# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA

## FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS

### SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO




UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

# "NIVELES DE BIOMARCADORES ASOCIADOS A LA SEVERIDAD DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO POR SARS-CoV2 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HGR NO. 1 MORELOS"

POR:

**IRVING ENRIQUE BRAVO PÉREZ**

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:

**ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA**

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO NOVIEMBRE DE 2025

**Universidad Autónoma de Chihuahua**
**Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas**
**Secretaría de Investigación y Posgrado**

La tesis "**Niveles de biomarcadores asociados a la severidad del Síndrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en pacientes pediátricos del HGR No. 1 Morelos**" que presenta Irving Enrique Bravo Pérez, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en Pediatría Médica ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

Dr. René Núñez Bautista
Director
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

Dra. Sylvia Jeanette Vega González
Jefa de Enseñanza
Hospital Regional General #1 Chihuahua, IMSS.

Dr. Daniel Enrique Aguilar Soto
Profesor Titular de la Especialidad en Pediatría
Hospital Regional General #1 Chihuahua, IMSS.

Dr. Daniel Enrique Aguilar Soto
Director de Tesis
Hospital Regional General #1 Chihuahua, IMSS.

Dr. Jorge López Leal
Asesor de Tesis
Hospital Regional General #1 Chihuahua, IMSS.

Dr. Daniel Enrique Aguilar Soto
Cardiólogo Pediatra
Ced. Esp 10172439
Matrícula 99256555

Dr. Daniel Enrique Aguilar Soto
Cardiólogo Pediatra
Ced. Esp 10172439
Matrícula 99256555

DR. JORGE LÓPEZ LEAL
COORDINADOR AUXILIAR MÉDICO
DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
O.O.A.D. CHIHUAHUA

Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria.

## RESUMEN

**Título:** “Niveles de Biomarcadores asociados a la severidad del Síndrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en pacientes pediátricos del HGR No. 1 Morelos”.

La pandemia de SARS-CoV2 ha impactado significativamente a la población pediátrica, asociándose en algunos casos al desarrollo del Síndrome Inflamatoria multisistémico en Niños (MIS-C), una entidad caracterizada por hiperinflamación y disfunción orgánica. El objetivo de este estudio fue analizar los niveles de biomarcadores asociados con la severidad clínica del MIS-C en pacientes pediátricos del HGR No.1 Morelos. Se realizo un estudio transversal analítico en pacientes hospitalizados entre marzo de 2020 y septiembre de 2024. Se incluyeron 118 pacientes con edad promedio de 4 ± 4 años, con ligero predominio masculino (54.3%). La mayoría de los casos fueron clasificados como leves (74.6%), mientras que el 15.3% presento formas graves. El análisis estadístico identifico diferencias significativas en los niveles de fibrinógeno ($p = 0.006$), GGT ($p = 0.022$) y fosfatasa alcalina ($p = 0.036$) en pacientes con mayor severidad. Otros biomarcadores, como procalcitonina, proteína C reactiva, ferritina y dinero D, no mostraron asociación significativa. Estos hallazgos sugieren que el fibrinógeno y los marcadores de función hepática podrían desempeñar un papel importante en la estratificación pronostica del MIS-C.



**Palabras claves:** Pediatría, COVID-19, MIS-C, Fibrinógeno, Gamma-glutamil transferasa, Fosfatasa alcalina.



## ABSTRACT

**Title:** “Biomarker Levels Associated with the Severity of Multisystem Inflammatory Syndrome due to SARS-CoV-2 in Pediatric Patients at HGR No. 1 Morelos”.

The SARS-CoV-2 pandemic has significantly affected the pediatric population, with some children developing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a condition characterized by hyperinflammation and multiorgan dysfunction. The aim of this study was to analyze biomarker levels associated with clinical severity in pediatric patients diagnosed with MIS-C at HGR No. 1 Morelos. A cross-sectional analytical study was conducted including hospitalized patients between March 2020 and September 2024. A total of 118 patients were analyzed, with a mean age of 4 ± 4 years and a slight male predominance (54.3%). Most cases were classified as mild (74.6%), while 15.3% were severe. Statistical analysis revealed significant differences in fibrinogen ($p = 0.006$), gamma-glutamyl transferase (GGT) ($p = 0.022$), and alkaline phosphatase ($p = 0.036$) levels in severe cases. Other biomarkers, including procalcitonin, C-reactive protein, ferritin, and D-dimer, were not significantly associated with severity. These findings suggest that fibrinogen and hepatic function markers may serve as useful prognostic biomarkers for clinical severity stratification in MIS-C.



**Keywords:** Pediatrics, COVID-19, MIS-C, Fibrinogen, Gamma-glutamyl transferase, Alkaline phosphatase.

# CARTA DE LIBERACIÓN DE LA TESIS

Gobierno de México | INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



21 de noviembre de 2025
Chihuahua, Chih.

**DR. OSCAR AGUIRRE BARRERA**
**Secretario de Investigación y Posgrado**

**P r e s e n t e:**

*ASUNTO: TÉRMINO DE TESIS*

Por medio del presente hago de su conocimiento que se ha revisado el informe técnico para protocolos del sistema de Registro Electrónico de la Coordinación de Investigación en Salud (SIRELCIS) de la tesis **""NIVELES DE BIOMARCADORES ASOCIADOS A LA SEVERIDAD DEL SINDROME INFLAMATORIO MULTISISTEMICO POR SARS-COV2 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HGR NO.1 MORELOS.""** con número de registro: **R-2025-805-043** presentada por **IRVING ENRIQUE BRAVO PEREZ**, que egresa de la especialidad de **PEDIATRÍA**, la cual se encuentra finalizada, por lo que no existe inconveniente para poder continuar con trámite de titulación.
Sin más por el momento envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DRA. NORMA GUADALUPE ARAUJO HENRÍQUEZ**
*Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud*
*norma.araujo@imss.gob.mx*

## AGRADECIMIENTOS Y/O DEDICATORIA

Al amor incondicional, esfuerzo y sacrificio de mis padres.

A la compañía, comprensión e inspiración de mis hermanos.

# INDICE


**MARCO TEÓRICO ..... 1**

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA ..... 13**

**JUSTIFICACIÓN ..... 14**

**HIPÓTESIS ..... 15**

**Hipótesis de investigación ..... 15**

**Hipótesis Nula ..... 15**

**OBJETIVOS ..... 15**

**Objetivo General ..... 15**

**Objetivos Específicos ..... 15**

**MATERIAL Y MÉTODOS ..... 16**

**Diseño y tipo de estudio ..... 16**

**Universo del estudio ..... 16**

**Lugar donde se desarrollará el estudio ..... 16**

**Período del estudio ..... 16**

**MUESTRA ..... 17**

**Cálculo de tamaño de muestra ..... 17**

**Tipo de muestreo ..... 17**

**CRITERIOS DE SELECCIÓN ..... 17**

**Criterios de inclusión ..... 17**

**Criterios de exclusión ..... 18**

**Criterios de eliminación ..... 18**

**VARIABLES ..... 18**

**Variable dependiente ..... 18**

**Variable independiente ..... 18**

**Variables intervinientes ..... 18**

**Definición de las variables ..... 19**

**Metodología operacional de variables ..... 22**

**DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO ..... 23**

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO ..... 24**

**CONSIDERACIONES ÉTICAS ..... 24**

**RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD ..... 25**

Recursos humanos ..... 25
Tesista ..... 25
Investigador Responsable ..... 25
Investigadores Asociados ..... 25
Recursos materiales ..... 25
Recursos financieros ..... 25
Factibilidad ..... 26
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES ..... 26
RESULTADOS ..... 27
DISCUSIÓN ..... 30
CONCLUSIÓN ..... 32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... 33
ANEXOS ..... 37
ANEXO 1. Consideraciones Éticas ..... 37
ANEXO 2. Consentimiento informado ..... 38
ANEXO 3. Instrumento de recolección de la información ..... 39
ANEXO 4. Carta de No Inconveniencia ..... 40
ANEXO 5. Dictamen de aprobación de protocolo ..... 41

# MARCO TEÓRICO

A finales de 2019, surgió en China un nuevo coronavirus (COVID-19), que comenzó a propagarse rápidamente, causando el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV2). (1)

El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró al COVID-19 como pandemia. Al inicio, algunos estudios señalaron que los niños pequeños parecían estar menos afectados de manera desproporcionada, aunque no se ha determinado si esto se debió a una menor detección de casos o a la alta incidencia de infecciones asintomáticas o leves en este grupo. (2)

Con el tiempo, esta infección se transformó en una pandemia mundial, impulsada en particular por diversas variantes, como lo son las variantes Delta y Ómicron. En los tres años siguientes, el SARS-CoV2 continuó evolucionando, afectando a personas de todas las edades e incluso mostrando patrones clínicos en la población pediátrica. (3)

Desde la llegada del COVID-19, se han registrado cerca de más de 7 millones de casos en niños únicamente en Estados Unidos, debido a infecciones por SARS-CoV2. Sin embargo, las tasas de infección y enfermedad grave en niños han sido menores, lo que algunos investigadores atribuyen a factores como diferencias en la expresión de los receptores de unión al virus según la edad o a una posible inmunidad preexistente a otros coronavirus estacionales. (4)

Una complicación grave que se ha observado en algunos niños tras la infección por SARS-CoV2 es el MIS-C, reportado por primera vez entre abril y mayo de 2020. (5)
Si bien, el COVID-19 suele manifestarse de manera leve en niños, este cuadro se informó en casos de niños que presentaban síntomas graves de choque, similares a entidades conocidas como Enfermedad de Kawasaki (EK) o Síndrome de Choque Tóxico (SCT). Casos con características clínicas semejantes aparecieron posteriormente en otros lugares de América y Sudáfrica. Esta nueva condición se caracterizaba por un amplio rango de manifestaciones, que incluían los ya mencionados EK y SCT, así como sepsis y el síndrome de activación de macrófagos (SAM), como sus principales diagnósticos diferenciales. (6)

Durante el pico de la pandemia de COVID-19 en Europa, se iniciaron los reportes en Inglaterra de casos de niños con una respuesta inflamatoria extrema. Esta condición fue denominada por el Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil del Reino Unido (RCPCH)

como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), asociado a la infección por SARS-CoV2. (7)

A medida que se notificaban nuevos casos en diversas regiones, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptaron oficialmente el término MIS-C para describir esta afección. (7)

Para mejorar la detección de estos casos, la OMS, el CDC y RCPCH desarrollaron definiciones y criterios específicos de identificación. (6)

En un inicio, se comprendía que el MIS-C estaba relacionado temporalmente con el SARS-CoV2 y aparece como una manifestación posterior o una respuesta inmunitaria tardía a la infección. Se establecieron los picos de MIS-C, que solían ocurrir entre 3 y 6 semanas después de los picos de infección por SARS-CoV2, medido por la positividad de reacción de cadena de polimerasa (RCP) en cada área afectada. (8)

