



# UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

Asociación entre el índice de inmunoinflamación sistémica y el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en pacientes con diagnóstico de MIS-C en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, 2020-2023.

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Pediatría

### AUTORA

Vargas Flores, Sandra Fiorella

ORCID: 0000-0003-4729-6999

### ASESOR

Laura Condori, Mario

ORCID: 0009-0008-6546-6027

**Lima, Perú**

**2024**

## **Metadatos Complementarios**

### **Datos de la autora**

Vargas Flores, Sandra Fiorella

Tipo de documento de identidad de la AUTORA: DNI

Número de documento de identidad de la AUTORA: 47146519

### **Datos de asesor**

Laura Condori, Mario

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 70426785

### **Datos del Comité de la Especialidad**

PRESIDENTE: Estupiñan Vigil, Matilde Emperatriz

DNI: 07835407

Orcid: 0000-0002-4226-7729

SECRETARIO: Alvarado Gamarra, Giancarlo

DNI: 43794610

Orcid: 0000-0002-7266-5808

VOCAL: Morales Acosta, Marco Antonio Emilio

DNI: 08770491

Orcid: 0000-0002-1710-2316

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.03

Código del Programa: 912859

## ANEXO N°1

### DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Yo, Sandra Fiorella Vargas Flores, con código de estudiante N° 202020948, con DNI N° 47146519, con domicilio en Jr. General José Ramón Pizarro 1432, distrito Pueblo Libre, provincia y departamento de Lima, en mi condición de Médico(a) Cirujano(a) de la Escuela de Residentado Médico y Especialización, declaro bajo juramento que:

El presente Proyecto de Investigación titulado: "Asociación entre el índice de inmunoinflamación sistémica y el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en pacientes con diagnóstico de MIS-C en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña, 2020-2023" es de mi única autoría, bajo el asesoramiento del docente Mario Laura Condori, y no existe plagio y/o copia de ninguna naturaleza, en especial de otro documento de investigación presentado por cualquier persona natural o jurídica ante cualquier institución académica o de investigación, universidad, etc; el cual ha sido sometido al antiplagio Turnitin y tiene el 18% de similitud final.

Dejo constancia que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el proyecto de investigación, el contenido de estas corresponde a las opiniones de ellos, y por las cuales no asumo responsabilidad, ya sean de fuentes encontradas en medios escritos, digitales o de internet.

Asimismo, ratifico plenamente que el contenido íntegro del proyecto de investigación es de mi conocimiento y autoría. Por tal motivo, asumo toda la responsabilidad de cualquier error u omisión en el proyecto de investigación y soy consciente de las connotaciones éticas y legales involucradas.

En caso de falsa declaración, me someto a lo dispuesto en las normas de la Universidad Ricardo Palma y a los dispositivos legales nacionales vigentes.

Surco, 06 de marzo del 2024



Firma

Sandra Fiorella Vargas Flores

DNI

47146519

---

# Asociación entre el índice de inmunoinflamación sistémica y el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en pacientes con diagnóstico de MIS-C en el Instituto Nacional de Salud del Niño-Breñ

## INFORME DE ORIGINALIDAD

18%

INDICE DE SIMILITUD

17%

FUENTES DE INTERNET

4%

PUBLICACIONES

7%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	<b>Submitted to Universidad de Cádiz</b> Trabajo del estudiante	2%
2	<b>docplayer.es</b> Fuente de Internet	2%
3	<b>static.elsevier.es</b> Fuente de Internet	2%
4	<b>1library.co</b> Fuente de Internet	1%
5	<b>www.scielo.org.mx</b> Fuente de Internet	1%
6	<b>rpmesp.ins.gob.pe</b> Fuente de Internet	1%
7	<b>www.sissub.com.bo</b> Fuente de Internet	1%
8	<b>www.dge.gob.pe</b> Fuente de Internet	1%

9	<a href="https://apps.who.int">apps.who.int</a> Fuente de Internet	1 %
10	<a href="https://repositorio.urp.edu.pe">repositorio.urp.edu.pe</a> Fuente de Internet	1 %
11	<a href="https://dspace.unach.edu.ec">dspace.unach.edu.ec</a> Fuente de Internet	1 %
12	Submitted to Universidad TecMilenio Trabajo del estudiante	1 %
13	<a href="https://repositorio.continental.edu.pe">repositorio.continental.edu.pe</a> Fuente de Internet	1 %
14	<a href="https://repositorio.uroosevelt.edu.pe">repositorio.uroosevelt.edu.pe</a> Fuente de Internet	1 %
15	Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León Trabajo del estudiante	1 %
16	<a href="https://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	1 %
17	<a href="https://scielo.sld.cu">scielo.sld.cu</a> Fuente de Internet	1 %
18	<a href="https://www.scielo.org.co">www.scielo.org.co</a> Fuente de Internet	1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 1%

# ÍNDICE

<b>I. CAPITULO I</b> .....	<b>1</b>
I.1 Planteamiento del problema .....	<b>1</b>
I.1.1 Descripción del problema .....	<b>1</b>
I.1.2 Antecedentes del problema .....	<b>3</b>
I.1.3 Fundamentos .....	<b>8</b>
I.1.4 Formulación del problema .....	<b>12</b>
I.2 Hipótesis .....	<b>12</b>
I.3 Objetivos de la investigación.....	<b>12</b>
I.3.1 Objetivo general.....	<b>12</b>
I.3.2 Objetivos específicos .....	<b>12</b>
I.4 Evaluación del problema .....	<b>13</b>
I.5 Justificación e importancia del problema .....	<b>13</b>
<b>II. CAPITULO II: Metodología</b> .....	<b>14</b>
II.1 Tipo de estudio .....	<b>14</b>
II.2 Diseño de investigación .....	<b>14</b>
II.3 Universo .....	<b>15</b>
II.4 Población a estudiar .....	<b>15</b>
II.5 Muestra de estudio o tamaño muestral .....	<b>15</b>
II.6 Criterios de inclusión y exclusión .....	<b>15</b>
II.7 Variables de estudio .....	<b>16</b>
II.8 Operacionalización de variables .....	<b>17</b>
II.9 Técnicas e instrumentos de recolección de datos .....	<b>20</b>
II.10 Procesamiento y análisis de datos .....	<b>20</b>
<b>III. CAPITULO III: Aspectos administrativos</b> .....	<b>21</b>
III.1 Plan de acciones .....	<b>21</b>
III.2 Asignación de recursos .....	<b>22</b>
III.3 Presupuesto del proyecto .....	<b>23</b>
III.4 Cronograma de Actividades .....	<b>24</b>
<b>IV. CAPITULO IV: Referencias bibliográficas</b> .....	<b>25</b>
<b>V. CAPITULO V: Anexos</b> .....	<b>30</b>

## **I. CAPITULO I**

### **I.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **I.1.1 Descripción del problema**

El 11 de marzo del 2020 la OMS declaró una pandemia mundial debido al nuevo coronavirus, en ese momento denominado 2019-nCov<sup>1,2</sup>, convirtiéndose en una de las más grandes amenazas y retos que ha enfrentado la humanidad, ello no solo hace referencia al impacto en la economía global, la estabilidad política, sino también a la afectación del bienestar social y de la salud de las poblaciones.<sup>3,4</sup> La enfermedad conocida como COVID 19 causada por el virus actualmente denominado SARS-CoV-2 por sus siglas del inglés “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2”, virus ARN perteneciente a la familia de los beta coronavirus<sup>5</sup>, cursa con un amplio espectro de síntomas, que va desde los pacientes netamente asintomáticos hasta la enfermedad fulminante caracterizada por sepsis y falla respiratoria aguda incrementaron las tasas de admisión hospitalaria, de uso suplementario de oxígeno y de ingreso a UCI<sup>6</sup>. Los reportes iniciales sobre la relevancia clínica del coronavirus en la población pediátrica evidenciaron la presencia de síntomas leves y mejor pronóstico en comparación con la población adulta<sup>7</sup>, aunque en gran medida logran evadir las complicaciones respiratorias graves pueden desarrollar una respuesta hiperinflamatoria grave que incrementaría la tasa de morbilidad y mortalidad asociada al COVID 19.<sup>8</sup>

