



UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA

UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA

FACULTAD DE MEDICINA

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

**FRECUENCIA Y FACTORES ASOCIADOS DE DESENLACES
DESFAVORABLES DEL SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO
PEDIÁTRICO (SIM-P) RELACIONADO CON COVID-19: REVISIÓN
SISTEMÁTICA.**

AUTOR: ANGEL GIANCARLO ALVARADO GAMARRA

PROFESORA GUÍA: DRA. EVELINA CHAPMAN

TEMUCO, JUNIO 2022

,

1. RESUMEN

Introducción: El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) relacionado con la COVID-19 tiene un impacto negativo sobre la salud de niños y niñas, provocando muchas veces, evolución desfavorable y muerte. Existe un porcentaje importante de población pediátrica con afectación severa, que requiere manejo en una unidad de cuidados intensivos (UCI), soporte hemodinámico y ventilación mecánica invasiva (VMI)/no invasiva (VMNI).

Objetivo: Indagar la frecuencia y los factores asociados a la aparición de desenlaces desfavorables en el SIM-P.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática. Este protocolo se elaboró según las recomendaciones de “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses” (PRISMA), y fue registrado en la base “PROSPERO” (CRD42021284878), luego de la aprobación por el comité de investigación de la Universidad de la Frontera. Se realizó una búsqueda exhaustiva desde el 1 de enero del 2020 hasta el 22 de noviembre del 2021 en seis bases de datos: Pubmed/Medline, Scopus, Embase, Cochrane, Web of Science y Scielo. Adicionalmente, se recolectaron artículos disponibles y elegibles de “The Multidisciplinary Preprint Platform” y “COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv”. La estrategia de búsqueda se planteó en base a palabras clave y operadores booleanos, adaptando los algoritmos de búsqueda a los requerimientos de cada base de datos. Se incluyó estudios primarios originales (español, portugués o inglés) sobre pacientes con el diagnóstico de SIM-P (según la OMS, CDC, “Royal College of Paediatrics and Child Health” de Reino Unido, principalmente). Se realizó la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta de Murad et al para las series de casos, y “Newcastle–Ottawa quality assessment scale (NOS)” para los estudios de cohorte, transversales y casos-contróles. La selección y

extracción fueron realizadas por 6 revisores, de forma independiente. Los desenlaces evaluados fueron: ingreso a UCI, requerimiento de VMI, muerte, shock, falla renal aguda, aneurisma de coronarias, FEVI menor a 55%, y miocarditis. Los factores evaluados fueron: sexo, edad, comorbilidades, marcadores inflamatorios, y segunda dosis de inmunoglobulina humana. Los datos fueron resumidos cuantitativamente (meta-análisis) mediante el modelo de efectos aleatorios con el programa STATA v.16. La heterogeneidad se cuantificó utilizando I^2 . Se realizó análisis de subgrupos y meta-regresión. Se utilizaron las pruebas Funnel plot y Egger para evaluar los sesgos de publicación. Se estimó la frecuencia agrupada de los desenlaces desfavorables con sus intervalos de confianza al 95%. Además, se estimó el tamaño de efecto de los factores asociados a desenlaces desfavorables en el SIM-P con el odds ratio (OR), la diferencia de medias ponderada (DMP), y sus intervalos de confianza al 95%. Se evaluó la calidad y el grado de confianza de las conclusiones mediante el sistema GRADE. **Resultados:** Se incluyeron 44 estudios (n=5776) correspondiendo a 20 estudios de cohorte (n=1138), 6 estudios transversales (n=4059), 17 series de casos (n=554), y un estudio de caso-control (n=25). Con riesgo de sesgo alto para el estudio de caso-control, un 75% para los estudios de cohorte, un 66.7% para los transversales, y un 47.1% para las series de casos. En los estudios de cohorte, el ingreso a UCI fue 47.52% (IC 95% 34.7 a 60.51), el requerimiento de VMI fue 15.92% (IC 95% 10.79 a 21.74), la presencia de shock fue 42.68% (IC 95% 30.28 a 55.57), falla renal aguda fue 20.16% (IC 95% 12.63 a 28.86), aneurisma de coronarias fue 14.38% (IC 95% 8.6 a 21.24), FEVI menor a 55% fue 30.83% (IC 95% 20.81 a 41.80), miocarditis fue 24.41% (IC 95% 2.06 a 58.46), y la mortalidad fue del 3.31% (IC 95% 1.07 a 6.41). En los estudios transversales y las series de casos, todas las frecuencias agrupadas de los desenlaces desfavorables se hallaron dentro de los rangos mencionados. Así mismo, mediante el análisis de

subgrupos de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI, requerimiento de VMI y muerte en los estudios de cohorte, se observó que el continente de origen, el criterio diagnóstico, la comorbilidad, el tratamiento inmunomodulador, la edad, el exceso de muerte por COVID-19 de cada país, el periodo de diagnóstico, y el sexo masculino pueden explicar la heterogeneidad encontrada para estos desenlaces. En el modelo de meta-regresión multivariado no se identificó algún factor que se asocie con mayor frecuencia de ingreso a UCI, requerimiento de VMI, o muerte. Por otro lado, el factor clínico asociado significativamente a ingreso a UCI y muerte durante hospitalización fue la comorbilidad. La ferritina fue el marcador inflamatorio que se asoció significativamente con mortalidad durante la hospitalización. Se encontró diferencias significativas en el recuento de leucocitos y nivel de proteína C reactiva en los pacientes con shock. Además, se encontró diferencias significativas en los niveles de albúmina en pacientes con ingreso a UCI. Sobre la certeza de la evidencia, la mayoría de los desenlaces medidos como frecuencias agrupadas obtuvieron una certeza muy baja debido principalmente a la heterogeneidad, la imprecisión y al sesgo de publicación. En los desenlaces medidos a través de asociaciones, la mayoría fueron evaluados con certeza baja y muy baja debido a la imprecisión, el sesgo de publicación, la heterogeneidad y el riesgo de sesgo en general.

Conclusión: La frecuencia de desenlaces desfavorables en pacientes con SIM-P es alta y con heterogeneidad significativa. La heterogeneidad encontrada en el ingreso a UCI, requerimiento de VMI o muerte, no ha podido ser explicada por algún factor, mediante el modelo de meta-regresión multivariado. La comorbilidad fue el factor clínico que se asoció significativamente con el ingreso a UCI y muerte en estos pacientes. El aumento de la ferritina, leucocitos, proteína C reactiva y la hipoalbuminemia se asociaron con algunos desenlaces desfavorables. La evidencia encontrada es aún de certeza baja y muy

baja, resultando necesario el desarrollo de estudios metodológicamente bien diseñados, con muestras grandes, que expliquen la realidad de cada región o país, y que describan el perfil clínico de forma completa.

Palabras clave: COVID-19; PIMS, MIS-C; Multi-system inflammatory Syndrome; PIMS-TS; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

2. AGRADECIMIENTOS

A todo el personal de salud quienes se mantienen firmes en la primera línea de atención durante esta pandemia. A mi familia por el apoyo constante. A la Dra. Evelina Chapman por sus aportes sustanciales y tiempo como asesora.

Al equipo de investigación que apoyo para la ejecución del estudio: Katherine Alcalá-Marcos (KAM), Pía Balmaceda-Nieto (PBN), Fabriccio J. Visconti-López (FJVL), Pedro Torres-Balarezo (PTB), Cristian Morán-Mariños (CMM), Carlos Alva-Díaz (CAD).

Además, un especial agradecimiento a Víctor Velásquez-Rimachi por la asesoría estadística, y a Sandra S. Chavez-Malpartida por la asesoría en la metodología GRADE.

Conflicto de interés

El autor y el equipo de investigación declaran:

-No financiamientos o incentivos de la industria farmacéutica o de otras instituciones gubernamentales para el desarrollo de la tesis.

-Ser miembro de la Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS), Lima, Perú. Grupo de investigadores independientes.

3. LISTADO DE CONTENIDOS

Capítulo I

Introducción	11
--------------------	----

Capítulo II

Revisión de la literatura	13
---------------------------------	----

Capítulo III

Pregunta y objetivos	18
----------------------------	----

Capítulo IV

Metodología.....	20
------------------	----

Capítulo V

Administración y presupuesto del estudio.....	30
---	----

Capítulo VI

Resultados.....	33
1.Resultados de la búsqueda.....	33
2.Características de los estudios	33
3.Evaluación del riesgo de sesgo (calidad).....	36
4.Resultados de las estimaciones de las frecuencias agrupadas.....	37
4.1. Estimaciones de las frecuencias agrupadas de desenlaces desfavorables.....	37
4.2. Análisis de subgrupos de las frecuencias agrupadas del ingreso a UCI, requerimiento de VMI y muerte en los estudios de cohorte.....	46
4.3. Meta-regresión de las frecuencias agrupadas del ingreso a UCI, requerimiento de VMI y muerte en los estudios de cohorte.....	69

4.4. Análisis de subgrupos de las frecuencias agrupadas del ingreso a UCI, requerimiento de VMI y muerte en los estudios transversales.....	76
5.Resultados de los factores asociados a los desenlaces desfavorables.....	85
5.1.Ingreso a UCI.....	86
5.2.Requerimiento de VMI.....	95
5.3.Muerte.....	96
5.4.Shock.....	105
5.5.FEVI menor a 55%.....	109
5.6.Aneurisma de coronarias.....	110
6.Evaluación del sesgo de publicación.....	111
7.Evaluación de la certeza de la evidencia.....	116
<u>Capítulo VII</u>	
Discusión.....	120
<u>Capítulo VIII</u>	
Conclusiones.....	132
Referencias bibliográficas.....	134
Anexos.....	142
Material suplementario: Estudios excluidos.....	166

4. LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. PRISMA 2020 Checklist

Tabla 2. Estrategia de búsqueda.

Tabla 3. Características de los 44 estudios incluidos.

Tabla 4. Evaluación de riesgo de sesgo de estudios de cohortes.

Tabla 5. Evaluación de riesgo de sesgo de estudios transversales.

Tabla 6. Evaluación de riesgo de sesgo de casos y controles.

Tabla 7. Evaluación de riesgo de sesgo de series de casos.

Tabla 8. Análisis de subgrupos de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudio de cohortes.

Tabla 9. Análisis de subgrupos de la frecuencia la agrupada de VMI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudio de cohortes.

Tabla 10. Análisis de subgrupos de la frecuencia agrupada de muerte en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudio de cohortes.

Tabla 11. Modelos de meta-regresión de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudio de cohortes.

Tabla 12. Modelos de meta-regresión de la frecuencia agrupada de VMI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudio de cohortes.

Tabla 13. Modelos de meta-regresión de la frecuencia agrupada de muerte en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudio de cohortes.

Tabla 14. Análisis de subgrupos de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudios transversales.

Tabla 15. Análisis de subgrupos de la frecuencia agrupada de requerimiento de VMI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudios transversales.

Tabla 16. Análisis de subgrupos de la frecuencia agrupada de muerte en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudios transversales.

Tabla 17. Evaluación de factores asociados a ingreso a UCI en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificando por riesgo de sesgo, diseño, continente, ingreso económico país, y exceso de muerte por COVID-19.

Tabla 18. Evaluación de factores asociados a VMI en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P).

Tabla 19. Evaluación de factores asociados a muerte en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificando por riesgo de sesgo, diseño, continente, ingreso económico país, y exceso de muerte por COVID-19.

Tabla 20. Evaluación de factores asociados a shock en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificando para riesgo de sesgo, diseño, continente, ingreso económico país, y exceso de muerte por COVID-19.

Tabla 21. Evaluación de factores asociados a FEVI menor a 55% en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P).

Tabla 22. Evaluación de factores asociados a aneurisma de coronarias en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P).

Tabla 23. Sesgo de publicación: Estudios de cohorte

Tabla 24. Sesgo de publicación: Series de casos

Tabla 25. Resumen de hallazgos y certeza de la evidencia según el criterio de GRADE de los desenlaces tipo frecuencia agrupada.

Tabla 26. Resumen de hallazgos y certeza de la evidencia según el criterio de GRADE de los desenlaces medidos como factores de asociación.

5. LISTADO DE FIGURAS

Figure 1. PRISMA Flowchart

Figura 2 a la 7. Meta-análisis de la frecuencia de los desenlaces desfavorables.

Figura 8 a la 26. Análisis de subgrupos de la frecuencia agrupada de los desenlaces desfavorables.

Figura 27 a la 42. Meta-análisis de factores asociados a los desenlaces desfavorables.

Figura 43 a la 45. Funnel plot para evaluar el sesgo de publicación.

Capítulo I

Introducción:

El espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 en pediatría es amplio y con características que difieren a la afectación en adultos. La mayoría desarrolla infección asintomática o síntomas leves-moderados mientras que un menor porcentaje desarrolla afectación grave (5%) y otros afectación crítica (<1%) (1). El compromiso de la infección por SARS-CoV-2 generalmente es agudo, con síntomas respiratorios predominantes. Sin embargo, en menor proporción, se describe el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) asociado al SARS-CoV-2 (2). En general, para su diagnóstico es necesario tener fiebre, marcadores inflamatorios alterados, disfunción orgánica y excluir otras causas. Todo ello acorde a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el “Royal College of Paediatrics and Child Health” de Reino Unido, y/o los “Centers for Disease Control (CDC) and Prevention” de los Estados Unidos (3). Existen subtipos clínicos y grados de severidad en el SIM-P. El más conocido es el que causa shock y compromiso multiorgánico. También tenemos el síndrome que cumple con criterios para enfermedad de Kawasaki (EK) completo o incompleto. Por otra parte, se describe aquel que presenta fiebre con marcadores inflamatorios muy alterados, pero sin compromiso cardiovascular, y sin criterios para EK (3, 4). Independientemente del subtipo, el SIM-P puede causar falla multiorgánica y la muerte.

La fisiopatología del SIM-P aún no está clara. Probablemente es secundario a una reacción inmunológica post viral no mediado por invasión viral directa sino con desarrollo de respuestas inmunitarias adquiridas al SARS-CoV-2, con aumento de casos a las 4 a 6 semanas luego del pico por SARS-CoV-2. Se reportó inicialmente en Inglaterra y en los Estados Unidos, y luego, en otros países de Europa (2, 3, 5). En

relación a la afectación durante hospitalización, existe un porcentaje importante del SIM-P con afectación severa, que requiere manejo en una unidad de cuidados intensivos (UCI), soporte hemodinámico y ventilación mecánica invasiva (VMI)/ no invasiva (VMNI), causando en algunos casos la muerte (3). Por otro lado, se desconoce el impacto a mediano y largo plazo del SIM-P. Existen algunas revisiones sistemáticas (6-9) y series de casos con tamaño muestral importante (10-15) que describen el perfil clínico y epidemiológico del SIM-P durante hospitalización, pero con déficits metodológicos y no profundizan en la evaluación de la heterogeneidad de los desenlaces desfavorables reportados. Además, hasta la presentación de los resultados de esta revisión sistemática, hemos encontrado pocas publicadas (16-18) sobre los factores asociados a la aparición de desenlaces desfavorables del SIM-P.

El conocer la frecuencia de los desenlaces desfavorables en el SIM-P, explorando los factores que pueden explicar la heterogeneidad reportada en distintos países, y el identificar los factores que pueden asociarse con la presencia de estos desenlaces desfavorables, de acuerdo con las recomendaciones de “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses” (PRISMA) (19), contribuirá a mejorar el manejo y pronóstico de estos pacientes. Por tanto, el objetivo de este estudio fue indagar la frecuencia de los desenlaces desfavorables y los factores asociados a su aparición en el SIM-P.

Capítulo II

Revisión de la literatura

- **Metodología de la búsqueda para el desarrollo del protocolo de la tesis**

Previo al planteamiento del protocolo, se realizó una búsqueda de la bibliografía desde inicios de la pandemia. Se incluyó estudios primarios (reporte y series de casos, estudios observacionales analíticos, cartas al editor de contenido original) y secundarios (revisiones sistemáticas). Además, revisiones narrativas especializadas en COVID-19, y guías de práctica de clínica. Realizando una evaluación crítica de las conclusiones, y resumiendo los datos clínicos relevantes de las revisiones narrativas. Las bases de datos que se usaron fueron: “PubMed”, “EMBASE”, “Scopus”, “SciELO”, LILACS, “Cochrane Library and Web of Science” y “Epistemonikos”. Además, se buscó las prepublicaciones en “medRxiv” y “bioRxiv”.

- **Características clínicas del SIM-P**

Todas las revisiones sistemáticas (6-9) encontradas y la mayoría de series de casos con tamaño muestral importante (hasta 662 y 182 pacientes en las revisiones sistemáticas y series de casos, respectivamente) (10-15) se realizaron en Europa, Estados Unidos, y algunos países de Asia. Existe una menor cantidad de reportes de Latinoamérica (20-24). La incidencia y prevalencia es incierta, sin embargo, se ha descrito afectación crítica en población pediátrica <1% (1).

La mayoría de las revisiones sistemáticas describen predominio en la edad escolar y de sexo masculino (hasta 56%) (7), mayormente sanos, de origen hispano y de afrodescendientes. La fiebre, los síntomas gastrointestinales y los cardiovasculares son los más frecuentemente reportados, y con marcadores inflamatorios, de coagulación y cardíacos notablemente alterados (6-9).

En Latinoamérica, se ha publicado un estudio multinacional que reporta 95 casos, con características similares (la mayoría escolares, sexo masculino, sanos, con predominio de síntomas gastrointestinales) (20). En Chile (21) y en Brasil (22-24), se describen características similares al contexto mundial.

Las recomendaciones terapéuticas están dirigidas a intervenir precozmente, brindando soporte respiratorio, hemodinámico, y tratamiento del proceso inflamatorio subyacente (25, 26). La mayoría de los estudios usaron inmunoglobulina intravenosa (IVIG), corticoides, ácido acetilsalicílico (AAS), antibióticos, anticoagulación e inmunomoduladores de segunda línea (infiximab, anakinra y tocilizumab); con una frecuencia de uso variable (6-9). Se ha descrito que entre el 63% y el 78,1% usó IVIG, entre el 44% al 57,6% usó corticoides, y entre el 16,8 % al 46,2% usó AAS, requiriendo inmunomoduladores de segunda línea como anakinra (8,5 a 12%), infiximab (6%) y tocilizumab (6,3%) en un menor porcentaje (6, 9). Otras revisiones sistemáticas reportan un 6,2%(41/655) de pacientes que requirieron segunda dosis de IGIV (8).

- **Desenlaces desfavorables del SIM-P**

Las revisiones sistemáticas reportan necesidad de UCI en un 68,2 a 70%, y de VMI entre el 12,6 al 26,1% (6, 8, 9). En Latinoamérica se reporta un menor ingreso a UCI entre el 12,5% y el 21% (20, 27) y un requerimiento de VMI variable del 11% al 44,4% (21, 23, 28). Asimismo, las revisiones sistemáticas y las series de casos con mayor tamaño muestral, describen una letalidad de 1,4 a 2,1% (6-11). Por otro lado, una revisión sistemática describe anormalidades en la ecocardiografía hasta en un 54% (6), incluso entre un 11,5% a 61% en Latinoamérica (20, 23). También se describen, aneurisma de coronarias en un 5,4-8% (6, 9), y otras alteraciones como disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, miocarditis y derrame pericárdico, principalmente (6, 8, 9, 11, 21, 28).

- **Factores asociados a desenlaces desfavorables del SIM-P**

Se ha publicado revisiones sistemáticas que reportan factores asociados a COVID-19 agudo severo en niños (29, 30), también revisiones sistemáticas que evalúan factores asociados a al desarrollo del SIM-P (31-33). En Latinoamérica algunos estudios de preliminares determinan que el diagnóstico del SIM-P se asoció con la edad escolar y adolescentes, síntomas gastrointestinales, bajo estatus socioeconómico, y con mayor uso de inotrópicos, IVIG y corticoides (20). Un estudio brasileño (22, 34) concluyó preliminarmente que la aparición del SIM-P se asoció con las manifestaciones gastrointestinales y la hipoxemia.

También se han publicado otras revisiones sistemáticas que evalúan los factores asociados a los desenlaces desfavorables del SIM-P. Jiang et al (18) evalúa de forma escueta algunos factores de riesgo de ingreso a UCI en el SIM-P, encontrado que aquellos con comorbilidad tiene mayor odds (OR 1.36, IC 95% 1.04–1.78) de ingresar a la UCI en comparación con los sanos, y también aquellos de origen africano (OR 1.50, IC 95% 1.15–1.95) en comparación con los de origen caucásico. Además, se encontró que el ser de sexo masculino fue un factor protector del ingreso a UCI (OR 0.80, IC 95% 0.64-0.98) (18). Otra revisión sistemática concluye que los pacientes con SIM-P severo (shock, VMI, ingreso en UCI, o desenlace fatal) tienen niveles más altos de leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, PCR, dímero D y ferritina que los pacientes con SIM-P no grave (16).

También se han publicado algunos estudios primarios con mayores tamaños muestrales y de regiones específicas. En Estados Unidos, Bowen et al (35) (n=2818) evaluó factores asociados a muerte en pacientes con SIM-P, mediante OR ajustados para edad, obesidad, y fecha de diagnóstico de SIM-P, encontrando asociación con la edad de 16 a 20 años (OR 6.8, IC95% 2.7–17.1), presencia de alguna comorbilidad (OR 2.8, IC95%

1.4–5.9), trastornos neurológicos (OR 5.1, IC95% 1.9–14.1) anormalidades congénitas no cardíacas (OR 6.5, IC95% 2.6–16), el momento del diagnóstico durante el primer semestre (OR 4.2, IC95% 1.8–9.6) y segundo semestre (OR 2.5, IC95% 1.1–5.8) del 2020 aproximadamente, arritmia (OR 2.2, IC95% 1.1–4.3), shock (OR 5.9, IC95% 2.3–15.2), presencia de tos (OR 2.3, IC95% 1.1–4.6), neumonía (OR 4.8, IC95% 2.2–10.2), síndrome de distrés respiratorio agudo (OR 9.5, IC95% 4.6–19.5), encefalopatía (OR 5.4, IC95% 2–14.7), meningitis (OR 4.7, IC95% 1.7–12.8), “stroke” (OR 38.1, IC95% 13–111.1), compromiso neurológico severo (OR 7.7, IC95% 3.7–16), falla renal aguda (OR 2.9, IC95% 1.4–6), y falla hepática (OR 11.2, IC95% 3.7–34.1). Abrams et al (36) (n=1080) evaluó factores asociados a ingreso a UCI en pacientes con SIM-P, mediante OR ajustados para sexo, etnia, edad, obesidad, y fecha de diagnóstico de SIM-P, encontrando asociación con la edad de 6 a 20 años, con dificultad respiratoria, con dolor abdominal, con marcadores inflamatorios elevados tipo dímero-D, troponinas, péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), proteína-C-reactiva, ferritina, e IL-6; y con plaquetopenia y linfopenia. También, encontró similares factores asociados a FEVI disminuida, shock, y miocarditis en pacientes con SIM-P. Por otro lado, en Brasil, Relvas-Brandt et al (37) (n=652) evaluaron factores asociados a muerte en pacientes con SIM-P, encontrando asociación con saturación de O₂ menor a 95% (OR 4.35; OR 1.69–11.2), y con urea sérica elevada (OR 5.18; 1.91–14.04), ajustando en varios modelos para compromiso neurológico, cutáneo, linfadenopatía, aspartato transaminasa y creatinina. Además, del Aguila et al (38), de Perú, publicó sus resultados de 43 casos con SIM-P. Luego de un análisis multivariado con regresión de Poisson, encontró que los pacientes con alguna comorbilidad (RR 1,79; IC95%1,02–3,14), proteína C reactiva ≥ 10 mg/dL (RR 2,09; IC95%1,15–3,79), y SatO₂ ≤ 92 en emergencia (RR 2,84; IC95%1,47–5,50) tuvieron mayor probabilidad de ser transferidos a UCI. Además,

aquellos con alguna comorbilidad (RR 2,23; IC95%1,04-4,79), con linfopenia $<500\text{cel/mL}$ (RR 2,8; IC95%1,24-6,30), y con dímero $D \geq 3 \text{ mg/L}$ (RR 3,57; IC95%1,23-10,38) tuvieron mayor probabilidad de requerir VMI. La principal limitación del estudio fue la muestra pequeña, que implica una baja potencia estadística para encontrar diferencias pequeñas entre los grupos de estudio (38).

Capítulo III

- **Preguntas de la revisión sistemática**

1. ¿Cuál es la frecuencia de los desenlaces desfavorables del SIM-P en niños/adolescentes desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 y hasta noviembre del 2021?
2. ¿Cuáles son los factores asociados a la aparición de desenlaces desfavorables en el SIM-P en niños/adolescentes desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 y hasta noviembre del 2021?

- **Pregunta en formato PICO**

- ✓ **Para la primera pregunta:**

P: pacientes con el SIM-P relacionado con el SARS-CoV-2.

I: ninguna.

C: ninguno.

O: desenlaces desfavorables (ingreso a UCI, uso de VMI, requerimiento de vasoactivos/inotropos, aneurisma de coronarias, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida, falla renal aguda, muerte).

- ✓ **Para la segunda pregunta:**

P: pacientes con el SIM-P relacionado con el SARS-CoV-2.

E: factores asociados (clínicos, de laboratorio u otros) a la aparición de desenlaces desfavorables en pacientes con el SIM-P.

C: ninguno.

O: desenlaces desfavorables (ingreso a UCI, uso de VMI, requerimiento de vasoactivos/inotropos, aneurisma de coronarias, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida, falla renal aguda, muerte).

- **Objetivo principal**

Indagar la frecuencia y los factores asociados a desenlaces desfavorables del SIM-P desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 y hasta noviembre del 2021.

- **Objetivos específicos**

Indagar la frecuencia de los desenlaces desfavorables del SIM-P desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 y hasta noviembre del 2021.

Indagar los factores asociados a desenlaces desfavorables del SIM-P desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2 y hasta noviembre del 2021.

Capítulo IV

Metodología

- **Diseño**

Se realizó una revisión sistemática, con meta-análisis y meta-regresión. El protocolo se elaboró de acuerdo con las recomendaciones de “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses” (PRISMA) (19). La lista de verificación por ítems del PRISMA se puede encontrar en la **Tabla 1 (en anexos)**. El protocolo fue registrado en la base “PROSPERO”, número de registro: **CRD42021284878**, disponible en: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=284878 (39). Además, fue aprobado por el comité de investigación de la Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.

- **Estrategia de búsqueda**

Se realizó una búsqueda exhaustiva de publicaciones desde el 1 de enero del 2020 hasta el 22 de noviembre del 2021.

Se decidió no realizar la búsqueda de forma directa en repositorios especializados en COVID-19 planteados en el protocolo (“Global research on coronavirus disease”- COVID-19 de la OMS; “LitCovid”; “COVID-19 Evidence Alerts from McMaster Plus”). Se realizó la búsqueda en las bases de datos primarias de estos repositorios: “Pubmed/Medline”, “Scopus”, “Embase”, “Cochrane”, “Web of Science” y “Scielo”. Adicionalmente, se recolectaron artículos disponibles y elegibles de <https://www.preprints.org/> & <https://www.medrxiv.org/>. LILACS, “Epistemonikos” y literatura gris en “Google Scholar” tampoco se consideraron por recoger artículos de la mayoría de bases de datos incluidas.

Adaptamos los algoritmos de búsqueda a los requerimientos de cada base de datos y se incluyeron palabras clave como "COVID-19", "Pediatric multisystem inflammatory disease" y "Outcome measures" "COVID-19". La estrategia de búsqueda final está disponible en la **Tabla 2 (anexos)**.

- **Tipos de estudios incluidos**

Inclusión: estudios observacionales que incluyen series de casos, estudios transversales y estudios longitudinales. Se incluyó estudios descriptivos debido a que al inicio de la pandemia la gran mayoría de investigadores reportaron su experiencia con el formato de series de casos. También existen estudios transversales con muestra grande. Además, se ha incluido estudios observacionales analíticos (estudios transversales analíticos, de casos y controles y de cohortes). También, se incluyó revisiones sistemáticas con el objetivo de chequear los estudios primarios. Por último, se incluyó pre publicaciones debido a que la información sobre COVID-19 es de aparición rápida y dinámica. Se incluyeron artículos en español, portugués o inglés. Se excluyeron reportes de caso, revisiones narrativas, comentarios, cartas al editor de contenido no original, editoriales, pautas y resúmenes de conferencias.

- **Participantes / población**

Inclusión: Pacientes con el SIM-P relacionado con el SARS-CoV-2 como lo define la OMS, CDC, y/o “Royal College of Paediatrics and Child Health” de Reino Unido (3), y otros criterios diagnósticos. Incluye a los tres subtipos clínicos (shock, con EK, y fiebre con marcadores inflamatorios alterados).

Exclusión: Pacientes pediátricos con criterios para EK pero que no cumplan criterios para SIM-P.

- **Exposiciones**

- Variables socio demográficas: sexo, edad, etnia, país, ingreso económico país, tasa de exceso de muerte por COVID-19 del país.
- Presencia de cualquier comorbilidad, principalmente: Enfermedades reumatológicas, neoplasias hematológicas, neoplasias sólidas malignas, inmunodeficiencia primaria o secundaria, obesidad, asma no controlada, desnutrición severa, y diabetes mellitus.
- Alteraciones de laboratorio/marcadores de inflamación: Recuento de leucocitos (neutrófilos y linfocitos), proteína C reactiva, dímero D, ferritina, albúmina.
- Manejo terapéutico: Uso de segunda dosis de inmunoglobulina humana (IVIG).

- **Comparador (es) / control**

Ninguno.

- **Resultados principales**

- Ingreso a UCI: requerimiento de UCI debido al SIM-P.
- Uso de VMI: requerimiento de VMI debido al SIM-P.
- Shock: definido como requerimiento de vasoactivos/inotropos (adrenalina, noradrenalina, dobutamina, dopamina, milrinona, levosimendan, y/o vasopresina) y/o reanimación de fluidos >20ml/kg,
- Falla renal aguda: como sea reportada en los estudios primarios.
- Complicaciones cardiovasculares: aneurisma coronario (dilatación de cualquier arteria coronaria vista en ecocardiograma con un puntaje $z > 2.0$), FEVI disminuida (menor a 55%), miocarditis.
- Muerte durante hospitalización.

- **Operacionalización de variables**

1. **Ingreso a UCI:** Variable cualitativa, dicotómica, nominal, y dependiente.

Se calculó la proporción de pacientes con SIM-P con requerimiento de VMI entre el total de pacientes con SIM-P durante la hospitalización.

2. **Uso de VMI:** Variable cualitativa, dicotómica, nominal, y dependiente. Se

calculó la proporción de pacientes con SIM-P con requerimiento de VMI entre el total de pacientes con SIM-P durante la hospitalización.

3. **Shock:** Variable cualitativa, dicotómica, nominal, y dependiente. Se

calculó la proporción de pacientes con requerimiento de vasoactivos/inotropos (adrenalina, noradrenalina, dobutamina, dopamina, milrinona, levosimendan, y/o vasopresina) y/o reanimación de fluidos >20ml/kg SIM-P entre el total de pacientes con SIM-P durante la hospitalización.

4. **Falla renal aguda:** Variable cualitativa, dicotómica, nominal, y

dependiente. Se calculó la proporción de pacientes con SIM-P con falla renal aguda reportada en los estudios primarios entre el total de pacientes con SIM-P durante la hospitalización.

5. **Aneurisma de coronarias.** Variable cualitativa, dicotómica, nominal, y

dependiente. Se calculó la proporción de pacientes con SIM-P con dilatación de cualquier arteria coronaria vista en ecocardiograma con un puntaje $z > 2.0$ entre el total de pacientes con SIM-P durante la hospitalización.

6. **FEVI disminuida:** Variable cualitativa, dicotómica, nominal, y

dependiente. Se calculó la proporción de pacientes con SIM-P con FEVI menor a 55% entre el total de pacientes con SIM-P durante la hospitalización.