La pandemia, especialmente agravada por las variantes previamente comentadas, ha generado un impacto en todas las edades, incluidos los niños menores de 18 años, quienes representan el 16,8 % de los casos en los Estados Unidos. (3)

A medida que la enfermedad se propagó mundialmente, impuso cambios drásticos en el estilo de vida global. Este virus ha causado una infección compleja, que se ha transformado en una amenaza significativa para la salud pública. Hasta agosto de 2021, el COVID-19 había cobrado la vida de 4.517.240 personas en todo el mundo y se habían confirmado más de 217 millones de casos acumulados. (1)

En los últimos tres años, el SARS-CoV2 ha evolucionado rápidamente, transformándose en una pandemia que afecta a personas de todas las edades, incluidos los recién nacidos, en quienes también se han observado patrones clínicos similares. Hasta el 12 de enero de 2022, se habían registrado 9,452,491 casos de infección por SARS-CoV2 en niños en los Estados Unidos. La mayoría de estas infecciones fueron asintomáticas o causaron solo síntomas leves. (2,9)

Aproximadamente el 18% de todas las infecciones de COVID-19 corresponden a niños, aunque solo el 1% de los pacientes totales pertenece a este grupo, siendo la incidencia mayor en edades entre los 5 y 15 años. La epidemiología del COVID-19 sigue cambiando con cada variante; en el caso de la variante Ómicron, parece causar una enfermedad más leve, aunque puede ser más contagiosa. Todavía se desconoce si esta variante tiene más o menos probabilidades de estar asociada con el MIS-C en comparación

con otras variantes. Las futuras variantes podrían alterar el curso clínico y afectar la incidencia de MIS-C. (10,11)

Para finales de junio de 2020, se habían documentado alrededor de 1,000 casos de MIS-C a nivel mundial. Este síndrome inflamatorio puede aparecer en niños de cualquier edad. Según el CDC, se considera niño a cualquier persona menor de 21 años, aunque la American Heart Association no ha especificado una edad en particular. La mediana de edad de los pacientes con MIS-C es de 9 años, con la mayoría de los casos en el rango de 5 a 13 años. Un estudio publicado en agosto de 2020 en el informe semanal de Morbilidad y Mortalidad de los CDC, que incluyó a 570 pacientes con MIS-C, mostró que el 35.6% de los casos tuvieron un curso clínico consistente con informes previos. (6,12)

Sin embargo, se ha identificado un subgrupo de niños que desarrollaron un síndrome hiperinflamatorio y choque entre 2 y 4 semanas después de la infección aguda por SARS-CoV2. Debido a la dispersión e insuficiencia de datos sobre la epidemiología, el espectro clínico y el perfil inmunológico del MIS-C posterior a COVID-19, las modalidades de diagnóstico y tratamiento aún son limitadas. Esto plantea la necesidad urgente de mejorar la recopilación de datos y avanzar en las investigaciones para desarrollar métodos más eficaces de identificación y tratamiento para los niños afectados por este complejo síndrome inflamatorio. (2,6)

Desde que el MIS-C se identificó como una complicación de la infección por SARS-CoV2 en 2020, se han realizado avances significativos en la comprensión de su presentación clínica y su perfil inmunológico. Estas investigaciones sugieren que tanto la inmunidad innata como la adaptativa, junto con la inflamación vascular y la disfunción endotelial, juegan un papel crucial en el desarrollo de este síndrome. (5)

Aunque la fisiopatología del MIS-C aún no se comprende completamente, se propone que pudiese ser una respuesta inmunitaria desregulada caracterizada por una "tormenta de citocinas" y una activación de células T, similar a la causada por un superantígeno. (10)

La respuesta inmunitaria en pacientes con MIS-C parece ser diferente de la observada en pacientes con COVID-19 aguda, lo que sugiere una variante en la reacción inmunitaria del huésped en el MIS-C. (10)

Dado que el MIS-C es también una afección hiperinflamatoria relacionada con COVID-19, aunque con una aparición más tardía, surge la pregunta de si la respuesta hiperinflamatoria en MIS-C guarda similitudes con la respuesta grave en adultos con COVID-19. (13)

En el caso de los recién nacidos, inicialmente se descartó un riesgo elevado de enfermedad grave, ya que la mayoría de los bebés de madres positivas para SARS-CoV2 nacieron sin síntomas o dieron negativo. Solo entre el 1.8% y el 2% de los recién nacidos de madres infectadas presentaron resultados positivos en el periodo neonatal inmediato, y la mayoría de ellos con síntomas leves o sin complicaciones. (14)

Aunque se cree que el MIS-C de aparición tardía en recién nacidos es una infección adquirida en el entorno, con una respuesta hiperinflamatoria que se manifiesta entre dos y cuatro semanas después, también existe la posibilidad de que la exposición a autoanticuerpos maternos active el sistema inmunológico en desarrollo del recién nacido. (15)

La COVID-19 presenta distintas fases clínicas que determinan las estrategias de tratamiento. La fase inicial (fase 1) corresponde a la infección viral temprana, con síntomas como fiebre, problemas respiratorios o gastrointestinales y linfopenia. La segunda fase (2a) implica afección pulmonar sin hipoxia, mientras que la fase 2b presenta hipoxia. Finalmente, la tercera fase es el síndrome inflamatorio multisistémico (MIS), caracterizado en algunos casos por una tormenta de citocinas. Esta tormenta de citocinas ocurre en una pequeña proporción de pacientes, afectando al 2% de los casos en general y entre el 8% y el 11% de los casos graves. (11)

La vacunación con la vacuna Pfizer-BioNTech ha demostrado ser protectora contra las complicaciones graves de la COVID-19. Se observó que el 95% de los pacientes hospitalizados no estaban vacunados y que los niños completamente vacunados no necesitaron asistencia respiratoria o cardiovascular, a diferencia del 39% de los niños no vacunados que sí la requirieron. (6)

Todos los pacientes presentaron anticuerpos IgG contra el SARS-CoV2, lo que sugiere una posible transmisión de estos anticuerpos a través de la placenta. Sin embargo, en algunos bebés que fueron evaluados tardíamente, no se pudo confirmar esta transmisión transplacentaria, ya que podrían haber desarrollado los anticuerpos debido a una infección adquirida perinatalmente. (2)

En la mayoría de los casos pediátricos de infección por SARS-CoV2 (> 90%), los síntomas suelen ser inexistentes o leves, presentándose como fiebre baja, tos seca y debilidad general. Alrededor del 66% de los niños infectados no manifiestan síntomas; el 27% presenta signos leves semejantes a los de la gripe; el 5% presenta síntomas moderados, como neumonía; y solo el 2% desarrolla una enfermedad lo suficientemente grave como para necesitar ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). (11)

Posteriormente a la publicación de una definición de caso del síndrome por el RCPCH, la CDC de Estados Unidos y la OMS presentaron sus propias definiciones de este cuadro clínico, denominado MIS-C. (12)

Aún no se tiene certeza sobre el número total de niños en riesgo de desarrollar MIS-C, ya que es probable que una gran proporción de infecciones por SARS-CoV2 en menores no se detecte, debido a que la mayoría de los niños presentan infecciones asintomáticas o con pocos síntomas, una tendencia más frecuente que en los adultos. (12)

En general, el MIS-C aparece en niños y adolescentes entre 2 y 6 semanas después de la infección aguda por SARS-CoV2, y parece representar una respuesta hiperinmune tardía. En menores, el MIS-C comparte algunas características clínicas y de laboratorio con otros síndromes inflamatorios pediátricos, como la EK, el SCT, el SAM, y la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH). (16)

Según algunas series de casos, muchos niños con este síndrome presentan fiebre y manifestaciones mucocutáneas similares a las de la EK, una vasculitis infantil rara que puede llevar a aneurismas en las arterias coronarias. Algunos pacientes también presentan características de otros síndromes como el SCT, LHH secundaria o el SAM. Aunque la causa de la EK es aún desconocida, se ha especulado con la posibilidad de una infección previa o activa. Al igual que esta, el MIS-C puede manifestarse de diversas formas y carece de hallazgos o pruebas diagnósticas específicas. Sin embargo, a diferencia de la EK, el MIS-C parece afectar principalmente a adolescentes y a niños mayores de 5 años, con mayor frecuencia de complicaciones cardiovasculares. (3)

Algunas manifestaciones comunes de estos síndromes incluyen fiebre, cambios en las membranas mucosas, erupción cutánea, conjuntivitis y linfadenopatía, además de afectación cardíaca frecuente e inflamación significativa en pruebas de laboratorio. No obstante, en el MIS-C es más común observar síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, vómitos y diarrea, y su afectación cardíaca también es distintiva. Mientras que en la EK se suelen ver aneurismas o dilatación de las arterias coronarias y derrames pericárdicos, en el MIS-C se presenta con mayor frecuencia una función ventricular deprimida y niveles elevados de péptido natriurético cerebral (BNP). (2)

En los bebés prematuros, los síntomas suelen presentarse más temprano que en los bebés a término, con los casos más graves manifestándose como dificultad respiratoria y disfunción cardíaca. La fiebre fue un síntoma destacable en los recién nacidos que desarrollaron la enfermedad tardíamente, especialmente en aquellos a término, lo que plantea la posibilidad de un MIS-C adquirido tras el nacimiento. Sin embargo, en esta

población no son tan comunes las manifestaciones cutáneas y los síntomas gastrointestinales que sí se observan frecuentemente en niños mayores. (2)

En un estudio, solo seis de los recién nacidos presentaron fiebre (18,2%). La afectación orgánica incluyó disfunción cardiovascular en 26 recién nacidos (78,8%), dificultad respiratoria en 22 (66,7%), síntomas gastrointestinales en nueve (27,3%), alteraciones mucocutáneas en nueve (27,3%), deterioro neurológico en ocho (24,2%) y lesión renal aguda en cinco (15,2%). No se observaron alteraciones musculoesqueléticas en ninguno de los pacientes. (14)

A pesar de los avances en la identificación de síntomas y características de MIS-C, el espectro clínico completo aún está en proceso de ser definido, y actualmente no existen criterios de diagnóstico validados. (5)

MIS-C tiene muchas similitudes con la EK y otras afecciones inflamatorias y puede encajar dentro de un espectro de afecciones inflamatorias según los resultados inmunológicos. (2)