Respecto a la información recabada hasta la fecha; de los casos desglosados por edad notificados a la OMS entre el 30 de diciembre de 2019 y el 13 de septiembre de 2021, los niños menores de 5 años representaron el 1,8% (1 695 265) de los casos mundiales y el 0,1% (1 721) de las muertes mundiales. El Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de

Enfermedades (CDC Perú) del Ministerio de Salud (MINSA), a través de la Unidad Técnica de Vigilancia de Enfermedades Diarreicas Agudas e Infecciones Respiratorias Agudas y Síndrome de Guillain Barré, informó la notificación de más de 60 mil niños que dieron positivo ante la COVID-19 desde el inicio del 2022 y hasta la semana epidemiológica 27<sup>10</sup>. Todo ello sugiere que el número de muertes infantiles relacionadas con el Covid-19 no es en realidad tan alto como se habría estimado; sin embargo, se describe que en muchas de ellas no está asociado a la infección por COVID-19 per se, si no por una respuesta inmunitaria excesiva.

El Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños (MIS-C) es un desorden hiperinflamatorio asociado a SARS-CoV-2 que se desarrolla en un periodo de 4 a 6 semanas posterior a la infección y se asocia presumiblemente a un desorden de la respuesta inmune adaptativa<sup>11</sup>, fue reportado por primera vez a finales de abril del 2020 en Europa en una serie de casos de niños provenientes de diferentes hospitales que cursaron con fiebre persistente, hiperinflamación sistémica y afectación multiorgánica que eventualmente requirieron ser admitidos en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.<sup>12,13</sup> Se configura como una patología que debe ser prioritaria en la sospecha al momento de realizar la evaluación de un paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2.<sup>14</sup>

Por lo tanto, deben realizarse estudios precoces y pertinentes para un diagnóstico oportuno, diversos estudios han propuesto a los marcadores hematológicos para diagnóstico y gravedad de la enfermedad por COVID-19, al ser herramientas de fácil acceso y económicas, además al mostrar una fuerte correlación con la inestabilidad en la respuesta inflamatoria del paciente. Además, se ha señalado que el Índice de inmunoinflamación sistémica (IIS) ha mostrado efectividad para describir el desequilibrio de inmunidad e inflamación; integrando la razón neutrófilo/linfocito y plaquetas linfocito:  $IIS = \text{plaquetas} \times \text{neutrófilos} / \text{linfocitos}$ .<sup>15,16,17</sup> Siendo así,

interesante plantear la asociación que existe entre el IIS y el ingreso a UCI en pacientes con MIS-C.

En población pediátrica, se ha estudiado el IIS como predictor de mortalidad en sepsis y miocarditis permitiendo el reconocimiento temprano de resultados negativos y predecir de forma independiente el pronóstico en estas.<sup>18</sup> No se han hallado estudios que relacionen el IIS en pacientes con MIS-C como factor de mal pronóstico.

### **I.1.2 Antecedentes del Problema**

El IIS es una medida que se basa en la relación entre el conteo sanguíneo de neutrófilos, linfocitos y plaquetas, y se ha utilizado como indicador de inflamación y respuesta inmune en varias enfermedades, incluyendo COVID-19 en adultos<sup>15,16</sup>. Existen varios estudios que sugieren que el IIS puede ser un predictor de gravedad en adultos con COVID-19, sin embargo, no se han encontrado estudios específicos que analicen el IIS como predictor de gravedad de enfermedad en niños con síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C). Por tal motivo, se presentarán a continuación algunos estudios encontrados que demuestran la utilidad del IIS como predictor de gravedad en adultos, al igual que estudios que demuestran como los predictores laboratoriales en niños con MIS-C son de utilidad, por lo que realizar estudios para evaluar la utilidad de un índice predictor de gravedad como el IIS en esta patología sería de gran ayuda.

Merckx, y cols. desarrollaron un estudio de cohorte multicéntrico, analizando datos de 123 pacientes menores de 18 años hospitalizados entre marzo del 2020 y marzo del 2021 que cumplían con criterios diagnósticos de la OMS para MIS-C. El objetivo del estudio fue analizar los factores que pueden predecir la gravedad en MIS-C. Los resultados del estudio mostraron que los niños con MIS-C que tenían niveles más altos de ciertos

biomarcadores en la sangre, como la proteína C reactiva y la ferritina, tenían más probabilidades de desarrollar una enfermedad grave.<sup>19</sup>

Abrams, et al. publicaron un estudio retrospectivo de vigilancia epidemiológica en el 2021. El objetivo de este estudio fue identificar los factores asociados con resultados graves en pacientes con MIS-C. Se estudiaron 1243 pacientes con MIS-C reportados al Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos entre marzo de 2020 y enero de 2021. Los resultados mostraron que los pacientes con MIS-C que presentaron resultados graves tenían más probabilidades de ser mayores de 6 años, tener obesidad, una enfermedad neurológica previa, un diagnóstico de síndrome de shock tóxico o una insuficiencia cardíaca. Además, los pacientes que requerían ingreso en la UCI tenían más probabilidades de tener niveles elevados de proteína C reactiva, Dímero-D, troponina, creatinina y LDH.<sup>20</sup>

Nakra y cols. en el año 2020, desarrollaron una investigación descriptiva tipo reporte de casos con el objetivo de detallar la presentación clínica, patogenia y tratamiento realizado en pacientes pediátrico de 2 a 16 años con MIS-C, tomando reporte de casos de Reino Unido, Italia, Francia y Suiza, con un total de 70 niños. La investigación concluyó que esta patología se asemejaba a la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de shock tóxico y la linfocitosis hemofagocítica, con una patogenia de desregulación inmunitaria postinfecciosa. Además, un 74% de los niños presentaron hipotensión que requirió ingreso a una unidad de cuidado intensivos pediátricos y apoyo con inotrópicos, algunos requirieron ventilación mecánica por la disfunción cardíaca. La ecocardiografía mostró una función ventricular disminuida y se reportó insuficiencia valvular, arterias coronarias dilatadas y aneurismas. Otros hallazgos incluyeron hiponatremia, injuria renal aguda e hipoalbuminemia. Los niveles de troponina estuvieron elevados en el 81% de los pacientes y la elevación de los niveles de péptido

natriurético tipo pro-B se dio en el 70% de los pacientes. Las alteraciones hematológicas incluyeron neutrofilia, linfopenia, plaquetopenia, dímero D elevado y fibrinógeno bajo. La mortalidad fue baja, en la serie de Reino Unidos se reportó un fallecido y 3 en Nueva York.<sup>21</sup>

Radia y cols. en el año 2020, realizaron un estudio descriptivo mediante una revisión sistemática, con el objetivo de precisar las características clínicas y forma de presentación del MIS-C, incluyó como población a niños y adolescentes; la investigación encontró 35 estudios con un total de 783 casos, con una mediana de edad de 8.6 años, de los cuales 56% eran varones. La comorbilidad más frecuentemente descrita (7.7%) fue a obesidad. El 68% de los casos requirió ingreso a una unidad de cuidados intensivos. La disfunción cardiovascular fue la afectación sistémica más frecuentemente descrita (82% presentó taquicardia y 61% hipotensión). El 77% requirió reanimación con fluidos y/ o soporte inotrópico. Evidenciaron la infección por SARS-CoV-2 actual o pasada mediante RT-PCR o serología en el 58 % de los casos. El 83% cursó con neutrofilia, 50% linfopenia y el 94% con proteína C reactiva elevada. La principal complicación fue la afectación cardiaca, el 68 % tenía troponina T elevada y 77% proBNP elevado, las anomalías en la ecocardiografía incluían aneurismas y derrames pericárdicos.<sup>22</sup>