7. **Miocarditis:** Variable cualitativa, dicotómica, nominal, y dependiente. Se calculó la proporción de pacientes con SIM-P con miocarditis reportada en los estudios primarios entre el total de pacientes con SIM-P durante la hospitalización.
8. **Muerte durante hospitalización:** Variable cualitativa, dicotómica, nominal, y dependiente. Se calculó la proporción de pacientes con SIM-P que mueren por cualquier causa entre el total de pacientes con SIM-P durante la hospitalización.
9. **Sexo.** Variable cualitativa, dicotómica, nominal, e independiente. Se identificó sexo masculino o femenino del total de pacientes con SIM-P durante la hospitalización.
10. **Edad:** Variable cuantitativa, continua, razón, e independiente. Se identificó la edad en años reportados en los estudios primarios. Se categorizó en: lactante (menores de 2 años), pre escolar (de 2 a 5 años), escolar (de 6 a 10 años), y adolescente (de 11 a 18 años).
11. **Etnia:** Variable cualitativa, politómica, nominal, e independiente. Se categoriza el origen étnico en: Caucásico, asiático, hispano/latino, y origen africano.
12. **Continente:** Variable cualitativa, politómica, nominal, e independiente. Se clasificó en continentes: Europa, Asia, América del sur, América del norte, y América central, incluyendo el Caribe.
13. **Ingreso económico país:** Variable cualitativa, politómica, ordinal, e independiente. Acorde al Banco Mundial (40), se clasifica en: “low”, “lower-middle”, “upper-middle”, and “high income”.

14. Tasa de exceso de muerte por COVID-19 del país: Variable cualitativa, politómica, ordinal, e independiente. Según la clasificación propuesta por “COVID-19 Excess Mortality Collaborators” (41), tasa para todas las edades por 100 000 años-persona, se clasifica en: “<100”, “100 a <150”, “150 a <200”, “200 a <300”, “300 a <400”, “≥400”.
15. **Comorbilidades:** Variable cualitativa, dicotómica, nominal, e independiente. Presencia de cualquier enfermedad crónica, principalmente: enfermedades reumatológicas, neoplasias hematológicas, neoplasias sólidas malignas, inmunodeficiencia primaria o secundaria, obesidad, asma no controlada, desnutrición severa, y diabetes mellitus
16. **Leucocitos, neutrófilos y linfocitos:** Variable cuantitativa, continua, razón, e independiente. Recuento de leucocitos, neutrófilos y linfocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) reportados en los estudios primarios.
17. **Proteína C reactiva:** Variable cuantitativa, continua, razón, e independiente. Valores de Proteína C reactiva en mg/dL.
18. **Dímero D:** Variable cuantitativa, continua, razón, e independiente. Valores de Dímero D en mg/L.
19. **Ferritina:** Variable cuantitativa, continua, razón, e independiente. Valores de ferritina en ng/mL.
20. **Albúmina:** Variable cuantitativa, continua, razón, e independiente. Valores de albúmina en mg/dL.
21. **Segunda dosis de inmunoglobulina humana (IVIG):** Variable cualitativa, dicotómica, nominal, e independiente. Se calculó la proporción de pacientes con SIM-P que recibieron segunda dosis de IVIG entre el total de pacientes con SIM-P durante la hospitalización.

- **Extracción de datos (selección y codificación)**

Dos investigadores (AGAG, CMM) realizaron el diseño de la estrategia de búsqueda y la ejecutaron en las bases según a la estrategia diseñada. Cinco investigadores (AGAG, KAM, PBN, PTB, FJVL) realizaron la selección por título y resúmenes. Se extrajo la información relevante por duplicado considerando autor principal, año, país, tamaño muestral, edad, exposiciones, desenlaces desfavorables, diseño, y la calidad del estudio. Los resultados fueron contrastados por dos investigadores (AGAG, KAM), y cualquier desacuerdo se resolvió por consenso.

- **Evaluación del riesgo de sesgo**

Dos investigadores (AGAG, KAM) evaluaron de forma independiente la calidad de los estudios incluidos mediante la evaluación del riesgo de sesgo con las siguientes herramientas: 1) “Newcastle–Ottawa quality assessment scale (NOS)” para evaluar la calidad de los estudios observacionales (transversales, casos-contróles y cohortes) y 2) la herramienta de Murad et al (42) para evaluar las series de casos.

En la herramienta NOS se consideró un riesgo de sesgo bajo con puntaje mayor o igual a 7 (43, 44), usando una versión modificada para estudios transversales (45, 46). Para la herramienta de Murad et al (42), se consideró un riesgo de sesgo alto un puntaje de 3 a menos, con riesgo moderado un puntaje de 4 a 5, y riesgo bajo un puntaje de 6 a 8, en base a otros estudios (47) y por consenso entre los investigadores de este estudio.

Cualquier desacuerdo se resolvió mediante consenso entre los dos investigadores (AGAG, KAM), involucrando al menos un investigador adicional (CAD) hasta que se logre el consenso. Presentamos los posibles sesgos de cada estudio incluido en una tabla

de resumen conteniendo las dimensiones evaluadas de cada herramienta y el puntaje final por cada estudio.

- **Estrategia para la síntesis de datos**

Se realizó meta-análisis con el programa STATA v.16 (StataCorp LP, College Station, Texas, Estados Unidos). Se estimó la frecuencia agrupada de los desenlaces desfavorables, se calculó la proporción del total de pacientes con SIM-P. La frecuencia agrupada se expresó con sus intervalos de confianza al 95%. Se estimó el tamaño de efecto de los factores asociados a desenlaces desfavorables en el SIM-P para resultados dicotómicos, con el odds ratio (OR), y sus intervalos de confianza al 95%. EL OR fue calculado obteniendo los valores de las frecuencias para exposición y resultados reportados en cada estudio, se incluyó modelos crudos y ajustados. Para variables cuantitativas continuas, se usó la diferencia de medias ponderada (DMP). Las medidas de efecto binarias y los IC del 95% se sintetizaron con un modelo de efectos aleatorios, anticipando heterogeneidad de los hallazgos. Para resultados continuos, se utilizó la diferencia de medias ponderada (DMP) y se combinaron mediante un meta-análisis de efectos aleatorios.

La heterogeneidad se evaluó usando el estadístico I^2 . Debido a que se esperaba que las proporciones estuvieran cercanas a 0 o 1, se usó la transformación Freeman-Tukey Double Arcsine para estabilizar las varianzas antes de implementar un meta-análisis de efectos aleatorios implementando el método DerSimonian-Laird (debido a la alta heterogeneidad esperada entre estudios). Los resultados individuales y agrupados se presentaron en “forest plots”. Los gráficos de embudo se utilizaron para evaluar el sesgo de publicación, y también el test de Egger.

- **Análisis de subgrupos o subconjuntos**

Se realizó un análisis de subgrupos para determinar la posible heterogeneidad e inconsistencia clínica y estadística. Se realizó análisis de subgrupo según riesgo de sesgo de los estudios primarios, diseño metodológico, ingreso económico país, exceso de muerte por COVID-19, continente, tamaño muestral, periodo de diagnóstico, grupo etario, sexo, etnia, comorbilidad, criterio diagnóstico, y tratamiento inmunomodulador.

- **Meta-regresión**

Con el fin de identificar posibles fuentes de heterogeneidad realizamos el análisis de meta-regresión. En primer lugar, realizamos meta-regresión univariada de efectos aleatorios, según las recomendaciones de Thompson y Higgins (48). Las variables independientes con un valor p menor o igual a 0.2 fueron incluidas en el modelo multivariado. El punto de corte alto del valor p fue escogido para reducir el riesgo de omitir posibles variables de confusión. Para seleccionar el mejor modelo, se evaluó el porcentaje residual de variación de la heterogeneidad (I^2 , τ^2), la variabilidad explicada entre estudios (R^2 ajustado), y además el criterio significativo de $p < 0,05$ por cada covariable.

- **Evaluación de la certeza de la evidencia**

Según lo recomendado por Cochrane, se evaluó la certeza de la evidencia de los estudios incluidos en la síntesis cuantitativa. Se utilizó la metodología GRADE (49) (de su sigla en inglés “Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation”), y la plataforma GradePro.

Los criterios usados se describen a continuación: a) para el riesgo de sesgo se consideró un criterio porcentual como ha sido descrito en estudios previos (50, 51). De esta forma,

se imputó -1 a aquellos desenlaces con más del 25% de participantes provenientes de estudios con riesgo de sesgo alto y -2 con más del 50% de participantes provenientes de estudios con riesgo de sesgo alto. La evaluación del riesgo de sesgo siguió los criterios ya descritos previamente; b) La heterogeneidad fue evaluada bajo el coeficiente I² considerando como puntos de corte <40%, 40-75%, y >75% (52); c) se consideró que todos los desenlaces tenían evidencia directa debido a que no se incluyeron estudios con preguntas de investigación que no cumplieran con la estructura tipo “PICO”; d) respecto a la imprecisión, para todos los desenlaces tipo frecuencias se imputó -1 debido a que provenían de un pequeño número de estudios y estos contenían un reducido número de muestra (53). Por otro lado, para los desenlaces de tipo factores asociados, se consideró como impreciso aquellos con un intervalo de confianza que no estuviera dentro del rango 0.75 – 1.25 (54); e) finalmente, el sesgo de publicación fue evaluado por el test de Egger y por funnel plot, se imputó -1 en aquellos casos donde el test no resultó significativo o el número de estudios fuera insuficiente para ejecutar el test (<10).

Los resultados se resumieron en dos tablas de hallazgos, la primera evaluando la certeza de la evidencia de las frecuencias agrupadas estimadas (ingreso a UCI, requerimiento de VMI, muerte, shock, falla renal aguda, aneurisma de coronarias, FEVI menor 55%, y miocarditis.); y la segunda tabla con los factores asociados (sexo, comorbilidad, ingreso económico, diseño metodológico, continente, marcadores inflamatorios, exceso de muerte por COVID-19, IGIV segunda dosis) a los desenlaces desfavorables.

Capítulo V

Administración y presupuesto del estudio

- **Aspectos éticos**

Los datos recolectados fueron utilizados únicamente para fines de la investigación. El protocolo de estudio fue registrado en la base PROSPERO, luego de la aprobación por el comité de investigación de la Universidad de la Frontera. Temuco-Chile. El protocolo de investigación no fue enviado a un comité de ética debido a no ser una investigación con seres humanos, la unidad de análisis fueron estudios primarios publicados en revistas científicas o repositorios de pre-prints.

- **Fuentes de financiación / patrocinadores**

Ninguno.

• **Presupuesto:**

Tipo de moneda	Nuevos soles (S/.)	Fuentes de financiamiento		Total =1+2
		Aporte propio 1	Aporte externo (nombre del patrocinador) 2	

EGRESOS						
Honorarios		Meses	valor unit.			
1 Investigador principal		16	0.00	0.00	0.00	0.00
						0.00
Útiles de oficina						
1 Papel (1 millar)			30.00	30.00	0.00	30.00
2 Tintas impresora (1)			120.00	120.00	0.00	120.00
3 Fotocopias (150)			50.00	50.00	0.00	50.00
Otros gastos						
1 Asesoría		16	0.00	0.00	0.00	0.00
Imprevistos						
1 Varios			100.00	100.00	0.00	100.00
TOTALES				300.00	0.00	300.00

- **Administración del estudio**

	2020				2021												2022			
ACTIVIDADES	St	Oct	Nov	Dic	En	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	St	Oct	Nov	Dic	En	Feb	Mar	Abr
Búsqueda bibliográfica inicial y planteamiento del problema																				
Elaboración del proyecto																				
Aprobación por comité de ética e investigación de la Universidad de la Frontera. Temuco-Chile																				
Búsquedas preliminares																				
Aplicación de la estrategia de búsqueda																				
Pilotaje del proceso de selección de estudios																				
Cribado formal de los resultados de la búsqueda en contra los criterios de elegibilidad																				
Extracción de la data																				
Evaluación del riesgo de sesgo																				
Análisis de la data																				
Elaboración del informe final																				
Entrega del informe final																				

Capítulo VI

Resultados

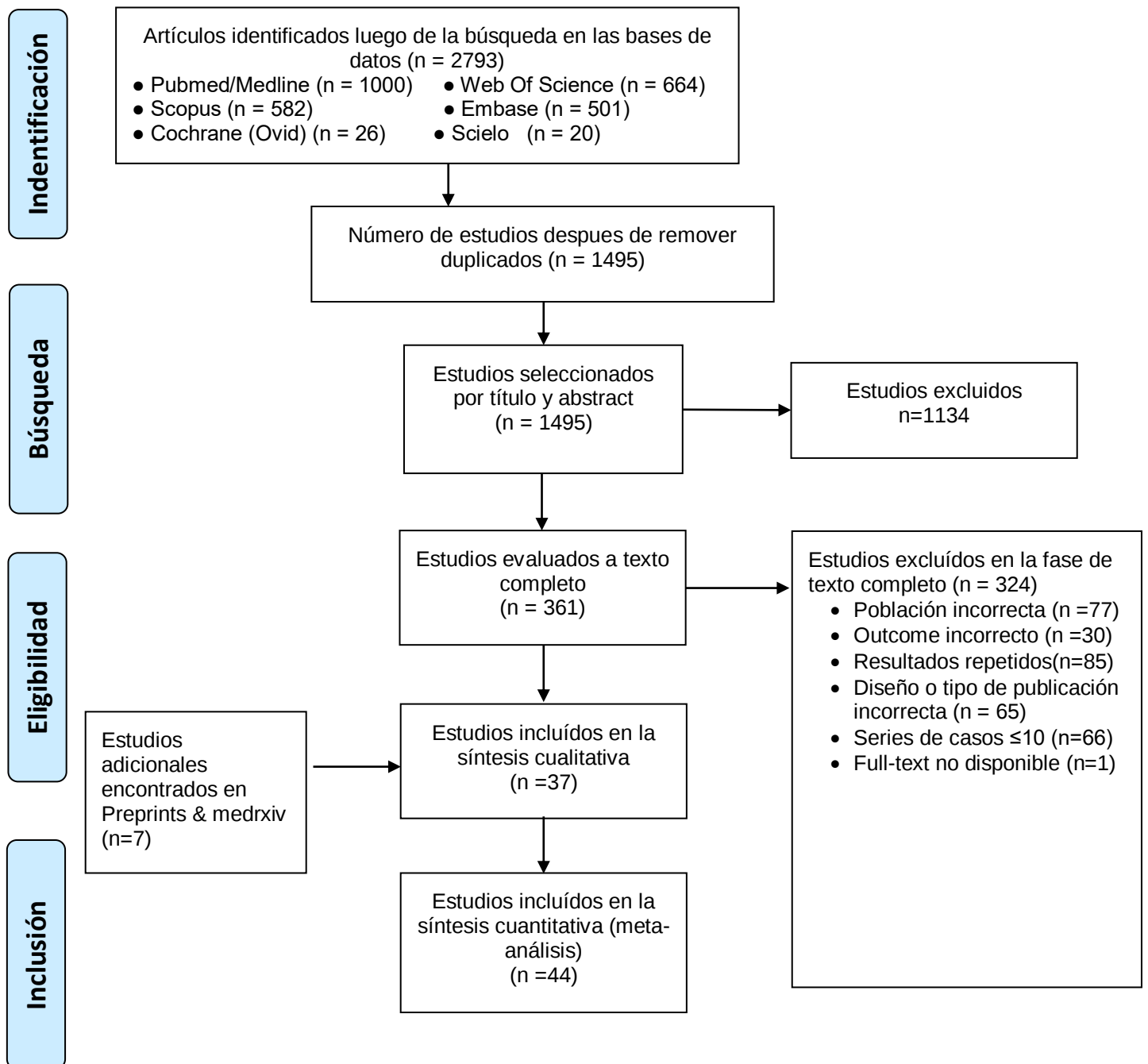
1. Resultados de la búsqueda

Identificamos 2793 estudios, y 1298 duplicados fueron removidos. Quedando 1495 estudios para la selección por títulos y “abstract”, siendo excluidos 1134 estudios. Los 361 estudios restantes fueron evaluados en “full-text”, 324 fueron excluidos principalmente por población incorrecta, no “outcomes” relevantes según protocolo, resultados repetidos, diseño metodológico o tipo de publicación según criterios de exclusión, y las series de casos con $n \leq 10$ pacientes, quedando 37 estudios. Además, se incluyó 7 estudios “preprints”. Finalmente, 44 estudios fueron incluidos (**Figura 1**).

2. Características de los estudios

Se incluyó 44 estudios (21, 35, 37, 38, 55-94) (**Tabla 3, en anexos**) con 5776 pacientes con el diagnóstico de SIM-P, 20 estudios de cohorte ($n=1138$), 6 transversales ($n=4059$), 17 series de casos ($n=554$), y un estudio de caso-control ($n=25$). Un estudio (Merckx et al) (65) presentó sus datos por países, por lo que se analizó de forma separada.

Figure 1. Flujograma PRISMA.



De los 44 estudios, tres (6.82%) fueron publicados en el 2020, 40 (90.91%) en el 2021, y uno (2.27%) en el 2022. Veintiséis (59.09%) fueron de Asia, nueve (20.45%) de Europa, seis (13.64%) de América del sur, dos (4.55%) de América del norte, y uno (2.27%) de América central. El ingreso económico por país según define el Banco Mundial, fueron 13 (29.55%) de “High income”, 15 (34.09%) de “Upper middle income”, y 16 (36.36%) de “Lower middle income”. El exceso de muerte por COVID-19 por país (tasa para todas las edades por 100 000 años-persona) fue de “<100” en 4 países (9.09%), de “100 a <150” en 12 países (27.27%), de “150 a <200” en 20 países (45.45%), de “200 a <300” en 5 países (11.36%), de “300 a <400” en 2 países (4.55%), y “≥400” en un país (2.27%). Las medianas de la edad tuvieron valores entre 3.43 y 10.1 años. Un 59.04% (56.23 a 61.83; IC95%; 44 estudios; I² 55.53%) fueron hombres. Un 18.8% (14.17 a 23.88; IC95%; 33 estudios; I² 91.62%) reportó alguna comorbilidad, las más frecuentes fueron obesidad, problemas respiratorios crónicos (asma, y enfermedad respiratoria crónica, principalmente), trastornos neurológicos (trastornos convulsivos principalmente), cardiopatías congénitas, y neoplasias hemato-oncológicas (principalmente leucemias). Para el diagnóstico de SIM-P, 19 (43.18%) estudios usaron los criterios de la OMS, 16 (36.36%) de la CDC, cuatro (9.09%) de la RCPCH, y cinco (11.36%) usaron criterios modificados pero derivados de estos. De 34 estudios, 25 (73.53%) fueron asiáticos, 6 (17.65%) de origen hispano/latino y 3 (8.82%) de origen caucásico (de forma exclusiva). De 40 estudios, 15 (37.5%) usaron IGIV y corticoide, 5 (12.5%)

una segunda dosis de IGIV, y 20 (50%) tratamiento inmunomodulador de segunda línea (anakinra, tocilizumab e infliximab) de forma exclusiva.

3. Evaluación del riesgo de sesgo (calidad)

De los 44 estudios incluidos, 20 fueron de cohorte, 6 transversales, 17 series de casos, y un estudio de caso-control (**Tabla 3**). En los estudios de cohorte, transversales, y caso-control se aplicó la herramienta NOS(43-46) ; para las series de casos se aplicó la herramienta de Murad et al(42). En los estudios de cohorte, se obtuvo una mediana del puntaje de calidad de 5, con rango intercuartílico (RIQ) de 5 a 6, con riesgo de sesgo bajo en 5 estudios (25%), y alto en 15 (75%) (**Tabla 4, en anexos**). En los estudios transversales, se obtuvo una mediana del puntaje de calidad de 5.5, con RIQ de 4 a 8, con riesgo de sesgo bajo en 2 estudios (33.3%), y alto en 4 (66.7%) (**Tabla 5, en anexos**). El estudio de caso-control, con puntaje de calidad de 4, obteniendo un riesgo de sesgo alto (**Tabla 6, en anexos**). En las series de casos, se obtuvo una mediana del puntaje de calidad de 6, con RIQ de 5 a 6, con riesgo de sesgo bajo en 9 estudios (52.9%), y alto en 8 (47.1%) (**Tabla 7, en anexos**).

4. Resultados de las estimaciones de las frecuencias agrupadas

4.1. Estimaciones de las frecuencias agrupadas de desenlaces desfavorables

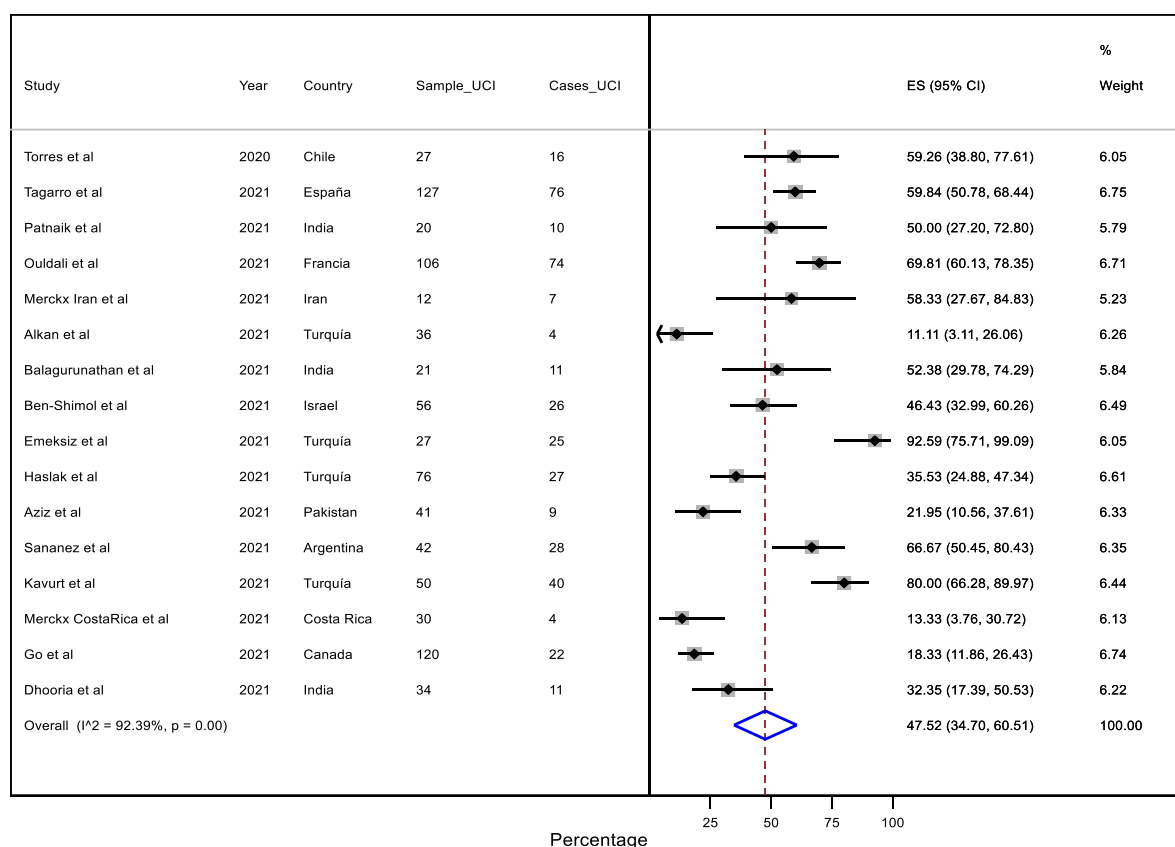
Se incluyó 44 estudios (21, 35, 37, 38, 55-94), 20 estudios de cohorte, 6 transversales, 17 series de casos, y un estudio de caso-control. Se estimó la frecuencia agrupada de los desenlaces desfavorables durante la hospitalización de pacientes con SIM-P, principalmente el ingreso a UCI, requerimiento de VMI y muerte. También se reporta el desarrollo de shock, falla renal aguda y algunas complicaciones cardiovasculares (aneurisma de coronarias, FEVI menor a 55%, y miocarditis). Para ello se estratificó según tipo de diseño.

4.1.1. Estudios de cohorte

En los estudios de cohortes, encontramos una frecuencia agrupada de ingreso a UCI de 47.52% (34.7 a 60.51; IC 95%) en 16 estudios (n=825), con heterogeneidad significativa ($I^2 = 92.39\%$, $p<0.01$) (**Figura 2**). La frecuencia agrupada de VMI fue de 15.92% (10.79 a 21.74; IC 95%) en 20 estudios (n=996), con heterogeneidad significativa ($I^2 = 80.24\%$, $p<0.01$) (**Figura 3**). La frecuencia agrupada de muerte fue de 3.31% (1.07 a 6.41; IC 95%) en 17 estudios con n= 926 ($I^2 = 73.94\%$, $p<0.01$) (**Figura 4**). En los otros desenlaces desfavorables también se evidencia heterogeneidad significativa, la frecuencia agrupada para shock fue de 42.68% (30.28 a 55.57; IC 95%) en 18 estudios con n=912 ($I^2 = 93.01\%$, $p<0.01$), y para falla renal fue de 20.16% (12.63 a 28.86; IC 95%) en 8 estudios con n=521 ($I^2 = 79.27\%$, $p<0.01$). En las complicaciones cardiovasculares la heterogeneidad también

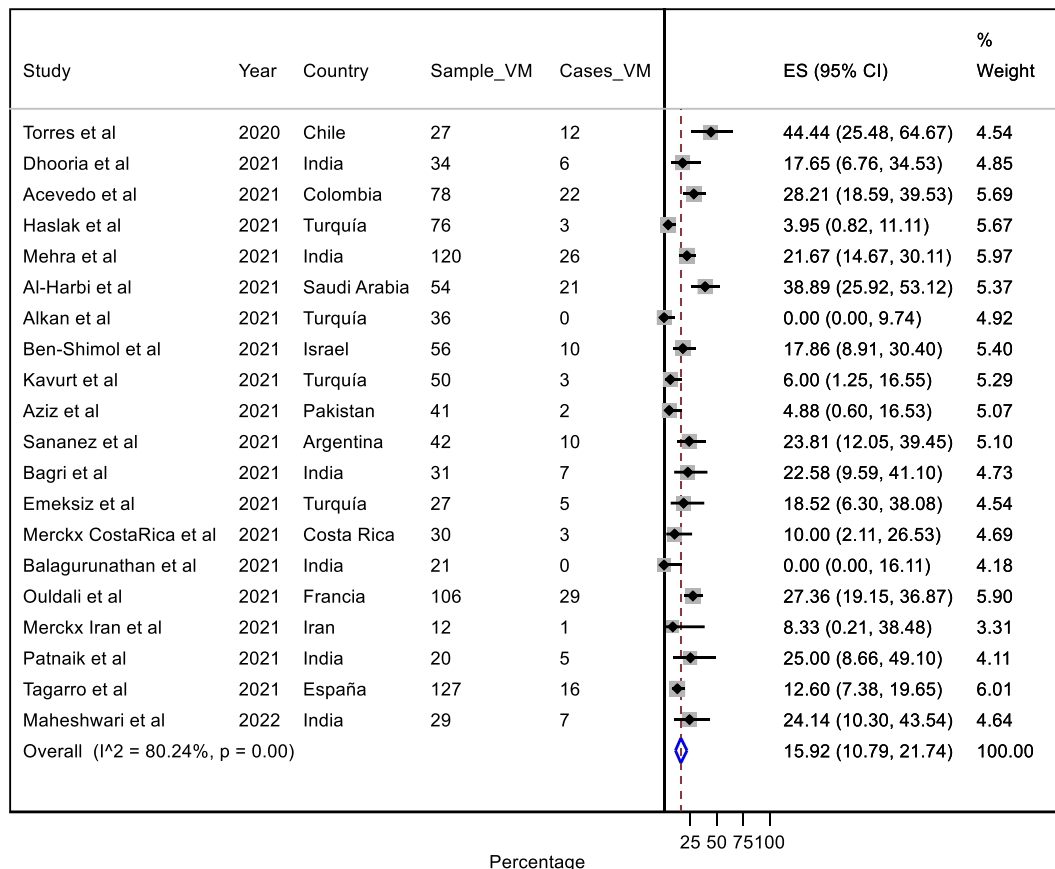
es significativa, la frecuencia agrupada de aneurismas de coronarias fue de 14.38% (8.6 a 21.24; IC 95%) en 13 estudios con n=739 ($I^2 = 81.48\%$, $p < 0.01$), para FEVI menor a 55% fue de 30.83% (20.81 a 41.80; IC 95%) en 14 estudios con n=749 ($I^2 = 89.23\%$, $p < 0.01$), y para miocarditis fue de 24.41% (2.06 a 58.46; IC 95%) en 4 estudios con n=165 ($I^2 = 94.66\%$, $p < 0.01$).

Figura 2. Estudios de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P).



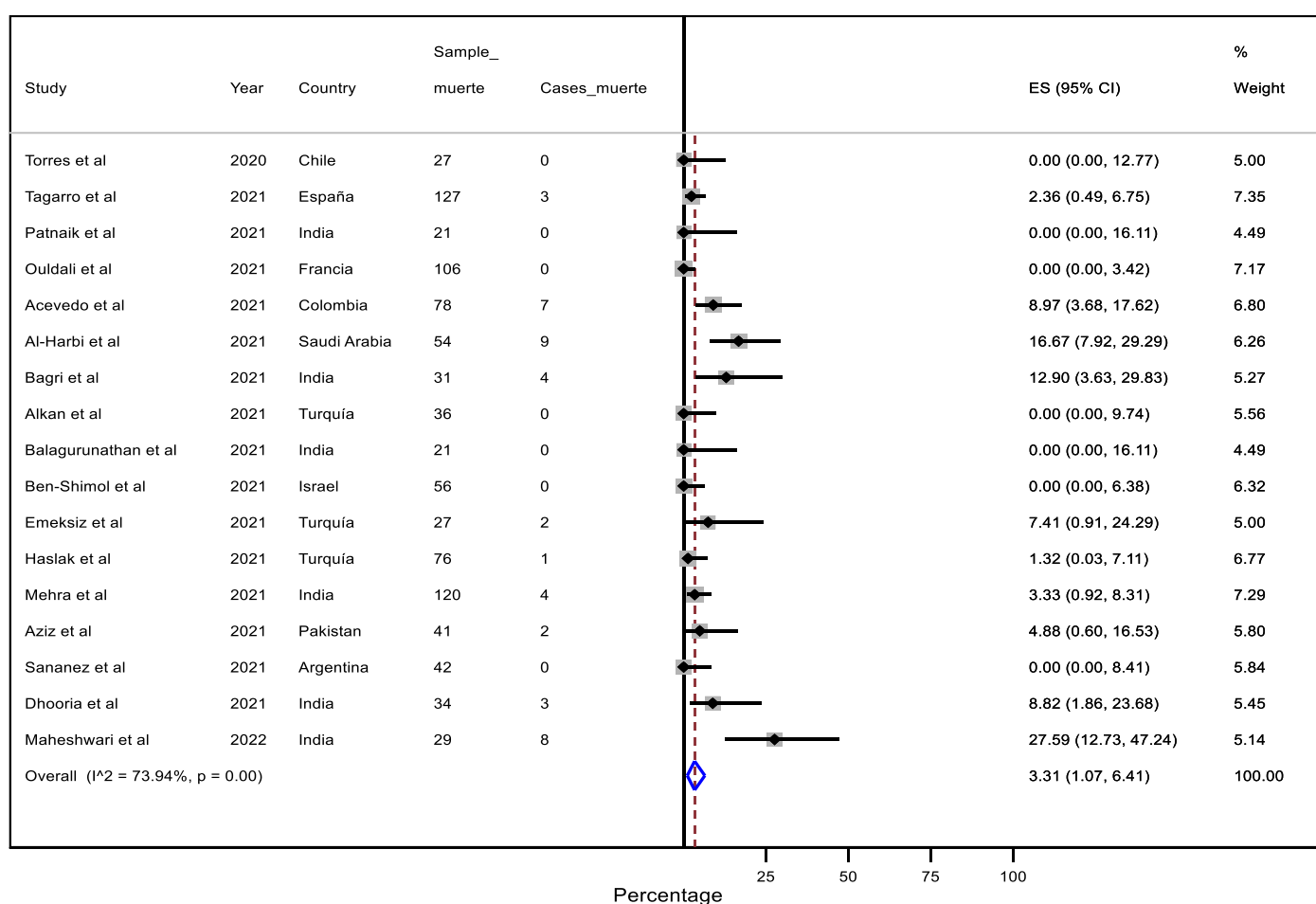
ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 3. Estudio de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de VMI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P).



ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 4. Estudio de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de muerte en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P).