Al comienzo de la pandemia, dada la necesidad urgente de una respuesta en salud pública, la definición de caso para el MIS-C establecida por los CDC en 2020 no fue revisada ni aprobada formalmente por el Consejo de Epidemiólogos Estatales y Territoriales. A la par, organismos internacionales como la OMS, la Colaboración de Brighton y el RCPCH también crearon sus propias definiciones de MIS-C con propósitos de vigilancia y orientación clínica, basándose en los primeros datos clínicos disponibles. Estas definiciones variaban en aspectos como los límites de edad, la duración de la fiebre y el grado de afectación de los sistemas orgánicos. Dado que no existe una prueba diagnóstica confirmatoria ni características clínicas distintivas que diferencien al MIS-C de la COVID-19 o de otros síndromes inflamatorios pediátricos, como la EK, crear una definición para vigilancia nacional ha sido un reto. Por este motivo, la definición del MIS-C de los CDC de 2020 es compleja y se fundamenta en una combinación de síntomas clínicos y resultados de laboratorio que cumplen con criterios de inclusión. No obstante, al revisarla, se identificaron áreas donde los criterios podrían simplificarse, como especificar mejor la duración mínima de la fiebre, limitar las listas de síntomas específicos por órgano a solo las características más relevantes de MIS-C, y reducir el número de pruebas de laboratorio necesarias para evidenciar inflamación sistémica. Además, se consideró reducir el riesgo de clasificación incorrecta. Estudios recientes, como los del registro de la Red Overcoming COVID-19, un sistema de vigilancia hospitalaria pediátrica apoyado por los CDC, sugieren que ciertos criterios de la definición del 2020 han resultado más eficaces que otros para distinguir MIS-C de otras condiciones. (17)

Aunque se han establecido criterios clínicos para diagnosticar MIS-C en niños, aún no existe un consenso sobre una definición formal para el MIS-N (MIS en neonatos). Actualmente, tanto la OMS como los CDC solo consideran casos de MIS-C en el contexto de recién nacidos que han estado expuestos a la infección en el periodo neonatal. (18)

La definición de MIS-N ha sido motivo de debate. Algunos especialistas proponen que MIS-N es consecuencia de la transmisión de anticuerpos maternos a través de la placenta, lo cual desencadena síntomas durante la primera semana de vida; otros estudiosos no consideran relevante la edad posnatal en el diagnóstico de estos neonatos. Además, el MIS-N puede clasificarse en dos categorías: de inicio temprano, cuando los síntomas aparecen en las primeras 72 horas, y de inicio tardío, cuando los síntomas emergen después de ese período. (14)

En el caso del MIS-N de inicio temprano, se plantea la hipótesis de que ocurre debido a la transferencia de anticuerpos maternos contra el SARS-CoV2 a través de la placenta, lo que provoca que el recién nacido, cuya madre es positiva para SARS-CoV2, presente síntomas clínicos o resultados de laboratorio anormales en las primeras 72 horas de vida. (15)

El MIS-N de inicio tardío, por otro lado, se cree que es provocado por anticuerpos generados directamente en el recién nacido en respuesta a una infección por SARS-CoV2, y se manifiesta clínicamente a partir de las 72 horas de edad. (19)

La mayoría de los expertos coincide en que para diagnosticar MIS-N se debe descartar una infección activa y confirmar la presencia de anticuerpos IgG. Aunque la exclusión de una infección activa puede lograrse mediante la PCR y pruebas de anticuerpos IgM, existen dudas sobre la sensibilidad y especificidad de estas pruebas. (15)

Los estudios de laboratorio para MIS-N incluyen pruebas que evidencian inflamación generalizada (como niveles elevados de marcadores inflamatorios específicos) y pruebas de COVID-19. Según Nakra y colaboradores, estas pruebas son útiles para evaluar la inflamación multisistémica y la posibilidad de infección. (6)

El uso extendido de antibióticos en estos casos puede explicarse por la similitud de los síntomas de MIS-N con los de la sepsis y por la elevación de biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y la interleucina- 6 (IL-6), los cuales también son clave en el diagnóstico de sepsis. Se ha observado que aproximadamente un tercio de los neonatos con MIS-N reciben tratamiento con aspirina y heparina. (9)

Algunos casos que fueron tratados como MIS por los médicos, pero que no cumplían con todos los criterios específicos y presentaban otras causas posibles para sus síntomas,

fueron clasificados como "MIS improbable". Esta clasificación destaca cómo la presencia de anticuerpos y ciertos parámetros bioquímicos pueden llevar a confusión, generando un riesgo de sobrediagnóstico y tratamiento inadecuado durante la pandemia. (20)

Por lo general, el MIS-C se produce aproximadamente un mes después de que alguien haya contraído el SARS-CoV2. En ese momento, el SARS-CoV2 ya era indetectable mediante la RCP con transcripción inversa del hisopo nasofaríngeo en la mayoría de los casos. (21)

Identificamos a 119 pacientes con MIS-C adjudicados utilizando la definición de caso de MIS-C de 2020. Todos los pacientes tenían una RCP de SARS-CoV2 positiva o una prueba de anticuerpos antinucleocápside, o exposición a una infección conocida por COVID-19. De los 112 pacientes con pruebas de anticuerpos, 109 (97%) fueron positivos. De los 109 pacientes en los que se realizó una RCP de SARS-CoV2 o una prueba en el punto de atención, 27 (25%) fueron positivos. Cuatro pacientes tuvieron una prueba negativa, o no se realizó, pero tuvieron una exposición documentada a una persona con COVID-19 conocida dentro del período de tiempo apropiado. (22)

El 99 % de los pacientes con MIS-C dieron positivo en la prueba de infección por COVID-19 y el 1 % restante tenía antecedentes de contacto con una persona positiva. (6)
Los pacientes con MIS-C e infección por COVID-19 mostraron un recuento bajo de leucocitos en comparación con la EK y los niños sanos. Consiglio C. et al. describieron la linfopenia como un sello distintivo de la infección por COVID-19 que es evidente en pacientes con MIS-C. La trombocitopenia, la PCR elevada y la ferritina también son marcadores significativos en MIS-C. (6)

Las diferencias notables en los hallazgos de laboratorio incluyen un recuento elevado de glóbulos blancos, neutrofilia y trombocitosis en la EK, en comparación con un recuento normal de glóbulos blancos, linfocitopenia y trombocitopenia en MIS. (2)

Según las definiciones de caso de MIS-C, se espera que los marcadores inflamatorios, incluida la PCR, la ferritina, la PCT y la IL-6 sérica, estén significativamente elevados. Feldstein et al. encontraron que 171 de 186 sujetos en total tenían elevaciones en al menos cuatro biomarcadores inflamatorios. Los altos niveles de dímero D (DD) y fibrinógeno caracterizaron la disfunción de la coagulación en la mayoría de los pacientes. (12)

Los niveles elevados de biomarcadores séricos como el interferón-γ, la PCR, el fibrinógeno, la PCT, el DD y la ferritina representan características de la enfermedad en

esos pacientes, pero también se informó una firma autoinmune en pacientes con MIS-C. (16)

Las pruebas de laboratorio primarias incluyeron una prueba RCP de COVID positiva, y una prueba de anticuerpos de SARS-CoV2 positiva. Los casos también involucraron marcadores elevados de inflamación. (6)

Las pruebas de laboratorio mostraron principalmente un aumento de la PCR (60,6%) y de la PCT (27,3%), aumento del BNP (51,5%) y de la troponina (24,2%), aumento del DD (84,4%) y IL-6 (18,2%), trombocitopenia (18,2%), acidosis metabólica (15,1%), tiempo de protrombina (TP) prolongado (6,1%) e hipoalbuminemia (9,1%). (14)

La mayoría de los recién nacidos, especialmente los MIS más probables y probables, demostraron elevaciones de los marcadores inflamatorios. Aunque la ferritina y el DD son reactivos de fase aguda y sus niveles pueden estar elevados en enfermedades similares a la sepsis, se realizó un diagnóstico de MIS-N en el contexto clínico con otros marcadores relevantes elevados y hemocultivos negativos. Además, el ProBNP, como marcador de disfunción cardíaca, se elevó significativamente en todos los recién nacidos con disfunción cardíaca, lo que sugiere miocarditis inmunomediada. (20)

La troponina T se realizó sólo en un caso y se encontraba elevada, apoyando el diagnóstico. ProBNP y troponina pueden ser útiles como predictores tempranos de disfunción cardíaca en MIS-N, sin embargo, esto no se confirmó, por lo que su seguimiento y estudio se recomendó para nuevas investigaciones. (20)

El DD fue el biomarcador elevado más común en los recién nacidos con MIS-N [86 % (IC 95 % 56-100 %), I 2 = 84 %, n = 58] seguido de la lactato deshidrogenasa [60 % (IC 95% 8–100%), I 2 = 97%, n = 58], PCR [58% (IC 95% 45–70%), I 2 = 0%, n = 58 ], BNP/ProBNP/N-terminal [47% (IC 95% 32-63%), I 2 = 0%, n = 40], ferritina [45% ( 95 % IC 21-71%), I 2 = 75%, n = 58] y PCT [42% (IC 95% 13-71%), I 2 = 84%, n = 58]. (15)

Las pruebas de laboratorio revelaron que la troponina estaba alta en todos los neonatos que fueron evaluados (8/8 neonatos), 38/45 (84%) tenían DD elevado, 4/6 neonatos (67%) tenían una velocidad de sedimentación globular elevada, 30/46 tenían PCR elevada (65%), 5/8 (63%) tenían anemia, 24/40 (60%) tenían BNP alto, 20/42 (48%) tenían ferritina alta, 18/38 (47%) tenían lactato deshidrogenasa alta, 6/20 (30%) tenían linfopenia, 11/38 (29%) tenían PCT alta, 13/46 (28%) tenían trombocitopenia y 9/43 (21%) tenían neutrofilia. (19)

Los análisis de sangre revelaron anemia leve, leucocitosis, linfopenia, neutrofilia, bandemia, trombocitopenia / trombocitosis. El perfil electrolítico mostró hiponatremia,

hipocloremia, hipercalemia/hipocalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia y brecha aniónica elevada. Los estudios de coagulación mostraron TP/ Índice internacional normalizado (INR) elevado y tiempo parcial de tromboplastina prolongado. (6)

Se observó un perfil cardíaco anormal, con elevaciones de troponinas, BNP o ProBNP. Se observaron anormalidades de la función renal en pacientes con azotemia (nitrógeno ureico elevado, creatinina, hiperamonemia). Lee et al. también encontraron creatina quinasa elevada en un paciente con MIS-C. Ionescu et al. encontraron proteinuria en un hombre de 10 años con MIS-C. Se encontró hipoalbuminemia en muchos estudios. Las pruebas de función hepática fueron anormales con niveles elevados de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma glutamil transferasa y fosfatasa alcalina. (6)

Todos los bebés tuvieron exposición materna previa al SARS-CoV2. La RCP neonatal para SARS-CoV2 resultó positiva solo en cuatro recién nacidos (12,1%), mientras que una serología positiva arrojó una infección materna perinatal por SARS-CoV2 en 25 casos (75,8%). (14)