Hoste y cols. en el año 2021, desarrollaron un estudio descriptivo mediante revisión sistemática sobre características del MIS-C en la población pediátrica; la investigación que incluyó 953 casos de PIMS-TS/MIS-C, la media de edad fue de 8 años. El 58.9% eran varones. La obesidad estuvo presente en el 25.3%. las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la fiebre 99.4%, gastrointestinales (85.6%) y cardiocirculatorias (79.3%. Un 56.3% de los pacientes cursaron con shock. El 73.3% necesitaron admisión a una UCIP y un 3.8% oxigenación por membrana extracorpórea.<sup>23</sup>

En el Perú en el hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en abril a agosto del 2020, Del Aguila O y col. realizaron una caracterización

epidemiológica, clínica y del tratamiento en un total de 84 pacientes pediátricos: 37 con diagnóstico de MIS-C, 18 presentaron criterios para enfermedad de Kawasaki, 8 signos de shock y 11 un cuadro febril con marcadores inflamatorios alterados. De estos, 15 requirieron ingreso a UCI, 11 estuvieron en ventilación mecánica invasiva. Del total, 36 requirieron Inmunoglobulina intravenosa a 2g/Kg y 10 una segunda dosis. Dentro de las complicaciones, se evidenciaron 5 pacientes con aneurisma de las arterias coronarias y 2 pacientes fallecieron.<sup>24</sup>

El IIS fue propuesto por primera vez en el año 2014 en el estudio de Hu B y cols. donde desarrollaron un estudio observacional analítico tomando una cohortes retrospectiva y prospectiva de pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular, al realizar un análisis correlacional concluyeron que el IIS fue un poderoso indicador de pronóstico de mal resultado en pacientes con CHC y es una herramienta prometedora para las decisiones de estrategia de tratamiento, con un punto corte óptimo de SII de < 330 para indicador de supervivencia global.<sup>25</sup>

Fois, y cols. desarrollaron un estudio en el 2020 de tipo observacional retrospectivo de cohortes, cuyo objetivo fue evaluar si el IIS al ingreso hospitalario puede ser utilizado como un predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID-19. Incluyó como población estudio a 69 pacientes adultos con COVID-19 que fueron hospitalizados en un centro médico en Italia. La investigación encontró que los pacientes con COVID-19 que tenían un IIS más alto al ingreso tenían más probabilidades de fallecer durante su hospitalización, concluyendo que este índice al ingreso puede ser un predictor útil de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con COVID-19.<sup>26</sup>

Posteriormente, una revisión sistemática, realizada en el 2021 por Karimi, y cols. describió el desarrollo y la validación de nuevos marcadores sanguíneos de inflamación para predecir el pronóstico de la COVID-19 en adultos. Los

autores del artículo sugieren que el IIS podría ser un biomarcador útil para identificar a los pacientes con COVID-19 que tienen un mayor riesgo de complicaciones graves y mortalidad. Sin embargo, se indica que se necesitan estudios adicionales para evaluar la utilidad del IIS en la predicción del pronóstico de la COVID-19 y para comparar su desempeño con otros biomarcadores de inflamación en cohortes más grandes y diversificadas de pacientes con COVID-19.<sup>27</sup>

Nalbant A y cols. en el año 2021 realizaron un estudio observacional retrospectivo analítico con el objetivo de determinar si el índice nutricional pronóstico (PNI) y el IIS podrían ser predictores de severidad en infección por COVID 19 en población adulta, el estudio incluyó 118 pacientes hospitalizados con COVID-19, divididos en aquellos que fueron y no ingresados a UCI, realizando un análisis ROC encontrando valores de corte de  $SII \geq 813,6$  con el análisis ROC con  $p = 0,004$  y una sensibilidad del 70,8 % y especificidad del 66,0 % para predecir la gravedad de la enfermedad; además, de una probabilidad de ingreso UCI 6 veces mayor. Llegando a la conclusión que el PNI y IIS son factores predictores independientes del pronóstico y gravedad en paciente COVID19 que requieren hospitalización en la UCI.<sup>28</sup>

Wei X y cols. en el año 2022 realizaron un estudio observacional retrospectivo y analítico con el objetivo de determinar si el IIS y el ratio Neutrofilos/Linfocitos (NLR) son factores predictores de severidad en pacientes con Covid-19, la población de estudio fueron adultos; dentro de los hallazgos se encontró 125 pacientes con diagnóstico de COVID-19, incluyendo 48 casos graves y 77 no graves, mediante el análisis de la curva ROC los valores de IIS fueron más altos en los casos graves con un punto corte de 887 (sensibilidad 81,25% y especificidad 81,82%). Concluyendo que el IIS y el NLR son potenciales nuevos biomarcadores de severidad en pacientes con COVID-19.<sup>29</sup>

Cocos R y cols, en el año 2022 desarrollaron un estudio observacional retrospectivo y analítico multivariado con el objetivo de construir modelos utilizando 20 parámetros de laboratorio de rutina al ingreso para predecir la gravedad de la enfermedad y el riesgo de mortalidad en un grupo de 254 pacientes hospitalizados con COVID-19, también se evaluaron retrospectivamente las correlaciones entre el riesgo de muerte y los parámetros de laboratorio de rutina dentro de los subgrupos de comorbilidad individuales. Dentro de sus hallazgos evidenciaron valores significativamente más altos en los grupos de pacientes graves y críticos ( $p < 0,0001$ ); las 3 variables asociadas a gravedad de la enfermedad fueron la edad, dímero D y LDH; los 6 factores de riesgo de mortalidad: PCR, ferritina, recuento de neutrófilos, NRL (ratio neutrófilo/linfocito), PRL (ratio plaquetas/linfocitos) y IIS, siendo estos modelos superiores para predecir la gravedad en comparación a cualquier otro parámetro individual.<sup>30</sup>

Con relación a la aplicación del IIS en pacientes pediátricos; Gungor A y cols. realizaron un estudio analítico observacional sobre la utilidad del IIS como predictor en infección bacteriana grave en lactantes de 1-4 meses con fiebre sin foco (FSF); llegando a la conclusión que los valores altos de proteína C reactiva e IIS podrían ser predictivos de ITU sin bacteriemia en bebés con fiebre sin foco.<sup>31</sup>

### **I.1.3 Fundamentos**

#### **I.1.3.1 Marco Teórico**

El estado de inflamación en el MIS-C predispondría a un estado procoagulante con disfunción endotelial generando aumento de la expresión del factor tisular, activación del complemento e incremento de la generación de citocinas y moléculas de adhesión.<sup>30</sup>

Esta activación de la coagulación provoca que se perpetúe el daño endotelial generando trombosis, isquemia y daño multiorgánico. Mediadores de la inflamación como el factor de necrosis tumoral (TNF) promueven la

inhibición de elementos anticoagulantes (heparina, alfa-1-antitripsina y trombomodulina), la elevación de procoagulantes (factor tisular, moléculas de adhesión) o la supresión de la fibrinólisis (aumenta el inhibidor del activador del plasminógeno-1 o PAI-1).<sup>31</sup>