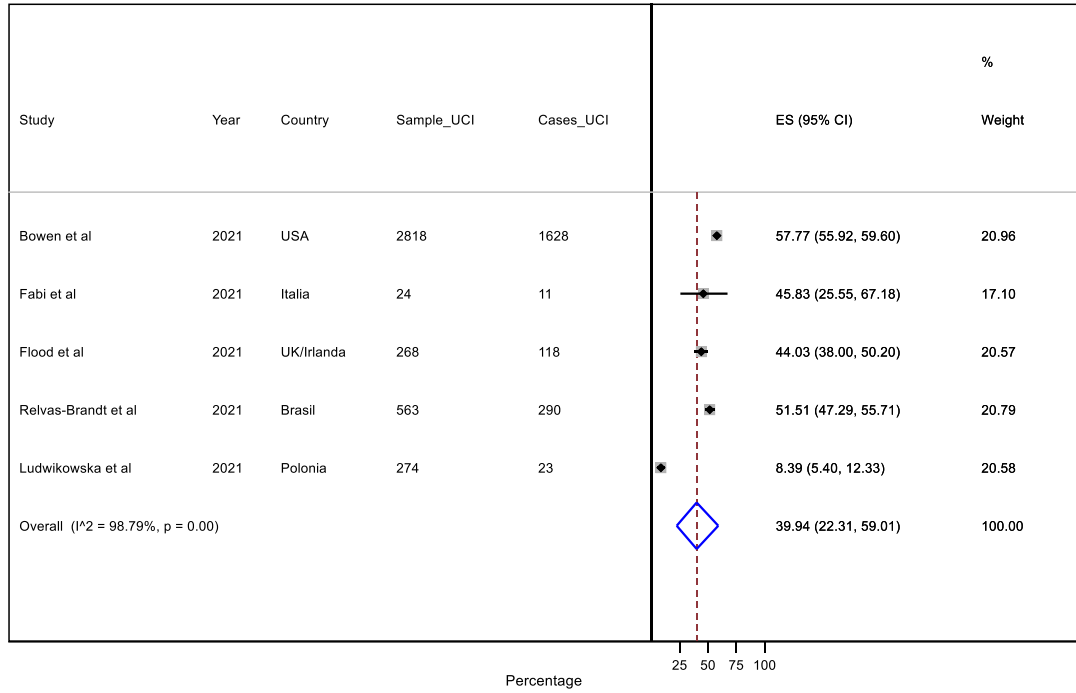


ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

4.1.2. Estudios transversales

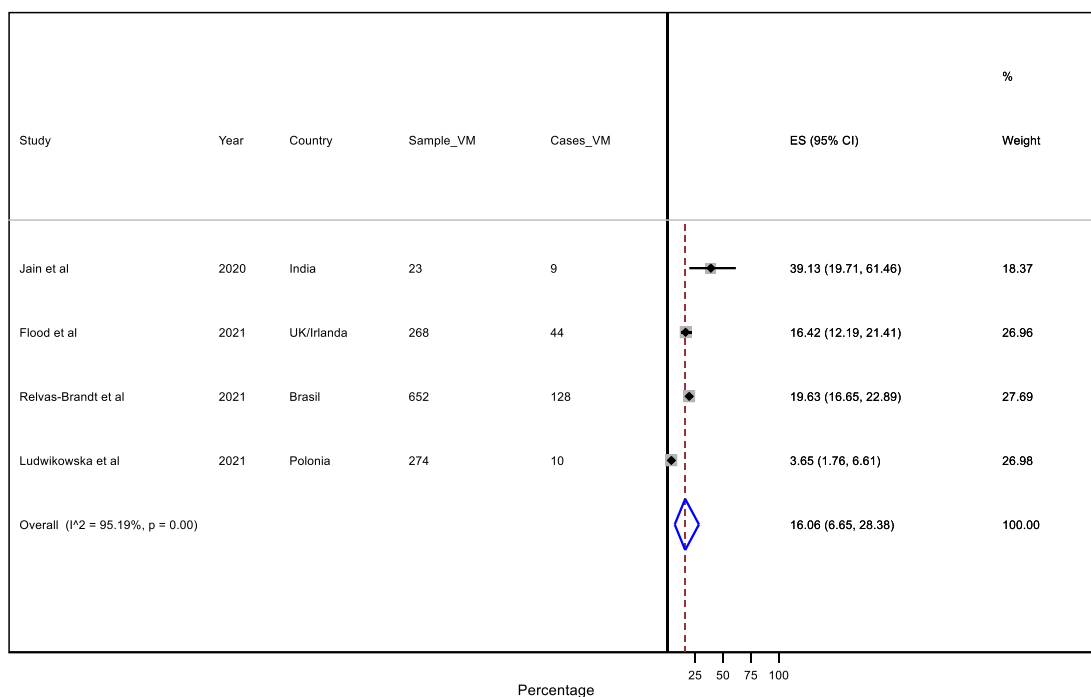
En los estudios transversales, encontramos una frecuencia agrupada de ingreso a UCI de 39.94% (22.31 a 59.01; IC 95%) en 5 estudios (n=3947), con heterogeneidad significativa ($I^2 = 98.79\%$, $p<0.01$) (**Figura 5**). La frecuencia agrupada de VMI fue de 16.06% (6.65 a 28.38; IC 95%) en 4 estudios (n=1217), con heterogeneidad significativa ($I^2 = 95.19\%$, $p<0.01$) (**Figura 6**). La frecuencia agrupada de muerte fue de 2.07% (0.21 a 5.24; IC 95%) en 5 estudios con n= 3950 ($I^2 = 92.73\%$, $p<0.01$) (**Figura 7**). En los otros desenlaces desfavorables también se evidencia heterogeneidad significativa, la frecuencia agrupada para shock fue de 39.69% (30.54 a 49.20; IC 95%) en 6 estudios con n=4059 ($I^2 = 94.64\%$, $p<0.01$), y para falla renal fue de 12.84% (6.76 a 20.48; IC 95%) en 3 estudios con n=3738 ($I^2 = 95.85\%$, $p<0.01$). En las complicaciones cardiovasculares la heterogeneidad también es significativa, la frecuencia agrupada de aneurismas de coronarias fue de 20.28% (12.33 a 29.54; IC 95%) en 5 estudios con n=3190 ($I^2 = 91.08\%$, $p<0.01$), y para FEVI menor a 55% fue de 30.66% (23.99 a 37.75; IC 95%) en 5 estudios con n=3342 ($I^2 = 80.69\%$, $p<0.01$). En miocarditis fue de 14.56% (13.23 a 15.94; IC 95%) en 2 estudios con n=2841 ($I^2 = 0\%$; $p=$).

Figura 5. Estudios transversales. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P).



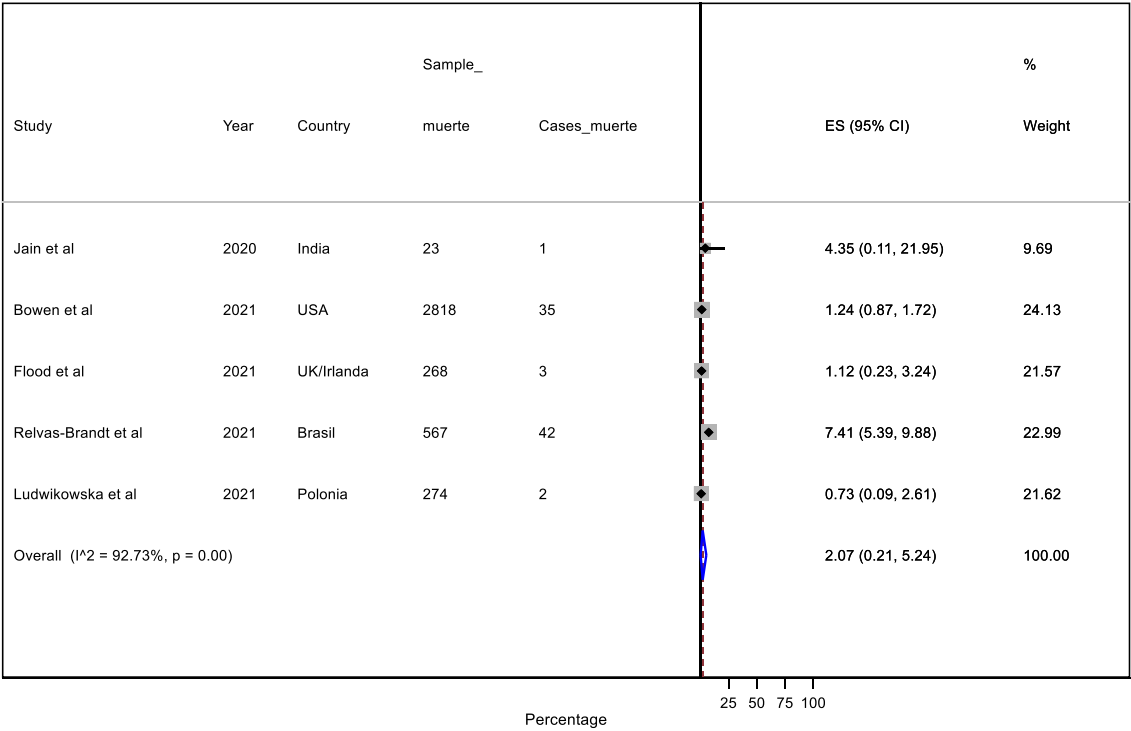
ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 6. Estudios transversales. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de VMI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P).



ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 7. Estudios transversales. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de muerte en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P).



ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

4.1.3. Series de casos

En los estudios de series de casos, encontramos una frecuencia agrupada de ingreso a UCI de 50.42% (35.64 a 65.17; IC 95%) en 15 estudios (n=525), con heterogeneidad significativa ($I^2 = 91.06\%$, $p<0.01$). La frecuencia agrupada de VMI fue de 11.21% (4.61 a 19.8; IC 95%) en 12 estudios (n=430), con heterogeneidad significativa ($I^2 = 81.57\%$, $p<0.01$). La frecuencia agrupada de muerte fue de 2.57% (0.80 a 5.01; IC 95%) en 17 estudios con n= 554, con heterogeneidad no significativa ($I^2=36.94\%$, $p=0.06$). En los otros desenlaces desfavorables también se evidencia heterogeneidad significativa, la frecuencia agrupada para shock fue de 43.65% (31.67 a 56.00; IC 95%) en 17 estudios con n=554 ($I^2 = 87.37\%$, $p<0.01$), y para falla renal fue de 23.10% (10.70 a 38.11; IC 95%) en 5 estudios con n=121 ($I^2 = 65.51\%$, $p=0.02$). En las complicaciones cardiovasculares la heterogeneidad también es significativa, la frecuencia agrupada de aneurismas de coronarias fue de 19.19% (10.94 a 28.93; IC 95%) en 11 estudios con n=399 ($I^2 = 79.45\%$, $p<0.01$), para FEVI menor a 55% fue de 33.17% (20.78 a 46.76; IC 95%) en 13 estudios con n=432 ($I^2 = 86.99\%$, $p<0.01$), y para miocarditis fue de 14.11% (0.9 a 35.73; IC 95%) en 4 estudios con n=70 ($I^2 = 75.4\%$, $p=0.01$).

4.1.4. Casos y controles

En el estudio de casos y controles, encontramos una frecuencia agrupada de ingreso a UCI de 36% (17.97 a 57.48; IC 95%). No necesidad de requerimiento de VMI ni casos de muerte ni de falla renal. La frecuencia agrupada para shock fue de 32% (14.95 a 53.5; IC 95%). En las complicaciones cardiovasculares, la frecuencia agrupada de aneurisma de

coronarias fue de 4% (0.1 a 20.35; IC 95%), de FEVI menor a 55% y de miocarditis fue de 12% (2.55 a 31.22; IC 95%) respectivamente.

4.2. Análisis de subgrupos de las frecuencias agrupadas del ingreso a UCI, requerimiento de VMI y muerte en los estudios de cohorte.

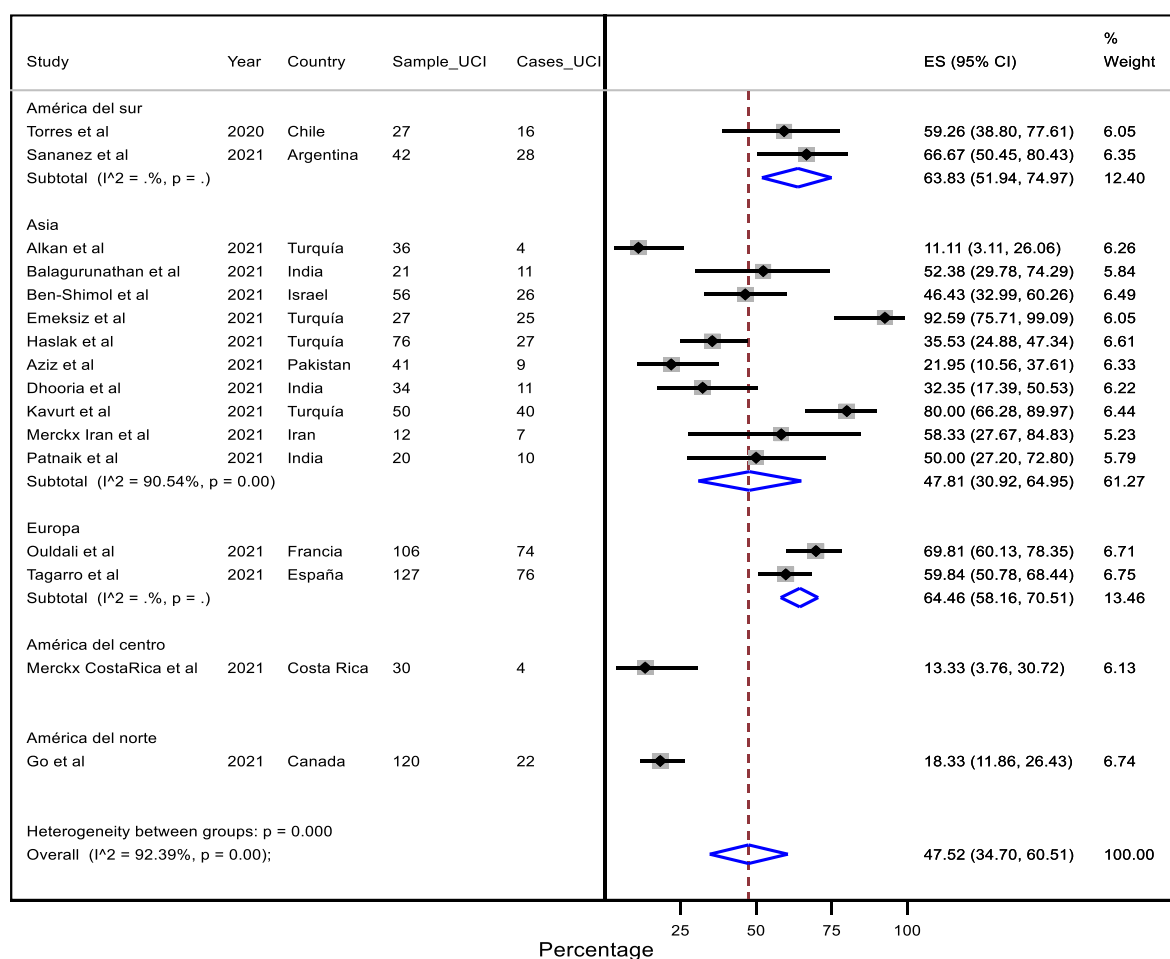
Con el fin de explicar la heterogeneidad de la frecuencia agrupada del ingreso a UCI, requerimiento de VMI y muerte estratificamos los estudios según riesgo de sesgo, ingreso económico país, exceso de muerte por COVID-19, continente, tamaño muestral, periodo de diagnóstico, grupo etario, sexo hombre, comorbilidad, criterios diagnóstico, etnia y tratamiento inmunomodulador. Se procede a resumir todos los resultados en una tabla según desenlace desfavorable (UCI, VMI y muerte), y se colocan los gráficos “forest plot” de los resultados significativos.

4.2.1. Ingreso a UCI

En los estudios de cohorte. La frecuencia agrupada de ingreso a UCI fue mayor (test de heterogeneidad entre grupos, $p < 0.001$) en Europa (64.46%; 58.16 a 70.51; IC 95%) y América del sur (63.83%; 51.94 a 74.97; IC 95%) en comparación con los otros continentes (Asia: 47.81%; 30.92 a 64.95; IC95%) (**Figura 8**). Los estudios con porcentaje de hombres de “26 a 49%” (69.25%; 60.26 a 77.62; IC 95%) tuvieron mayor ingreso a UCI (test de heterogeneidad entre grupos, $p = 0.001$) en comparación con aquellos con “25% a menos hombres” (50.0%; 27.20 a 72.80; IC 95%). Sin embargo, en los estudios con “50% a más hombres” el ingreso a UCI disminuye progresivamente (**Figura 9**). Los estudios con comorbilidad del “26 a 49%” (67.9%; 59.57 a 75.71; IC 95%) tuvieron mayor ingreso a UCI (test de

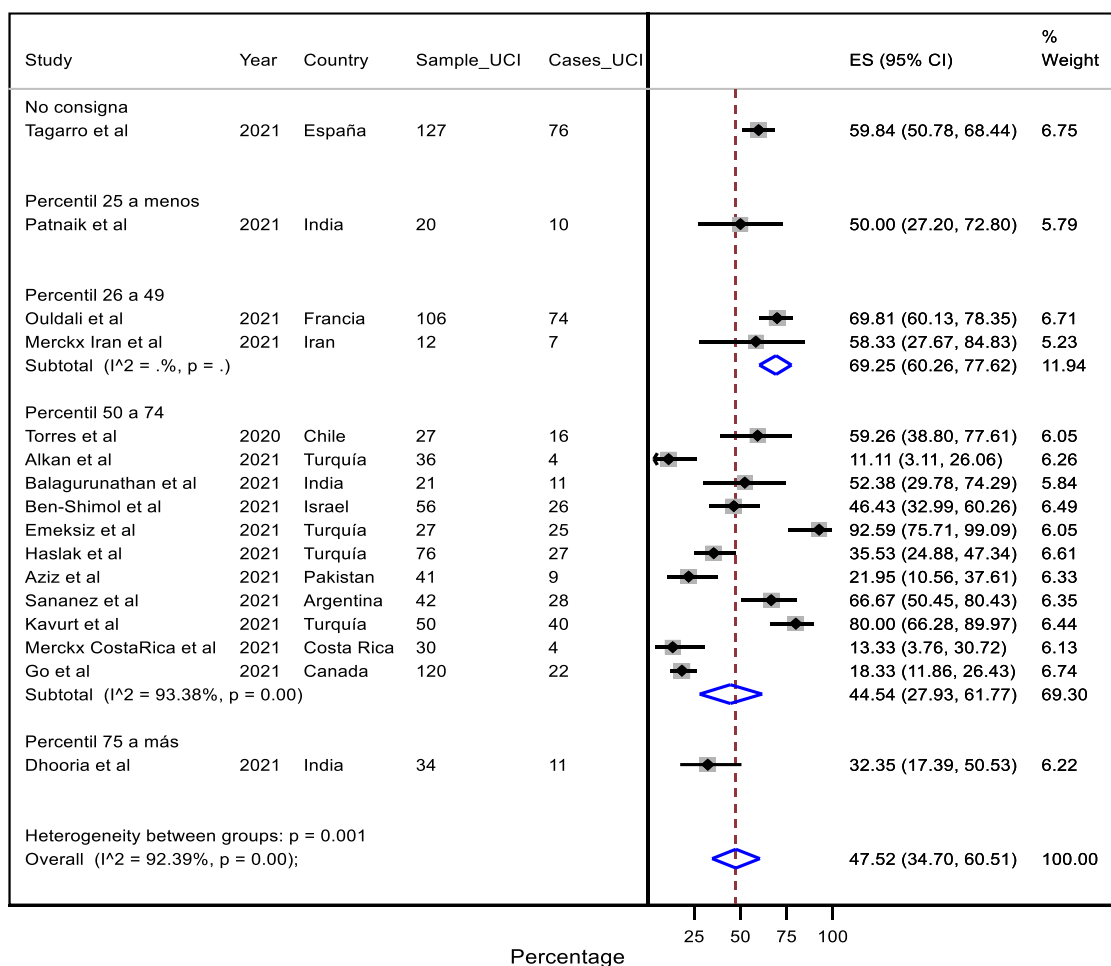
heterogeneidad entre grupos, $p=0.029$) en comparación con los que tuvieron comorbilidad “menor o igual al 25%” (46.3%; 26.67 a 66.52; IC 95%) (**Figura 10**). Además, los que usaron el criterio diagnóstico propuesto por la CDC (49.59%; 17.03 a 82.34; IC 95%) tuvieron mayor ingreso a UCI (test de heterogeneidad entre grupos, $p<0.001$) que los otros criterios de la OMS (46.85%; 32.68 a 61.28; IC 95%) y RCPCH (26.40%; 20.07 a 33.23; IC 95%) (**Figura 11**). Por último, los que recibieron algún tipo de tratamiento inmunomodulador de segunda línea, tipo anakinra, tocilizumab, o infliximab (53.16%; 33.19 a 72.63; IC 95%), tuvieron mayor ingreso a UCI (test de heterogeneidad entre grupos, $p<0.001$) en comparación con los que sólo recibieron IGV (una dosis) y corticoides (43.27%; 26.63 a 60.66; IC 95%) (**Figura 12**). Por otro lado, no hubo diferencia significativa que explique la heterogeneidad de la frecuencia agrupada del ingreso a UCI en relación a riesgo de sesgo, ingreso económico país, exceso de muerte por COVID-19, tamaño muestral, periodo de diagnóstico, grupo etario, y etnia, se resume en detalle los resultados de estos últimos en la **Tabla 8**. Sólo se grafica el “forest plot” de los resultados significativos.

Figura 8. Estudios de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por continente.



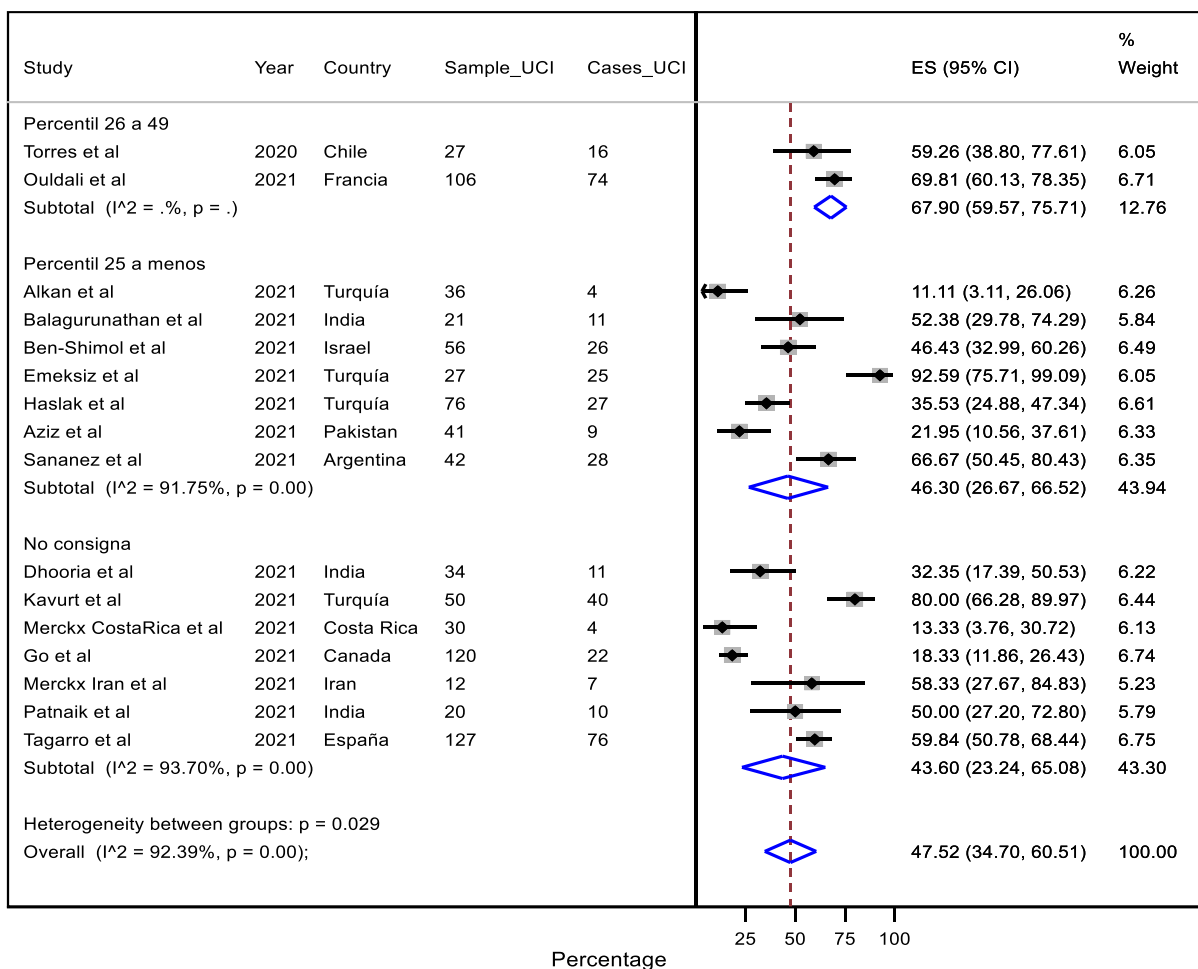
ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 9. Estudio de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por porcentaje de hombres (percentiles).



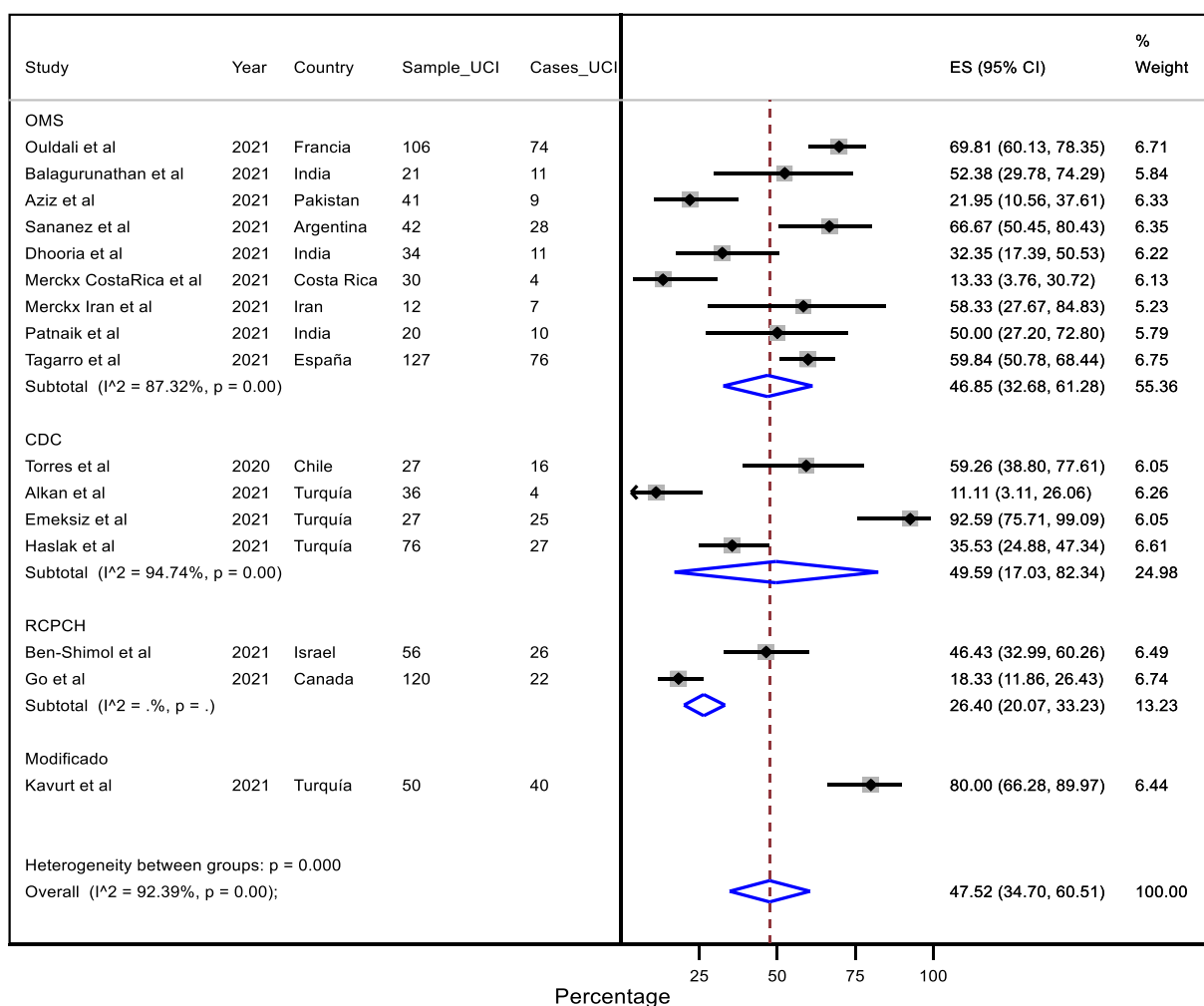
ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 10. Estudio de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por porcentaje de comorbilidad (percentiles).



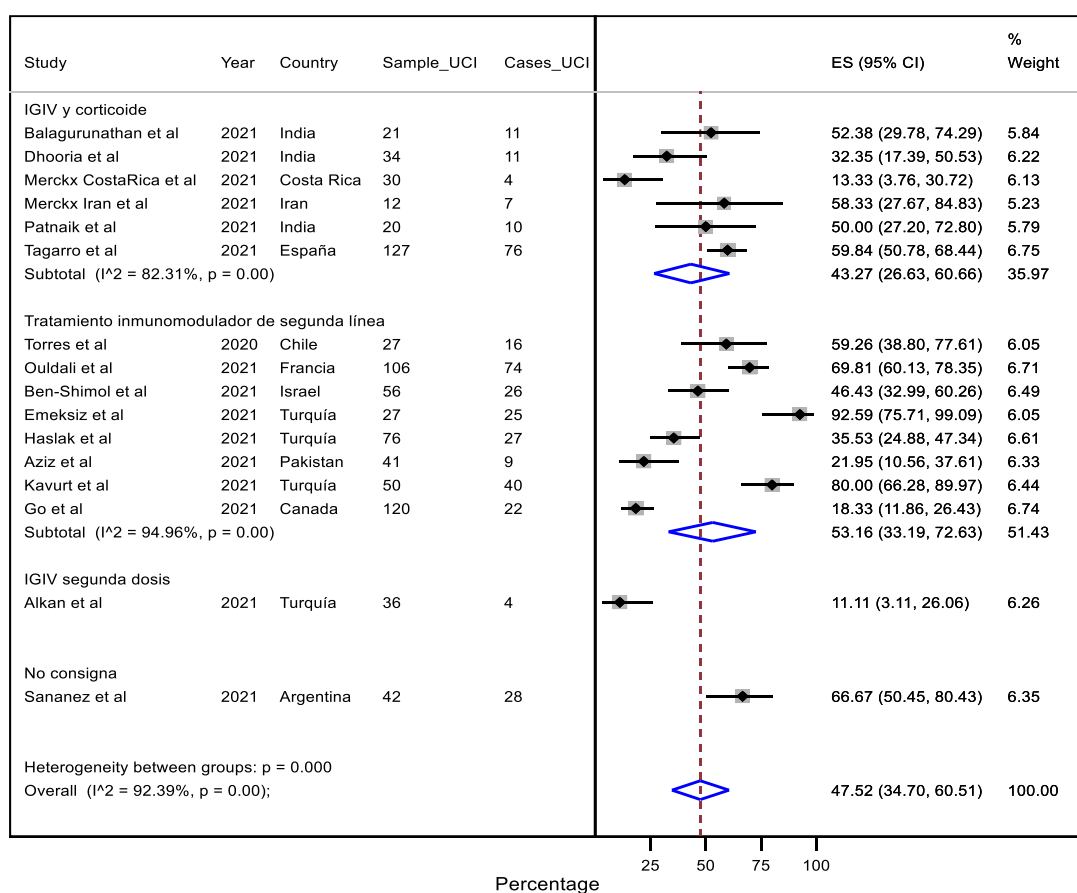
ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 11. Estudio de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por criterio diagnóstico.



ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 12. Estudio de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por tratamiento inmunomodulador.



ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Tabla 8. Análisis de subgrupos de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudio de cohorte.

	Numero de estudios	Frecuencia	IC 95%	% weight	I ² ;p-valor	Test de heterogeneidad entre grupos
Ingreso a UCI	16	47.52%	34.7-60.51	-	92.39%; p<0.01	-
Riesgo de sesgo*						p=0.704
Bajo	5	43.92%	24.05-64.79	31.17	90.76%; p<0.01	-
Alto	11	49.22%	32.17-66.35	68.83	93.47%; p<0.01	-
Ingreso económico país**						p=0.698
“Lower middle income”	5	40.12%	26.27-54.76	29.42	60.26%;p=0.04	-
“Upper middle income”	6	49.86%	22.84-76.92	37.84	95.13%; p<0.01	-
“High income”	5	50.13%	29.00-71.23	32.74	94.91%; p<0.01	-
Exceso de muerte por COVID-19†						p=0.084
<100	3	25.19%	8.93-45.97	19.36	-	-
100 a <150	6	58.60%	34.61-80.69	38.12	94.36%; p<0.01	-
150 a <200	7	48.31%	34.65-62.08	42.52	75.58%; p<0.01	-
200 a <300	-	-	-	-	-	-
300 a <400	-	-	-	-	-	-
≥400	-	-	-	-	-	-
Continente						p<0.001
América del sur	2	63.83%	51.94-74.97	12.4	-	-
Asia	10	47.81%	30.92-64.95	61.27	90.54%; p<0.01	-
Europa	2	64.46%	58.16-70.51	13.46	-	-
América del centro	1	13.33%	3.76-30.72	6.13	-	-
América del norte	1	18.33%	11.86-26.43	6.74	-	-
Tamaño muestral						p=0.931
Percentil 75 a más	4	45.38%	22.08-69.78	26.80	96.31%; p<0.01	-
Percentil 50 a 74	5	44.58%	19.79-70.82	31.87	93.85%; p<0.01	-
Percentil 26 a 49	4	49.95%	15.54-84.39	24.46	93.96%; p<0.01	-
Percentil 25 a menos	3	52.83%	38.86-66.6	16.86	-	-
Periodo de diagnóstico						p=0.082
Primeros 6 meses del 2020	2	50.59%	39.68-61.48	12.55	-	-
Últimos 6 meses del 2020	2	61.97%	49.23-73.97	12.27	-	-
Durante 2021	1	66.67%	50.45-80.43	6.35	-	-
Grupo etario						p=0.919
Escolares	13	48.03%	34.5-61.7	81.68	91.39%; p<0.01	-
Preescolares	3	45.84%	11.4-82.59	18.32	-	-
Hombres						p=0.001
Percentil 75 a más	1	33.35%	17.39-50.53	6.22	-	-
Percentil 50 a 74	11	44.54%	27.93-61.77	69.30	93.38%; p<0.01	-
Percentil 26 a 49	2	69.25%	60.26-77.62	11.94	-	-

Percentil 25 a menos	1	50%	27.2-72.8	5.79	-	-
No consigna	1	59.84%	50.78-68.44	6.75	-	-
Comorbilidad						p=0.029
Percentil 75 a más	0	-	-	-	-	-
Percentil 50 a 74	0	-	-	-	-	-
Percentil 26 a 49	2	67.90%	59.57-75.71	12.76	-	-
Percentil 25 a menos	7	46.3%	26.67-66.52	43.94	91.75%; p<0.01	-
No consigna	7	43.6%	23.24-65.08	43.3	93.7%; p<0.01	-
Criterio diagnóstico						p<0.001
OMS	9	46.85%	32.68-61.28	55.36	87.32%; p<0.01	-
CDC	4	49.59%	17.03-82.34	24.98	94.74%; p<0.01	-
RCPCH	2	26.40%	20.07-33.23	13.23	-	-
Modificado†	1	80%	66.28-89.97	6.44	-	-
Etnia						p=0.990
Caucásico	-	-	-	-	-	-
Asiático	10	47.81%	30.92-64.95	61.27	90.54%; p<0.01	-
Hispano/latino	3	45.36%	13.79-79.05	18.54	-	-
No consigna	3	48.65%	18.5-79.35	20.19	-	-
Tratamiento inmunomodulador§						p<0.001
IGIV y corticoide	6	43.27%	26.63-60.66	35.97	82.31%; p<0.01	-
IGIV segunda dosis	1	11.11%	3.11-26.06	6.26	-	-
Inmunomoduladores de segunda línea	8	53.16%	33.19-72.63	51.43	94.96%; p<0.01	-
No consigna	1	66.67%	50.45-80.43	6.35	-	-

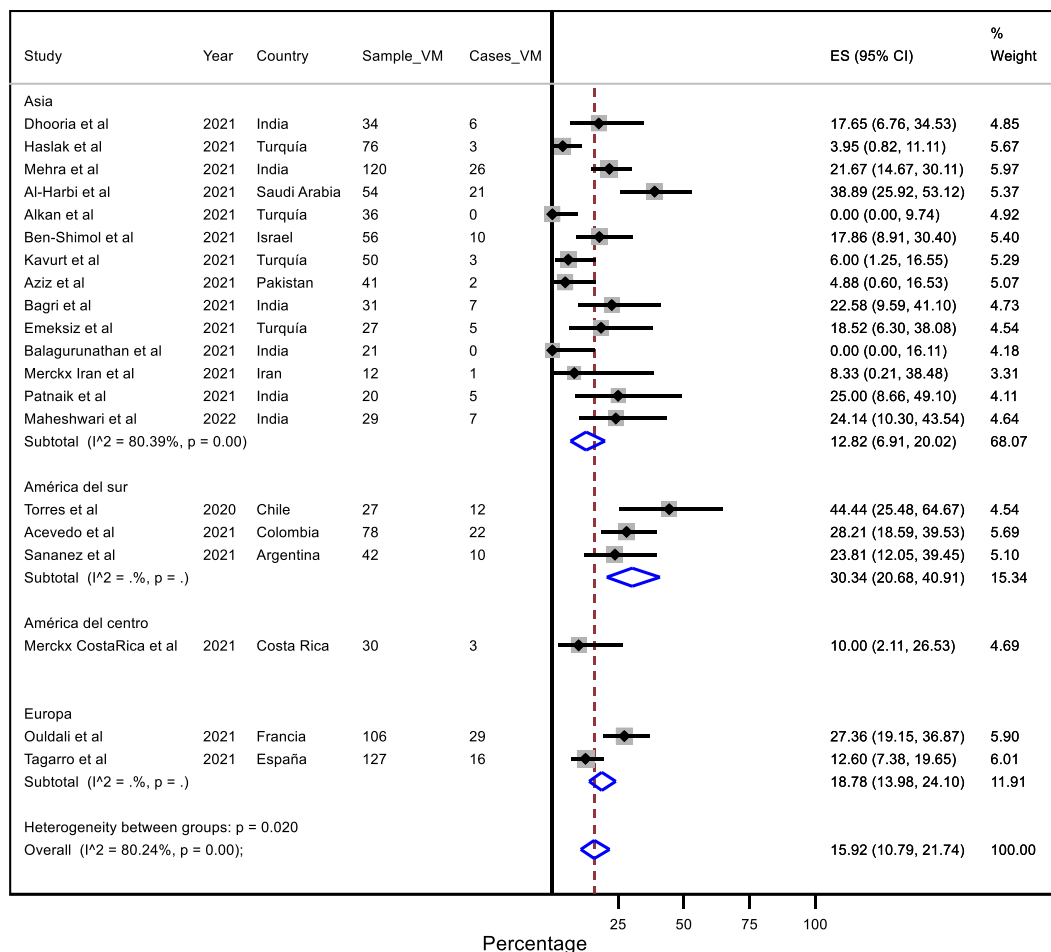
* Newcastle Ottawa y las versiones modificadas para estudios de cohortes. ** Acorde al Banco Mundial, se clasifica en: "low", "lower-middle", "upper-middle", and "high income". †Según la clasificación propuesta por "COVID-19 Excess Mortality Collaborators", tasa para todas las edades por 100 000 años-persona. ‡Modificado por los propios autores, en base a OMS y CDC. §Los del grupo "IGIV y corticoide" no recibieron los otros tratamientos. Los de "IGIV segunda dosis" no recibieron inmunomoduladores de segunda línea (anakinra, tocilizumab, infliximab), pero previamente IGIV y corticoides. Los del grupo "inmunomoduladores de segunda línea" recibieron los tratamientos descritos previamente.
CDC: "Centers for Disease Control and Prevention". OMS: Organización Mundial de la Salud. RCPCH: "Royal College of Paediatrics and Child Health". IGIV: inmunoglobulina intravenosa.

4.2.2. Requerimiento de VMI

En los estudios de cohorte, la frecuencia agrupada de requerimiento de VMI fue mayor (test de heterogeneidad entre grupos, p=0.02) en América del sur (30.34%; 20.68 a 40.91; IC 95%) en comparación con los otros continentes (Europa: 18.78%; 13.98 a 24.1; IC95%) (**Figura 13**). Los estudios donde predominaba la edad preescolar (19.59%; 9.5 a 31.84; IC 95%) tuvieron mayor requerimiento de VMI (test de heterogeneidad entre grupos, p=0.004) en comparación con los de edad escolar (14.14%; 8.88 a 20.3; IC 95%)

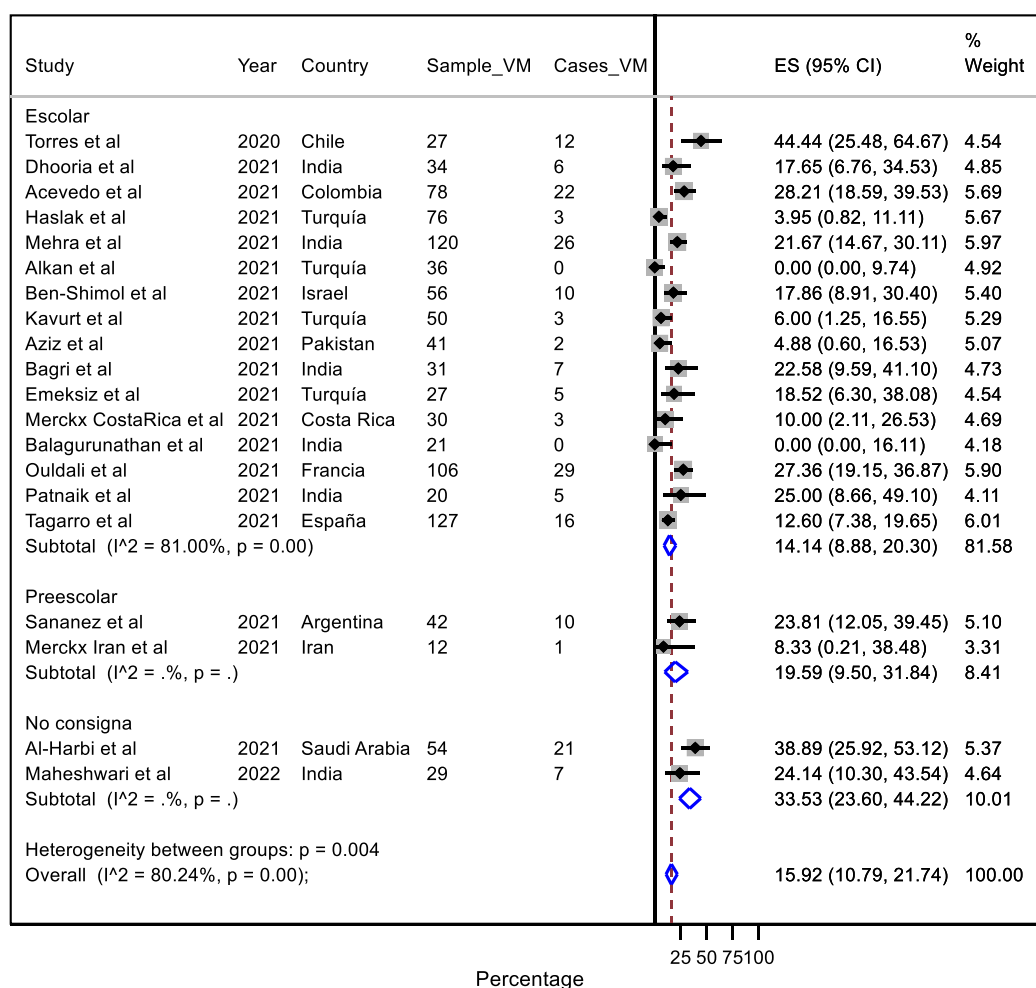
(**Figura 14**). Los estudios con comorbilidad del “26% a 49%” (30.91%; 24.58 a 37.61; IC 95%) tuvieron mayor requerimiento de VMI (test de heterogeneidad entre grupos, $p<0.001$) en comparación con los que tuvieron comorbilidad “menor o igual al 25%” (9.28%; 3.18 a 17.7; IC 95%) (**Figura 15**). Los estudios con pacientes de origen hispano/latino (25.6%; 14.59 a 38.34; IC 95%) tuvieron mayor requerimiento de VMI (test de heterogeneidad entre grupos, $p=0.04$) en comparación con los de origen asiático (11.06%; 5.89 a 17.39; IC 95%) (**Figura 16**). Por otro lado, no hubo diferencia significativa que explique la heterogeneidad de la frecuencia agrupada del requerimiento de VMI en relación a riesgo de sesgo, ingreso económico país, exceso de muerte por COVID-19, tamaño muestral, periodo de diagnóstico, sexo hombre, criterios diagnóstico, y tratamiento inmunomodulador, se resume en detalle los resultados de estos últimos en la **Tabla 9**. Sólo se grafica el “forest plot” de los resultados significativos.

Figura 13. Estudio de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de VMI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por continente.



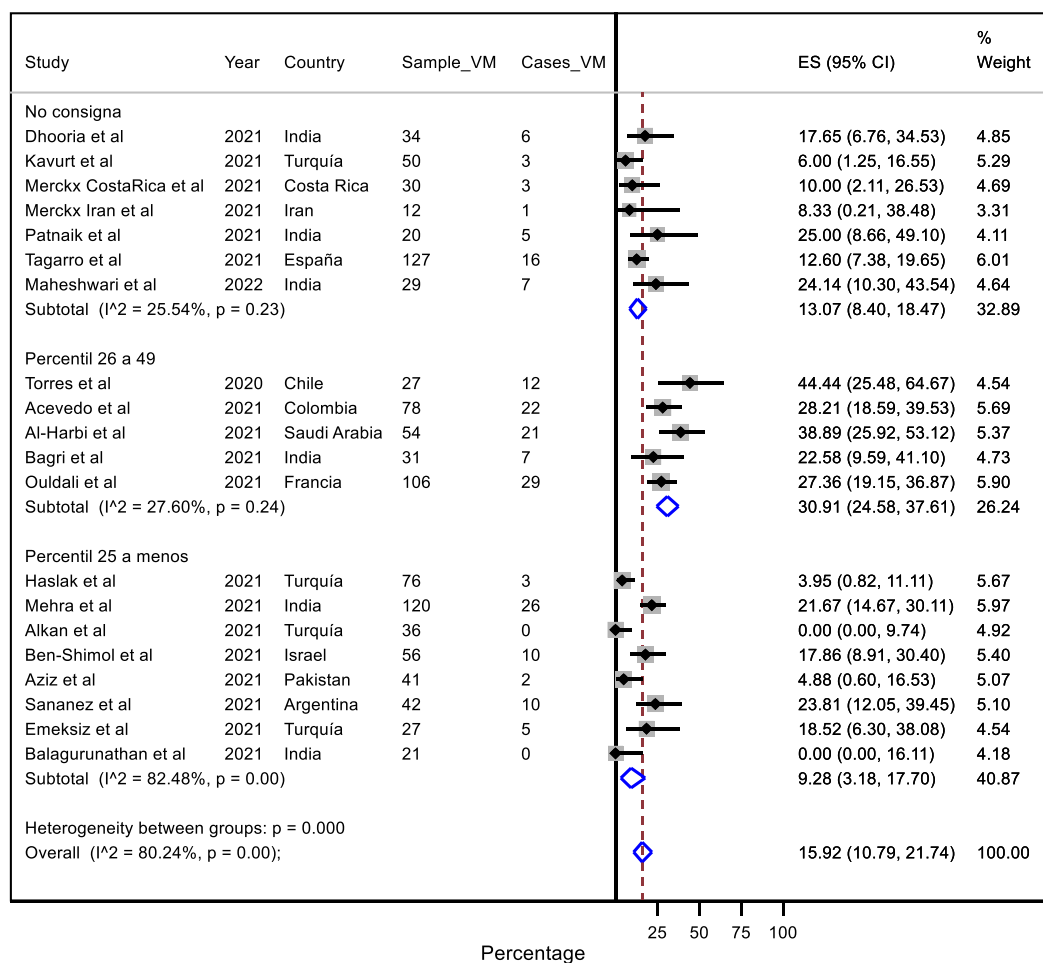
ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 14. Estudio de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de VMI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico. Estratificado por grupo etario.



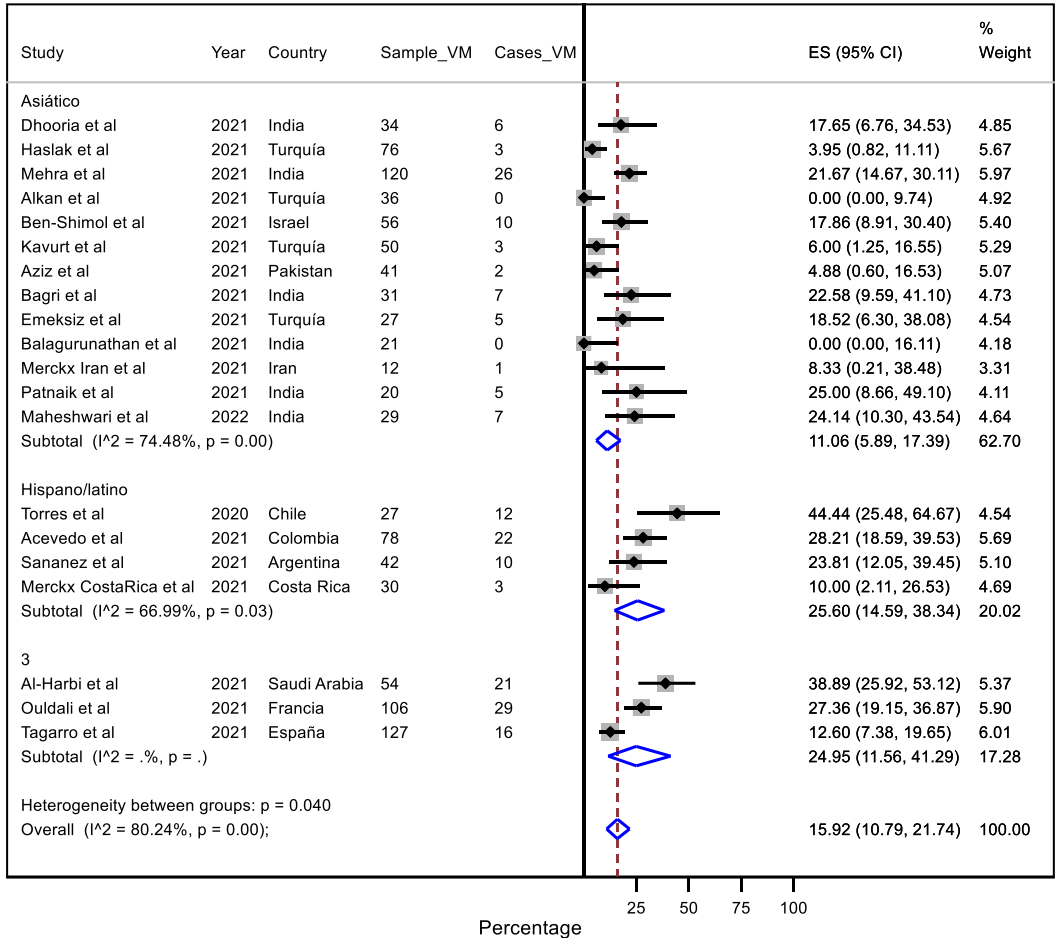
ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 15. Estudio de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de VMI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por porcentaje de comorbilidad (percentiles).



ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 16. Estudio de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de VMI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por etnia.



. ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Tabla 9. Análisis de subgrupos de la frecuencia agrupada de VMI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudio de cohorte.

	Numero de estudios	Frecuencia	IC 95%	% weight	I ² ;p-valor	Test de heterogeneidad entre grupos
Requerimiento de VMI	20	15.92%	10.79-21.74	-	80.24%; p<0.01	-
Riesgo de sesgo*						p=0.930
Bajo	6	15.55%	7.06-26.3	30.67	81.75%; p<0.01	-
Alto	14	16.08%	9.69-25.35	69.33	81.03%; p<0.01	-
Ingreso económico país**						p=0.104
“Lower middle income”	8	14.37%	7.62-22.56	36.87	63.66%; p=0.01	-
“Upper middle income”	7	10.82%	3.47-21.07	35.91	84.12%; p<0.01	-
“High income”	5	26.28%	15.59-38.55	27.22	82.97%; p<0.01	-
Exceso de muerte por COVID-19†						p=0.137
<100	3	21.74%	7.87-39.72	15.46	-	-
100 a <150	6	12.98%	2.95-27.83	30.87	90.2%; p<0.01	-
150 a <200	10	15.08%	9.7-21.29	47.98	59.7%; p=0.01	-
200 a <300	1	28.21%	18.59-39.53	5.69	-	-
300 a <400	-	-	-	-	-	-
≥400	-	-	-	-	-	-
Continente						P=0.02
América del sur	3	30.34%	20.68-40.91	15.34	-	-
Asia	14	12.82%	6.91-20.02	68.07	80.39%; p<0.01	-
Europa	2	18.78%	13.98-24.1	11.91	-	-
América del centro	1	10%	2.11-26.53	4.69	-	-
América del norte	-	-	-	-	-	-
Tamaño muestral						p=0.470
Percentil 75 a más	5	17.64%	9.42-27.68	29.24	86.45%; p<0.01	-
Percentil 50 a 74	6	12.55%	3.2-26.17	31.16	87.98%; p<0.01	-
Percentil 26 a 49	6	21.98%	13.84-31.26	27.99	48%; p=0.09	-
Percentil 25 a menos	3	8.13%	0-30.11	11.6	-	-
Periodo de diagnóstico						p=0.176
Primeros 6 meses del 2020	2	25.60%	16.58-35.75	9.95	-	-
Últimos 6 meses del 2020	2	18.02%	9.04-28.98	9.39	-	-
Durante 2021	1	23.81%	12.05-39.45	5.1	-	-
Grupo etario						p=0.004
Escolares	16	14.14%	8.88-20.3	81.58	81%; p<0.01	-
Preescolares	2	19.59%	9.5-31.84	8.41	-	-
No consigna	2	33.53%	23.6-44.22	10.01	-	-
Hombres						p=0.102
Percentil 75 a más	1	17.65%	6.76-34.53	4.85	-	-
Percentil 50 a 74	15	15.22%	8.9-22.73	75.82	83.76%; p<0.01	-
Percentil 26 a 49	2	24.51%	16.79-33.07	9.21	-	-

Percentil 25 a menos	1	25%	8.66-49.1	4.11	-	-
No consigna	1	12.6%	7.38-19.65	6.01	-	-
Comorbilidad						p<0.001
Percentil 75 a más	0	-	-	-	-	-
Percentil 50 a 74	0	-	-	-	-	-
Percentil 26 a 49	5	30.91%	24.58-37.61	26.24	27.6%; p=0.24	-
Percentil 25 a menos	8	9.28%	3.18-17.7	40.87	82.48%; p<0.01	-
No consigna	7	13.07%	8.4-18.47	32.89	25.54%; p=0.23	-
Criterio diagnóstico						p=0.179
OMS	12	16.41%	10.89-22.71	58.28	67.07%; p<0.01	-
CDC	6	17.36%	5.3-33.92	31.02	91.17%; p<0.01	-
RCPCH	1	17.86%	8.91-30.4	5.4	-	-
Modificado†	1	6%	1.25-16.55	5.29	-	-
Etnia						p=0.04
Caucásico	-	-	-	-	-	-
Asiático	13	11.06%	5.89-17.39	62.7	74.48%; p<0.01	-
Hispano/latino	4	25.6%	14.59-38.34	20.02	66.99%; p=0.03	-
No consigna	3	24.95%	11.56-41.29	17.28	-	-
Tratamiento inmunomodulador§						P=0.076
IGIV y corticoide	7	15.14%	9.05-22.32	38.81	65.62%; p<0.01	-
IGIV segunda dosis	2	6.37%	1.26-14.13	9.56	-	-
Inmunomoduladores de segunda línea	9	18.3%	9.58-28.90	46.53	85.59%; p<0.01	-
No consigna	1	23.81%	12.05-39.45	5.1	-	-

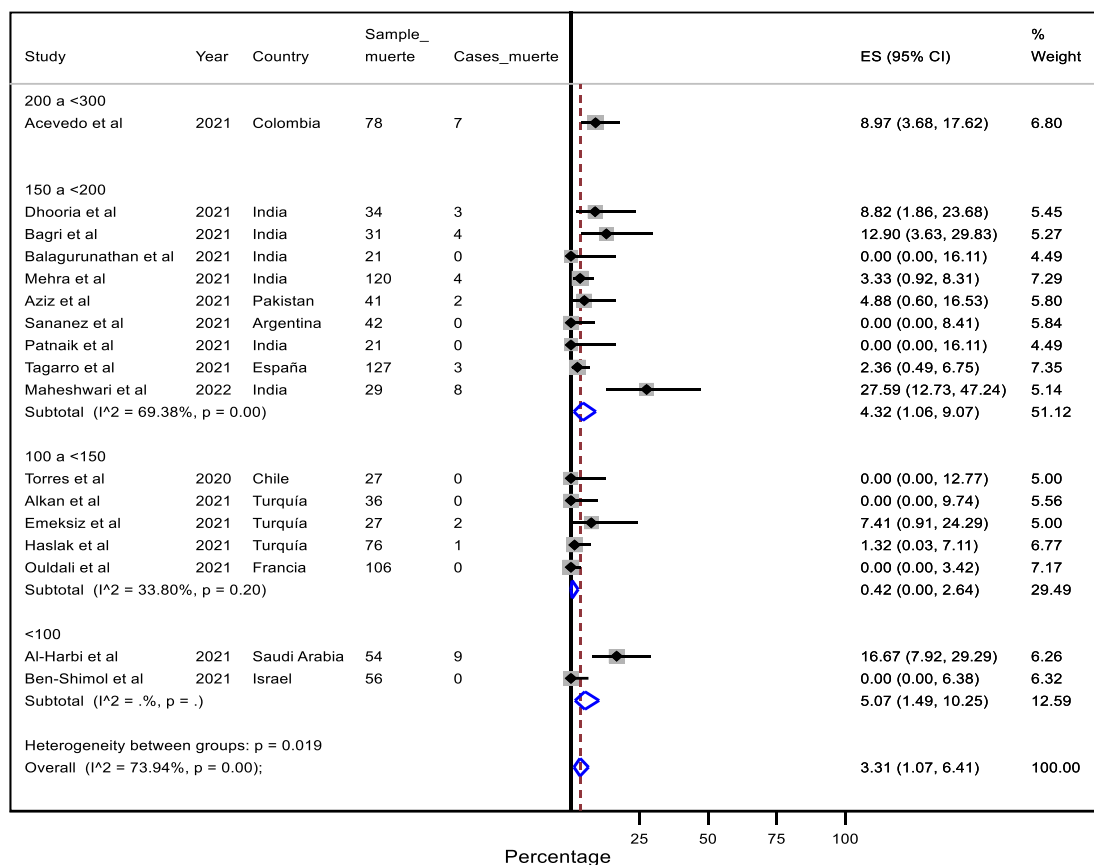
* Newcastle Ottawa y las versiones modificadas para estudios de cohortes. ** Acorde al Banco Mundial, se clasifica en: "low", "lower-middle", "upper-middle", and "high income". †Según la clasificación propuesta por "COVID-19 Excess Mortality Collaborators", tasa para todas las edades por 100 000 años-persona. ‡Modificado por los propios autores, en base a OMS y CDC. §Los del grupo "IGIV y corticoide" no recibieron los otros tratamientos. Los de "IGIV segunda dosis" no recibieron inmunomoduladores de segunda línea (anakinra, tocilizumab, infliximab), pero previamente IGIV y corticoides. Los del grupo "inmunomoduladores de segunda línea" recibieron los tratamientos descritos previamente.

CDC: "Centers for Disease Control and Prevention". OMS: Organización Mundial de la Salud. RCPCH: "Royal College of Paediatrics and Child Health". IGIV: inmunoglobulina intravenosa.

4.2.3. Muerte

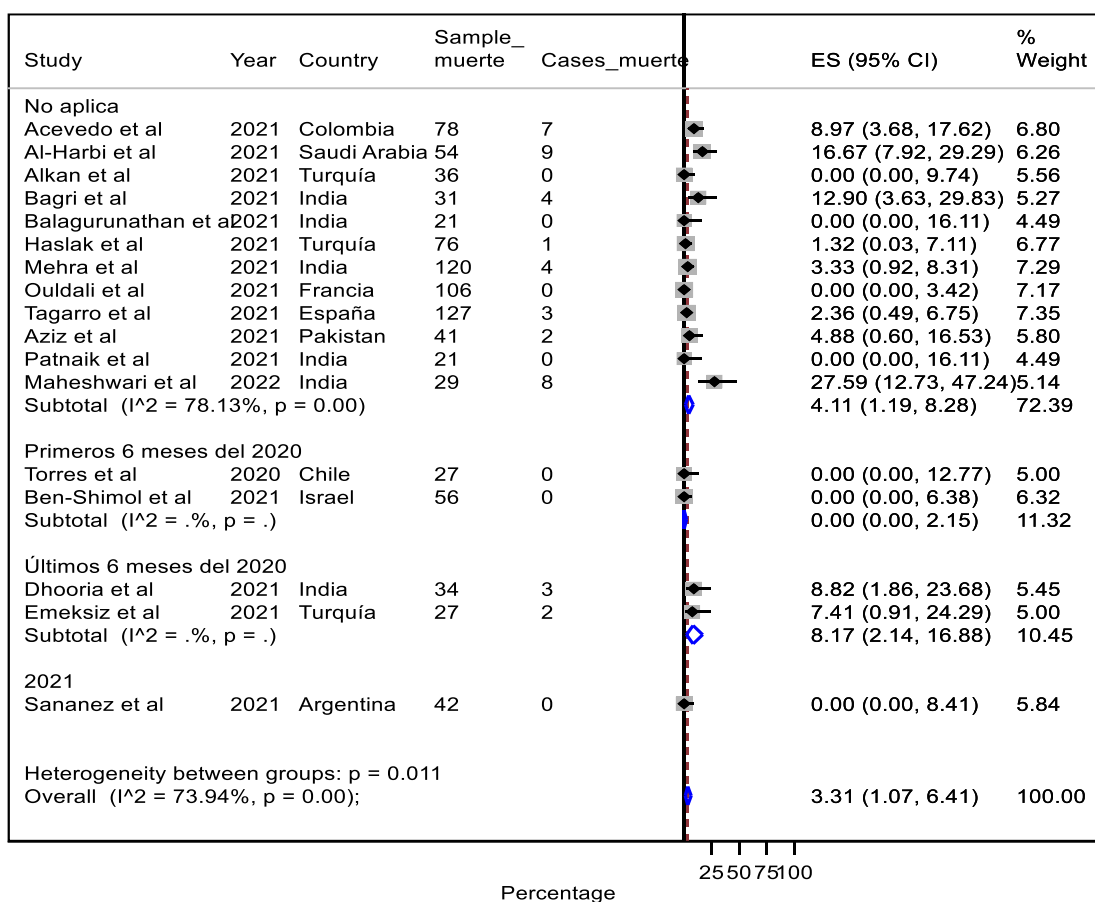
En los estudios de cohorte, la frecuencia agrupada de muerte fue mayor (test de heterogeneidad entre grupos, $p=0.019$) en aquellos países con mayor exceso de muerte por COVID-19 (**Figura 17**). La frecuencia agrupada de muerte fue mayor (test de heterogeneidad entre grupos, $p=0.011$) durante los últimos 6 meses del 2020 en comparación con los primeros meses del 2020 y el 2021 (**Figura 18**). Además, fue mayor (test de heterogeneidad entre grupos, $p<0.001$) en aquellos estudios con predominio de escolares (2.16%; 0.58 a 4.39; IC 95%) en comparación con los preescolares (0.00%; 0.00 a 8.41; IC 95%) (**Figura 19**). Los estudios con mayor porcentaje de hombres (“de 75% a más”: 8.82%; 1.86 a 23.68; IC 95%) tuvieron mayor (test de heterogeneidad entre grupos, $p=0.018$) mortalidad en comparación con los de menor porcentaje (“de 25% a menos”: 0.00%; 0.00 a 16.11; IC 95%) (**Figura 20**). Por otro lado, no hubo diferencia significativa que expliquen la heterogeneidad de la frecuencia agrupada de muerte en relación a riesgo de sesgo, ingreso económico país, continente, tamaño muestral, comorbilidad, criterios diagnóstico, etnia y tratamiento inmunomodulador, se resume en detalle los resultados de estos últimos en la **Tabla 10**. Sólo se grafica el “forest plot” de los resultados significativos.