El hisopado materno de SARS-CoV2 fue positivo en 13/23 (37%) madres y la serología fue positiva en 20/23 (87%) madres. Entre los recién nacidos, 7/26 (27%) tuvieron una prueba de RCP positiva para SARS-CoV2, 19/26 tuvieron una RCP negativa (a 21 no se les realizó RCP) y 34/40 (85%) los recién nacidos tuvieron serología positiva; 32 neonatos tuvieron IgG positiva y dos tuvieron serología positiva inespecífica; En 7 recién nacidos no se informó serología. (19)

En otros estudios, pruebas de laboratorio revelaron que la troponina era alta en todos los recién nacidos analizados (8/8 recién nacidos), 38/45 (84%) tenían un DD elevado, 4/6 recién nacidos (67%) tenían una velocidad de sedimentación globular elevada, 30/46 tenían PCR elevada (65%), 5/8 (63%) tenían anemia, 24/40 (60%) tenían BNP alto, 20/42 (48%) tenían ferritina alta , 18/38 (47%) tenían niveles altos de lactato deshidrogenasa, 6/20 (30%) tenían linfopenia, 11/38 (29%) tenían niveles altos de PCT, 13/46 (28%) tenían trombocitopenia y 9/ 43 (21%) tenían neutrofilia. (15)

Según las definiciones de caso de MIS-C, se espera que los marcadores inflamatorios, incluida la PCR, la ferritina, la PCT y la IL-6 sérica, estén significativamente elevados. Feldstein et al. encontraron que 171 de 186 sujetos en total tenían elevaciones en al menos cuatro biomarcadores inflamatorios. Los altos niveles de DD y fibrinógeno caracterizaron la disfunción de la coagulación en la mayoría de los pacientes. (12)

Cada año, aproximadamente 48 de cada 100,000 niños menores de 18 años requieren hospitalización debido a infecciones por SARS-CoV2. Las tasas de hospitalización varían según la edad, siendo los niños de 0 a 4 años los más afectados (66.8 casos por cada 100,000), seguidos por aquellos de 12 a 17 años (59.9 casos por cada 100,000). Los niños de 5 a 11 años presentan la tasa más baja, con 25 casos por cada 100,000. (11)

En recién nacidos, se han reportado 33 casos de MIS en la primera semana de vida, todos ellos hijos de madres infectadas por SARS-CoV2. De estos neonatos, el 72.7% nació prematuro, con una edad gestacional promedio de 34 semanas y un peso medio de 2020 gramos. El diagnóstico generalmente se realizó a los dos días de vida (rango: 0-3 días), y todos los casos requirieron ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), con un 51.5% necesitando ventilación mecánica. (14)

La evolución clínica de los pacientes hospitalizados con este síndrome es, en general, favorable. De 35 pacientes, 28 lograron una recuperación completa, mientras que 7 permanecieron hospitalizados o presentaron disfunción ventricular izquierda residual. La estancia hospitalaria promedio fue de 10 días, con un tiempo medio en la UCI de 7 días. La recuperación de la función ventricular izquierda ocurrió en un 71% de los casos dentro de los primeros dos días, aunque algunos pacientes aún presentan disfunción leve a moderada con fracciones de eyección superiores al 45%. No se reportaron eventos trombóticos o embólicos. (23)

Muchos niños con MIS-C presentan hipotensión y choque, lo cual requiere ingreso en UCI y estancias hospitalarias prolongadas. A medida que estos pacientes reciben el alta, las recomendaciones sobre las visitas de seguimiento y el momento adecuado para realizar ecocardiografías dependen en gran medida de cada institución, y muchas de ellas siguen cronogramas basados en pautas similares a las de la EK o la miocarditis. (24)

El MIS se caracteriza por afectar múltiples órganos, lo que subraya la importancia de evaluar cuidadosamente qué sistemas están comprometidos, la gravedad de estos y cuándo iniciar el tratamiento más adecuado. (25) Según la presentación clínica, los pacientes pueden requerir diferentes niveles de atención y estrategias de tratamiento inmunomodulador. Por ello, se han descrito diversos fenotipos clínicos de la enfermedad. (25)

Para clasificar la gravedad del MIS-C, se ha desarrollado un modelo basado en la escala de vasoactivos inotrópicos. Esta escala considera el uso de medicamentos como dopamina, dobutamina, epinefrina y norepinefrina, así como la necesidad de soporte

ventilatorio y signos de daño multisistémico. Sin embargo, es crucial evaluar el cuadro clínico completo antes de tomar decisiones terapéuticas. (25)

Este síndrome comparte características con otras enfermedades inflamatorias conocidas, como la EK y el SCT. Sus manifestaciones incluyen fiebre, síntomas gastrointestinales, alteraciones en la coagulación y parámetros de laboratorio indicativos de inflamación severa, asociados o no a choque. (26)

El manejo en unidades de cuidados intensivos pediátricos se enfoca en la estabilización del paciente, incluyendo reanimación con fluidos, soporte ventilatorio, uso de drogas vasoactivas y, en algunos casos, terapias avanzadas como oxigenación por membrana extracorpórea o terapia de reemplazo renal. (26)

La clasificación de severidad permite dividir a los pacientes en dos categorías: críticos y no críticos. Los pacientes críticos presentan choque que requiere apoyo con drogas vasoactivas, soporte ventilatorio o disfunción de órganos (como disfunción ventricular izquierda o alteraciones coronarias). Los no críticos son aquellos con manifestaciones más leves. (27)

Durante los períodos endémicos de COVID-19, los niños con fiebre aguda, síntomas gastrointestinales y alteraciones mucocutáneas deben ser evaluados por posible MIS-C, especialmente si tienen antecedentes familiares de COVID-19. Biomarcadores como PCR > 50 mg/L y un TP > 17 segundos se han asociado con mayor riesgo de mortalidad y pueden ser útiles para identificar a los pacientes que requieren un seguimiento más intensivo. Aunque el pronóstico general es bueno, la necesidad de ventilación mecánica puede indicar un peor desenlace. (28)

La vigilancia nacional puede ayudar a validar estos hallazgos y proporcionar información sobre las posibles secuelas a largo plazo en niños afectados por MIS-C. (28)

Las investigaciones recientes indican que el MIS-C resulta de una respuesta inflamatoria severa y tardía a la infección por SARS-CoV2. Esta inflamación puede causar daño multisistémico en pacientes previamente sanos o con comorbilidades, ya sea durante una infección activa o con un claro nexo epidemiológico. El cuadro clínico comparte similitudes con otros estados inflamatorios graves, como la EK, el SCT y la LHH, y a menudo requiere ingreso a la UCI. (29)

Finalmente, se han establecido parámetros diagnósticos para estratificar la gravedad del MIS-C y predecir el riesgo de ingreso a cuidados intensivos, lo que permite una mejor planificación y manejo de los casos más severos. (30)

# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El MIS-C, es causado por el virus SARS-CoV2, el cual ha generado una pandemia global desde finales de 2019, con impactos significativos en la salud pública y los sistemas sanitarios a nivel mundial. Esta enfermedad, de un inicio respiratoria, puede variar en gravedad ocasionando desde casos asintomáticos hasta síntomas más graves, provocar complicaciones como neumonía, insuficiencia respiratoria, y fallos multiorgánicos que pueden ser fatales. El manejo clínico del SARS-CoV2, especialmente en sus formas graves, ha enfrentado importantes desafíos debido a la variabilidad de las respuestas inmunes en los pacientes.

Uno de los problemas críticos en el tratamiento de pacientes con COVID-19 grave es la falta de biomarcadores claros que puedan predecir de manera precisa la evolución de la enfermedad y, por lo tanto, guiar las intervenciones médicas de manera temprana y efectiva. La activación del sistema inmunitario juega un papel central en la erradicación del virus, pero también es responsable de los efectos adversos en los pacientes graves, como el desarrollo de tormentas de citoquinas y daños tisulares generalizados. Por lo tanto, se requiere una mejor comprensión de los factores inmunológicos que contribuyen a la severidad de la enfermedad.

El objetivo de la investigación fue explorar el comportamiento inmunomodulador de los distintos biomarcadores disponibles en nuestra institución relacionados con la fisiopatología de la infección por SARS-CoV2. El estudio se centró en determinar si los niveles de los diversos biomarcadores en sangre periférica podían utilizarse como indicadores de gravedad para la infección por SARS-CoV2, y si algunos de estos marcadores podían predecir un mayor riesgo de mortalidad. En particular, como investigadores analizaremos los niveles de los biomarcadores disponibles en nuestro hospital, en pacientes de diferentes cohortes (enfermedad leve, moderada, grave, recuperados y fallecidos), siempre y cuando hayan estado hospitalizados.

Este estudio representa una importante contribución al manejo futuro del MIS-C. La identificación de los biomarcadores de gravedad podría permitir la implementación, rapidez y/o accesibilidad de tales pruebas en la práctica clínica, lo que ayudaría a los médicos a identificar a los pacientes en riesgo de complicaciones graves desde etapas tempranas. En un escenario postpandemia, donde el SARS-CoV2 podría convertirse en una enfermedad

endémica, estos biomarcadores pueden ser fundamentales para mejorar las estrategias de tratamiento y reducir la mortalidad, especialmente en poblaciones vulnerables.

Con base a todo lo anterior, surgió la siguiente pregunta de investigación:
¿Cuáles son los niveles de los biomarcadores que se asocian a la severidad del síndrome inflamatorio multisistémico por SARS-CoV2 en pacientes pediátricos del HGR No? 1 Morelos?

# JUSTIFICACIÓN

La pandemia de que trajo la infección por SARS-CoV2 trajo consigo un nuevo desafío, el MIS-C, con pocos casos reportados en todo el mundo, ocurre después de un período de retraso después de la infección por SARS-CoV2, lo que se correlaciona con el momento en que se desarrollan anticuerpos, se supone que es causado por respuestas inmunes adaptativas celulares o humorales aberrantes que desencadenan inflamación que median el daño a los órganos.

La mortalidad en MIS-C oscila del 9 al 11% en revisiones. Sin embargo, actualmente, es casi el doble de casos con tasas de mortalidad ligeramente menor (8,2%). La patogénesis exacta sigue siendo difícil de alcanzar. La desregulación inmune inducida por el virus parece desempeñar un papel predominante. (31)

El presente estudio aborda una problemática poco investigada en la población del Hospital General Regional No.1 Morelos (HGR No.1). Aunque existen diversos reportes de casos que analizan la prevalencia acerca del MIS-C, hay una notable carencia de investigaciones que consideren las particularidades de la población en específico. Esto es relevante, ya que las características sociodemográficas difieren significativamente, lo que puede influir de manera directa en el cuadro clínico y desenlace del MIS-C.