Además, existe una interacción entre las plaquetas y diversas citocinas en la patogenia de la trombosis. La plaqueta adherida a la célula endotelial secreta interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), que activa a la célula endotelial, promoviendo la generación de quimiotaxis, adhesión, migración celular, proteólisis y trombosis en el sitio del daño tisular. La plaqueta puede coagregarse a los leucocitos circulantes. Posterior a la adhesión plaquetaria al endotelio, sirve como superficie para reclutar leucocitos; este reclutamiento requiere de mecanismos de adhesión y señalización que culminan con la infiltración de células inmunes a la pared del vaso. Los linfocitos y monocitos son activados por plaquetas a través de los receptores constitutivos PSGL-1 y MAC-1. Durante el proceso de adherencia celular, dichos receptores favorecen la secreción de citocinas, quimiocinas, factor tisular, proteasas y la diferenciación del monocito a macrófago.<sup>32,33</sup>

Por otro lado, los linfocitos T (LT), linfocitos B (LB) y las asesinas naturales (NK) tienen un papel importante en mantener el sistema inmune, se conoce que en la infección por SARS-CoV-2 hay una marcada linfopenia, a predominio de LT CD4+ y CD8+; sin embargo, ambas poblaciones se encontraban en un estatus hiperactivado con altas proporciones de CD4+HLA-DR+ (3,5%) y CD8+CD38+ (39,4%). Además, se encontraron proporciones elevadas de LT proinflamatorios CD4+CCR6+ y LT CD8+ con altas cantidades de gránulos citotóxicos. Estas poblaciones linfocitarias podrían explicar parcialmente el grave daño al sistema inmune existentes en el MIS-C por la respuesta inmune desregulada.<sup>34</sup>

El mecanismo tras la misma no se ha dilucidado, algunos estudios encontraron partículas virales en los linfocitos T aislados de sangre

periférica, bazo, ganglios linfáticos y tejido linfoide de varios órganos, por lo que una hipótesis razonable es la muerte de los linfocitos inducida por el ligando Fas y la infección directa por el SARS-CoV-2 de los linfocitos, con lo que debilitaría la respuesta antiviral.<sup>35</sup>

Por lo mencionado, se postula que el IIS integra los tres tipos celulares: plaquetas×neutrófilos/linfocitos y evalúa la homeostasis entre el proceso inflamatorio del hospedero y su sistema inmunológico. Al momento, se ha empleado principalmente en oncología y en el estudio de la sepsis. La elevación del IIS principalmente se debe al aumento de neutrófilos y plaquetas aunado a un bajo nivel de linfocitos que refleja inflamación intensa y respuesta inmunitaria débil, la cual sucedería en el MIS-C y podría constituir un factor predictor de ingreso a una unidad de cuidado intensivos pediátricos.<sup>36</sup>

La familia de coronavirus comprende diferentes subgrupos, estos incluyen los alfa, beta, gamma y delta, de los que se ha descrito a los alfa y beta como los principales que afectan a los seres humanos; siendo el subgrupo beta el que ha generado las afectaciones más severas, configurando el SARS-CoV que ha sido asociado al SARS o “severe acute respiratory síndrome” en el 2002, MERS-CoV como causante del MERS o “Middle-eastern respiratory síndrome” en el 2012-2013 y finalmente el SARS-CoV-2 como motivo de la pandemia actual.<sup>37,38</sup>

El SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario de sentido positivo 5' → 3' con envoltura. Su genoma comprende 14 ‘open reading frames’ (ORF), dos tercios de los cuales codifican 16 proteínas no estructurales (nsp 1-16) que componen el complejo replicasa. El tercio restante codifica nueve proteínas accesorias (ORF) y cuatro proteínas estructurales: spike (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N).<sup>39,40</sup>

La patogénesis tiene como estrella principal a la proteína spike que tiene un dominio de unión al receptor (RBD) que media el contacto directo con un

receptor celular, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y un sitio de escisión polibásico S1/S2 que se escinde proteolíticamente por la catepsina L celular y la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) que facilita la entrada viral en la superficie de la membrana plasmática. Una vez que el genoma se libera en el citosol del huésped, ORF1a y ORF1b se traducen en proteínas replicasa virales, los componentes de la replicasa reorganizan el retículo endoplásmico en vesículas de doble membrana que facilitan la replicación viral de los ARN genómicos y subgenómicos; estos últimos se traducen en proteínas estructurales accesorias y virales que facilitan la formación de partículas víricas.<sup>29</sup> Se han identificado múltiples mutaciones en el genoma del SARS-CoV-2, de las cuales las de mayor envergadura se encuentran a nivel de la proteína spike.<sup>41</sup>

Se denomina COVID-19 a la enfermedad causada por el coronavirus 2019 (COVID-19), la cual se extendió rápidamente por todo el mundo debido a su alta transmisibilidad. La transmisión entre humanos se da principalmente a través de gotitas respiratorias, aerosoles, contacto directo con superficies contaminadas y transmisión fecal-oral.<sup>28</sup>

La enfermedad conocida como COVID-19 ha sido ampliamente descrito en la población adulta, siendo sus características clínicas de amplio espectro que van desde pacientes asintomáticos hasta aquellos que generan neumonías severas asociadas a distrés respiratorio y la muerte. Sin embargo, las características clínicas en la población pediátrica se ha postulado inicialmente como inocua, para ello se han postulado diversas hipótesis sobre el menor riesgo de los niños de ser infectados y afectados por el SARS-Cov-2, estos incluyen diferencias en la cinética viral, una carga mucosa de patógenos competidores y alteraciones en su respuesta inmune, incluida la susceptibilidad vascular a la infección por SARS-CoV-2, uno de los principales factores está relacionado al porcentaje de la expresión de la

enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en los diferentes tipos de tejidos con una relación inversamente proporcional a la edad.<sup>42</sup>

#### **I.1.4 Formulación del problema**

¿Cuál es la asociación entre IIS y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en pacientes con diagnóstico de MIS-C hospitalizados en el INSN Breña en el período marzo 2020 a febrero 2023?

#### **I.2 Hipótesis**

##### **- Hipótesis nula:**

No existe asociación entre el IIS y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en pacientes con diagnóstico de MIS-C hospitalizados en el INSN Breña en el período marzo 2020 a febrero 2023.

##### **- Hipótesis alterna:**

Existe asociación entre el IIS y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en pacientes con diagnóstico de MIS-C hospitalizados en el INSN Breña en el período marzo 2020 a febrero 2023.

#### **I.3 Objetivos de la investigación**

##### **I.3.1 Objetivo general**

- Evaluar la asociación del IIS y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en pacientes con diagnóstico de MIS-C hospitalizados en el INSN Breña en el período marzo 2020 a febrero 2023.

##### **I.3.2 Objetivos específicos**

-Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de MIS-C hospitalizados en el INSN Breña en el período marzo 2020 a febrero 2023.

-Comparar los valores de puntuaciones de IIS entre el grupo de pacientes con MIS-C que ingresaron a UCIP frente a los que no.

#### **I.4 Evaluación del problema**

Determinar si existe asociación entre el IIS y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en paciente con diagnóstico de MIS-C hospitalizados en el INSN Breña en el período marzo 2020 a febrero 2023, constituye un avance y base para futuras investigaciones que permitan brindar una mejor calidad de atención a los pacientes pediátricos en el contexto de la pandemia por COVID-19. Puesto que, en esta patología emergente no se contaba con registro bibliográficos por lo que el personal de salud asumió el desafío del abordaje de esta enfermedad y cada aporte a la investigación científica contribuye al bienestar y salud de su población.