Figura 17. Estudio de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de muerte en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por exceso de muerte por COVID-19.



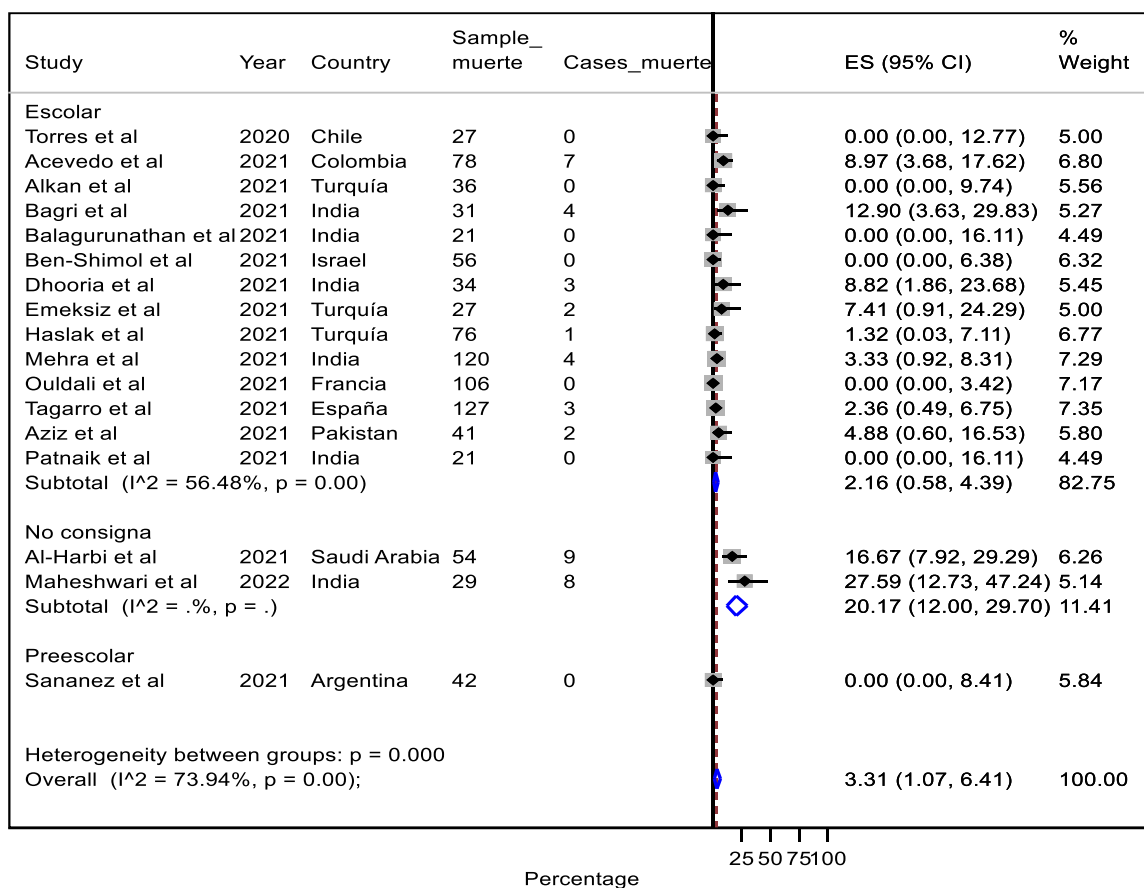
ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 18. Estudio de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de muerte en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por periodo de diagnóstico.



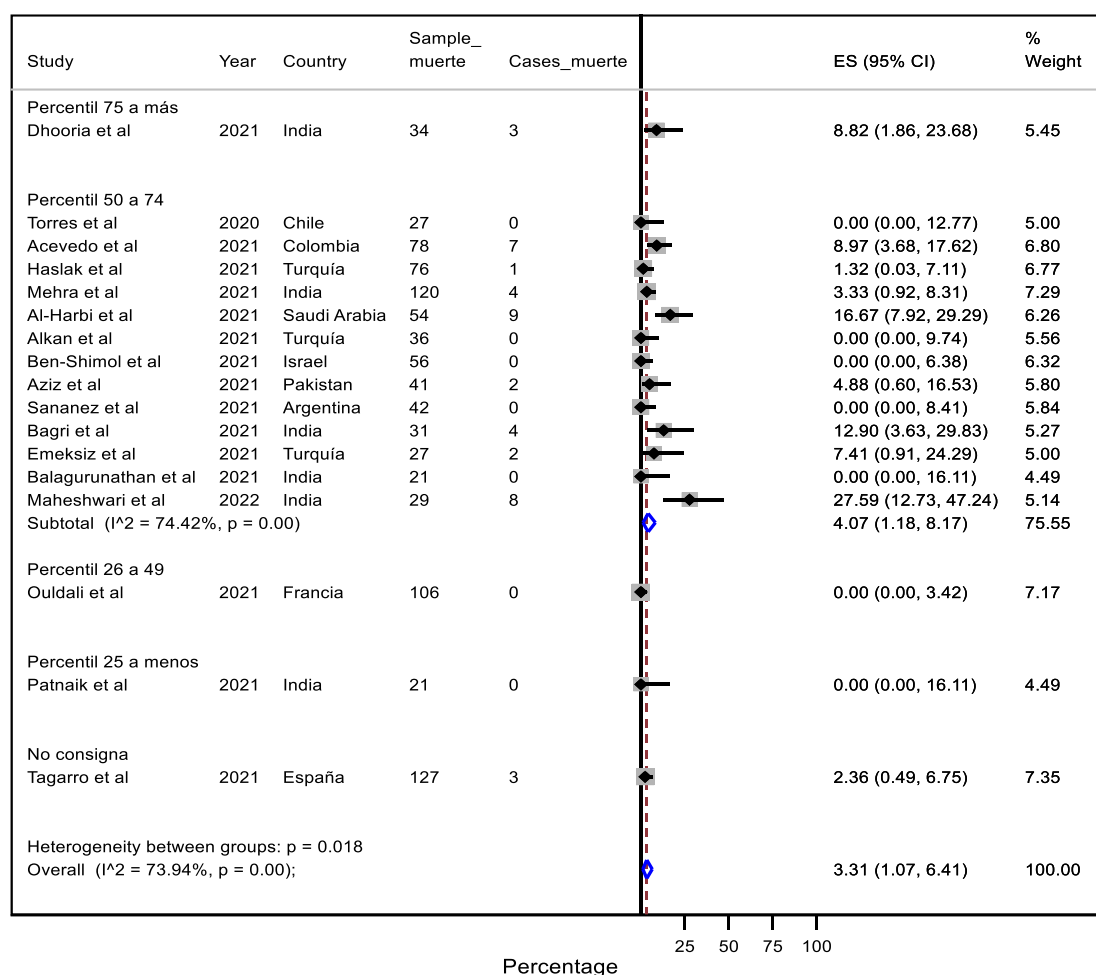
ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 19. Estudio de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de muerte en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por grupo etario.



ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 20. Estudio de cohorte. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de muerte en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por porcentaje de hombres (percentiles).



ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Tabla 10. Análisis de subgrupos de la frecuencia agrupada de muerte en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudio de cohortes.

	Numer o de estudi os	Frecuencia	IC 95%	% weight	I ² ;p-valor	Test de heterogeneidad entre grupos
Muerte	17	3.31%	1.07-6.41	-	73.94%; p<0.01	-
Riesgo de sesgo*						p=0.193
Bajo	4	1.4%	0-6.7	27.05	78.87%; p<0.01	-
Alto	13	4.29%	1.36-8.36	72.95	70.54%; p<0.01	-
Ingreso económico país**						p=0.329
“Lower middle income”	7	6.13%	1.46-12.97	37.93	68.91%; p<0.01	-
“Upper middle income”	5	2.35%	0.01-7.06	29.96	63.08%; p=0.03	-
“High income”	5	1.77%	0-7.38	32.1	82.86%; p<0.01	-
Exceso de muerte por COVID-19†						p=0.019
<100	2	5.07%	1.49-10.25	12.59	-	-
100 a <150	5	0.42%	0-2.64	29.49	33.8%; p=0.20	-
150 a <200	9	4.32%	1.06-9.07	51.12	69.38%; p<0.01	-
200 a <300	1	8.97%	3.68-17.62	6.8	-	-
300 a <400	-	-	-	-	-	-
≥400	-	-	-	-	-	-
Continente						p=0.052
América del sur	3	1.87%	0-10.13	17.64	-	-
Asia	12	4.62%	1.36-9.24	67.85	73.36%; p<0.01	-
Europa	2	0.87%	0-2.69	14.51	-	-
América del centro	-	-	-	-	-	-
América del norte	-	-	-	-	-	-
Tamaño muestral						p=0.150
Percentil 75 a más	5	2.39%	0.38-5.66	35.38	69.9%; p=0.01	-
Percentil 50 a 74	5	2.3%	0-9.46	29.78	80.22%; p<0.01	-
Percentil 26 a 49	5	9.46%	2.2-20.13	25.86	68.78%; p=0.01	-
Percentil 25 a menos	2	0	0-4.58	8.98	-	-
Periodo de diagnóstico						p=0.011
Primeros 6 meses del 2020	2	0	0-2.15	11.32	-	-
Últimos 6 meses del 2020	2	8.17%	2.14-16.88	10.45	-	-
Durante 2021	1	0	0-8.41	5.84	-	-
No aplica	12	4.11%	1.19-8.28	72.39	78.13%; p<0.01	-
Grupo etario						p<0.001
Escolares	14	2.16%	0.58-4.39	82.75	56.48%; p<0.01	-
Preescolares	1	0	0-8.41	5.84	-	-
No consigna	2	20.17%	12-29.7	11.41	-	-
Hombres						p=0.018
Percentil 75 a más	1	8.82%	1.86-23.68	5.45	-	-

Percentil 50 a 74	13	4.07%	1.18-8.17	75.55	74.42%; p<0.01	-
Percentil 26 a 49	1	0	0-3.42	7.17	-	-
Percentil 25 a menos	1	0	0-16.11	4.49	-	-
No consigna	1	2.36%	0.49-6.75	7.35	-	-
Comorbilidad						p=0.226
Percentil 75 a más	-	-	-	-	-	-
Percentil 50 a 74	-	-	-	-	-	-
Percentil 26 a 49	5	5.33%	0.1-15.48	30.5	86.57%; p<0.01	-
Percentil 25 a menos	8	1.25%	0.13-3.08	47.07	15.82%; p=0.31	-
No consigna	4	6.78%	0.08-19.79	22.43	82.76%; p<0.01	-
Criterio diagnóstico						p=0.121
OMS	10	4.04%	0.74-9.1	57.8	77.75%; p<0.01	-
CDC	6	3.28%	0.26-8.45	35.88	70.35%; p<0.01	-
RCPCH	1	0	0-6.38	6.32	-	-
Modificado†	-	-	-	-	-	-
Etnia						p=0.859
Caucásico	-	-	-	-	-	-
Asiático	11	3.7%	0.85-7.9	61.58	68.49%; p<0.01	-
Hispano/latino	3	1.87%	0-10.13	17.64	-	-
No consigna	3	3.76%	0-14.79	20.78	-	-
Tratamiento inmunomodulador§						p=0.171
IGIV y corticoide	6	3.34%	1.06-6.49	35.87	37.28%; p=0.16	-
IGIV segunda dosis	2	7.31%	1.79-15.4	10.7	-	-
Inmunomoduladores de segunda línea	8	3.25%	0.2-8.63	47.59	78.57%; p<0.01	-
No consigna	1	0	0-8.41	5.84	-	-

* Newcastle Ottawa y las versiones modificadas para estudios de cohortes. ** Acorde al Banco Mundial, se clasifica en: "low", "lower-middle", "upper-middle", and "high income". †Según la clasificación propuesta por "COVID-19 Excess Mortality Collaborators", tasa para todas las edades por 100 000 años-persona. ‡Modificado por los propios autores, en base a OMS y CDC. §Los del grupo "IGIV y corticoide" no recibieron los otros tratamientos. Los de "IGIV segunda dosis" no recibieron inmunomoduladores de segunda línea (anakinra, tocilizumab, infliximab), pero previamente IGIV y corticoides. Los del grupo "inmunomoduladores de segunda línea" recibieron los tratamientos descritos previamente.

CDC: "Centers for Disease Control and Prevention". OMS: Organización Mundial de la Salud. RCPCH: "Royal College of Paediatrics and Child Health". IGIV: inmunoglobulina intravenosa.

4.3. Meta-regresión de las frecuencias agrupadas del ingreso a UCI, requerimiento de VMI y muerte en los estudios de cohorte.

4.3.1. Ingreso a UCI

En los estudios de cohorte, en el modelo de meta-regresión univariada, no se encontró asociación significativa de algún factor con la frecuencia agrupada de ingreso a UCI. Sin embargo, los coeficientes beta describen mayor frecuencia agrupada en los estudios con riesgo de sesgo alto ($b=0.03$; IC95%: -0.26 a 0.33; $p=0.82$), con ingreso económico “Upper middle” (0.093; IC95%: -0.269 a 0.456; $p=0.59$), con ingreso económico “High income” ($b=0.098$; IC95%: -0.266 a 0.462; $p=0.57$), con exceso de muerte por COVID-19 de cada país, sobre todo con exceso de “100 a <150” por 100 000 años-persona ($b=0.31$; IC 95%: -0.023 a 0.65; $p=0.07$), con ser de América del Sur ($b = 0.23$; IC 95%: -0.17 a 0.63; $p=0.24$) o de Europa ($b=0.24$; IC95%: -0.09 a 0.57; $p=0.14$), con el periodo diagnóstico en el 2021 ($b = 0.15$; IC 95%: -1.41 a 1.69; $p=0.73$), con comorbilidad ($b = 0.21$; IC 95%: -0.24 a 0.65; $p=0.31$), con el tipo de criterio diagnóstico, principalmente con el modificado de la OMS ($b=0.49$; IC 95%: -0.12 a 1.09; $p=0.11$), y con el tipo de tratamiento inmunomodulador, sobre todo con el tratamiento de segunda línea ($b=0.39$; IC 95%: -0.19 a 0.99; $p=0.26$). El aumento de la frecuencia de ingreso a UCI encontrado es modesto (hasta casi un 4% en aquellos con tratamiento inmunomodulador de segunda línea y casi un 5% al usar para el diagnóstico en base a criterios modificados de la OMS) (**Tabla 11**).

En el modelo de meta-regresión multivariado, tampoco se evidenció asociación significativa para exceso de muerte COVID-19 país y tipo de

continente. Sin embargo, se describe aumento de 3% de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI con el exceso de muerte por COVID-19 de “100 a <150” por 100.000 años-persona (b=0.25; IC 95%: -0.103 a 0.59; p=0.15), y un aumento de casi un 2% en América del Sur (b=0.17; IC 95%: -0.24 a 0.59; p=0.37) y Europa (b = 0.18; IC 95%: -0.16 a 0.53; p=0.27) (Tabla 11).

Tabla 11. Modelos de meta-regresión de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudio de cohortes.

	n	Crudo					Modelo ajustado*		
		β	IC 95%	p-valor	I ²	R ² ajustado	β	IC 95%	p-valor
Edad	19	-	-	-	64.07	-7.29	-	-	-
Escolar		1	-	-	-	-	-	-	-
Preescolar		-0.06	-0.41 a 0.29	0.73	-	-	-	-	-
Riesgo de sesgo**	21	-	-	-	67.74	-12	-	-	-
Bajo		1	-	-	-	-	-	-	-
Alto		0.03	-0.26 a 0.33	0.82	-	-	-	-	-
Ingreso económico país†	21	-	-	-	69.13	-17.16	-	-	-
“Lower middle income”		1	-	-	-	-	-	-	-
“Upper middle income”		0.093	-0.269 a 0.456	0.59	-	-	-	-	-
“High income”		0.098	-0.266 a 0.462	0.57	-	-	-	-	-
Exceso de muerte por COVID-19 ††	21	-	-	-	55.89	21.68	-	-	-
<100		1	-	-	-	-	1	-	-
100 a <150		0.31	-0.023 a 0.65	0.07	-	-	0.25	-0.103 a 0.59	0.15
150 a <200		0.22	-0.11 a 0.56	0.17	-	-	0.15	-0.203 a 0.51	0.36
200 a <300	-	-	-	-	-	-	-	-	-
300 a <400	-	-	-	-	-	-	-	-	-
≥400	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Continente	21	-	-	-	56.38	20.19	-	-	-
Otros continentes §		1	-	-	-	-	-	-	-
América del Sur		0.23	-0.17 a 0.63	0.24	-	-	0.17	-0.24 a 0.59	0.37
Europa		0.24	-0.09 a 0.57	0.14	-	-	0.18	-0.16 a 0.53	0.27
Tamaño de la muestra mayor al percentil 75	21	-0.02	-0.38 a 0.27	0.88	67.81	-12.76	-	-	-
Periodo de diagnóstico	5	-	-	-	65.86	-259.47	-	-	-

Primeros 6 meses del 2020		1	-	-	-	-	-	-	-
Últimos 6 meses del 2020		0.09	-1.21 a 1.39	0.79	-	-	-	-	-
2021		0.15	-1.41 a 1.69	0.73	-	-	-	-	-
Hombres (%)	20	-0.01	-0.01 a 0.01	0.51	65.61	-2.52	-	-	-
Comorbilidad §§	13	-	-	-	55.16	13.32	-	-	-
25% a menor		1	-	-	-	-	-	-	-
26 a 49%		0.21	-0.24 a 0.65	0.31	-	-	-	-	-
Criterio diagnóstico	21	-	-	-	59.17	5.67	-	-	-
RCPCH		1	-	-	-	-	-	-	-
CDC		0.16	-0.27 a 0.59	0.44	-	-	-	-	-
OMS		0.17	-0.21 a 0.55	0.34	-	-	-	-	-
Modificado II		0.49	-0.12 a 1.09	0.11	-	-	-	-	-
Etnia	17	-	-	-	57.58	-16.54	-	-	-
Asia		1	-	-	-	-	-	-	-
Latino/hispano		-0.004	-0.39 a 0.38	0.98	-	-	-	-	-
Tratamiento inmunomodulador¶	20	-	-	-	67.69	-0.77	-	-	-
IGIV segunda dosis		1	-	-	-	-	-	-	-
Inmunomoduladores de segunda línea		0.39	-0.19 a 0.99	0.26	-	-	-	-	-
IGIV y corticoide		0.33	-0.28 a 0.94	0.26	-	-	-	-	-

* Ajustado para exceso de muerte por COVID-19, y continente de origen. R² ajustado 24.44; I²= 52.60; p= 0.268. **Según Newcastle Ottawa. † Acorde al Banco Mundial, se clasifica en: "low", "lower-middle", "upper-middle", and "high income". †† Según la clasificación propuesta por "COVID-19 Excess Mortality Collaborators", tasa para todas las edades por 100 000 años-persona. § Incluye: Asia, América del Norte, y América central. §§ No reportes de comorbilidad mayor o igual al 50%. II Incluye criterios de OMS pero modificados por los autores. ¶ Los del grupo "IGIV y corticoide" no recibieron los otros tratamientos. Los de "IGIV segunda dosis" no recibieron inmunomoduladores de segunda línea (anakinra, tocilizumab, infliximab), pero previamente IGIV y corticoides. Los del grupo "inmunomoduladores de segunda línea" recibieron los tratamientos descritos previamente. UCI: Unidad de cuidados intensivos. RCPCH: "Royal College of Paediatrics and Child Health". CDC: "Centers for Disease Control and Prevention". OMS: Organización Mundial de la Salud. IGIV: inmunoglobulina intravenosa

4.3.2. Requerimiento de VMI

En los estudios de cohorte, en el modelo de meta-regresión univariada, se encontró asociación significativa (b=0.17; IC95%: 0.01 a 0.34; p=0.04) entre la comorbilidad y la frecuencia agrupada de VMI. Esto representa un aumento de 1.7 % la frecuencia agrupada de VMI en aquellos estudios con comorbilidad reportada de 26 a 49% en comparación con reportar comorbilidad por debajo o igual al 25%. No se encontró asociación significativa con el resto. Sin embargo, los coeficientes beta describen mayor de frecuencia agrupada de VMI en los estudios que reportan edad preescolar

(b=0.03; IC95%:--0.27 a 0.33; p=0.84), ingreso económico “High income” (b=0.06; IC95%:-0.09 a 0.23; p=0.42), exceso de muerte por COVID-19 de cada país de “200 a <300” por 100 000 años-persona (b=0.04; IC 95%: -0.26 a 0.34; p=0.78), ser de América del Sur (b = 0.14; IC 95%: -0.05 a 0.34; p=0.13) o de Europa (b=0.04; IC95%: -0.12 a 0.19; p=0.63), con tamaño muestral mayor al percentil 75 (b = 0.01; IC 95%: -0.12 a 0.14; p=0.89), con criterio diagnóstico de la OMS (b=0.01; IC 95%: -0.14 a 0.15; p=0.91), y tratamiento de IGIV y corticoide (b=0.02; IC 95%: -0.12 a 0.16; p=0.79). El aumento de la frecuencia de VMI encontrado es modesto (hasta casi un 1.4% en pacientes de América el Sur) (**Tabla 12**).

En el modelo multivariado, no se evidenció asociación significativa para comorbilidad (b=0.01; IC 95%: -0.2 a 0.39; p=0.49) y etnia latina/hispana (b=-0.11; -0.4 a 0.18; p=0.41). Pero podemos describir un aumento de 0.1% en aquellos estudios con comorbilidad reportada de 26 a 49% en comparación con el reporte de comorbilidad por debajo o igual al 25% (**Tabla 12**).

Tabla 12. Modelos de meta-regresión de la frecuencia agrupada de VMI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudio de cohortes.

	n	Crudo					Modelo ajustado*		
		β	IC 95%	p-valor	I ²	R ² ajustado	β	IC 95%	p-valor
Edad	19	-	-	-	0	0	-	-	-
Escolar		1	-	-	-	-	-	-	-
Preescolar		0.03	-0.27 a 0.33	0.84	-	-	-	-	-
Riesgo de sesgo**	21	-	-	-	0	0	-	-	-
Bajo		1	-	-	-	-	-	-	-
Alto		-0.002	-0.14 a 0.14	0.98	-	-	-	-	-
Ingreso económico país†	21	-	-	-	0	0	-	-	-
“Lower middle income”		1	-	-	-	-	-	-	-
“Upper middle income”		-0.04	-0.21 a 0.13	0.62	-	-	-	-	-

"High income"		0.06	-0.09 a 0.23	0.42	-	-	-	-	-
Exceso de muerte por COVID-19 ††	21	-	-	-	0	0	-	-	-
<100		1	-	-	-	-	-	-	-
100 a <150		-0.08	-0.29 a 0.13	0.43	-	-	-	-	-
150 a <200		-0.01	-0.28 a 0.13	0.44	-	-	-	-	-
200 a <300		0.04	-0.26 a 0.34	0.78	-	-	-	-	-
300 a <400	-	-	-	-	-	-	-	-	-
≥400	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Continente	21	-	-	-	0	0	-	-	-
Otros continentes §		1	-	-	-	-	-	-	-
América del Sur		0.14	-0.05 a 0.34	0.13	-	-	-	-	-
Europa		0.04	-0.12 a 0.19	0.63	-	-	-	-	-
Tamaño de la muestra mayor al percentil 75	21	0.01	-0.12 a 0.14	0.89	0	0	-	-	-
Periodo de diagnóstico	5	-	-	-	0	0	-	-	-
Primeros 6 meses del 2020		1	-	-	-	-	-	-	-
Últimos 6 meses del 2020		-0.09	-0.81 a 0.66	0.66	-	-	-	-	-
2021		-0.03	-0.84 a 0.78	0.89	-	-	-	-	-
Hombres (%)	20	-0.003	-0.008 a 0.01	0.34	0	0	-	-	-
Comorbilidad §§	13	-	-	-	0	0	-	-	-
25% a menor		1	-	-	-	-	-	-	-
26 a 49%		0.17	0.01 a 0.34	0.04	-	-	0.01	-0.2 a 0.39	0.49
Criterio diagnóstico	21	-	-	-	0	0	-	-	-
RCPCH		1	-	-	-	-	-	-	-
CDC		-0.01	-0.31 a 0.29	0.94	-	-	-	-	-
OMS		0.01	-0.14 a 0.15	0.91	-	-	-	-	-
Modificado ^{II}		-0.13	-0.44 a 0.18	0.39	-	-	-	-	-
Etnia	17	-	-	-	0	0	-	-	-
Asia		1	-	-	-	-	-	-	-
Latino/hispano		-0.13	-0.31 a 0.053	0.15	-	-	-0.11	-0.4 a 0.18	0.41
Tratamiento inmunomodulador ^{¶¶}	20	-	-	-	0	0	-	-	-
IGIV segunda dosis		1	-	-	-	-	-	-	-
Inmunomoduladores de segunda línea		-0.07	-0.35 a 0.21	0.6	-	-	-	-	-
IGIV y corticoide		0.02	-0.12 a 0.16	0.79	-	-	-	-	-

* Ajustado para comorbilidad, y etnia. R² ajustado 0; I²= 0; p= 0.2199. **Según Newcastle Ottawa. † Acorde al Banco Mundial, se clasifica en: "low", "lower-middle", "upper-middle", and "high income". †† Según la clasificación propuesta por "COVID-19 Excess Mortality Collaborators", tasa para todas las edades por 100 000 años-persona. § Incluye: Asia, América del Norte, y América central. §§ No reportes de comorbilidad mayor o igual al 50%. II Incluye criterios de OMS pero modificados por los autores. ¶¶ Los del grupo "IGIV y corticoide" no recibieron los otros tratamientos. Los de "IGIV segunda dosis" no recibieron inmunomoduladores de segunda línea (anakinra, tocilizumab, infliximab), pero previamente IGIV y corticoides. Los del grupo "inmunomoduladores de segunda línea" recibieron los tratamientos descritos previamente.

4.3.3. Muerte

En el modelo de meta-regresión univariada, no se encontró asociación significativa de algún factor con la frecuencia de muerte. Sin embargo, los coeficientes beta describen mayor frecuencia agrupada en los estudios con riesgo de sesgo alto ($b=0.03$; IC95%: -0.16 a 0.18; $p=0.84$), con exceso de muerte por COVID-19 de 200 a <300 por 100 000 años-persona ($b=0.01$; IC 95%: -0.31 a 0.33; $p=0.958$), con el periodo diagnóstico "últimos 6 meses del 2020" ($b = 0.08$; IC 95%: -0.63 a 0.8; $p=0.67$), sexo masculino ($b = 0.001$; IC 95%: -0.01 a 0.01; $p=0.752$), con comorbilidad ($b = 0.05$; IC 95%: -0.12 a 0.21; $p=0.55$), y la etnia latino/hispana ($b=0.001$; IC 95%: -0.2 a 0.21; $p=0.988$). El aumento de la frecuencia agrupada de muerte encontrado es modesto (hasta casi un 0.5% con comorbilidad, y 0.8% con el periodo diagnóstico en los "últimos 6 meses del 2020") (**Tabla 13**).

En el modelo multivariado, tampoco se evidenció asociación significativa para exceso de muerte COVID-19 país (en ningún estrato), y comorbilidad ($b = 0.05$; IC 95%: -0.16 a 0.26; $p=0.61$). Pero podemos describir un aumento de 0.5% en aquellos estudios con comorbilidad reportada de 26 a 49% en comparación con el reporte de comorbilidad por debajo o igual al 25% (**Tabla 13**).

Tabla 13. Modelos de meta-regresión de la frecuencia agrupada de muerte en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudio de cohorte.

		Crudo					Modelo ajustado*		
	n	β	IC 95%	p-valor	I ²	R ² ajustado	β	IC 95%	p-valor
Edad	19	-	-	-	0	0	-	-	-
Escolar		1	-	-	-	-	-	-	-
Preescolar		-0.03	-0.37 a 0.31	0.84	-	-	-	-	-
Riesgo de sesgo**	21	-	-	-	0	0	-	-	-
Bajo		1	-	-	-	-	-	-	-
Alto		0.03	-0.16 a 0.18	0.648	-	-	-	-	-
Ingreso económico país†	21	-	-	-	0	0	-	-	-
“Lower middle income”		1	-	-	-	-	-	-	-
“Upper middle income”		-0.03	-0.22 a 0.15	0.71	-	-	-	-	-
“High income”		-0.04	-0.21 a 0.13	0.63	-	-	-	-	-
Exceso de muerte por COVID-19 ††	21	-	-	-	0	0	-	-	-
<100		1	-	-	-	-	1	-	-
100 a <150		-0.07	-0.31 a 0.17	0.54	-	-	-0.07	-0.33 a 0.19	0.55
150 a <200		-0.03	-0.25 a 0.19	0.78	-	-	-0.03	-0.29 a 0.25	0.84
200 a <300		0.01	-0.31 a 0.33	0.958	-	-	-0.02	-0.37 a 0.34	0.92
300 a <400	-	-	-	-	-	-	-	-	-
≥400	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Continente	21	-	-	-	0	0	-	-	-
Otros continentes §		1	-	-	-	-	-	-	-
América del Sur		-0.13	-0.21 a 0.19	0.89	-	-	-	-	-
Europa		-0.05	-0.21 a 0.12	0.55	-	-	-	-	-
Tamaño de la muestra mayor al percentil 75	21	-0.04	-0.18 a 0.1	0.58	0	0	-	-	-
Periodo de diagnóstico	5	-	-	-	0	0	-	-	-
Primeros 6 meses del 2020		1	-	-	-	-	-	-	-
Últimos 6 meses del 2020		0.08	-0.63 a 0.8	0.67	-	-	-	-	-
2021		0	-0.81 a 0.81	1	-	-	-	-	-
Hombres (%)	20	0.001	-0.01 a 0.01	0.752	0	0	-	-	-
Comorbilidad §§	13	-	-	-	0	0	-	-	-
25% a menor		1	-	-	-	-	-	-	-
26 a 49%		0.05	-0.12 a 0.21	0.55	-	-	0.05	-0.16 a 0.26	0.61
Criterio diagnóstico	21	-	-	-	0	0	-	-	-
RCPCH		1	-	-	-	-	-	-	-
CDC		-0.05	-0.35 a	0.96	-	-	-	-	-

			0.25						
OMS		-0.004	-0.15 a 0.14	0.95	-	-	-	-	-
Modificado ^{II}		-	-	-	-	-	-	-	-
Etnia	17	-	-	-	0	0	-	-	-
Asia		1	-	-	-	-	-	-	-
Latino/hispano		0.001	-0.2 a 0.21	0.988	-	-	-	-	-

* Ajustado para exceso de muerte por COVID-19, y comorbilidad. R² ajustado 0; I²= 0; p= 0.916. **Según Newcastle Ottawa. † Acorde al Banco Mundial, se clasifica en: "low", "lower-middle", "upper-middle", and "high income". †† Según la clasificación propuesta por "COVID-19 Excess Mortality Collaborators", tasa para todas las edades por 100 000 años-persona. § Incluye: Asia, América del Norte, y América central. §§ No reportes de comorbilidad mayor o igual al 50%. II Incluye criterios de OMS pero modificados por los autores.