Dado que la mayoría de las investigaciones previas no contemplan las particularidades de esta población, los resultados obtenidos no son aplicables de manera directa a la misma. Por lo tanto, existe una necesidad imperiosa de generar conocimientos específicos que permitan comprender las dinámicas particulares en la población del HGR No.1 Morelos respecto al MIS-C. Además, este estudio puede aportar información valiosa para la implementación de políticas públicas, estrategias educativas o intervenciones sociales adecuadas al contexto local.

El presente trabajo de investigación busca llenar ese vacío en la literatura existente, ofreciendo una perspectiva novedosa que contribuya no solo al conocimiento académico, sino también a mejorar las condiciones de vida de la población del HGR No.1 Morelos, adaptando soluciones a sus necesidades y características particulares.

# HIPÓTESIS

## Hipótesis de investigación

Los niveles de los biomarcadores se asocian a la severidad del síndrome inflamatorio multisistémico por SARS-CoV2 en pacientes pediátricos del HGR No. 1 Morelos.

## Hipótesis Nula

Los niveles de los biomarcadores no se asocian a la severidad del síndrome inflamatorio multisistémico por SARS-CoV2 en pacientes pediátricos del HGR No. 1 Morelos.

# OBJETIVOS

## Objetivo General

Analizar los niveles de los biomarcadores asociados a la severidad del Síndrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en pacientes pediátricos del HGR No. 1 Morelos.

## Objetivos Específicos

En los pacientes pediátricos con sospecha de MIS-C del Hospital general No.1 Morelos durante el periodo de 2020 – 2024:

- Determinar las características sociodemográficas.
- Determinar las características clínicas.

- Determinar los niveles de marcadores (Leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, DD, fibrinógeno, VSG, PCT, PCR, Troponina, CPK, CK-MB, BNP, ProBNP, Creatinina, Ferritina, AST, ALT, GGT, DHL, FA y Tiempos de coagulación e INR).
- Analizar las variables sociodemográficas, clínicas y bioquímicas de acuerdo con la severidad por MIS-C.
- Establecer el valor predictor asociado a una mayor severidad de MIS-C.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## Diseño y tipo de estudio

El presente estudio se plantea como un diseño de tipo transversal analítico.

## Universo del estudio

Pacientes pediátricos que presentan un cuadro clínico sugestivo de MIS-C hospitalizados en el HGR No.1 del IMSS. Chihuahua, Chihuahua durante el periodo comprendido entre marzo del 2020 y septiembre del 2024.

## Lugar donde se desarrollará el estudio

Se llevará a cabo en el servicio de pediatría del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## Período del estudio

Se realizará en un período de cuatro meses, a partir de la autorización del protocolo por el Comité Local de Investigación en Salud.

# MUESTRA

## Cálculo de tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se consideró una probabilidad del evento de interés del 50%. Se utilizó la siguiente fórmula para estimar proporciones, con un nivel de confianza del 95%, un poder de la muestra del 80% y una precisión del 0.05%.

$$N = \frac{(Z\alpha)^2 (pq)}{\delta^2}$$

Dónde:

$(Z\alpha)^2$ = nivel de confianza elegido

p= proporción de la población que posee la característica de interés (50%)

q= 1-p

$\delta^2$ = (Coeficiente de Confiabilidad) x (error estándar)

Sustituyendo los valores: $N = \frac{(1.96)^2 (0.50) (0.50)}{(0.05)^2}$ = **115 pacientes**

Se determinó el tamaño de la muestra en: **115 pacientes con MIS-C.**

## Tipo de muestreo

El tipo de muestreo de este estudio es de tipo no probabilístico por conveniencia.

# CRITERIOS DE SELECCIÓN

## Criterios de inclusión

- Derechohabientes del IMSS hospitalizados en el HGR No.1 durante el periodo comprendido entre marzo del 2020 y diciembre del 2024.
- Pacientes con diagnóstico de egreso de MIS-C.
- Edad < 16 años.

- Cualquier sexo.

## Criterios de exclusión

- Diagnóstico conocido o etiológico que descarte MIS-C.
- Pacientes con infección de vías respiratorias bajas y que cuenten Inmunodeficiencia documentada.

## Criterios de eliminación

- Biomarcadores inconclusos o sin acceso, con información insuficiente para el análisis.

# VARIABLES

## Variable dependiente

- MIS-C.
- Biomarcadores.

## Variable independiente

- Infección por SARS-CoV2.

## Variables intervinientes

- Sexo.
- Edad.
- Leucocitos.
- Neutrófilos.
- Linfocitos.
- Plaquetas.
- DD.
- Fibrinógeno.
- VSG.
- PCT.
- PCR.

- Troponina, CPK y CK-MB.
- BNP y ProBNP.
- Ferritina.
- AST, ALT, GGT.
- DHL.
- FA.
- Tiempos de coagulación e INR.
- Severidad MIS-C.

## Definición de las variables

- Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19: Es una condición clínica que afecta predominantemente a niños y adolescentes, aunque también se ha observado en adultos. Se caracteriza por una respuesta inflamatoria exagerada del sistema inmunológico, generalmente manifestándose varias semanas después de la infección por el SARS-CoV2. Uno de los aspectos clave en la evaluación y manejo de este síndrome es el seguimiento de los biomarcadores inflamatorios, los cuales se elevan significativamente en esta condición.
- Biomarcadores en el contexto del MIS-C: Los biomarcadores son indicadores biológicos que reflejan procesos fisiológicos o patológicos y pueden ser utilizados para evaluar la respuesta del cuerpo ante enfermedades. En el contexto del MIS-C, los biomarcadores inflamatorios permiten detectar la magnitud de la respuesta inflamatoria, evaluar el daño orgánico y monitorear el progreso de la enfermedad.
- Sexo: Son las características sexuales de cada individuo, como masculino o femenino. Fue indicado por el paciente y se expresó de forma dicotómica como masculino o femenino.
- Edad: Corresponde a los años cumplidos de un individuo a partir del momento del nacimiento hasta la fecha actual. Fue referido por el paciente y se expresará en meses y/o años cumplidos.
- Leucocitos: En MIS-C se produce una leucocitosis, indica una respuesta inflamatoria activa. En estos pacientes, un recuento alto de leucocitos se correlaciona con un mayor nivel de inflamación y gravedad de los síntomas.
- Neutrófilos: La neutrofilia refleja la activación de la respuesta inmune innata y está asociada con un proceso inflamatorio significativo. Un recuento alto de neutrófilos se ha

vinculado a un peor pronóstico en MIS-C, debido a su papel en la generación de citocinas inflamatorias.

- Linfocitos: En muchos pacientes con MIS-C se observa linfopenia, un conteo bajo de linfocitos. Esta reducción puede reflejar el agotamiento de los linfocitos ante una inflamación prolongada o una posible supresión inmunológica transitoria, y se asocia con un cuadro más grave de la enfermedad.
- Plaquetas: Aunque en algunas enfermedades inflamatorias las plaquetas pueden elevarse, en MIS-C es frecuente observar trombocitopenia. Esto se debe a la activación de la coagulación y consumo de plaquetas en procesos inflamatorios graves, lo que aumenta el riesgo de sangrado y se correlaciona con mayor severidad clínica.
- Dímero D: Producto de degradación de fibrina y su elevación en MIS-C indica activación del sistema de coagulación, que puede desencadenar eventos trombóticos. Este biomarcador es de especial relevancia, ya que niveles elevados de DD se han asociado con un peor pronóstico debido a la disfunción endotelial y el riesgo de trombosis.
- Fibrinógeno: Como reactante de fase aguda, el fibrinógeno se eleva en respuesta a la inflamación. En MIS-C, niveles muy altos de fibrinógeno reflejan un estado procoagulante y son indicadores de inflamación significativa. En algunos casos, el fibrinógeno elevado puede anticipar una hipercoagulabilidad que favorece la formación de trombos.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG): La VSG refleja la inflamación crónica; su elevación es común en pacientes con MIS-C, indicando una respuesta inflamatoria sostenida.
- PCR: Marcador clásico de inflamación y daño tisular. En MIS-C, los niveles de PCR suelen estar notablemente elevados, lo que indica una inflamación sistémica aguda. La PCR se produce en el hígado en respuesta a la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-6, lo que sugiere una activación inmune importante.
- Troponina y enzimas cardiacas: Estos son marcadores clave de daño al miocardio. En MIS-C, la elevación de la troponina, CPK y CK-MB sugiere lesión en el tejido cardíaco, posiblemente debido a la inflamación generalizada o a una miocarditis secundaria al síndrome inflamatorio. Los niveles altos de estos marcadores se correlacionan con la necesidad de monitoreo cardiovascular intensivo.
- ProBNP y BNP: Los péptidos natriuréticos son indicadores de sobrecarga y disfunción cardíaca. En MIS-C, los niveles elevados de BNP o proBNP reflejan estrés en el ventrículo izquierdo y posibles insuficiencias cardíacas. Estos biomarcadores son útiles

para monitorear la respuesta del corazón y evaluar la necesidad de tratamiento específico.

- Ferritina: Proteína que almacena hierro, también se comporta como un reactante de fase aguda en procesos inflamatorios. Niveles elevados de ferritina en MIS-C pueden estar relacionados con la activación de macrófagos y la sobrecarga inflamatoria, vinculados al riesgo de desarrollar un SAM, una complicación grave que puede surgir en estos pacientes.
- Aspartato aminotransferasa y Alanina aminotransferasa: Estos son marcadores que reflejan daño en el hígado. En MIS-C, la elevación de AST y ALT indica una afectación hepática posiblemente causada por la inflamación o una respuesta inmune desregulada.
- Gamma-glutamiltransferasa y Fosfatasa alcalina: Estas enzimas hepáticas se elevan en respuesta al daño en las vías biliares o en el hígado. La elevación de GGT y FA sugiere una afectación hepática importante, en especial en casos en los que se presentan múltiples alteraciones orgánicas.
- Deshidrogenasa láctica: Aunque no es específica del hígado, la DHL se eleva en presencia de daño tisular generalizado. En MIS-C, el aumento de DHL puede reflejar daño a diversos órganos, incluido el hígado, y está asociado con una inflamación sistémica severa.
- Tiempos de coagulación e INR: Los tiempos de coagulación prolongados y un INR elevado indican alteraciones en la coagulación. Esto puede deberse a una inflamación grave o a disfunción hepática, la cual es común en casos severos de MIS-C y se asocia con riesgo de sangrado o trombosis.
- Relación entre la elevación de biomarcadores y la severidad clínica: La elevación de biomarcadores en MIS-C está directamente relacionada con la severidad del cuadro clínico. La persistencia de niveles elevados de estos biomarcadores a lo largo del tiempo puede indicar un mal pronóstico: requerimiento de ingreso a la UCI, soporte ventilatorio o terapias inmunomoduladoras, como corticosteroides o inmunoglobulinas intravenosas, así como una respuesta insuficiente al tratamiento. Por ello, el monitoreo continuo de estos valores es fundamental para guiar la toma de decisiones clínicas.