#### **I.5 Justificación e importancia del problema**

##### **I.5.1 Justificación Teórica – Científica**

El tema abordado en la presente investigación corresponde al séptimo lineamiento priorizado de investigación en Salud para el periodo 2020 – 2023 dado por el Instituto Nacional de Salud con resolución Jefatural N° 262.2018.J.OPR/INS. Igualmente, el estudio está dentro de las líneas de investigación del INSN, en el grupo de Enfermedades respiratorias, alérgicas e inmunológicas. Existen varios estudios que sugieren que el IIS puede ser un predictor de gravedad en adultos con COVID-19, sin embargo, no se han encontrado estudios específicos que analicen el IIS como predictor de gravedad de enfermedad en niños con síndrome inflamatorio multisistémico (MIS-C), por tal motivo al ser una patología de reciente aparición pero que se volvió prevalente es importante conocer de forma precoz el riesgo de mala evolución clínica para así desarrollar un manejo más oportuno y agresivo posteriormente.

### **I.5.2 Justificación Práctica**

Es importante mencionar que no existe estudio que relacione el IIS con el cuadro de MIS-C en la población pediátrica, se encontraron estudios similares entre el IIS y la sepsis y morbilidad en población adulta; por lo tanto, uno de las metas de este estudio es también fortalecer las fuentes de información sobre esta patología de gran variabilidad clínica, con lo cual se justifica su estudio.

Se cuenta con los recursos materiales, económicos y humanos necesarios para llevar a cabo el desarrollo del estudio, de la misma forma se cuenta con las autorizaciones respectivas de las diferentes áreas involucradas y los servicios médicos respectivos.

## **II. CAPÍTULO II: METODOLOGÍA**

### **II.1 Tipo de estudio**

Estudio no experimental – transversal

### **II.2 Diseño de investigación**

Observacional, analítico, transversal, retrospectivo

Observacional debido a que no se realizará intervención, analítico porque se evaluará la asociación de 2 variables y transversal porque se realizará en un solo momento.

El INSN es un centro de referencia nacional especializado en la atención pediátrica nivel III-2 del Ministerio de Salud del Perú, ubicado en el distrito de breña en Lima. Este establecimiento de salud cuenta con diferentes áreas, entre las que se encuentran Medicina, Infectología y Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos de los que se tomará la información necesaria para los estudios pertinentes.

### **II.3 Universo**

Pacientes que acudieron al INSN Breña durante el periodo marzo 2020 a febrero 2023.

## II.4 Población a estudiar

Pacientes pediátricos entre 0 y 18 años con diagnóstico de MIS-C en el Instituto Nacional de Salud del Niño en el periodo marzo 2020 hasta febrero 2023

## II.5 Muestra de estudio o tamaño muestral

Se calculo la potencia estadística en base al estudio de Nalbant et al.<sup>28</sup>. La proporción de pacientes con la exposición (elevación de índice de inmunoinflamación sistémica  $\geq 813$ ) y el desenlace (ingreso a UCI) fue de 51.85%, y la proporción de pacientes con la exposición sin el desenlace fue 23.08%. La potencia estadística fue calculada en el programa Stata v.17 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) , con una potencia del 80%, un nivel del confianza del 95% y una razón entre tamaños muestrales de 1.19, obteniéndose un tamaño de muestra de la población 1 (40 pacientes que ingresaron a UCI) y de la poblacion 2 (48 pacientes que no ingresaron a UCI).

[1] Tamaños de muestra. Comparación de proporciones independientes:

Datos:

Proporción esperada en:  
Población 1: 51,850%  
Población 2: 23,080%  
Razón entre tamaños muestrales: 1,19  
Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Población 1	Población 2	Total
80,0	40	48	88

\*Tamaños de muestra para aplicar el test  $\chi^2$  sin corrección por continuidad.

## II.6 Criterios de inclusión y exclusión

### II.6.1 Criterios de inclusión

- Pacientes pediátricos con edades de 0-18 años con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 y MIS-C (según los criterios de la CDC, OMS o Royal College of Paediatrics and Child Health).
- Contar con una biometría hemática al inicio de su hospitalización.

## **II.6.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes con enfermedad hematooncológica previa o diagnosticada durante el transcurso de su estancia.
- Pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria
- Pacientes con enfermedad reumatológica previa o diagnosticada durante el transcurso de su estancia.
- Pacientes que desarrollen infección asociada a la atención de salud, previo a su ingreso a UCI.
- Pacientes que cursaron con linfocitosis hemofagocítica primarias o secundarias, previo a su ingreso a UCI.
- Pacientes que desarrollaron Síndrome de Shock tóxico estreptocócico o estafilocócico.
- Pacientes con historia clínica incompleta o extraviada.

## **II.7 Variable de estudio**

### **II.7.1 Independiente**

Índice de inmunoinflamación sistémica  $\geq 813$

### **II.7.2 Dependiente**

Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos.

## II.8 Operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE RELACIÓN Y NATURALEZA	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO MEDICIÓN	CATEGORIA O UNIDAD
Índice de inmunoinflamación sistémica	Independiente  Cuantitativa Continua	Razón neutrófilo/linfocito y plaquetas/linfocito que describe el desequilibrio de inmunidad e inflamación.	Plaquetas x neutrófilos/linfocitos.	Intervalo	Hemograma (citometría de flujo)	<813: No patológico ≥813: Patológico
Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos	Dependiente  Cualitativa nominal	Ingreso a un área hospitalaria que dispone de recursos materiales y personales para manejo de pacientes pediátricos con una enfermedad grave que requiere vigilancia y unos cuidados especiales.	<p>Inestabilidad hemodinámica a pesar de expansión de volemia, con hipotensión arterial o signos de hipoperfusión clínicos o gasométricos (acidosis metabólica, hiperlactacidemia)</p> <p>Requerimiento de soporte vasoactivo.</p> <p>Afectación miocárdica comprobada por ecocardiografía.</p> <p>Alteración del estado de conciencia sin mejoría a pesar de tratamiento optimizado.</p> <p>Requerimiento de soporte respiratorio superior a oxigenoterapia por cánulas nasales y en caso de no mejoría en un periodo no superior a las ocho horas</p>	Nominal	Historia Clínica	0 = SI 1 = NO

			Signos de disfunción de dos o más órganos que no responde o que no muestra mejoría a pesar de tratamiento sintomático, inmunomodulador si se considera y medidas de soporte adecuadas.			
Infección por SARS-CoV-2	Independiente Cualitativa Politómica	Infección demostrada por el coronavirus perteneciente al subgrupo beta causante de la pandemia actual.	RT-PCR (+) Prueba antigénica (+) Prueba rápida (+)	Nominal	Reacción de Polimerasa en cadena Inmunocromatografía	0= RT-PCR (+) 1= Prueba antigénica (+) 2= Prueba serológica (+)
Edad	Independiente Cuantitativa	Referido al tiempo vivido, contando desde su fecha de nacimiento	Edad en años	De Razón Discreta	Historia clínica	Edad en años
Sexo	Independiente Cualitativa Dicotómica	Conjuntos de características sexuales que diferencian entre masculino y femenino	Sexo del paciente	Nominal	Historia clínica	0= Masculino 1= Femenino
Biometría hemática	Independiente Cuantitativa	Neutrófilos	Tipo de glóbulo blanco que cumple una función inmunológica y ayuda a combatir las infecciones en el cuerpo. Reaccionan ante la presencia de microorganismos.	De Razón Continua	Hemograma	Valor numérico
		Linfocitos	Tipo de glóbulo blanco que se encuentra en la sangre y el tejido linfático. Los linfocitos B elaboran anticuerpos y los linfocitos T ayudan a			

			destruir las células tumorales y a controlar las respuestas inmunitarias.			
		Plaquetas	Son fragmentos de células muy grandes de la médula ósea que se llaman megacariocitos. Ayudan a producir coágulos sanguíneos para hacer más lento el sangrado o frenarlo y para facilitar la cicatrización de las heridas.			
Estancia hospitalaria	Independiente Cuantitativa	Indica el tiempo en el que un paciente utilizó un servicio o los recursos que consumió mientras se mantuvo en el ámbito hospitalario	(Fecha de egreso – Fecha De ingreso) + 1	De Razón Continua	Historia clínica	Valor numérico
Mortalidad	Independiente Cualitativa Dicotómica	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Certificado de defunción	Nominal	Historia clínica	0 = SI 1 = NO

## **II.9 Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Se recolectará datos a través de una ficha que incluya las variables necesarias para el análisis, y luego se consolidará en una base de datos para su posterior procesamiento.