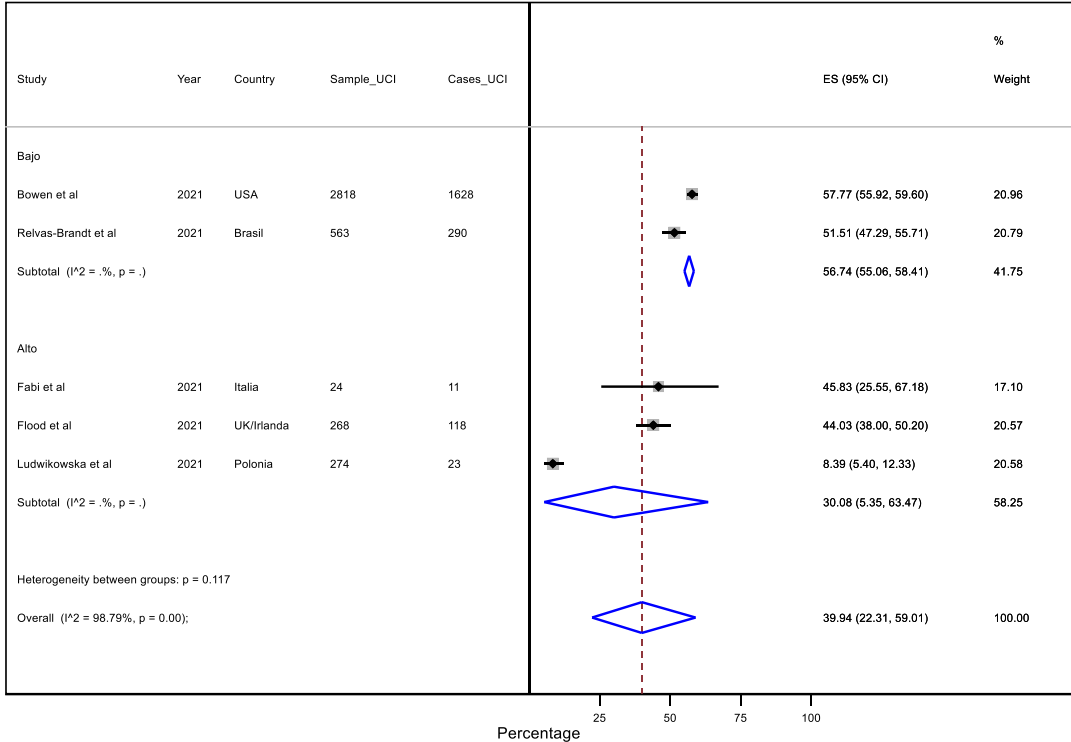
RCPCH: "Royal College of Paediatrics and Child Health". CDC: "Centers for Disease Control and Prevention". OMS: Organización Mundial de la Salud. IGIV: inmunoglobulina intravenosa.

4.4. Análisis de subgrupos de las frecuencias agrupadas del ingreso a UCI, requerimiento de VMI y muerte en los estudios transversales.

4.4.1. Ingreso a UCI

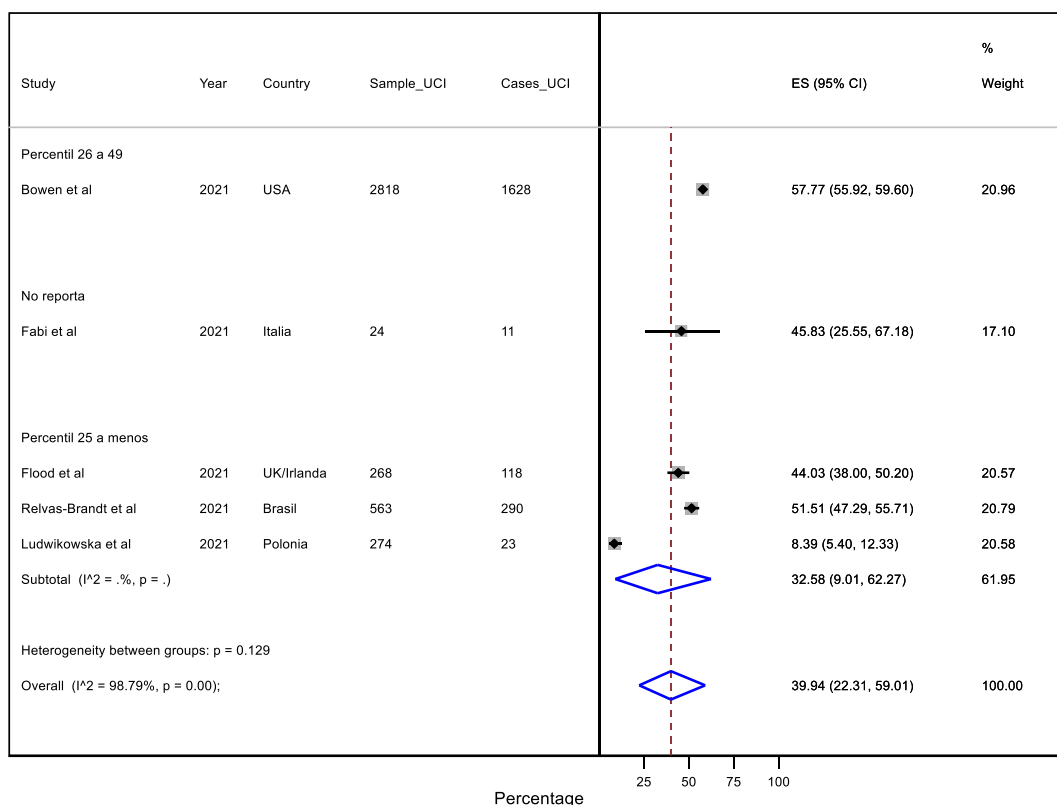
En los estudios transversales, no se encontró diferencia significativa que explique la heterogeneidad de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en relación al riesgo de sesgo (test de heterogeneidad entre grupos, p=0.117) (**Figura 21**) y la comorbilidad (test de heterogeneidad entre grupos, p=0.129) (**Figura 22**) (**Tabla 14**).

Figura 21. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por riesgo de sesgo, en estudios transversales.



ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 22. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por comorbilidad, en estudios transversales.



ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Tabla 14. Análisis de subgrupos de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudios transversales.

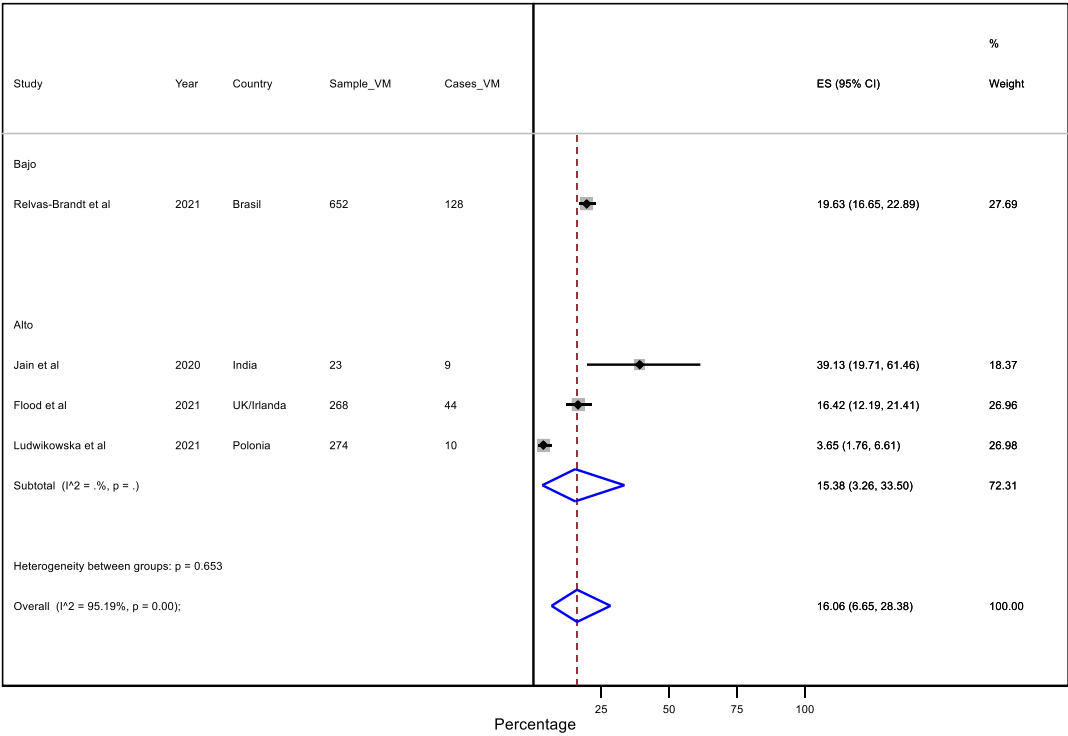
	Numero de estudios	Frecuencia	IC 95%	% weight	I ² ;p-valor	Test de heterogeneidad entre grupos
Ingreso a UCI	5	39.94%	22.31-59.01	-	98.79%; p<0.01	-
Riesgo de sesgo*						p=0.117
Bajo	2	56.74%	55.06-58.41	41.75	0%; p=.	-
Alto	3	30.08%	5.35-63.47	58.25	0%; p=.	-
Comorbilidad						p=0.129
Percentil 75 a más	0	-	-	-	-	-
Percentil 50 a 74	0	-	-	-	-	-
Percentil 26 a 49	1	57.77%	55.92-59.60	20.96	-	-
Percentil 25 a menos	3	32.58%	9.01-62.27	61.95	0%; p=.	-
No reporta	1	45.83%	25.55-67.18	17.1	0%; p=.	-

* Newcastle Ottawa y las versiones modificadas para estudios de cohortes.

4.4.2. Requerimiento de VMI

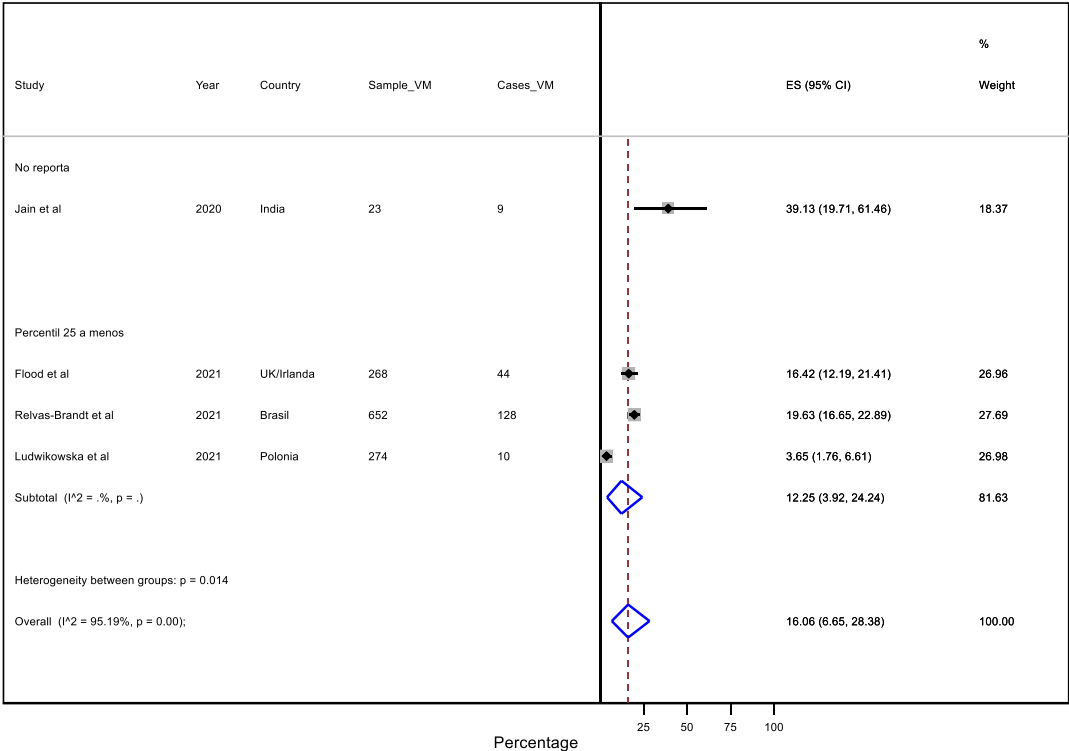
En los estudios transversales, no se encontró diferencia significativa que explique la heterogeneidad de la frecuencia agrupada de requerimiento de VMI en relación con el riesgo de sesgo (test de heterogeneidad entre grupos, p=0.653) (**Figura 23**). La frecuencia agrupada de requerimiento de VMI fue mayor (test de heterogeneidad entre grupos, p=0.014) en aquellos estudios que no reportaron comorbilidad (39.13%; 19.71 a 61.46; IC 95%) en comparación con los que reportan comorbilidad del 25% a menos (12.25%; 3.92 a 24.24; IC95%) (**Figura 24**) (**Tabla 15**).

Figura 23. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de requerimiento de VMI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por riesgo de sesgo, en estudios transversales.



ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 24. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de requerimiento de VMI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por comorbilidad, en estudios transversales.



ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Tabla 15. Análisis de subgrupos de la frecuencia agrupada de requerimiento de VMI en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudios transversales.

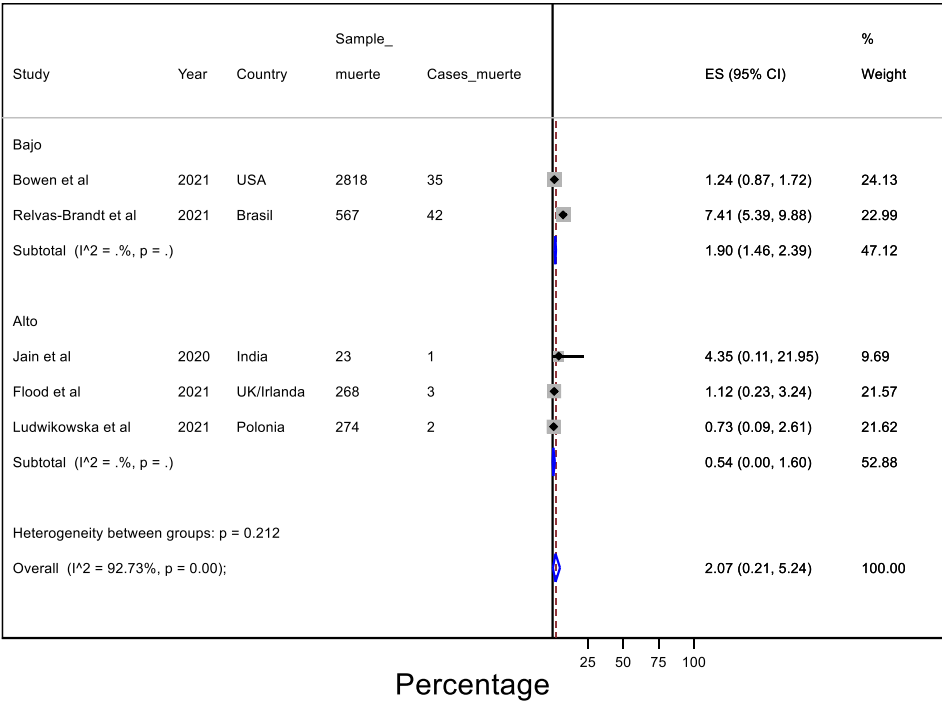
	Numero de estudios	Frecuencia	IC 95%	% weight	I ² ;p-valor	Test de heterogeneidad entre grupos
Requerimiento de VMI	4	16.06%	6.65-28.38	-	95.19%; p<0.01	-
Riesgo de sesgo*						p=0.653
Bajo	1	19.63%	16.65-22.89	27.69	-	-
Alto	3	15.38%	3.26-33.5	72.31	0%; p=.	-
Comorbilidad						p=0.014
Percentil 75 a más	0	-	-	-	-	-
Percentil 50 a 74	0	-	-	-	-	-
Percentil 26 a 49	0	-	-	-	-	-
Percentil 25 a menos	3	12.25%	3.92-24.24	81.63	0%; p=.	-
No reporta	1	39.13%	19.71-61.46	18.37	-	-

* Newcastle Ottawa y las versiones modificadas para estudios de cohortes.

4.4.3. Muerte

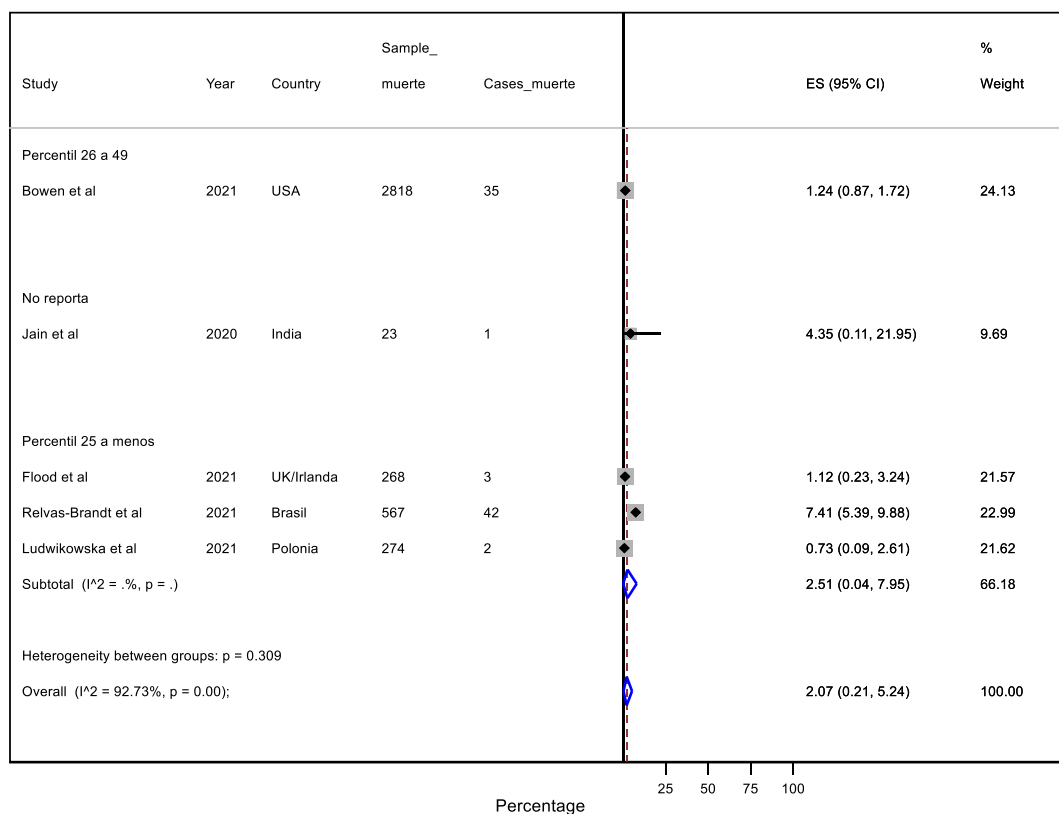
En los estudios transversales, no se encontró diferencia significativa que expliquen la heterogeneidad de la frecuencia agrupada de muerte en relación al riesgo de sesgo (test de heterogeneidad entre grupos, p=0.212) (**Figura 25**), y la comorbilidad (test de heterogeneidad entre grupos, p=0.309) (**Figura 26**) (**Tabla 16**).

Figura 25. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de muerte en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por riesgo de sesgo, en estudios transversales.



ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Figura 26. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) del meta-análisis de la frecuencia agrupada de muerte en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificado por comorbilidad, en estudios transversales.



ES: tamaño del efecto por sus siglas en inglés de “effect size”.

Tabla 16. Análisis de subgrupos de la frecuencia agrupada de muerte en pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P) en estudios transversales.

	Numero de estudios	Frecuencia	IC 95%	% weight	I ² ;p-valor	Test de heterogeneidad entre grupos
Muerte	5	2.07%	0.21-5.24	-	92.73%; p<0.01	-
Riesgo de sesgo*						p=0.212
Bajo	2	1.9%	1.46-2.39	47.12	0%; p=.	-
Alto	3	0.54%	0-1.6	52.88	0%; p=.	-
Comorbilidad						p=0.309
Percentil 75 a más	0	-	-	-	-	-
Percentil 50 a 74	0	-	-	-	-	-
Percentil 26 a 49	1	1.24%	0.87-1.72	24.13	-	-
Percentil 25 a menos	3	2.51%	0.04-7.95	66.18	0%; p=.	-
No reporta	1	4.35%	0.11-21.95	9.69	-	-

* Newcastle Ottawa y las versiones modificadas para estudios de cohortes.

5. Resultados de los factores asociados a los desenlaces desfavorables

Se incluyó seis estudios (dos cohortes, dos transversales y dos series de casos) para evaluar los factores asociados a ingreso a UCI, tres estudios (un transversal y dos series de casos) para requerimiento de VMI, y seis estudios (tres cohortes, dos transversales y una serie de casos) para muerte. Además, siete estudios (tres cohortes, un transversal y tres series de casos) para shock, dos estudios (una cohorte y una serie de casos) para FEVI menor a 55%, y dos estudios (un transversal y una serie de casos) para aneurisma de coronarias. Los factores que estuvieron disponibles en los estudios primarios fueron analizados. Dentro de los estudios incluidos para evaluar factores asociados, dos estudios: Davies et al (95), y Abrams et al (36), fueron excluidos para el evaluar el desenlace de frecuencias por describir pacientes que ya se encontraban en otros estudios de mayor muestra. Los pacientes de

Davies et al (95) están contenidos parcialmente en Flood et al (74), se incluyó los datos del análisis de los factores asociados a VMI y aneurisma de coronarias realizados por Davies et al (95). Los pacientes de Abrams et al (36) están contenidos en el estudio de Bowen et al (35), se incluyeron los datos del análisis de los factores asociados a UCI de Abrams et al (36). Al aplicar Newcastle Ottawa modificado para estudios transversales, Davies et al (95) obtuvo un puntaje de 4/10 (riesgo de sesgo alto), y Abrams et al (36) un puntaje de 8/10 (riesgo de sesgo bajo).

Por otro lado, para los estudios que se obtuvo la información, se estratificó según el diseño, continente de origen, ingreso económico país, edad, y exceso de muerte por COVID-19.

5.1. Ingreso a UCI

Ser del sexo masculino no se asoció con el ingreso a UCI (OR 1.08; IC95% 0.70-1.66; 5 estudios, I2 28.3%; $p=0.233$), tampoco se encontró asociación al estratificar según riesgo de sesgo, diseño, continente, ingreso económico país, y exceso de muerte por COVID-19. La comorbilidad se asoció con el ingreso a UCI (OR 1.48; IC95% 1.14-1.93; 5 estudios, I2 0%; $p=0.622$) (**Figura 27**). Al estratificar se mantuvo la asociación con los estudios con bajo riesgo de sesgo (OR 1.62; IC95% 1.08-2.43; 3 estudios, I2 11%; $p=0.325$) (**Figura 28**), con el diseño transversal (OR 1.42; IC95% 1.08-1.86; 2 estudios, I2 0%; $p=0.924$) (**Figura 29**), con pertenecer a América del norte (OR 1.42; IC95% 1.07-1.89; 1 estudio, I2 -; $p=-$) (**Figura 30**), en países con ingresos de “Upper middle income” (OR 3.05; IC95% 1.17-7.91; 2 estudios, I2 0%; $p=0.979$) y con “High income” (OR 1.40; IC95% 1.07-1.84; 3

estudios, I2 0%; p=0.870) (**Figura 31**), y con el exceso de muerte por COVID-19 de “150 a<200” por 100 000 años-persona (OR 1.42; IC95% 1.07-1.89; 1 estudio, I2 -; p=-) (**Figura 32**). Además, no se encontró diferencias en los valores de proteína-C-reactiva (mg/dL) (DMP 5.54, con IC95% -3.51 a 14.6; 2 estudios; I2 81.4%; p=0.020). Por otro lado, se encontró diferencias en los valores de albúmina (mg/dL) (**Figura 33**) (DMP -0.45, con IC95% -0.65 a -0.25; 2 estudios; I2 0%; p=1.0) (**Tabla 17**).

Figura 27. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando la asociación entre ingreso a UCI y la comorbilidad. Entiendo que son todos los diseños

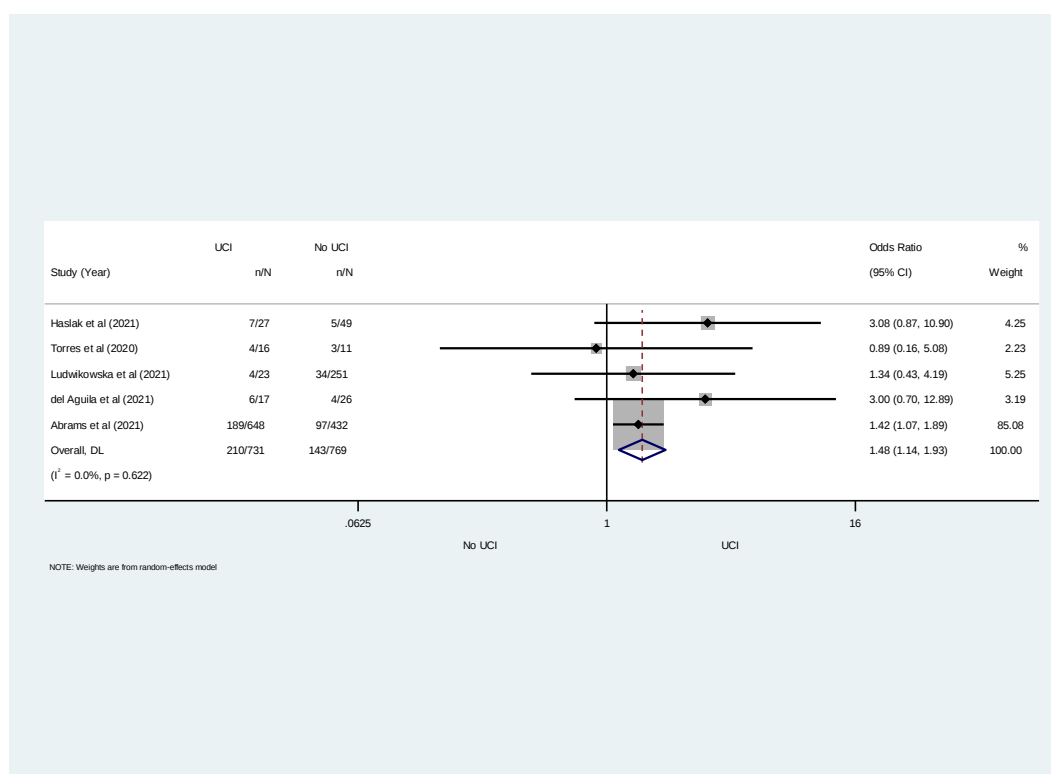


Figura 28. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando la asociación entre el ingreso a UCI y la comorbilidad. Estratificando por riesgo de sesgo.

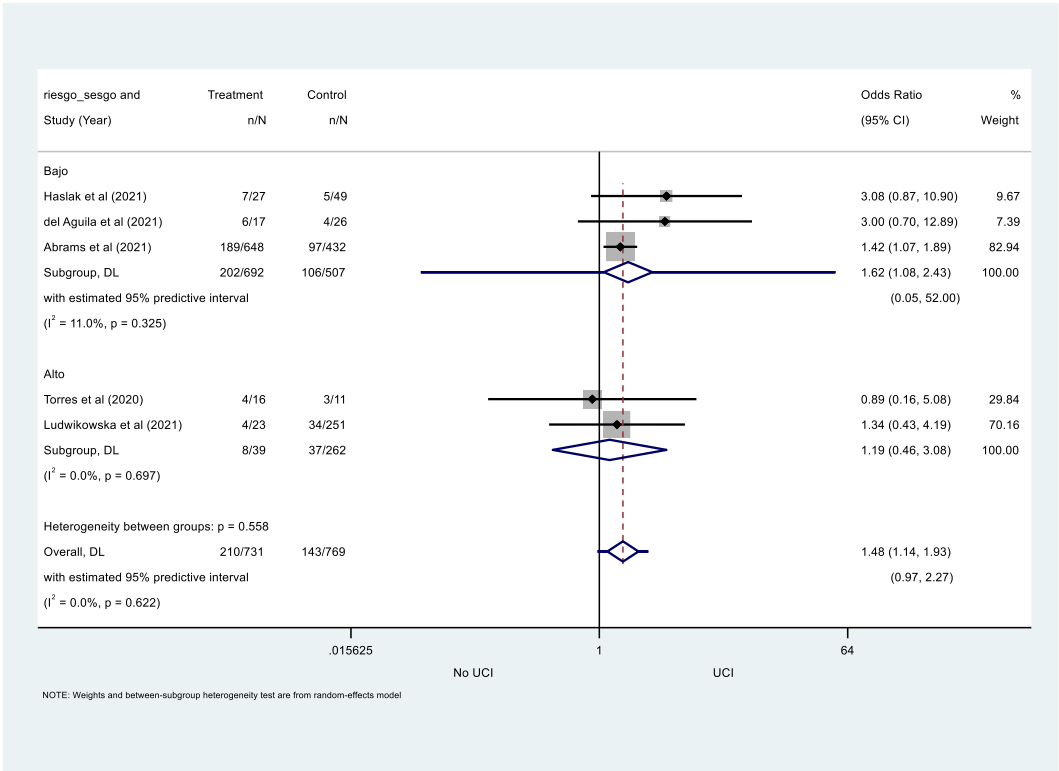


Figura 29. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando la asociación entre el ingreso a UCI y la comorbilidad. Estratificando por diseño metodológico.

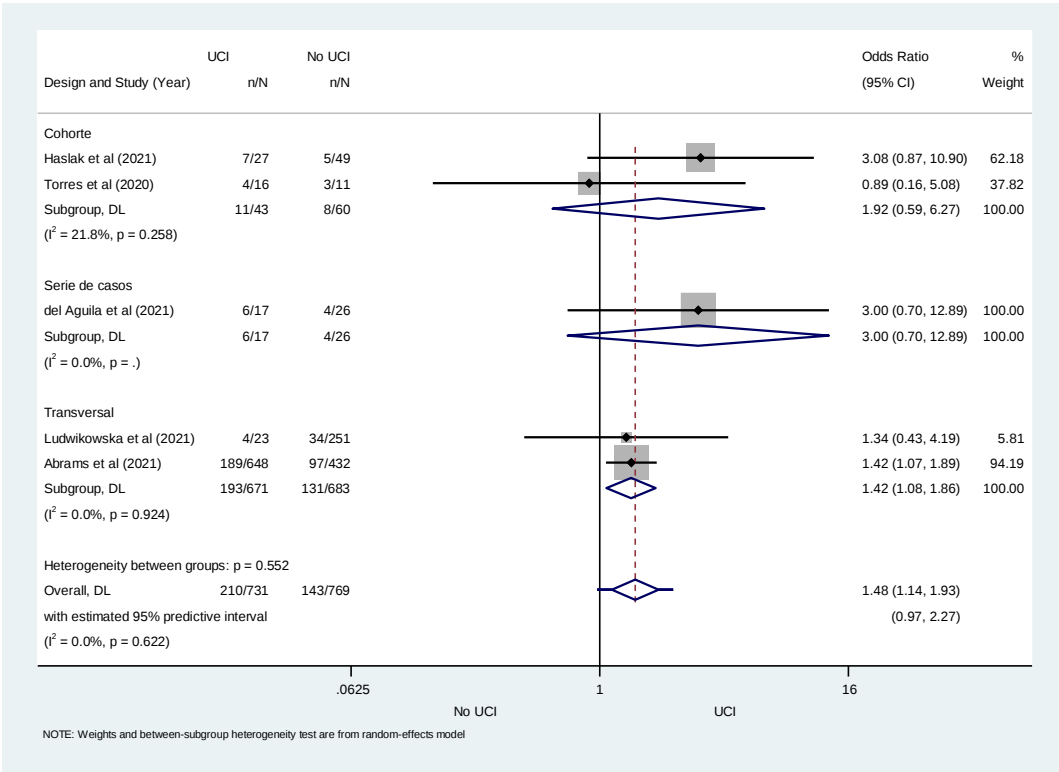


Figura 30. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando la asociación entre el ingreso a UCI y la comorbilidad. Estratificando por continente.