# Metodología operacional de variables

| VARIABLE | DEFINICION OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICION | ESTADISTICO |
|---|---|---|---|---|
| MIS-C | Aquellos que cumplan con los criterios diagnósticos otorgados por la OMS, CDC, RCPCH. | Cualitativa Dicotómica | Si<br>No | Frecuencias y Proporciones |
| Sexo | Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres | Cualitativa Dicotómica | Femenino<br>Masculino | Frecuencias y Proporciones |
| Edad | Número de años cumplidos referidos por el paciente | Cuantitativa Discreta | Años | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| Leucocitos | Cantidad de leucocitos en sangre obtenidos en una biometría hemática | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| Neutrófilos | Cantidad de neutrófilos en sangre obtenidos en una biometría hemática | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| Linfocitos | Cantidad de linfocitos en sangre obtenidos en una biometría hemática | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| Plaquetas | Cantidad de plaquetas en sangre obtenidos en una biometría hemática | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| Dímero D | Cantidad de DD en sangre periférica | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| Fibrinógeno | Cantidad de fibrinógeno en sangre periférica | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| VSG | Cantidad de VSG en sangre periférica | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| PCT | Cantidad de PCT en sangre periférica | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| PCR | Cantidad de PCR en sangre periférica | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| Troponina | Cantidad de troponina en sangre periférica | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| CPK y CK-MB | Cantidad de enzimas cardiacas en sangre periférica | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| Ferritina | Cantidad de ferritina en sangre periférica | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| AST, ALT, GGT | Cantidad de enzimas hepáticas en sangre periférica | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| FA | Cantidad de fosfatasa alcalina en sangre periférica | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| DHL | Cantidad de deshidrogenasa láctica en sangre periférica | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| Tiempos de coagulación | Cantidad de tiempos de coagulación en sangre periférica | Cuantitativa Discreta | Valor | Medidas de tendencia central. Medidas de dispersión. |
| Severidad de MIS-C | Escala de gravedad en MIS-C, en base al uso de fármacos vasoactivos, soporte ventilatorio y daño a órganos. | Cualitativa Politómica | Leve Moderado Grave | Frecuencias y Proporciones |

# DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Previa autorización de la presente investigación por el Comité Local de Investigación en Salud, posteriormente se acudirá con las autoridades del HGR No.1 del IMSS para solicitar autorización para llevar a cabo esta investigación. Se identificarán en la base de datos de archivo clínico, los expedientes clínicos de los pacientes que estuvieron hospitalizados durante el periodo comprendido entre marzo del 2020 y septiembre del 2024 en el área de pediatría, y de los cuales fueron egresados con diagnóstico de U109. Una vez teniendo la lista de los pacientes. Todos los datos que se colectarán en esta investigación serán recabados del expediente del paciente. Se utilizará un instrumento de recolección diseñado para este fin que incluye aspectos sociodemográficos, clínicos y bioquímicos: “Instrumento de recolección de datos: Niveles de Biomarcadores asociados al Síndrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en pacientes pediátricos del HGR No. 1 Morelos”.

Toda la información obtenida será capturada en una base de datos la cuál será procesada con el programa estadístico SPSS 26.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva: Se utilizará para describir las características de la población de estudio, como promedio de edad, distribución por sexo, y prevalencia de biomarcadores. Se calcularán frecuencias, porcentajes, medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas.

Estadística inferencial: Se realizarán pruebas estadísticas de comparación de grupos mediante □2 en el caso de variables nominales o categóricas; para la comparación de variables cuantitativas se empleará t de Student o u de Mann Withney según sea la distribución. En el caso de correlación de variables se empleará el coeficiente de correlación de Pearson.

Para identificar los factores asociados se utilizará un análisis multivariado mediante regresión logística, considerando el OR con su IC95%. En este último análisis, se incluirán todas las variables que resultaron significativas en el análisis univariado, y/o aquellas variables que clínicamente serán reconocidas como relevantes.

Un valor $p<0.05$ se considerará como significativo, sin embargo, preferentemente se expresará el valor exacto.

Para el análisis de los datos se utilizará el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Macintosh, versión 26.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los aspectos éticos de la siguiente investigación se han agregado como ANEXO 1

# RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

## Recursos humanos

**Tesista**

Dr. Irving Enrique Bravo Pérez, Médico Residente de Pediatría.

- Tareas: elaboración del protocolo, desarrollo del trabajo de campo, análisis de la información, elaboración y redacción de la tesis.

**Investigador Responsable**

Dr. Daniel Enrique Aguilar Soto, Médico especialista en cardiología pediátrica,
Medico adscrito y Profesor del programa de pediatría médica.

- Tareas: responsable de la conducción del diseño y elaboración del protocolo, y del trabajo de campo, elaboración de informes, asesoría en el análisis de la información, resultados, redacción y elaboración de tesis final.

**Investigadores Asociados**

Dr. Jorge López Leal, Doctor en ciencias de la salud pública y doctor en ciencias de la educación.

- Tareas: responsable de la conducción del diseño y elaboración del protocolo, elaboración de informes, asesoría en el análisis de la información, resultados, redacción y elaboración de tesis final.

## Recursos materiales

- Ordenador o computadora portátil.
- Impresora.
- Artículos de oficina: lápiz, bolígrafos, hojas de papel.
- Expedientes clínicos físicos y/o electrónicos.
- Teléfono celular.

## Recursos financieros

- Todos los gastos financieros serán a cargo del tesista Irving Enrique Bravo Pérez.

## Factibilidad

- El proyecto es viable porque la obtención de los biomarcadores es rápida y accesible, así como reproducible e implementable en la práctica clínica, lo que ayudaría en investigaciones futuras a identificar a los pacientes en riesgo de complicaciones graves desde etapas tempranas.
- El tesista contó con la asesoría y apoyo para la obtención de los diversos biomarcadores por el servicio de archivo clínico, así como por el investigador responsable.
- Se cuenta con pacientes candidatos para su inclusión en la investigación.
- El proyecto es factible desde el punto de vista ético, clínico y metodológico.
- Por otro lado, no se alterarán ni se modificarán las políticas de salud o de atención institucional, así mismo se solicitará de la aprobación de las autoridades del HGR No.1.

# CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Título: “Niveles de biomarcadores asociados a la severidad del Síndrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en pacientes pediátricos del HGR No. 1 Morelos”

| Actividades | 2025 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Mes 0 | Mes 1 | Mes 2 | Mes 3 | Mes 4 |
| Evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud del IMSS | | | | | |
| Trabajo de campo | | | | | |
| Captura de datos | | | | | |
| Análisis de datos y resultados | | | | | |
| Redacción final de la tesis | | | | | |
| Entrega de tesis final | | | | | |

# RESULTADOS

Se identificaron 125 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión; sin embargo, tras aplicar los criterios de exclusión y eliminación, el análisis final se realizó sobre 118 pacientes.

Los datos sociodemográficos se resumen en la Cuadro 1.

**Tabla 1. Distribución de pacientes**

| Característica | Valor |
|---|---|
| ***Edad,*** *media (DE)* | 4 (±4) |
| ***Grupos de edad,*** *N (%)* | |
| *0–28 días* | 6 (7.08%) |
| *29 días – 1 año* | 22 (25.96%) |
| *1 – 2 años* | 14 (16.52%) |
| *2 – 5 años* | 26 (30.68%) |
| *5 – 10 años* | 36 (42.48%) |
| *10 – 16 años* | 14 (16.52%) |
| ***Sexo,*** *N (%)* | |
| *Masculino* | 64 (54.3%) |
| *Femenino* | 54 (45.7%) |

La muestra incluyó 118 pacientes pediátricos, con una edad promedio de 4 ± 4 años, lo que evidencia una amplia variabilidad etaria dentro del grupo estudiado.

Al analizar la distribución por edad, el grupo de 5 a 10 años concentró el mayor número de casos (36 pacientes; 42.48%), seguido por los grupos de 2 a 5 años (26; 30.68%) y de 29 días a 1 año (22; 25.96%). En contraste, los extremos etarios —recién nacidos (0–28 días) y adolescentes (10–16 años)— representaron una proporción menor, con 6 (7.08%) y 14 (16.52%) pacientes, respectivamente.

Respecto al sexo, se observó un ligero predominio masculino (54.3%) frente al femenino (45.7%), manteniendo una relación cercana a 1:1.

En conjunto, la muestra mostró una distribución equilibrada entre ambos sexos, con predominio de pacientes en edad preescolar y escolar, lo cual podría reflejar tanto la incidencia natural del MIS-C en esos grupos etarios como su mayor frecuencia de atención hospitalaria.

La Cuadro 2 muestra la clasificación de los pacientes según la severidad clínica del MIS-C.

**Cuadro 2. Clasificación por severidad clínica**

| Característica | Valor |
|---|---|
| ***Leve,*** *N (%)* | 88 (74.58%) |
| ***Moderada,*** *N (%)* | 12 (10.17%) |
| ***Grave,*** *N (%)* | 18 (15.25%) |

La mayoría de los casos correspondió a formas leves (74.58%), indicando que tres de cada cuatro pacientes presentaron un cuadro clínico no grave. Este hallazgo sugiere que, en esta cohorte, la evolución del MIS-C fue predominantemente favorable.

El subgrupo de severidad moderada incluyó 12 pacientes (10.17%); en conjunto con los casos leves, conformaron el grupo de “No severos” (84.75%), quienes, aunque requirieron hospitalización, no precisaron soporte hemodinámico ni ventilatorio.

Por otro lado, 18 pacientes (15.25%) desarrollaron una forma grave de MIS-C, equivalente a aproximadamente uno de cada seis casos. Este grupo, aunque minoritario, reviste gran relevancia clínica, dado su mayor riesgo de complicaciones sistémicas, estancia prolongada en terapia intensiva y necesidad de soporte avanzado.

Desde una perspectiva epidemiológica, esta distribución evidencia que el MIS-C grave constituye una proporción no despreciable de la cohorte y justifica el análisis comparativo de biomarcadores para identificar factores predictivos de severidad, contribuyendo así a la estratificación de riesgo y a la optimización del manejo terapéutico.