La técnica consistirá en la aplicación de una ficha de recolección de datos que ha sido elaborada por la investigadora principal y en base a una revisión de la literatura para recolectar la información del paciente, de acuerdo con las variables a estudiar. Las fichas tendrán un código como parte del anonimato, se recolectará un total de 9 variables que son las siguientes: características clínicas como edad, sexo, mortalidad, estancia hospitalaria, ingreso a UCI; además los datos de laboratorio clínico correspondientes a neutrófilos, linfocitos y plaquetas, así como Infección por SARS-CoV-2.

## **II.10 Procesamiento y Análisis de datos**

Los investigadores solicitarán los permisos correspondientes al Instituto Nacional de Salud del Niño para la aprobación y ejecución de la investigación.

Se revisarán las historias clínicas de pacientes hospitalizados en el INSN Breña durante el periodo marzo 2020 a febrero 2023 mediante la Ficha de recolección de datos (ver Anexo N° 01). Se buscarán las historias en base a los CIE-10 consignados: U07. 1, U072 y U10.9. Luego, se realizará un control de calidad de los datos, donde se ejecuta la verificación de los datos plausibles, identificación de la información incompleta, duplicada o no pertinentes para la investigación.

### **Análisis descriptivo**

Las variables categóricas se presentarán en frecuencias absolutas y relativas. Las variables numéricas se describirán en media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según la distribución de la normalidad a través de la evaluación del sesgo y curtosis.

### **Análisis bivariado**

Las covariables categóricas se analizarán a través de la prueba Chi-cuadrado o Exacta de Fisher si la proporción esperada es menor de 5. Las covariables numéricas se analizarán utilizando la prueba T de Student o U-Mann-Whitney, según la distribución de la normalidad. En ambos casos se considerará significativo un valor  $p < 0,05$ .

### **Análisis multivariable**

El modelo multivariable se realizará a través de la regresión logística múltiple para estimar los odds ratios siempre y cuando la frecuencia del desenlace (ingreso a UCI) sea menos del 10%; en caso, esta frecuencia sea  $>10\%$  se utilizará los modelos lineales generalizados con familia binomial, se utilizará esta familia porque el desenlace es dicotómico-ingreso a UCI (si/no)-, con función de enlace log para calcular las razones de prevalencia con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y los valores p. Se considerarán significativos los valores  $p < 0,05$ . En caso no converja el modelo de regresión con familia binomial, se utilizará la familia Poisson con varianza robusta y función de enlace log. Las variables que ingresarán al modelo de regresión serán a través de un gráfico acíclico dirigido en la que se identificará las variables potencialmente confusoras. Se usará software estadístico STATA v.17 (StataCorp LP, College Station, TX, USA)., adicionalmente se exportarán los resultados en tablas y/o graficas.

## **III. CAPÍTULO: ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

### **III.1 Plan de Acciones**

- Aprobación del proyecto de Investigación por la OEAIDE
- Recolección de datos
- Solicitar historias clínicas del archivo del INSN Breña en base a la selección por código CIE-10

- Revisar las historias y copiar los datos en la ficha de Recolección de Datos.
- Elaboración de la base de datos.
- Procesamiento y análisis de datos.
- Presentación de resultados:
  - Clasificar, tabular y graficar los datos.
  - Comentario de los resultados obtenidos.
  - Discusión de resultados:
    - Elaboración de conclusiones.
    - Redacción del informe final.
- Presentación del estudio de investigación.

### **III.2 Asignación de Recursos**

#### **III.2.1 Recursos Humanos**

- Investigador (autora) del proyecto de investigación 01
- Asesor del proyecto de investigación 01
- Profesional de estadística 01

#### **III.2.2 Recursos Materiales**

- Escritorios, sillas, hojas bond, cuadernillos, lápices, lapiceros, corrector, resaltador, reglas, borradores, tajador, computadora, impresora e historias clínicas.

### III.3 Presupuesto del Proyecto

DETALLE	MARCA/PROVEEDOR	CANT.	P. UNIT.	TOTAL (S/.)
<b>Recursos Humanos</b>				
Profesional de Estadística	-			500.00
<b>Materiales y útiles de oficina</b>				
Lápices	Artesco	10	0.30	3.00
Lapiceros	Faber Castell	24	0.40	9.60
Borradores	Faber Castell	6	0.50	3.00
Resaltadores	Faber Castell	4	2.50	10.00
Correctores	Artesco	3	2.50	7.50
Reglas x 30 cm.	Faber Castell	3	0.70	2.10
Engrampadora	Artesco	1	12.00	12.00
Hojas bond	Atlas	500	0.08	40.00
Fasters	Faber Castell	24	0.20	4.80
Perforador	Artesco	1	8.00	8.00
Folder manila	Artesco	24	0.50	12.00
Cuaderno de 50 hojas	Justus	3	1.00	3.00
<b>Servicios</b>				
Internet	Personal	80 horas	1.00	80.00
Llamadas telefónicas móviles	Claro	180 minutos	0.30	54.00
	Movistar			
Fotocopias	Personal	220	0.10	22.00
Impresiones	Personal	840	0.20	168.00
<b>Equipos</b>				
USB	Kingston	01	35.00	35.00
<b>TOTAL</b>				<b>974.00</b>

### III.4 Cronograma de Actividades

ETAPAS	2023			2024								
	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	
Elaboración del proyecto	X	X	X									
Revisión bibliográfica	X	X	X	X								
Presentación del proyecto				X								
Aprobación del proyecto de Investigación por OEAIDE				X	X							
Trabajo de campo y captación de información						X	X	X				
Procesamiento de datos								X	X			
Análisis e interpretación de datos									X	X		
Elaboración del informe										X	X	
Presentación del informe												X

#### IV. CAPÍTULO IV: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 2019-nCoV outbreak is an emergency of international concern. 2020; Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/international-health-regulations/news/news/2020/2/2019-ncov-outbreak-is-an-emergency-of-international-concern>
2. Coronavirus disease (COVID-19) – World Health Organization [Internet]. (2020). Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Impact of COVID -19 on children: special focus on the psychosocial aspect - Minerva Pediatrica 2020 June;72(3):226-35. Disponible en: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minervapediatrics/article.php?cod=R15Y2020N03A0226>
4. Kickbusch I, Leung GM, Bhutta ZA, Matsoso MP, Ihekweazu C, Abbasi K. Covid-19: how a virus is turning the world upside down. (2020). BMJ, 369-m1336. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1336>
5. Novelli G, Biancolella M, Mehrian-Shai R, Erickson C, Godri Pollitt KJ, Vasiliou V, et al. COVID-19 update: the first 6 months of the pandemic. Hum Genomics [Internet]. 2020;14(1):48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40246-020-00298-w>
6. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review: A review. JAMA [Internet]. 2020 [citado el 29 de abril de 2023];324(8):782–93. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>
7. Su L, Ma X, Yu H, Zhang Z, Bian P, Han Y, et al. The different clinical characteristics of corona virus disease cases between children and their families in China - the character of children with COVID-19. Emerg Microbes Infect [Internet]. 2020;9(1):707–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1744483>
8. Frenkel LD, Gomez F, Bellanti JA. COVID-19 in children: Pathogenesis and current status. Allergy Asthma Proc [Internet]. 2021;42(1):8–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2500/aap.2021.42.200104>
9. OPS. Organización Panamericana de Salud. Informe de situación COVID-19, n.60 (24 de septiembre del 2021) 2021.
10. CDC MINSA. 2022 [citado el 20 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/informativo/prensa/cdc-peru-notifico-mas-de-60-mil-ninos-contagiados-por-covid-19-desde-inicio-del-2022/>
11. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. Rheumatol Int