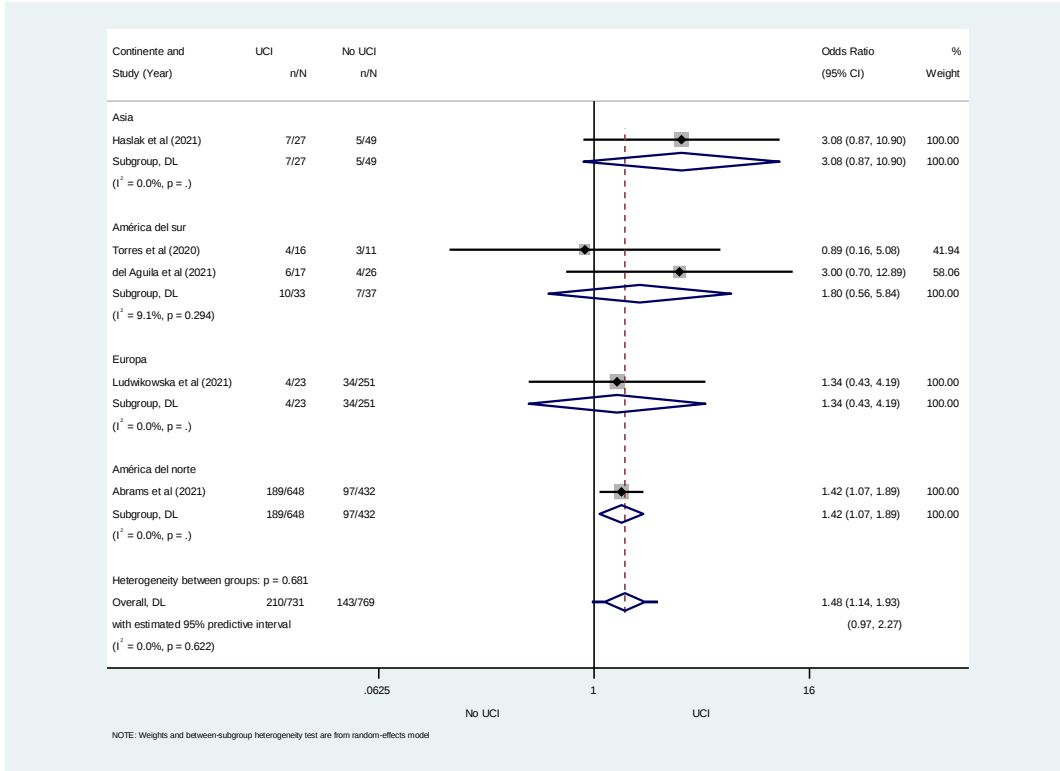


Figura 31. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando la asociación entre el ingreso a UCI y la comorbilidad. Estratificando por ingreso económico país.

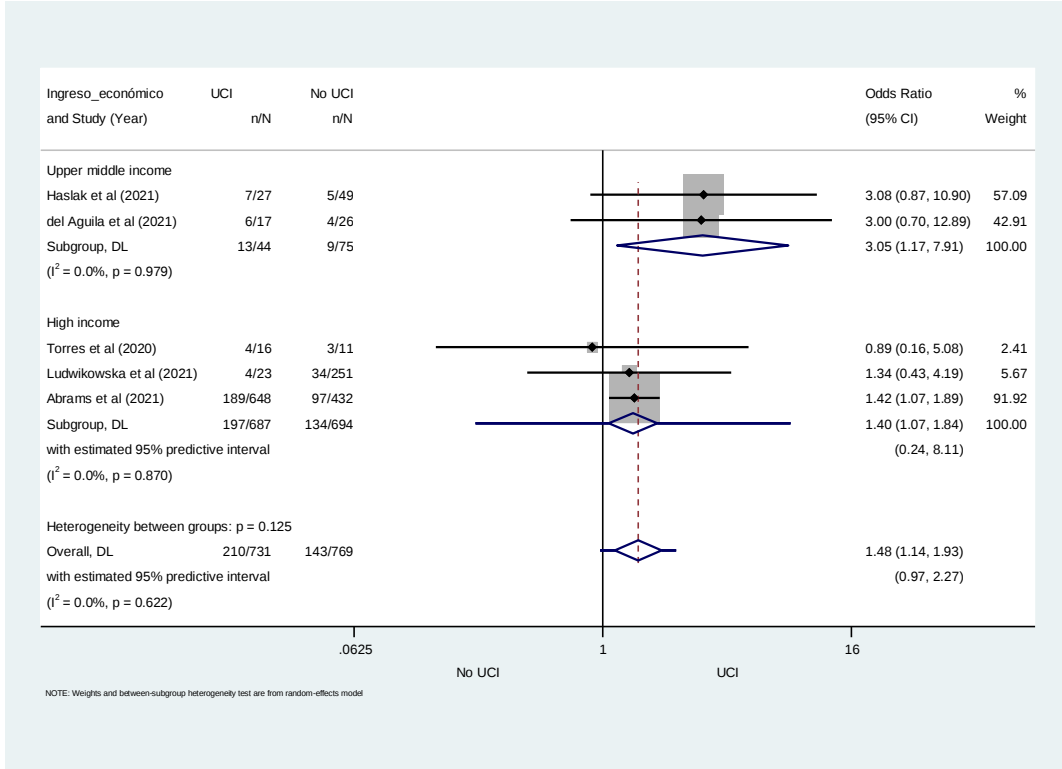


Figura 32. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando la asociación entre el ingreso a UCI y la comorbilidad. Estratificando por exceso de muerte por COVID-19.

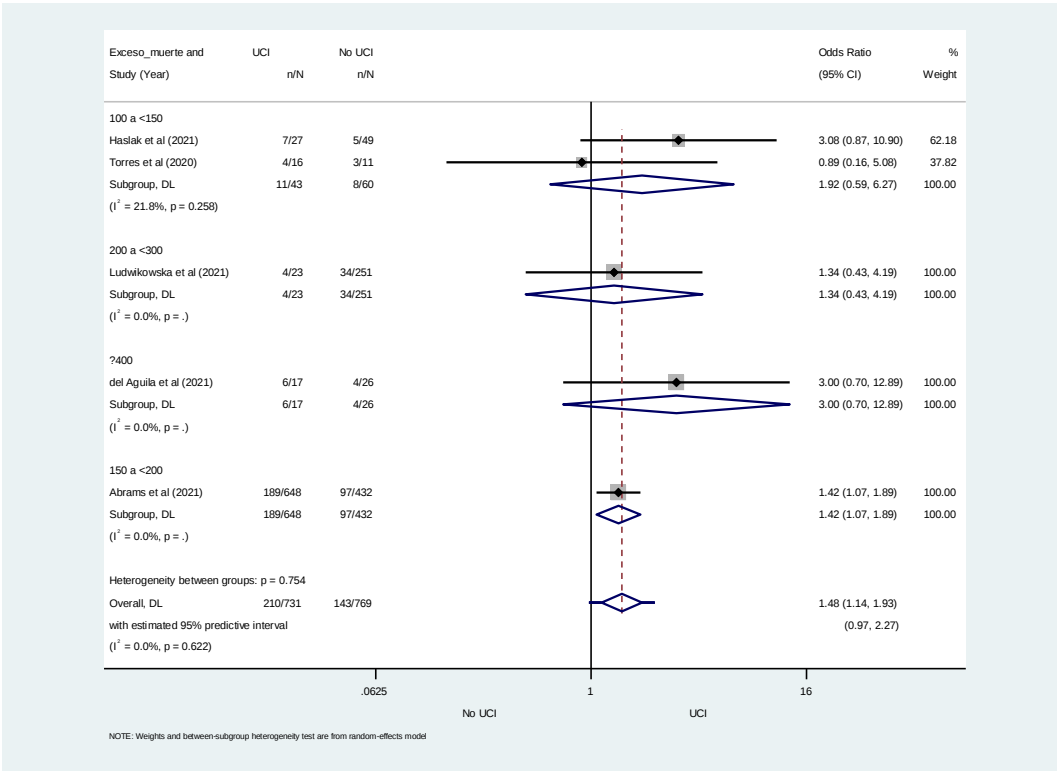
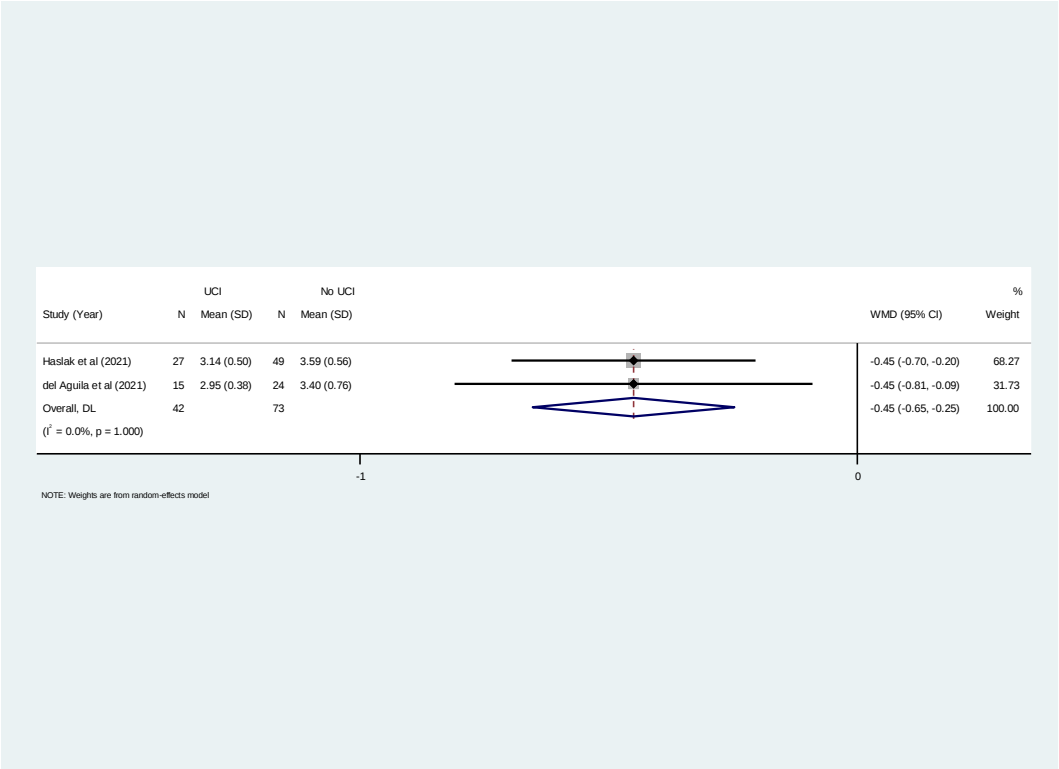


Figura 33. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando diferencias del nivel de albúmina (mg/dL) en relación con el ingreso a UCI.



WMD, diferencia de medias ponderada, por sus siglas en inglés.

Tabla 17. Evaluación de factores asociados (sexo, comorbilidad, proteína C reactiva y albúmina) a ingreso a UCI en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificando por riesgo de sesgo, diseño, continente, ingreso económico país, y exceso de muerte por COVID-19.

	Número de estudios	Muestra	UCI Evento/número de pacientes	No UCI Evento/número de pacientes	Medida de efecto	I ² ;p-valor	Test de heterogeneidad entre grupos
					OR (95% IC)		
1. Sexo hombre	5	1498	425/730	445/768	1.08(0.70-1.66)	28,3%;p=0.233	-
a)Riesgo de sesgo							p=0.197
Alto	2	301	26/39	160/262	1.69(0.75-3.84)	0%;p=0.89	-
Bajo	3	1197	399/691	285/506	0.82(0.4-1.7)	56,8%;p=0.099	-
b)Diseño							p=0.099
Cohorte	2	103	27/43	39/60	1.04(0.45-2.42)	0%;p=0.552	-
Serie de casos	1	43	9/17	21/26	0.27(0.07-1.05)	-	-
Transversal	2	1352	389/670	385/682	1.21(0.95-1.54)	0%;p=0.437	-
c)Continente							p=0.678
Asia	1	76	18/27	34/49	0.88(0.32-2.41)	-	-
América del sur	2	70	18/33	26/37	0.62(0.11-3.43)	64%;p=0.096	-
Europa	1	274	17/23	155/251	1.75(0.67-4.61)	-	-
América del norte	1	1078	372/647	230/431	1.18(0.93-1.51)	-	-
d)Ingreso económico país*							p=0.170
“Upper middle income”	2	119	27/44	55/75	0.53(0.17-1.69)	47.5%;p=0.168	-
“High income”	3	1379	398/686	390/693	1.22(0.96-1.54)	0%;p=0.706	-
e)Exceso de muerte por COVID-19**							p=0.156
100 a <150	2	103	27/43	39/60	1.04(0.45-2.42)	0%;p=0.552	-
150 a <200	1	1078	372/647	230/431	1.18(0.93-1.51)	-	-
200 a <300	1	274	17/23	155/251	1.75(0.67-4.61)	-	-
≥400	1	43	9/17	21/26	0.27(0.07-1.05)	-	-
2.Comorbilidad†	5	1500	210/731	143/769	1.48(1.14-1.93)	0%;p=0.622	-
a)Riesgo de sesgo							p=0.558
Alto	2	301	8/39	37/262	1.19(0.46-3.08)	0%;p=0.697	-
Bajo	3	1199	202/692	106/507	1.62(1.08-2.43)	11%;p=0.325	-
b)Diseño							p=0.552
Cohorte	2	103	11/43	8/60	1.92(0.59-6.27)	21.8%;p=0.258	-
Serie de casos	1	43	6/17	4/26	3(0.7-12.89)	-	-
Transversal	2	1354	193/671	131/683	1.42(1.08-1.86)	0%;p=0.924	-
c)Continente							p=0.681
Asia	1	76	7/27	5/49	3.08(0.87-10.9)	-	-
América del sur	2	70	10/33	7/37	1.8(0.56-5.84)	9.1%;p=0.294	-
Europa	1	274	4/23	34/251	1.34(0.43-4.19)	-	-
América del norte	1	1080	189/648	97/432	1.42(1.07-1.89)	-	-

d) Ingreso económico país*							p=0.125
"Upper middle income"	2	119	13/44	9/75	3.05(1.17-7.91)	0%;p=0.979	-
"High income"	3	1381	197/687	134/694	1.4(1.07-1.84)	0%;p=0.87	-
e) Exceso de muerte por COVID-19**							p=0.754
100 a <150	2	103	11/43	8/60	1.92(0.59-6.27)	21.8%;p=0.258	-
150 a <200	1	1080	189/648	97/432	1.42(1.07-1.89)	-	-
200 a <300	1	274	4/23	34/251	1.34(0.43-4.19)	-	-
≥400	1	43	6/17	4/26	3(0.7-12.89)	-	-
					DMP (95% IC)		
3. Proteína C reactiva (mg/dL)	2	119	-	-	5.54(-3.51 a 14.6)	81.4%;p=0.020	-
4. Albúmina (mg/dL)	2	115	-	-	-0.45(-0.65 a 0.25)	0%;p=1.00	-

*Acorde al Banco Mundial, se clasifica en: "low", "lower-middle", "upper-middle", and "high income". ** Según la clasificación propuesta por "COVID-19 Excess Mortality Collaborators", tasa para todas las edades por 100 000 años-persona. . †Comparando aquellos estudios que reportan la comorbilidad con percentil 26 a 49 con el percentil 25 a menos.

UCI: unidad de cuidados intensivos. OR: Odds Ratio. DMP: Diferencia de medias ponderada.

5.2. Requerimiento de VMI

Ser del sexo masculino no se asoció con el requerimiento de VMI (OR 0.65; IC95% 0.3-1.4; 2 estudios, I2 0%; p=0.458). Además, no se encontró diferencia significativa en los valores de proteína-C-reativa (mg/dL) (DMP 2.66, con IC95% -7.23 a 12.55; 2 estudios; I2 74.7%; p=0.047) en relación al requerimiento de VMI (**Tabla 18**). No se pudo evaluar otros factores clínicos ni otros marcadores inflamatorios como factores asociados por no estar reportados en los estudios primarios.

Tabla 18. Evaluación de factores asociados a VMI en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P).

	Número de estudios	Muestra	Muerte Evento/número de pacientes	No muerte Evento/número de pacientes	Medida de efecto	I ² ;p-valor	Test de heterogeneidad entre grupos
					OR (95% IC)		
1. Sexo hombre	2	121	31/50	51/71	0.65(0.3-1.4)	0%;p=0.458	-
					DMP (95% IC)		
2. Proteína C reactiva (mg/dL)	2	84	-	-	2.66(-7.23 a 12.55)	74.7%;p=0.047	-

VMI: ventilación mecánica invasiva. OR: Odds Ratio. DMP: Diferencia de medias ponderada.

5.3. Muerte

Ser del sexo masculino no se asoció con la muerte (OR 0.76; IC95% 0.49-1.17; 4 estudios, I² 0%; p=0.550), no se encontró asociación al estratificar por riesgo de sesgo, por diseño, continente, ingreso económico país, y exceso de muerte por COVID-19. La comorbilidad se asoció con la muerte (OR 2.99; IC95% 1.63-5.47; 5 estudios, I² 23.1%; p=0.267) (**Figura 34**), al estratificar se evidenció que se mantiene esta asociación en aquellos estudios con riesgo bajo de sesgo (OR 2.78; IC95% 1.61-4.80; 4 estudios, I² 15.9%; p=0.312) (**Figura 35**), con diseño transversal (OR 2.91; IC95% 1.79-4.72; 2 estudios, I² 0%; p=0.464) (**Figura 36**), de origen de América del norte (OR 3.54; IC95% 1.73-7.26; 1 estudio) (**Figura 37**), procedente de países con “High income” (OR 3.54; IC95% 1.73-7.26; 1 estudio) (**Figura 38**), y con exceso de muerte por COVID-19 de “150 a <200” por 100 000 años-persona (OR 3.07; IC95% 1.86-5.07; 3 estudios, I² 4.9%; p=0.349) (**Figura**

39). Además, se encontró asociación entre el aumento de ferritina y la muerte (OR 26.84; IC95% 3.34-215.59; 2 estudios, I^2 0%; $p=0.707$) (**Figura 40**). Por otro lado, no se encontró asociación entre la muerte y el uso de una segunda dosis de IGIV (OR 0.34; IC95% 0.09-1.26; 2 estudios, I^2 0%; $p=0.193$), y linfopenia (OR 1.15; IC95% 0.39-3.38; 2 estudios, I^2 41%; $p=0.193$) (**Tabla 19**).

Figura 34. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando la asociación entre la muerte y la comorbilidad.

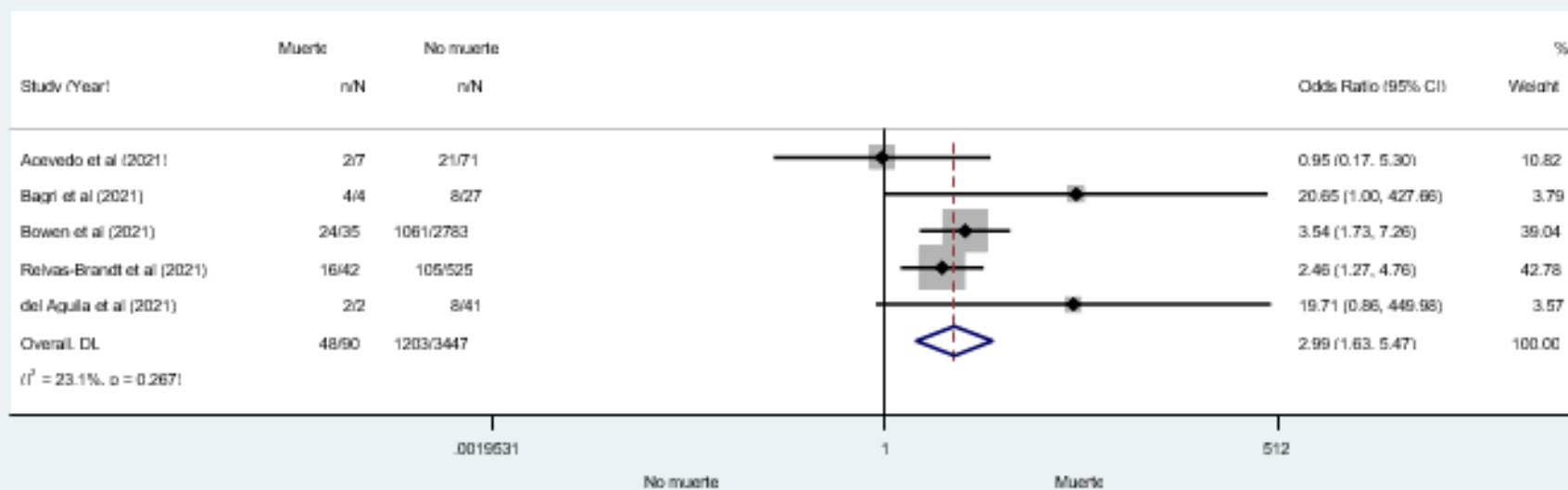


Figura 35. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando la asociación entre la muerte y la comorbilidad. Estratificando por riesgo de sesgo.

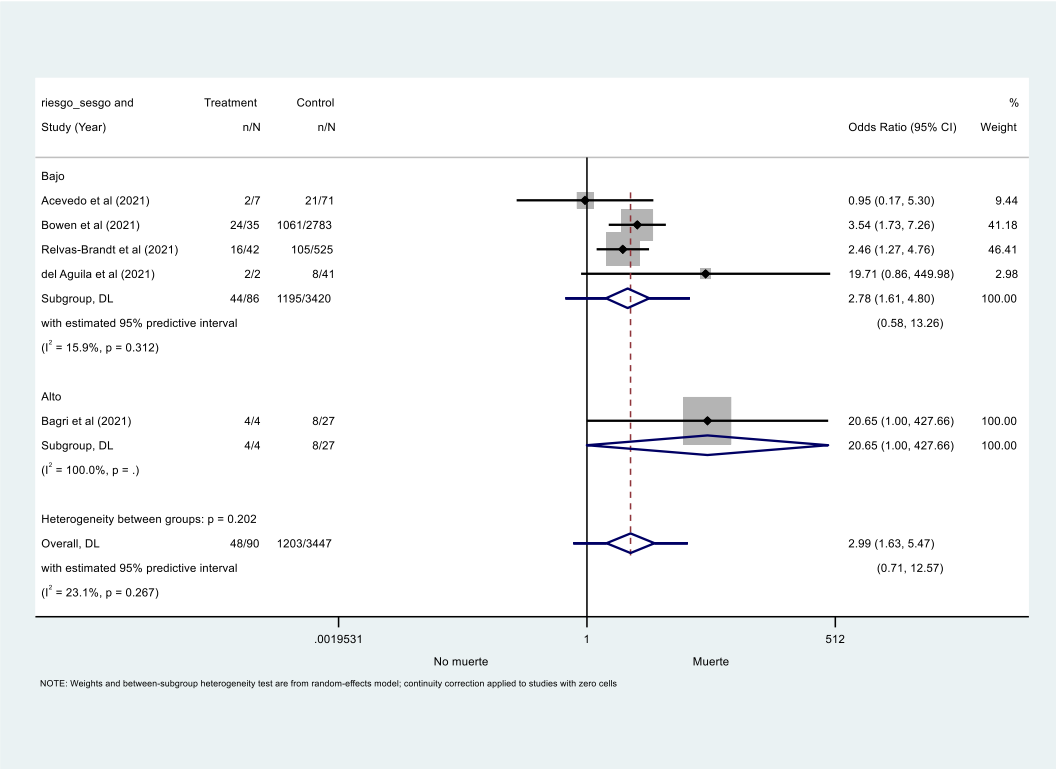


Figura 36. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando la asociación entre la muerte y la comorbilidad. Estratificando por diseño epidemiológico.

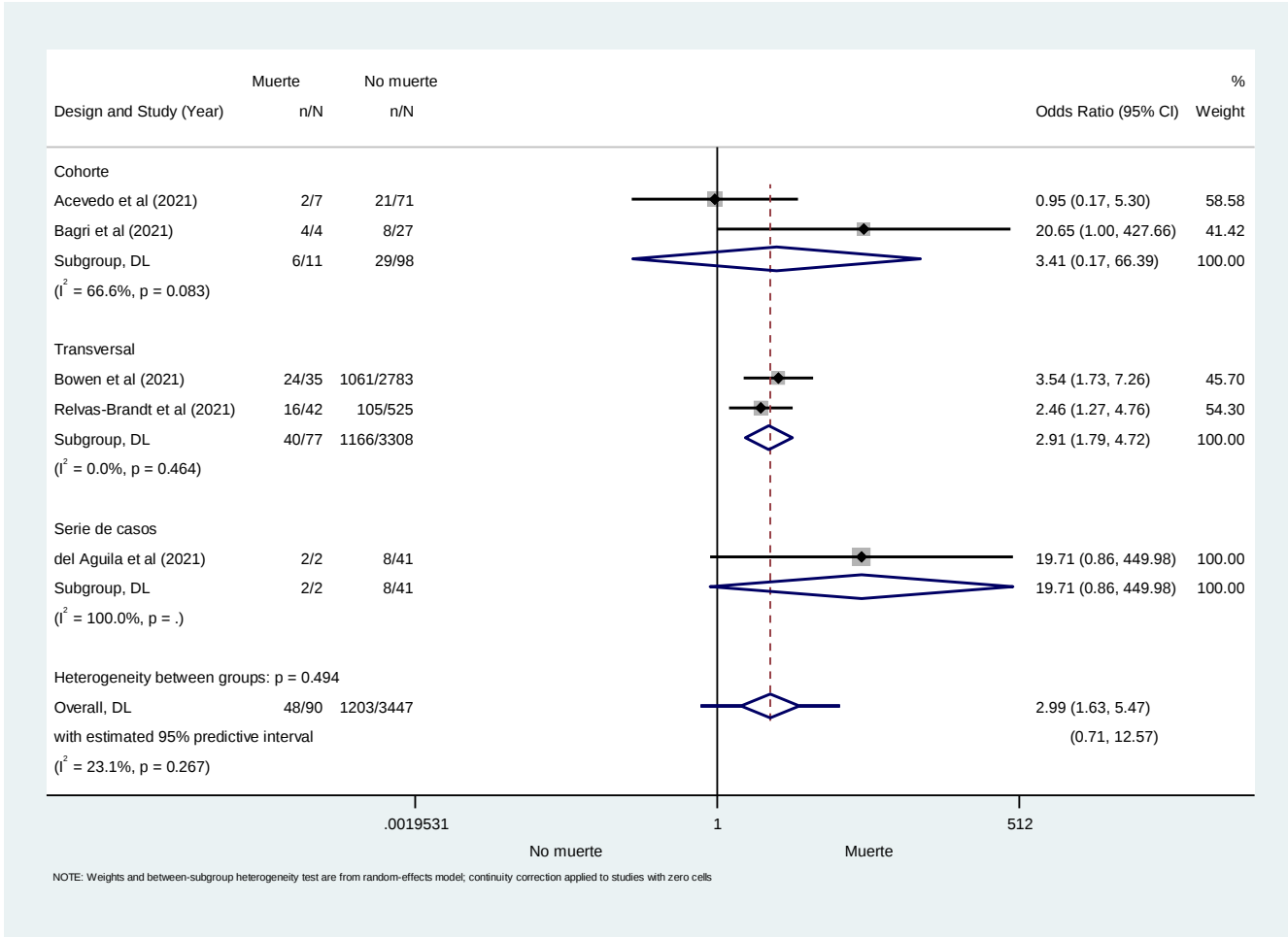


Figura 37. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando la asociación entre la muerte y la comorbilidad. Estratificando por continente.

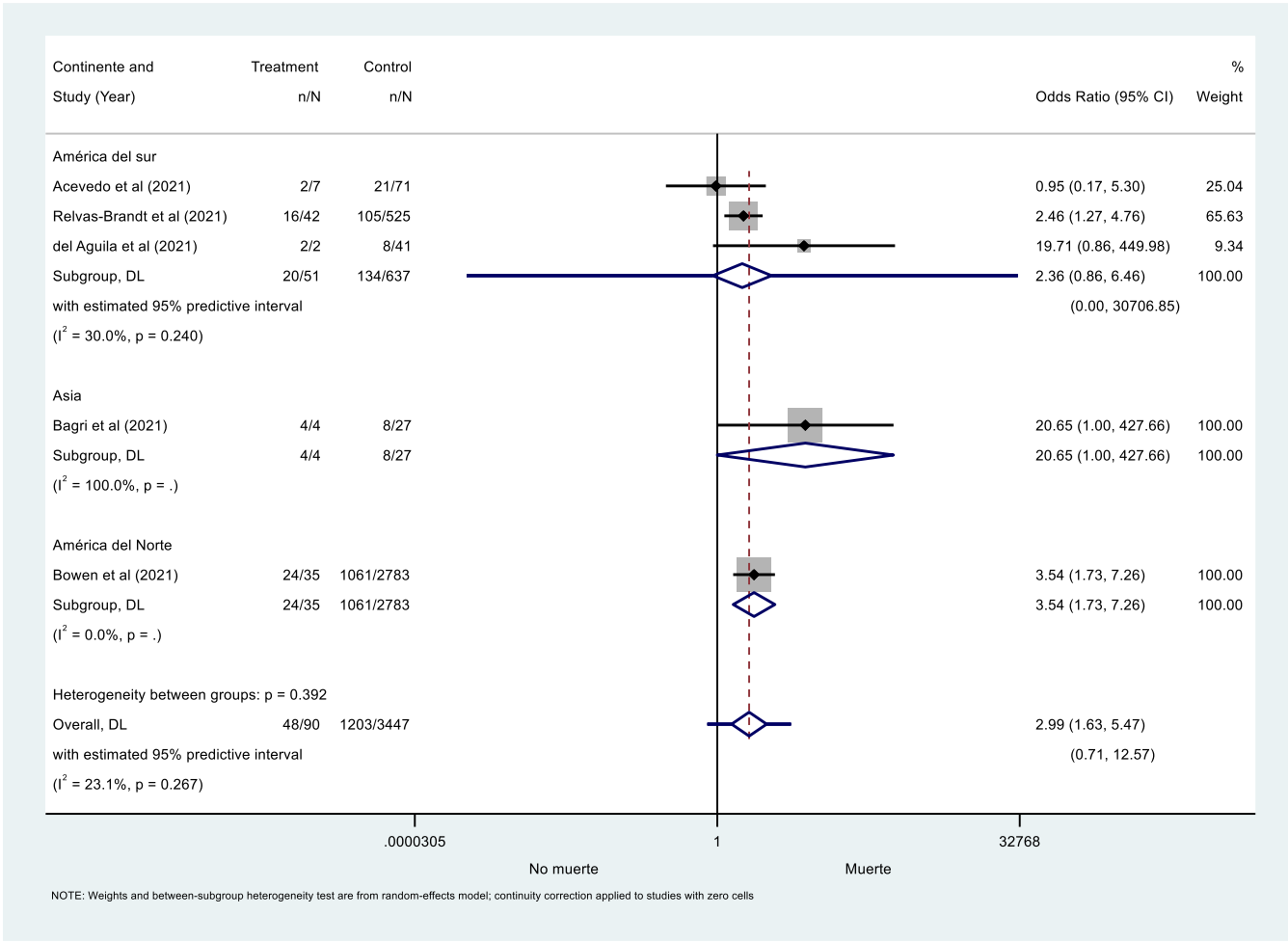


Figura 38. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando la asociación entre la muerte y la comorbilidad. Estratificado por ingreso económico país.