**Tabla 3. Valores generales de biomarcadores**

| Biomarcador | Valor (media ± DE) |
|---|---|
| ***Leucocitos,*** *(cel/dL)* | 12,377 ± 6,987 |
| ***Neutrófilos,*** *(cel/dL)* | 8,053 ± 6,073 |
| ***Linfocitos,*** *(cel/dL)* | 3,197 ± 2,574 |
| ***Plaquetas,*** *(cel/dL)* | 348,281 ± 233,608 |
| ***Dímero D,*** *(ng/mL)* | 4,982.99 ± 10,058.98 |
| ***Fibrinógeno,*** *(mg/dL)* | 472.76 ± 168.92 |
| ***VSG,*** *(MM/HR)* | 41.78 ± 25.39 |
| ***Procalcitonina,*** *(ng/mL)* | 1.19 ± 3.04 |
| ***PCR,*** *(mg/L)* | 44.56 ± 56.41 |
| ***Troponina,*** *(U/L)* | 0.01 ± 0.015 |

| | |
|---|---|
| ***CPK,*** *(U/L)* | 94.87 ± 142.26 |
| ***CK-MB,*** *(U/L)* | 33.54 ± 20.47 |
| ***Ferritina,*** *(ng/mL)* | 287.27 ± 280.86 |
| ***AST,*** *(U/L)* | 83.15 ± 135.39 |
| ***ALT,*** *(U/L)* | 67.98 ± 90.14 |
| ***GGT,*** *(U/L)* | 67.24 ± 81.77 |
| ***Fosfatasa alcalina,*** *(U/L)* | 183.77 ± 85.30 |
| ***DHL,*** *(U/L)* | 383.09 ± 194.56 |
| ***TP,*** *(seg)* | 12.02 ± 1.78 |
| ***TPT,*** *(COI)* | 32.15 ± 8.30 |
| ***INR*** | 1.04 ± 0.16 |

**Tabla 4. Análisis comparativo de biomarcadores séricos según severidad clínica del MIS-C**

| Biomarcador | Valor *p* | Conclusión |
|---|---|---|
| ***Fibrinógeno*** | 0.006 | Significativa |
| ***GGT*** | 0.022 | Significativa |
| ***Fosfatasa alcalina*** | 0.036 | Significativa |
| ***Procalcitonina*** | 0.076 | No significativa |
| ***Leucocitos*** | 0.164 | No significativa |
| ***Ferritina*** | 0.273 | No significativa |
| ***Neutrófilos*** | 0.215 | No significativa |
| ***TP*** | 0.287 | No significativa |
| ***INR*** | 0.343 | No significativa |
| ***TPT*** | 0.403 | No significativa |
| ***Bilirrubinas*** | 0.539 | No significativa |
| ***AST*** | 0.591 | No significativa |
| ***CPK-MB*** | 0.635 | No significativa |
| ***Plaquetas*** | 0.643 | No significativa |
| ***VSG*** | 0.684 | No significativa |
| ***CPK*** | 0.792 | No significativa |
| ***Linfocitos*** | 0.972 | No significativa |
| ***PCR*** | 0.946 | No significativa |
| ***Dímero D*** | 0.972 | No significativa |
| ***ALT*** | 0.992 | No significativa |
| ***DHL*** | 1.000 | No significativa |

El análisis comparativo entre los grupos de severidad mostró que solo algunos biomarcadores presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.05$), lo que sugiere una asociación potencial con las formas graves de la enfermedad.

Los biomarcadores con significancia fueron:

- Fibrinógeno ($p = 0.006$), diferencia muy significativa; destaca como un marcador clave en la respuesta inflamatoria y la disfunción endotelial asociada al MIS-C grave.
- GGT ($p = 0.022$), diferencia significativa, posiblemente vinculada a afectación hepatobiliar secundaria a la inflamación sistémica.
- Fosfatasa alcalina ($p = 0.036$), también significativa, sugiriendo disfunción hepática y daño tisular en casos severos.

En cambio, Procalcitonina ($p = 0.076$) mostró una tendencia hacia la significancia, lo cual podría indicar un papel potencial como marcador de inflamación avanzada o sobreinfección bacteriana, aunque no alcanzó el umbral estadístico.

El resto de los parámetros, incluyendo leucocitos, ferritina, plaquetas, PCR, dímero D, transaminasas, DHL y VSG, no mostraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre los grupos.

En conjunto, estos resultados destacan al fibrinógeno como el biomarcador más fuertemente asociado con la severidad del MIS-C, seguido de GGT y fosfatasa alcalina, lo que podría reflejar una interacción entre la respuesta inflamatoria y la función hepática en la fisiopatología de los casos graves.

Estos hallazgos constituyen un punto de partida sólido para el desarrollo de modelos predictivos de severidad basados en parámetros bioquímicos accesibles en la práctica clínica.

# DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizó la asociación entre diversos biomarcadores séricos y la severidad del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C). Los resultados evidencian que, de los veinte biomarcadores evaluados, únicamente el fibrinógeno, la gamma-glutamil transferasa (GGT) y la fosfatasa alcalina (FA) mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con presentación severa y aquellos con formas leves o moderadas de la enfermedad ($p < 0.05$).

El fibrinógeno fue el marcador con mayor nivel de significancia (p = 0.006), lo que refuerza su papel en la respuesta inflamatoria sistémica y los procesos de coagulopatía observados en el MIS-C grave. Este hallazgo coincide con estudios previos que han reportado niveles elevados de fibrinógeno en etapas iniciales del MIS-C y su relación con el estado protrombótico característico de la fase hiperinflamatoria (Feldstein et al., N Engl J Med, 2020; Diorio et al., Blood Adv, 2021). La alteración de este marcador podría reflejar tanto la activación endotelial como la liberación masiva de citocinas proinflamatorias.

En cuanto a los marcadores hepáticos, tanto la GGT (p = 0.022) como la FA (p = 0.036) mostraron diferencias significativas, lo que sugiere una mayor afectación hepatobiliar en los casos severos. Esto es coherente con reportes que describen disfunción hepática como parte del espectro inflamatorio del MIS-C, probablemente mediada por congestión sistémica, hipoperfusión o toxicidad inducida por citoquinas (Cantor et al., J Pediatr, 2020). La elevación combinada de GGT y FA podría indicar colestasis secundaria o inflamación del tracto hepatobiliar como manifestación orgánica de la severidad.

Por otro lado, los biomarcadores clásicos de inflamación como PCR, ferritina, procalcitonina y Dímero D no mostraron diferencias significativas entre los grupos. Este hallazgo resulta relevante, pues a pesar de que estos parámetros suelen encontrarse elevados en la mayoría de los pacientes con MIS-C, en nuestra cohorte su valor discriminativo entre formas severas y no severas fue limitado. La procalcitonina presentó una tendencia no significativa (p = 0.076), lo que podría deberse al tamaño muestral o a la variabilidad individual de la respuesta inflamatoria.

Finalmente, los marcadores hematológicos (leucocitos, linfocitos, neutrófilos y plaquetas) tampoco lograron diferenciar los grupos, lo cual difiere parcialmente de algunos estudios que han asociado linfopenia o trombocitopenia con cuadros graves. Es posible que las diferencias observadas se atenúen por el rango etario amplio de los pacientes o por el momento evolutivo de la toma de muestras.

En conjunto, los resultados sugieren que la disfunción hepática y la alteración de la coagulación (representadas por GGT, FA y fibrinógeno) podrían constituir biomarcadores más sensibles para identificar la severidad del MIS-C en esta población, mientras que los marcadores inflamatorios convencionales no logran discriminar adecuadamente entre los distintos grados de gravedad.

# CONCLUSIÓN

Los biomarcadores que se asociaron significativamente con la severidad clínica del MIS-C, fueron el fibrinógeno, la GGT y la fosfatasa alcalina, mostrándose como potencial biomarcador discriminativo de casos severos y no severos.

Por otro lado, algunos biomarcadores como procalcitonina mostraron una tendencia hacia la significancia, lo cual podría indicar un papel potencial como marcador de inflamación y severidad, aunque no alcanzó el umbral estadístico definido.

El resto de los biomarcadores no mostraron diferencias significativas, lo que sugiere que su utilidad se limita al diagnóstico inicial, y no a la estratificación de severidad.

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de considerar el perfil hepático y de coagulación como parte del abordaje integral y del monitoreo pronóstico en pacientes pediátricos con MIS-C.

# REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Graciano-Machuca O, Villegas-Rivera G, López-Pérez I, Macías-Barragán J, Sifuentes-Franco S. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Role of Oxidative Stress. Front Immunol. el 19 de octubre de 2021; 12:723654.
2. MIS-C related to SARS-CoV-2 infection: a narrative review of presentation, differential diagnosis, and management. Infez Med [Internet]. el 1 de septiembre de 2022 [citado el 22 de octubre de 2024];30(3). Disponible en: https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_30_3_2022_3.pdf
3. Molloy EJ, Nakra N, Gale C, Dimitriades VR, Lakshminrusimha S. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and neonates (MIS-N) associated with COVID-19: optimizing definition and management. Pediatr Res. mayo de 2023;93(6):1499–508.
4. Zachariah P. COVID-19 in Children. Infect Dis Clin North Am. marzo de 2022;36(1):1–14.
5. Isaza-Correa J, Ryan L, Kelly L, Allen J, Melo A, Jones J, et al. Innate immune dysregulation in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Sci Rep. el 30 de septiembre de 2023;13(1):16463.
6. Ruvinsky S, Voto C, Roel M, Fustiñana A, Veliz N, Brizuela M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Related to COVID-19 in Children From Latin America and the Caribbean Region: A Systematic Review With a Meta-Analysis of Data From Regional Surveillance Systems. Front Pediatr. el 25 de abril de 2022; 10:881765.
7. Santos MO, Gonçalves LC, Silva PAN, Moreira ALE, Ito CRM, Peixoto FAO, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. J Pediatr (Rio J). julio de 2022;98(4):338–49.
8. Henderson LA, Yeung RSM. MIS-C: early lessons from immune profiling. Nat Rev Rheumatol. febrero de 2021;17(2):75–6.
9. Mascarenhas D, Goyal M, Haribalakrishna A, Nanavati R, Ish P, Kunal S. Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N): a systematic review. Eur J Pediatr. el 6 de marzo de 2023;182(5):2283–98.
10. Hamad Saied M, Van Der Griend L, Van Straalen JW, Wulffraat NM, Vastert S, Jansen MHA. The protective effect of COVID-19 vaccines on developing multisystem

inflammatory syndrome in children (MIS-C): a systematic literature review and meta-analysis. Pediatr Rheumatol. el 7 de agosto de 2023;21(1):80.

11. Constantin T, Pék T, Horváth Z, Garan D, Szabó AJ. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Implications for long COVID. Inflammopharmacology. octubre de 2023;31(5):2221–36.

12. Rafferty MS, Burrows H, Joseph JP, Leveille J, Nihtianova S, Amirian ES. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the coronavirus pandemic: Current knowledge and implications for public health. J Infect Public Health. abril de 2021;14(4):484–94.

13. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, Pou C, Amodio D, Rodriguez L, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. Cell. noviembre de 2020;183(4):968-981.e7.

14. De Rose DU, Pugnaloni F, Calì M, Ronci S, Caoci S, Maddaloni C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2 Infection (MIS-N) and in Neonates and Infants Younger Than 6 Months with Acquired COVID-19 (MIS-C): A Systematic Review. Viruses. el 2 de abril de 2022;14(4):750.

15. Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Pullattayil S AK, Trevisanuto D. Multisystem inflammatory disease in neonates (MIS-N) due to maternal COVID-19. Semin Fetal Neonatal Med. abril de 2023;28(2):101431.

16. Gelzo M, Castaldo A, Giannattasio A, Scalia G, Raia M, Esposito MV, et al. MIS-C: A COVID-19-as sociated condition between hypoimmunity and hyperimmunity. Front Immunol. el 3 de octubre de 2022; 13:985433.

17. Melgar M, Lee EH, Miller AD, Lim S, Brown CM, Yousaf AR, et al. Council of State and Territorial Epidemiologists/CDC Surveillance Case Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection — United States. MMWR Recomm Rep. el 16 de diciembre de 2022;71(4):1–14.

18. Lakshminrusimha S, More K, Shah PS, Wynn JL, Sánchez PJ. Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N) associated with perinatal SARS CoV-2 infection: Does it exist? Semin Fetal Neonatal Med. abril de 2023;28(2):101433.

19. Shaiba LA, More K, Hadid A, Almaghrabi R, Al Marri M, Alnamnakani M, et al. Multisystemic Inflammatory Syndrome in Neonates: A Systematic Review. Neonatology. 2022;119(4):405–17.

20. More K, Aiyer S, Goti A, Parikh M, Sheikh S, Patel G, et al. Multisystem inflammatory syndrome in neonates (MIS-N) associated with SARS-CoV2 infection: a case series. Eur J Pediatr. mayo de 2022;181(5):1883–98.
21. Constantin T, Pék T, Horváth Z, Garan D, Szabó AJ. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Implications for long COVID. Inflammopharmacology. octubre de 2023;31(5):2221–36.
22. Day-Lewis M, Berbert L, Baker A, Dionne A, Newburger JW, Son MBF. Updated Case Definition of MIS-C and Implications for Clinical Care. Pediatrics. el 11 de enero de 2024; e2023063259.
23. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. Circulation. el 4 de agosto de 2020;142(5):429–36.
24. Jose JT, Selamet Tierney ES. Outpatient monitoring of patients with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): A mini review. Front Pediatr. el 7 de diciembre de 2022; 10:1069632.
25. Scheffler-Mendoza SC, Toledo Salinas C, Castaño Jaramillo LM, Gutiérrez Hernández A. Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C/PIMS): bases inmunológicas que sustentan el tratamiento. Acta Pediátrica México. el 19 de abril de 2023;44(2):146–60.
26. Yagnam R. F, Izquierdo C. G, Villena M. R, Gonzalez M. C, Drago T. M. Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico asociado a COVID-19: características clínicas y manejo en una Unidad de Paciente Crítico Pediátrico. Andes Pediatr. el 22 de junio de 2021;92(3):395.
27. Verdugo P, Álvarez P, Aroca P, Montes V, Poli C, Tapia L, et al. Parámetros hematológicos y biomarcadores predictores de gravedad en Síndrome Inflamatorio Pediátrico Multisistémico asociado a SARS-CoV-2. Andes Pediatr. el 22 de junio de 2021;92(3):382.
28. Alam A, Verma N, Awasthi S, Agarwal D, Yadav KK, Gupta PK, et al. Clinical spectrum and prognostic markers of multi-system inflammatory syndrome in children hospitalised in Northern India. Clin Epidemiol Glob Health. septiembre de 2023; 23:101357.
29. Giraldo-Alzate C, Tamayo-Múnera C, López-Barón E, Caicedo-Baez MC, Piñeres-Olave BE. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. Revisión narrativa de la literatura a propósito de un caso. Acta Colomb Cuid Intensivo. abril de 2022;22(2):137–48.

30. Scheffler-Mendoza SC, Toledo Salinas C, Castaño Jaramillo LM, Gutiérrez Hernández A. Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C/PIMS): bases inmunológicas que sustentan el tratamiento. Acta Pediátrica México. el 19 de abril de 2023;44(2):146–60.
31. Scheffler-Mendoza SC, Toledo Salinas C, Castaño Jaramillo LM, Gutiérrez Hernández A. Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C/PIMS): bases inmunológicas que sustentan el tratamiento. Acta Pediátrica México. el 19 de abril de 2023;44(2):146–60.

# ANEXOS

## ANEXO 1. Consideraciones Éticas

Los aspectos éticos de la presente investigación se han establecido en los lineamientos y principios generales que el *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*, dando cumplimiento a los artículos 13 y 14 (fracción I, II, III, IV, V, VII, VIII) del TÍTULO SEGUNDO correspondiente a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. De acuerdo con el artículo 17 de este mismo título, el presente trabajo de investigación es una investigación transversal que contempla la toma de los diversos biomarcadores del expediente clínico, por lo que se considera una ***Investigación Sin Riesgo.***

Por otra parte, también sienta las bases en los principios básicos de la *Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial*, respetándose los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia, respeto y autonomía.

Para garantizar la confidencialidad de la información, se mantendrá discreción en el manejo de la información y el anonimato de los pacientes. Para la captura de la información en bases de datos se utilizará un folio asignado para cada paciente con el fin de evitar capturar el nombre del paciente.

Se enviará este protocolo al Comité Local de Investigación y Ética en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social para su evaluación.

# ANEXO 2. Consentimiento informado

GOBIERNO DE MÉXICO

IMSS

Chihuahua, Chihuahua. a 03 de Febrero del 2025

**SOLICITUD DE EXENCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, Solicito al Comité de Ética en Investigación del **Hospital General Regional No. 1 Morelos** que apruebe la excepción de la Carta de Consentimiento Informado debido a que el protocolo de investigación **"Niveles de biomarcadores asociados a la severidad del Sindrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en pacientes pediatricos del HGR No. 1 Morelos."**, es una propuesta de investigación Sin Riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

a) Nombre.
b) Número de Seguro Social.
c) Sexo.
d) Edad
e) Historia clínica. Nota de ingreso, nota de egreso, notas de evolucion, paraclinicos realizados e indicaciones médicas durante su estancia hospitalaria.

**MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS**

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **"Niveles de biomarcadores asociados a la severidad del Sindrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en pacientes pediatricos del HGR No. 1 Morelos."**, cuyo propósito es obtener la tesis para titulación de especialidad médica.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

**Dr. Daniel Enrique Aguilar Soto**
Investigador Responsable

# ANEXO 3. Instrumento de recolección de la información

GOBIERNO DE MÉXICO | IMSS

**Instrumento de recolección de datos: Niveles de biomarcadores asociados a la severidad del Síndrome Inflamatorio Multisistémico por SARS-CoV2 en pacientes pediátricos del HGR No. 1 Morelos.**

Ficha de Identificación

1. Folio: _____
2. Numero de Seguro Social: _____
3. Iniciales del nombre del paciente: _____
4. Sexo: Masculino / Femenino
5. Edad: ____

Datos intrahospitalarios

1. Fecha de ingreso: __ / __ / ____
2. Diagnóstico de ingreso: _____
3. Fecha de egreso: __ / __ / ____
4. Diagnóstico de egreso: _____
5. ¿Requirió estancia de UCI o UCIN? Sí / No
6. Días de estancia en terapia: ____
7. Días de estancia intrahospitalaria: ____
8. Motivo de egreso: Mejoría / Finado / Traslado

Tabla de biomarcadores:

| Biomarcador | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Resultado | | | | | | | | | |

Antecedentes de infección por SARS-CoV2

1. Resultados de anticuerpos: Positivo / Negativo
2. Resultados de PCR: Positivo / Negativo
3. Resultado de Prueba rápida: Positivo / Negativo
4. Exposición a familiar con infección por SARS-CoV2: Positivo / Negativo

Terceras variables

1. ¿Curso con algún cultivo positivo durante su estancia? Si / No, Origen: _____.
2. ¿Se administraron antibióticos?
   a. Fecha de inicio/administración: __ / __ / ____
   b. Dosis de administración: _____
3. ¿Se administro inmunoglobulina?
   a. Fecha de inicio/administración: __ / __ / ____
   b. Dosis de administración: _____
4. ¿Se administraron esteroides sistémicos?
   a. Fecha de inicio/administración: __ / __ / ____
   b. Dosis de administración: _____

# ANEXO 4. Carta de No Inconveniencia

GOBIERNO DE MÉXICO

IMSS

ORGANO DE OPERACIÓN ADMINISTRATIVA
DESCONCENTRADA ESTATAL CHIHUAHUA
Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas

Chihuahua, Chih . a 03 de Febrero de 2025
Asunto Carta de No Inconveniencia

**Comité Local de Investigación en Salud No. 805**
**Comité de Ética en Investigación No. 8018**

**P r e s e n t e:**

Por medio de la presente me permito informar en mi carácter de Directora General del Hospital General Regional No.1 IMSS Chihuahua, que en relación al proyecto de investigación con fines de tesis titulado **"NIVELES DE BIOMARCADORES ASOCIADOS A LA SEVERIDAD DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO POR SARS-CoV2 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HGR NO. 1 MORELOS."**

A cargo de los investigadores:

Investigador Responsable: Dr. Daniel Enrique Aguilar Soto
Investigador Asociado. Dr. Cs. Jorge López Leal
Alumno (Tesista): Dr. Irving Enrique Bravo Pérez

Por parte de esta Unidad *"No existe inconveniente"* para la realización de dicho proyecto de investigación en las instalaciones de esta Unidad por el grupo de investigadores, toda vez que dicho proyecto haya sido evaluado y aceptado por el ambos Comités de Evaluación y se otorgue el número de Registro de Autorización en el Dictamen correspondiente, para lo cual agradeceré se me notifique dicha resolución para otorgar las facilidades para el desarrollo del mismo

**Se expide la presente para los fines correspondientes.**

ATENTAMENTE

"Seguridad y Solidaridad Social"

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Dra. María Guadalupe Nájera Ruiz
Directora
Ced Prof. 2354194 Ced. Esp. 5603267

Dr. María Guadalupe Nájera Ruiz
Director Médico
Hospital General Regional No. 1 IMSS Chihuahua

2024 Felipe Carrillo PUERTO

# ANEXO 5. Dictamen de aprobación de protocolo

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **805.**
U MED FAMILIAR NUM 33

Registro COFEPRIS **17 CI 08 019 026**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 08 CEI 003 2018072**

FECHA **Viernes, 09 de mayo de 2025**

**Doctor (a) Daniel Enrique Aguilar Soto**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**NIVELES DE BIOMARCADORES ASOCIADOS A LA SEVERIDAD DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO POR SARS-CoV2 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HGR NO. 1 MORELOS**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es A P R O B A D O:

| Número de Registro Institucional |
| --- |
| R-2025-805-043 |

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**María Luisa Carrasco Anchondo**
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 805