- [Internet]. 2021;41(1):19–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-020-04749-4>
12. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10237):1607–8. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31094-1)
  13. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: Novel virus and novel case. *Hosp Pediatr* [Internet]. 2020;10(6):537–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/hpeds.2020-0123>
  14. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020;55(10):2565–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24991>
  15. Putzu C, Cortinovis DL, Colanese F, Canova S, Carru C, Zinellu A, et al. Blood cell count indexes as predictors of outcomes in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with Nivolumab. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2018;67(9):1349–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-018-2182-4>
  16. Paliogiannis P, Fois AG, Sotgia S, Mangoni AA, Zinellu E, Pirina P, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2018;48(8):e12984. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12984>
  17. Usul E, Şan İ, Bekgöz B, Şahin A. Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room. *Biomark Med* [Internet]. 2020;14(13):1207–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.2217/bmm-2020-0317>
  18. Yaradılmış RM, Güneylüoğlu MM, Öztürk B, Göktaş A, Aydın O, Güngör A, et al. A novel marker for predicting fulminant myocarditis: Systemic immune-inflammation index. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2023;44(3):647–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-022-02988-9>
  19. Merckx J, Cooke S, El Tal T, Bitnun A, Morris SK, Yeh EA, et al. Predictors of severe illness in children with multisystem inflammatory syndrome after SARS-CoV-2 infection: a multicentre cohort study. *CMAJ* [Internet]. 2022;194(14):E513–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.210873>
  20. Abrams JY, Oster ME, Godfred-Cato SE, Bryant B, Datta SD, Campbell AP, et al. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* [Internet]. 2021;5(5):323–31. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235246422100050X>
  21. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: Review

- of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children* (Basel) [Internet]. 2020;7(7):69. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/children7070069>
22. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2021;38:51–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054220301172>
  23. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2021;180(7):2019–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-021-03993-5>
  24. Aguila OD, Domínguez-Rojas J, Garcés-Ghilardi R, Estupiñan-Vigil M, Alvarado-Gamarra G. Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19: reporte preliminar de un hospital del Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [Internet]. 2021;38(1):180–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2021.381.6460>
  25. Hu B, Yang X-R, Xu Y, Sun Y-F, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 29];20(23):6212–22. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/20/23/6212/13952/Systemic-Immune-Inflammation-Index-Predicts>
  26. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, Cau S, Babudieri S, Perra R, et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules* [Internet]. 2020;25(23):5725. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25235725>
  27. Karimi A, Shobeiri P, Kulasinghe A, Rezaei N. Novel systemic inflammation markers to predict COVID-19 prognosis. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:741061. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.741061>
  28. Nalbant A, Demirci T, Kaya T, Aydın A, Altındış M, Güçlü E. Can prognostic nutritional index and systemic immune-inflammatory index predict disease severity in COVID-19? *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021;75(10):e14544. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.14544>
  29. Xia W, Tan Y, Hu S, Li C, Jiang T. Predictive value of systemic immune-inflammation index and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with severe COVID-19. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2022;28:10760296221111392. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/10760296221111391>
  30. Cocoş R, Mahler B, Turcu-Stiolica A, Stoichiță A, Ghinet A, Shelby E-S, et al. Risk of death in comorbidity subgroups of hospitalized COVID-19 patients inferred by routine laboratory markers of systemic inflammation on admission: A retrospective study.

- Viruses [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 29];14(6):1201. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/14/6/1201>
31. Güngör A, Göktuğ A, Yaradılmış RM, Güneylioglu MM, Öztürk B, Bodur İ, et al. Utility of the systemic immune-inflammation index to predict serious bacterial infections in infants with fever without a source. *Postgrad Med [Internet]*. 2022;134(7):698–702. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/00325481.2022.2091373>
  32. Sepulveda JL. C-reactive protein and cardiovascular disease: a critical appraisal. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20(5): 407-416. 16.
  33. Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W, Regan LM, Stearns-Kurosawa D, Kurosawa S. Inflammation, sepsis, and coagulation. *Haematologica* 1999; 84: 254-259.
  34. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 3378-3384
  35. Rubio JB, Salazar PM, Nava A. Aspectos básicos sobre trombofilia, inflamación y autoinmunidad. *Residente*. 2012;7 (1):16-20.
  36. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
  37. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631-37.
  38. Lagunas-Alvarado M, Mijangos-Huesca FJ, Terán-González JO, Lagunas-Alvarado MG, Martínez-Zavala N, Reyes-Franco I et al . Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. *Med. interna Méx. [revista en la Internet]*. 2017 Jun [citado 2023 Mayo 02] ; 33( 3 ): 303-309. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-48662017000300303&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662017000300303&lng=es).
  39. Adil MT, Rahman R, Whitelaw D, Jain V, Al-Taani O, Rashid F, et al. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgrad Med J [Internet]*. 2021 [cited 2023 Apr 29];97(1144):110–6. Available from: <https://pmj.bmj.com/content/97/1144/110.long>
  40. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol [Internet]*. 2021 [cited 2023 Apr 29];19(3):141–54. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00459-7>
  41. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol [Internet]*. 2020;41(12):1100–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2020.10.004>
  42. Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: Structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol [Internet]*. 2020;10:587269. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>

43. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2 [Internet]. bioRxiv. 2020. p. 2020.04.29.069054. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/04/30/2020.04.29.069054.abstract>
44. Williams PCM, Howard-Jones AR, Hsu P, Palasanthiran P, Gray PE, McMullan BJ, et al. SARS-CoV-2 in children: spectrum of disease, transmission and immunopathological underpinnings. Pathology [Internet]. 2020;52(7):801–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2020.08.001>

## **V. CAPÍTULO V: ANEXOS**

### **V.1 Definición de Términos (ANEXO N°01)**

- COVID 19: enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2
- SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
- MIS-C: Síndrome Inflamatorio Multisistémico en niños.
- SST: síndrome de shock tóxico
- ProBNP: péptido natriurético tipo pro-B
- IIS: Índice de inmunidad-inflamación sistémica
- SDRA: Síndrome de distrés respiratorio Agudo
- BUN: nitrógeno ureico en sangre
- LDH: lactato deshidrogenasa
- VSG: velocidad de sedimentación globular
- FSF: fiebre sin foco
- MERS-CoV: causante “Middle-eastern respiratory síndrome”
- ORF: open reading frames
- TMPRSS2: proteasa transmembrana serina 2
- CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- RCPCH: Royal College of Paediatrics and Child Health”
- UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos

## V.2 Matriz de consistencia (ANEXO N°02)

<i>Problema</i>	<i>Objetivos</i>	<i>Hipótesis</i>	<i>Variables</i>	<i>Indicadores</i>	<i>Categorías y puntos de corte</i>	<i>Método</i>
¿Cuál es la asociación entre IIS y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en pacientes con diagnóstico de MIS-C hospitalizados en el INSN Breña en el período marzo 2020 a febrero 2023?	<p><b>General</b></p> <p>Evaluar la asociación del IIS y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en pacientes con diagnóstico de MIS-C hospitalizados en el INSN Breña en el período marzo 2020 a febrero 2023.</p>	<p><b>- Hipótesis nula:</b> No existe asociación entre el IIS y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en pacientes con diagnóstico de MIS-C hospitalizados en el INSN Breña en el período marzo 2020 a febrero 2023.</p> <p><b>Hipótesis alterna:</b> Existe asociación entre el IIS y el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos en pacientes con diagnóstico de MIS-C hospitalizados en el INSN Breña en el período marzo 2020 a febrero 2023.</p>	Índice de inmunoinflamación sistémica $\geq 813$ VI	-	<813: No patológico $\geq 813$ : Patológico	<p><b>1. Tipo de Estudio:</b> Estudio no experimental – transversal</p> <p><b>2. Diseño:</b> Observacional, analítico, transversal</p> <p><b>3. Población:</b> Pacientes pediátricos entre 0 y 18 años con diagnóstico de MIS-C en el Instituto Nacional de Salud del Niño en el periodo marzo 2020 hasta febrero 2023</p> <p><b>4. Muestra:</b> Se calculo la potencia estadística en base al estudio de Nalbant et al.28. La proporción de pacientes con la exposición (elevación de índice de inmunoinflamación sistémica <math>\geq 813</math>) y el desenlace (ingreso a UCI) fue de 51.85%, y la proporción de pacientes con la exposición sin el desenlace fue 23.08%. La potencia estadística fue calculada en el programa Stata v.17 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) , con una potencia del 80%, un nivel del confianza del 95% y una razón entre tamaños muestrales de 1.19, obteniéndose un tamaño de muestra de la población 1 (40 pacientes que ingresaron a UCI) y de la población 2 (48 pacientes que no ingresaron a UCI).</p> <p><b>5. Tipo de muestreo:</b> Muestra censal no probabilística por conveniencia.</p> <p><b>6. Tamaño de la muestra:</b> Totalidad de casos con MIS-C que cumplen los criterios de inclusión y exclusión.</p> <p><b>7. Selección de la muestra</b></p> <p><b>7.1 Criterios de inclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes pediátricos con edades de 0-18 años con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 y MIS-C (según los criterios de la CDC, OMS o Royal College of Paediatrics and Child Health).</li> <li>- Contar con una biometría hemática al inicio de su hospitalización.</li> </ul> <p><b>7.2 Criterios de exclusión</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes con enfermedad hematooncológica previa o diagnosticada durante el transcurso de su estancia.</li> <li>- Pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria</li> </ul>
	<p><b>Específicos</b></p> <p>-Describir las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de MIS-C hospitalizados en el INSN Breña en el período marzo 2020 a febrero 2023.</p> <p>-Comparar los valores de puntuaciones de IIS entre el grupo de pacientes con MIS-C que ingresaron a UCIP frente a los que no.</p>		Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos VD	SÍ	0 = SI 1 = NO	
				NO	0	

						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes con enfermedad reumatológica previa o diagnosticada durante el transcurso de su estancia.</li> <li>- Pacientes que desarrollen infección asociada a la atención de salud, previo a su ingreso a UCI.</li> <li>- Pacientes que cursaron con linfocitosis hemofagocítica primarias o secundarias, previo a su ingreso a UCI.</li> <li>- Pacientes que desarrollaron Síndrome de Shock tóxico estreptocócico o estafilocócico.</li> <li>- Pacientes con historia clínica incompleta o extraviada.</li> </ul> <p><b>8. Métodos de recolección de datos:</b>  Los investigadores solicitarán los permisos correspondientes al Instituto Nacional de Salud del Niño para la aprobación y ejecución de la investigación.  Se revisarán las historias clínicas de pacientes hospitalizados en el INSN Breña durante el periodo marzo 2020 a febrero 2023 mediante la Ficha de recolección de datos (ver Anexo N° 01). Se buscarán las historias en base a los CIE-10 consignados: U07. 1, U072 y U10.9. Luego, se realizará un control de calidad de los datos, donde se ejecuta la verificación de los datos plausibles, identificación de la información incompleta, duplicada o no pertinentes para la investigación.</p> <p><b>9. Instrumentos:</b> Ficha de Recolección de datos.</p> <p><b>10. Análisis Estadísticos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Análisis descriptivo: Las variables categóricas se presentarán en frecuencias absolutas y relativas. Las variables numéricas se describirán en media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según la distribución de la normalidad a través de la evaluación del sesgo y curtosis.</li> <li>- Análisis bivariado: Las covariables categóricas se analizarán a través de la prueba Chi-cuadrado o Exacta de Fisher si la proporción esperada es menor de 5. Las covariables numéricas se analizarán utilizando la prueba T de Student o U-Mann-Whitney, según la distribución de la normalidad. En ambos casos se considerará significativo un valor <math>p &lt; 0,05</math>.</li> <li>- Análisis multivariable: El modelo multivariable se realizará a través de la regresión logística múltiple para estimar los odds</li> </ul>
--	--	--	--	--	--	--

						<p>ratios siempre y cuando la frecuencia del desenlace (ingreso a UCI) sea menos del 10%; en caso, esta frecuencia sea &gt;10% se utilizará los modelos lineales generalizados con familia binomial, se utilizará esta familia porque el desenlace es dicotómico- ingreso a UCI (si/no)-, con función de enlace log para calcular las razones de prevalencia con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y los valores p. Se considerarán significativos los valores <math>p &lt; 0,05</math>. En caso no converja el modelo de regresión con familia binomial, se utilizará la familia Poisson con varianza robusta y función de enlace log. Las variables que ingresarán al modelo de regresión serán a través de un gráfico acíclico dirigido en la que se identificará las variables potencialmente confusoras. Se usará software estadístico STATA v.17 (StataCorp LP, College Station, TX, USA),, adicionalmente se exportarán los resultados en tablas y/o graficas.</p> <p><b>11. Ética:</b> Se coordinará con la oficina de docencia e investigación del Instituto Nacional de salud del Niño y se presentará una solicitud de permiso para acceder a las historias clínicas de los pacientes atendidos durante el periodo entre marzo del 2020 a febrero 2023. La información será revisada solo con fines de investigación, y tendrá carácter confidencial, no se revelará la identidad u otro tipo de información personal de las pacientes. No se requerirá consentimiento informado.</p>
--	--	--	--	--	--	--

### V.3 Ficha de recolección de datos

#### A) Ficha de recolección de datos (ANEXO N°03)

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS - CASOS			
CODIGO IDENTIFICACIÓN		EDAD:	
N° HISTORIA CLÍNICA		SEXO:	F
FECHA DE HOSPITALIZACIÓN		FECHA DE ALTA	M
<b>BIOMETRÍA HEMÁTICA</b>			
Leucocitos		<b>PRUEBA COVID 19</b>	RTPCR
Neutrófilos			ANTIGÉNICA
Linfocitos			SEROLOGICA: IgM / IgG
Plaquetas			
IIS :			
INGRESO A UCI:	SÍ	NO	

**Motivo de ingreso a UCI**

Inestabilidad hemodinámica a pesar de expansión de volemia, con hipotensión arterial o signos de hipoperfusión clínicos

Requerimiento de soporte vasoactivo.

Afectación miocárdica comprobada por ecocardiografía.

Alteración del estado de conciencia sin mejoría a pesar de tratamiento optimizado.

Requerimiento de soporte respiratorio superior a oxigenoterapia por cánulas nasales y en caso de no mejoría en un periodo superior a las ocho horas

Signos de disfunción de dos o más órganos que no responde o que no muestra mejoría a pesar de tratamiento sintomático, inmunomodulador si se considera y medidas de soporte adecuadas.

Gasometría con acidosis metabólica o hiperlactacidemia

SÍ	NO
