnedo-Pena A, Gil-Galdón A, Bellido-Cambrón MC, et al. Anticuerpos postvacunales frente a SARS-CoV-2 en una cohorte de trabajadores de un hospital general. *Arch Prev Riesgos Labor*. 2022;25(4):358-378.
 27. Haveri A, Ekström N, Solastie A, et al. Persistence of neutralizing antibodies a year after SARS-CoV-2 infection in humans. *Eur J Immunol*. 2021;51(12):3202-3213.
 28. Santiago-Cortés R, Clavero-Adell M, Palanca-Arias D, Jiménez-Montañes L, López-Ramón M, Ayerza-Casas A. Brugada phenocopy in a child with pediatric inflammatory multisystemic syndrome caused by SARS-CoV-2. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75(2):177-189.
 29. Piazza I, Ali H, Ferrero P. Brugada-like pattern and myocarditis in a child with multisystem inflammatory syndrome: overlap or differential diagnosis?. *Eur Heart J Case Rep*. 2021;5(7):1-3.
 30. Asociación Española de Pediatría. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2 [Internet]. Madrid:AEP;2020[citado 10 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.seipweb.es/wp-content/uploads/2020/05/16_5-AEP-SEIP-SECIP-SEUP.-DOCUMENTO-DE-MANEJO-CLINICO-DEL-PACIENTE-PEDIATRICO-Extracto-del-documento-del-Ministerio-Propuestas-1.pdf
 31. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(7):2019-2034.

11-. ANEXOS

ANEXO 1: INFORME DICTAMEN FAVORABLE CEICA



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.I. PI23/055

8 de marzo de 2023

Dña. María González Hinojosa, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 08/03/2023, Acta Nº 05/2023 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Análisis retrospectivo de la casuística de Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a infección por SARS-CoV-2.

Alumna: Virginia Giménez Molina

Tutores: Juan Pablo García Iñiguez, Marcos Clavero Adell

Versión protocolo: 2º Versión / Marzo 2023

Versión documento de información y consentimiento: 2º Versión / Marzo 2023

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los consentimientos informados, la cesión de los datos seudonimizados y el adecuado tratamiento de los datos, en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOSA MARIA -
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOSA
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2023.03.22
09:46:08 +01'00'

María González Hinojosa
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

ANEXO 2: VARIABLES ANALIZADAS

Datos demográficos:

- Edad.
- Sexo.
- Peso.
- Talla.
- Superficie corporal.
- Etnia.
- Antecedentes personales: cardiopatías congénitas, enfermedades autoinmunes, etc.
- Estado de vacunación: previo y posterior a SIM-PedS.

Presentación clínica:

- Presencia de fiebre y días de fiebre al ingreso.
- Afectación orofaríngea.
- Exantema cutáneo.
- Edema, eritema o descamación de extremidades.
- Hiperemia conjuntival.
- Adenopatías.
- Vómitos.
- Diarrea.
- Dolor abdominal.
- Dolor torácico.
- Infección respiratoria.
- Alteración neurológica.
- Días transcurridos desde infección por SARS-CoV-2.
- Días transcurridos hasta recuperación desde el ingreso.

Hallazgos de laboratorio al ingreso y durante hospitalización:

- Parámetros bioquímicos: PCR, PCT, ferritina, IL-6, VSG, troponinas I alta sensibilidad, NT-ProBNP, láctico, sodio, albúmina, transaminasas.
- Parámetros hematológicos: hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, tiempo protombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, fibrinógeno, dímero-D.
- Parámetros microbiológicos: RT-PCR SARS-CoV-2, serologías (IgM e IgG para SARS-CoV-2), hemocultivo.

Hallazgos de pruebas de imagen:

- Electrocardiograma.
- Ecocardiograma: FEVI, Insuficiencia mitral, derrame pericárdico, alteraciones coronarias, etc.
- Resonancia magnética cardiaca.
- Ecografía pulmonar: derrame pleural.
- Radiografía de tórax.

Datos relacionados con el ingreso en unidad de cuidados intensivos pediátricos:

- Días desde el inicio de la clínica al ingreso en UCIP.
- Estancia en UCIP.
- Motivo de ingreso y clínica en UCIP.

Tratamiento farmacológico

- Tratamiento de SIM-PedS.
- Soporte vasoactivo.
- Soporte respiratorio.
- Antibioterapia.
- Otros fármacos.