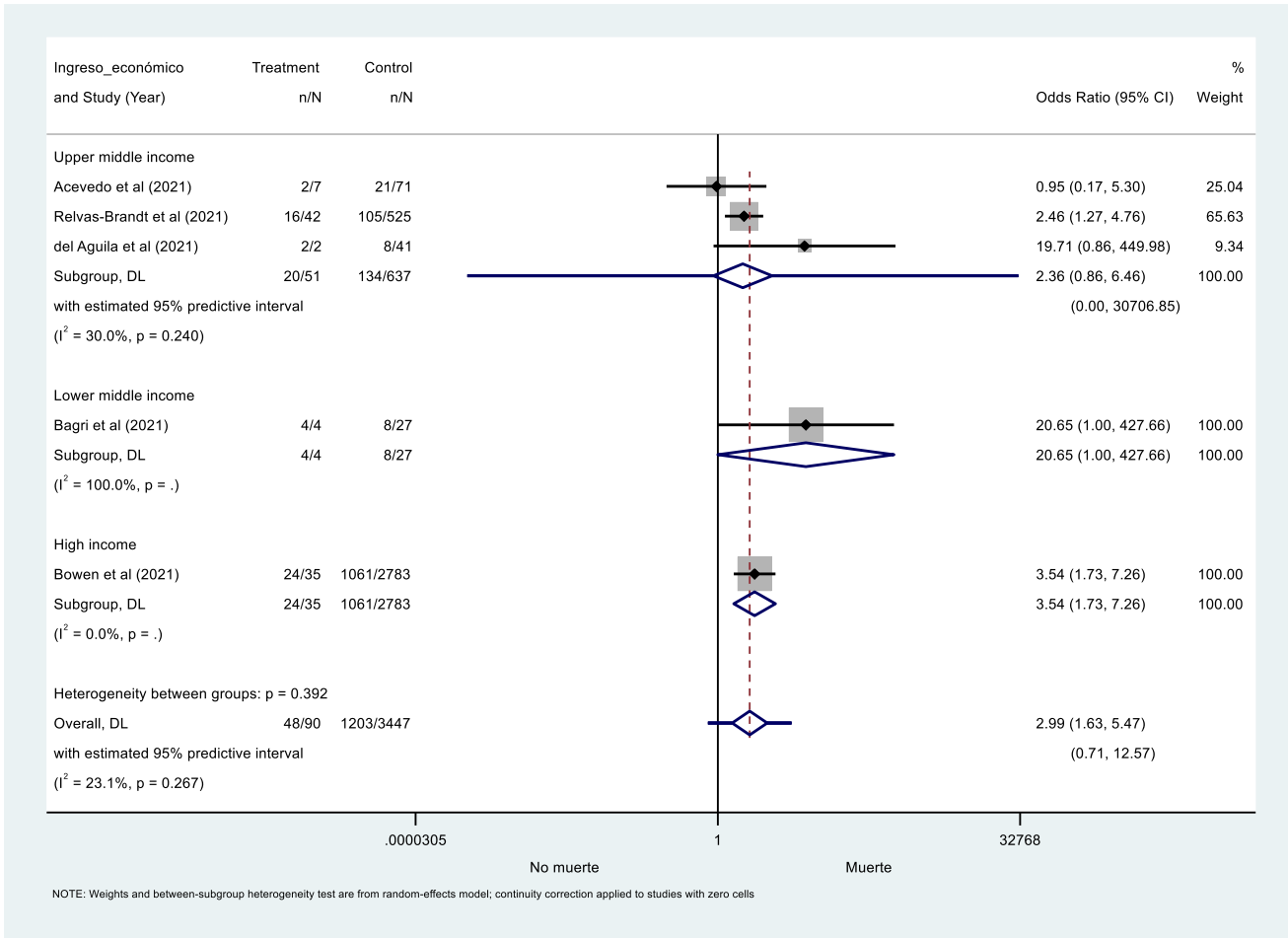


Figura 39. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando la asociación entre la muerte y la comorbilidad. Estratificado por exceso de muerte por COVID-19.

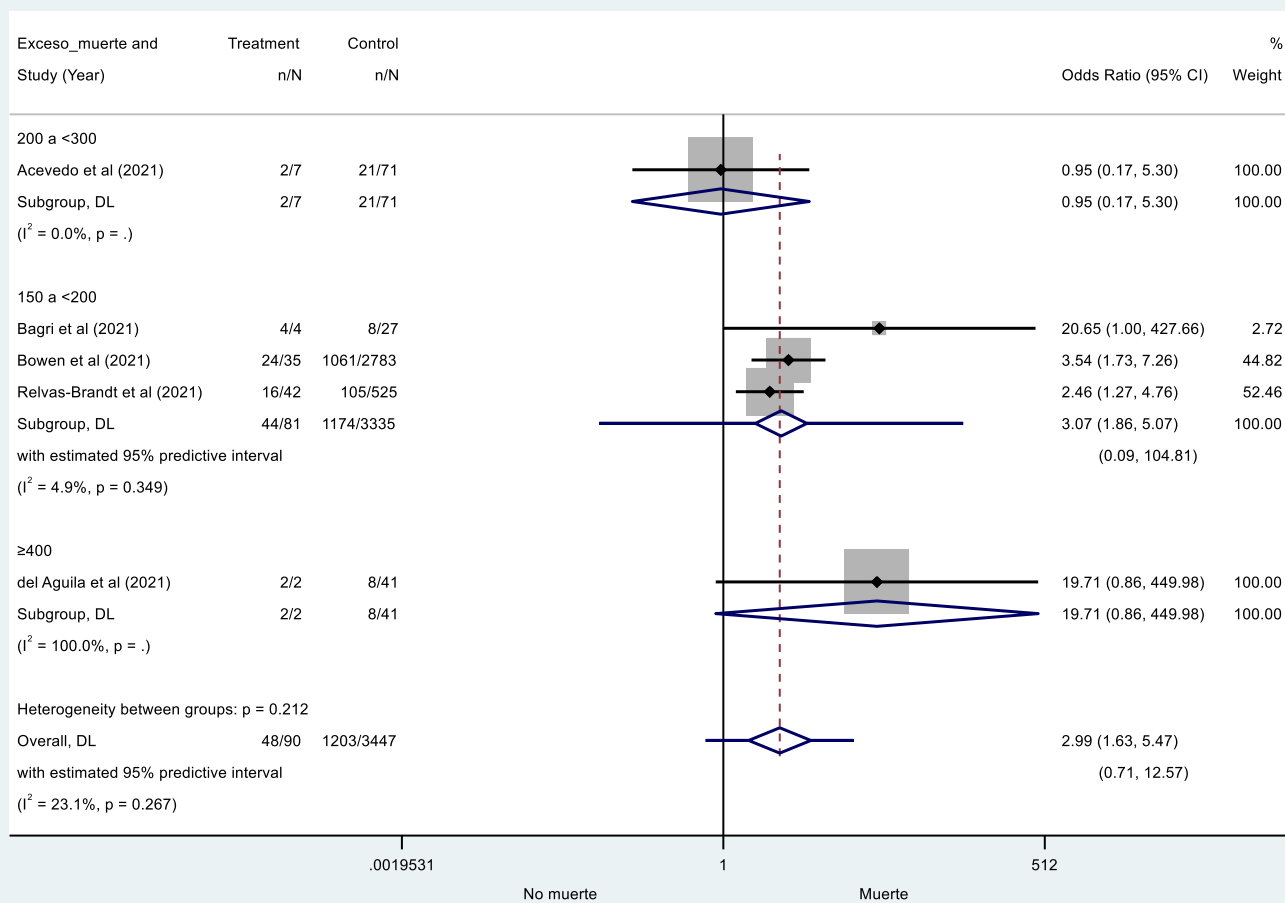


Figura 40. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando la asociación entre la muerte y la hiperferritinemia.

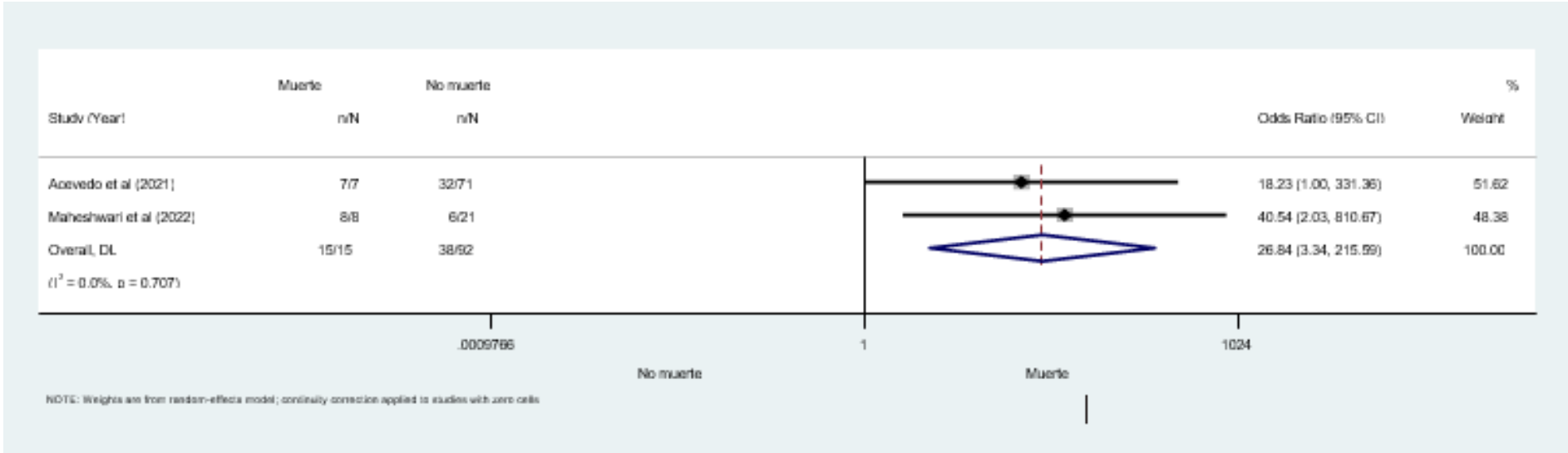


Tabla 19. Evaluación de factores asociados a muerte en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificando por riesgo de sesgo, diseño, continente, ingreso económico país, y exceso de muerte por COVID-19.

	Numero de estudios	Muestra	Muerte Evento/número de pacientes	No muerte Evento/número de pacientes	Medida de efecto	I ² ;p-valor	Test de heterogeneidad entre grupos
					OR (95% IC)		
1. Sexo hombre	4	3446	46/87	1992/3359	0.76(0.49-1.17)	0%;p=0.550	-
a)Riesgo de sesgo							p=0.613
Alto	1	29	4/8	14/21	0.5(0.1-2.62)	-	-
Bajo	3	3417	42/79	1978/3338	0.78(0.49-1.23)	0%;p=0.396	-
b)Diseño							p=0.707
Cohorte	1	29	4/8	14/21	0.5(0.1-2.62)	-	-
Serie de casos	1	42	2/2	28/40	2.19(0.10-49.00)	-	-
Transversal	2	3375	40/77	1950/3298	0.77(0.44-1.33)	29.6%;p=0.233	-
c)Continente							p=0.485
Asia	1	29	4/8	14/21	0.5(0.1-2.62)	-	-
América del sur	2	609	21/44	335/565	0.62(0.33-1.15)	0%;p=0.415	-
América del norte	1	2808	21/35	1643/2773	1.03(0.52-2.04)	-	-
Europa	-	-	-	-	-	-	-
d)Ingreso económico país*							p=0.485
“Lower middle income”	1	29	4/8	14/21	0.5(0.1-2.62)	-	-
“Upper middle income”	2	609	21/44	335/565	0.62(0.33-1.15)	0%;p=0.415	-
“High income”	1	2808	21/35	1643/2773	1.03(0.52-2.04)	-	-
e)Exceso de muerte por COVID-19**							p=0.497
150 a <200	3	3404	44/85	1964/3319	0.74(0.47-1.15)	0%;p=0.438	-
≥400	1	42	2/2	28/40	-	-	-
2.Comorbilidad†	5	3537	48/90	1203/3447	2.99(1.63-5.47)	23.1%;p=0.267	-
a)Riesgo de sesgo							p=0.202
Alto	1	31	4/4	8/27	20.65(1-427.66)	-	-
Bajo	4	3506	44/86	1195/3420	2.78(1.61-4.8)	15.9%;p=0.312	-

b)Diseño							p=0.494
Cohorte	2	109	6/11	29/98	3.41(0.17-66.39)	66.6%;p=0.083	-
Serie de casos	1	43	2/2	8/41	19.71(0.86-449.98)	-	-
Transversal	2	3385	40/77	1166/3308	2.91(1.79-4.72)	0%;p=0.464	-
c)Continente							p=0.392
Asia	1	31	4/4	8/27	20.65(1-427.66)	-	-
América del sur	3	688	20/51	134/637	2.36(0.86-6.46)	30%;p=0.240	-
América del norte	1	2818	24/35	1061/2783	3.54(1.73-7.26)	-	-
d)Ingreso económico país*							p=0.392
"Lower middle income"	1	31	4/4	8/27	20.65(1-427.66)	-	-
"Upper middle income"	3	688	20/51	134/637	2.36(0.86-6.46)	30%;p=0.240	-
"High income"	1	2818	24/35	1061/2783	3.54(1.73-7.26)	-	-
e)Exceso de muerte por COVID-19**							p=0.694
150 a <200	3	3416	44/81	1174/3335	3.07(1.86-5.07)	4.9%;p=0.349	-
200 a <300	1	78	2/7	21/71	0.95(0.17-5.30)	-	-
≥400	1	43	2/2	8/41	19.71(0.86-449.98)	-	-
3.IGIV segunda dosis	2	2861	2/37	463/2824	0.34(0.09-1.26)	0%;p=0.762	-
4.Linfopenia††	2	2847	17/43	1100/2804	1.15(0.39-3.38)	41%;p=0.193	-
5.Ferritinemia‡	2	107	15/15	38/92	26.84(3.34-215.59)	0%;p=0.707	-

*Acorde al Banco Mundial, se clasifica en: "low", "lower-middle", "upper-middle", and "high income". ** Según la clasificación propuesta por "COVID-19 Excess Mortality Collaborators", tasa para todas las edades por 100 000 años-persona. †Comparando aquellos estudios que reportan la comorbilidad con percentil 26 a 49 con el percentil 25 a menos. ††<4500 células/μL si la edad es <8 meses o <1500 células/μL si la edad es >8 meses ‡Si mayor o igual a 500 ng/mL.

5.4. Shock

Ser del sexo masculino (OR 0.99; IC95% 0.58-1.67; 6 estudios, I^2 0%; $p=0.705$) no se asoció con la presencia de shock, tampoco se encontró asociación al estratificar por riesgo de sesgo, diseño, continente, ingreso económico país, y exceso de muerte por COVID-19. Además, la comorbilidad (OR 2.16; IC95% 0.37-12.58; 2 estudios, I^2 62.7%; $p=0.101$) tampoco se asoció de forma significativa con la presencia de shock. Por otro lado, se encontró diferencias en los valores de leucocitos (DMP 4349.67, con

IC95% 1041.44 a 7657.89; 3 estudios; I^2 0%; $p=0.948$) (**Figura 41**), y proteína C reactiva (DMP 4.19, con IC95% 1.43 a 6.96; 3 estudios; I^2 0%; $p=0.570$) (**Figura 42**) entre los que desarrollan shock y los que no. No se encontró diferencias en la edad (DMP 1.44, con IC95% -0.04 a 1.92; 3 estudios; I^2 0%; $p=0.783$), linfocitos (DMP -351.33, con IC95% -886.03 a 183.37; 3 estudios; I^2 0%; $p=0.875$), dimero D (DMP 2.54, con IC95% -2.32 a 7.41; 2 estudios; I^2 56.8%; $p=0.128$), y ferritina (DMP 423.9, con IC95% -3310.10 a 4157.89; 2 estudios; I^2 40%; $p=0.197$) (**Tabla 20**).

Figura 41. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando la relación del recuento leucocitario con la presencia de shock.

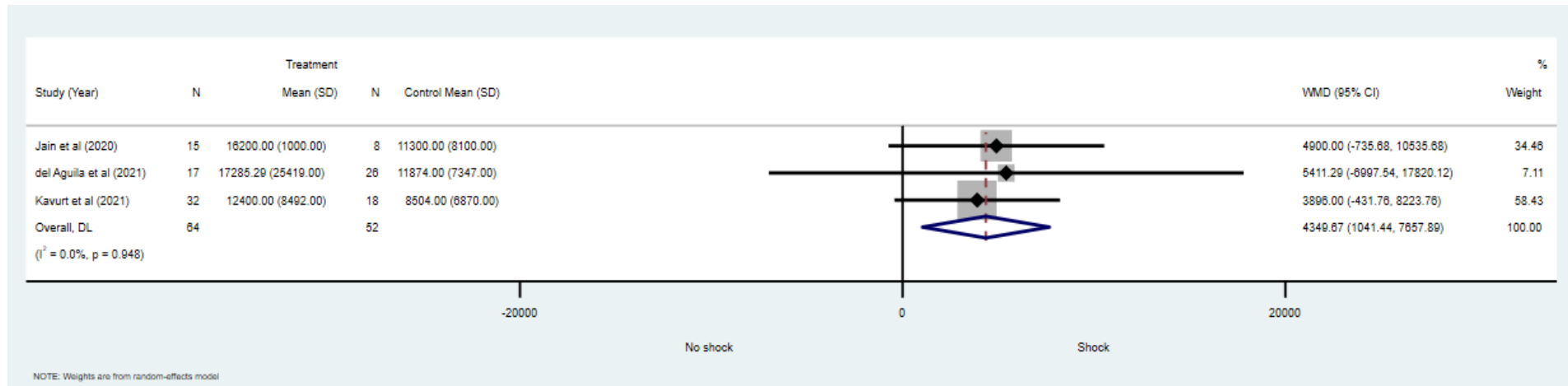


Figura 42. Forest plot (modelo de efectos aleatorios) evaluando la relación entre el nivel de proteína C reactiva y la presencia de shock.

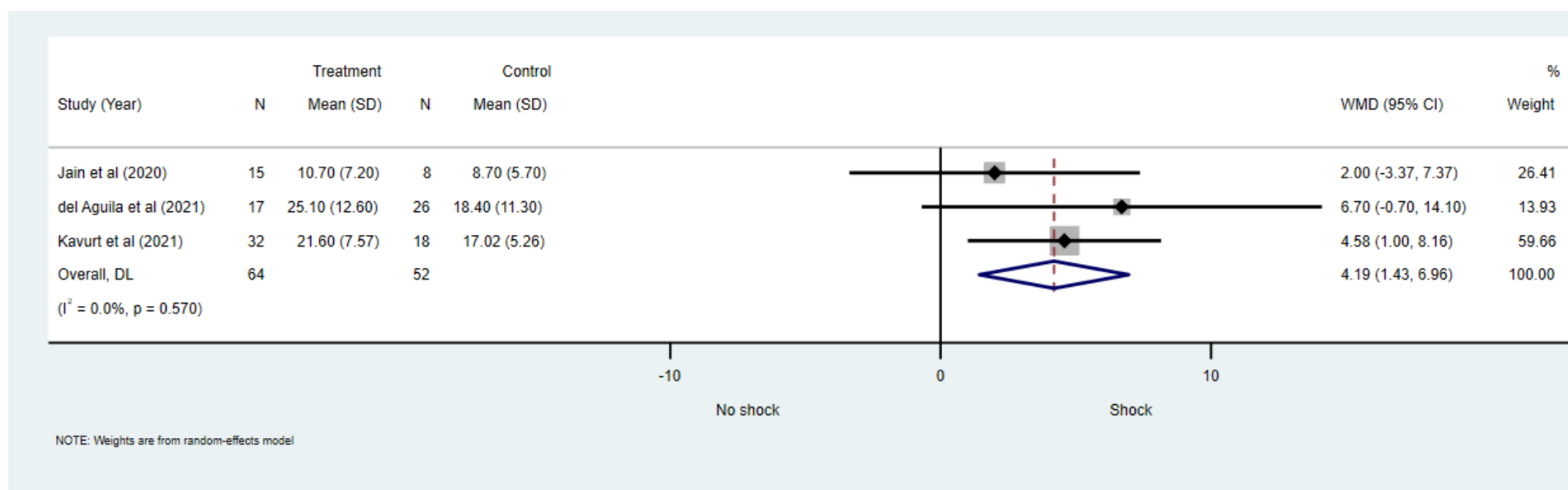


Tabla 20. Evaluación de factores asociados a shock en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P). Estratificando por riesgo de sesgo, diseño, continente, ingreso económico país, y exceso de muerte por COVID-19.

	Número de estudios	Muestra	Shock Evento/número de pacientes	No shock Evento/número de pacientes	Medida de efecto	I ² ;p-valor	Test de heterogeneidad entre grupos
					OR (95% IC)		
1. Sexo hombre	6	263	88/150	68/113	0.99(0.58-1.67)	0%;p=0.705	-
a)Riesgo de sesgo							p=0.605
Alto	4	200	73/124	44/76	1.07(0.58-1.95)	0%;p=0.566	-
Bajo	2	63	15/26	24/37	0.77(0.26-2.26)	0%;p=0.415	-
b)Diseño							p=0.448
Cohorte	3	177	67/109	39/68	1.21(0.64-2.31)	0%;p=0.707	-
Serie de casos	2	63	15/26	24/37	0.77(0.26-2.26)	0%;p=0.415	-
Transversal	1	23	6/15	5/8	0.40(0.07-2.34)	-	-
c)Continente							p=0.623
Asia	4	190	66/119	41/71	0.87(0.47-1.61)	0%;p=0.569	-
América del sur	1	43	12/17	18/26	1.07(0.28-4.05)	-	-
América del norte	1	30	10/14	9/16	1.94(0.42-8.92)	-	-
Europa	-	-	-	-	-	-	-
d)Ingreso económico país*							p=0.599
"Lower middle income"	2	120	48/78	28/42	0.8(0.36-1.77)	0%;p=0.387	-
"Upper middle income"	3	113	30/58	31/55	1.01(0.45-2.23)	0%;p=0.551	-
"High income"	1	30	10/14	9/16	1.94(0.42-8.92)	-	-
e)Exceso de muerte por COVID-19**							p=0.791
<100	1	30	10/14	9/16	1.94(0.42-8.92)	-	-
100 a <150	2	70	18/41	13/29	0.94(0.31-2.83)	15.2%;p=0.278	-
150 a <200	2	120	48/78	28/42	0.8(0.36-1.77)	0%;p=0.387	-
200 a <300	-	-	-	-	-	-	-
≥400	1	30	12/17	18/26	1.07(0.28-4.05)	-	-
2.Comorbilidad†	2	140	12/80	6/60	2.16(0.37-12.58)	62.7%;p=0.101	-
					DMP (95% IC)		
4.Edad (años)	3	113	-	-	1.44(-0.04 a 2.92)	0%;p=0.783	-
5.Leucocitos (x 10 ³ /mm ³)	3	116	-	-	4349.67(1041.44 a 7657.89)	0%;p=0.948	-

6. Linfocitos ($\times 10^3$ /mm ³)	3	114	-	-	-351.33(-886.03 a 183.37)	0%;p=0.875	-
7. Proteína reactiva (mg/dL)	3	116	-	-	4.19(1.43 a 6.96)	0%;p=0.570	-
8. Dímero D (mg/L)	2	88	-	-	2.54(-2.32 a 7.41)	56.8%;p=0.128	-
9. Ferritina (ng/mL)	2	81	-	-	423.9(-3310.10 a 4157.89)	40%;p=0.197	-

*Acorde al Banco Mundial, se clasifica en: "low", "lower-middle", "upper-middle", and "high income". ** Según la clasificación propuesta por "COVID-19 Excess Mortality Collaborators", tasa para todas las edades por 100 000 años-persona. † Comparando aquellos estudios que reportan la comorbilidad con percentil 26 a 49 con el percentil 25 a menos.

5.5. FEVI menor a 55%

Ser del sexo masculino no se asoció con FEVI menor a 55% (OR 0.82; IC95% 0.31-2.18; 2 estudios, I² 0%; p=0.940) (**Tabla 21**). Ambos estudios originarios de Asia (Turquía), con ingreso económico país de "upper middle income", y con exceso de muerte por COVID-19 de "100 a <150" por 100 000 años-persona. No se pudo evaluar otros factores clínicos ni otros marcadores inflamatorios como factores asociados por no estar reportados en los estudios primarios.

Tabla 21. Evaluación de factores asociados a FEVI menor a 55% en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P).

	Numero de estudios	Muestra	Muerte Evento/número de pacientes	No muerte Evento/número de pacientes	Medida de efecto	I ² ;p-valor	Test de heterogeneidad entre grupos
					OR (95% IC)		
1. Sexo hombre	2	70	16/31	21/39	0.82(0.31-2.18)	0%;p=0.940	-

5.6. Aneurisma de coronarias

Ser del sexo masculino no se asoció con el desarrollo de aneurisma de coronarias (OR 0.62; IC95% 0.26-1.46; 2 estudios, I^2 0%; $p=0.933$) (**Tabla 22**). Un estudio de Reino Unido, con ingreso económico país “high income”, y con exceso de muerte por COVID-19 de “150 a <200” por 100 000 años-persona. El otro procedente de Perú, con ingreso económico país “upper middle income”, y con exceso de muerte por COVID-19 “ ≥ 400 ” por 100 000 años-persona. No se pudo evaluar otros factores clínicos ni otros marcadores inflamatorios como factores asociados por no estar reportados en los estudios primarios.

Tabla 22. Evaluación de factores asociados a aneurisma de coronarias en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (SIM-P).

	Numero de estudios	Muestra	Muerte Evento/número de pacientes	No muerte Evento/número de pacientes	Medida de efecto	I^2 ;p-valor	Test de heterogeneidad entre grupos
					OR (95% IC)		
1. Sexo hombre	2	112	19/33	55/79	0.62(0.26-1.46)	0%; $p=0.933$	-

6. Evaluación del sesgo de publicación

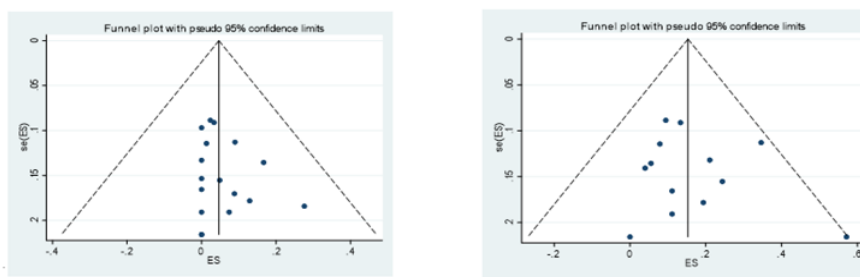
6.1. Frecuencia de desenlaces desfavorables.

En los estudios de cohorte, para muerte (17 estudios) y aneurisma de coronarias (13 estudios), el gráfico en embudo muestra asimetría (**Figura 43**) de las estimaciones que sugiere sesgo de publicación, aunque la prueba de significación tiene un resultado disociado (prueba de Egger $p \geq 0,05$) (**Tabla 23**). Para ingreso a UCI (16 estudios), requerimiento de VMI (20 estudios), shock (18 estudios) y FEVI menor a 55% (14 estudios), el gráfico en embudo (**Figura 44**) y la prueba de Egger $p \geq 0,05$ (**Tabla 23**) no sugiere sesgo de publicación. No se pudo evaluar el sesgo de publicación para falla renal aguda y miocarditis por tener menos de 10 estudios por cada “outcome”. En los estudios transversales, no se pudo evaluar el sesgo de publicación para todos los desenlaces reportados por tener menos de 10 estudios por cada uno. En las series de casos, para ingreso a UCI (15 estudios), requerimiento de VMI (12 estudios), muerte (17 estudios), shock (17 estudios), aneurisma de coronarias (11 estudios) y FEVI menor a 55% (13 estudios), el gráfico en embudo muestra asimetría (**Figura 45**) de las estimaciones que sugiere sesgo de publicación, aunque la prueba de significación tiene un resultado disociado (prueba de Egger $p \geq 0,05$) (**Tabla 24**). No se pudo evaluar el sesgo de publicación para falla renal aguda y miocarditis por tener menos de 10 estudios por cada “outcome”. El análisis en el estudio de caso-control no fue posible porque solo teníamos 1 estudio

6.2. Factores asociados a los desenlaces desfavorables.

El sesgo de publicación no se pudo evaluar por el test de Egger ni por “funnel plot”. Se evaluó cuando hubo al menos 10 estudios incluidos en el meta-análisis.

Figura 43. Estudios de cohorte. Funnel plot de: a. Frecuencia de muerte. b. Frecuencia de aneurisma de coronarias.



a. Muerte

b. Aneurisma de coronarias

**Tabla 23. Sesgo de publicación:
Estudios de cohorte**

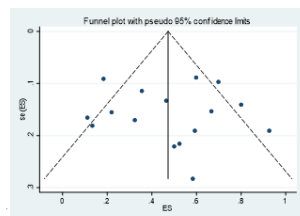
	Test de Egger
Ingreso a UCI	0.912
Requerimiento de VMI	0.707
Muerte	0.301
Shock	0.784
Aneurisma de coronarias	0.489
FEVI menor a 55%	0.862

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

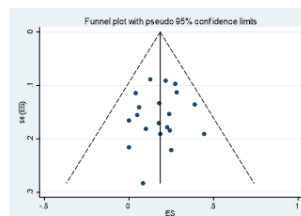
VMI: Ventilación mecánica invasiva.

FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda.

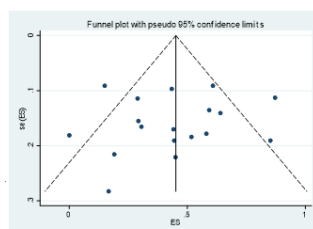
Figura 44. Estudios de cohorte. Funnel plot de: a. Frecuencia de UCI. b. Frecuencia de VMI. c. Frecuencia de shock. d. Frecuencia de FEVI menor a 55%.



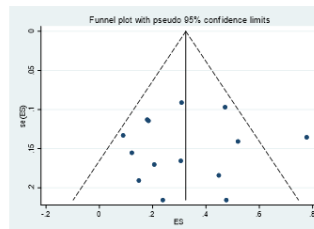
a. UCI



b.VMI

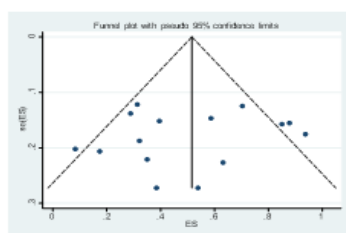


c.Shock

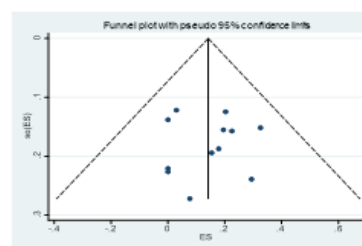


d.FEVI menor a 55%

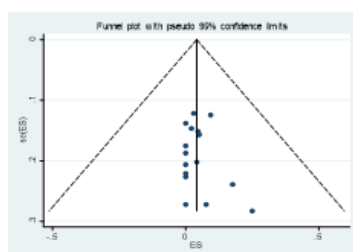
Figura 45. Serie de casos. Funnel plot de: a. Frecuencia de UCI. b. Frecuencia de VMI. c. Frecuencia de muerte. d. Frecuencia de shock. e. Frecuencia de aneurisma de coronarias. f. Frecuencia de FEVI menor a 55%.



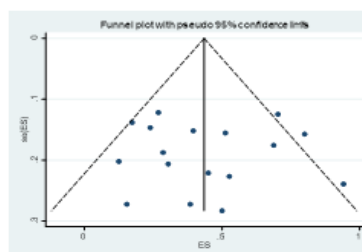
a.UCI



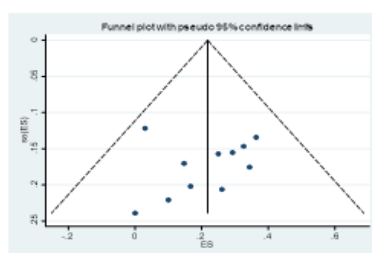
b.VMI



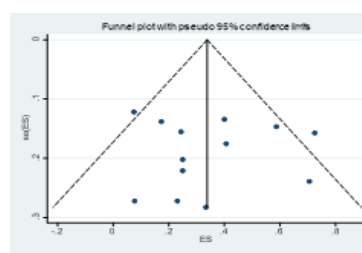
c.Muerte



d. Shock



e. Aneurisma de coronarias



f. FEVI menor a 55%

**Tabla 24. Sesgo de publicación:
Series de casos**

	Test de Egger
Ingreso a UCI	0.625
Requerimiento de VMI	0.979
Muerte	0.423
Shock	0.903
Aneurisma de coronarias	0.690
FEVI menor a 55%	0.772

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

VMI: Ventilación mecánica invasiva.

FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda.

7. Evaluación de la certeza de la evidencia

Respecto a los desenlaces tipo frecuencia agrupada, la evaluación de la certeza y los motivos de imputación se resumen en la **Tabla 25**. Se determinó a la mayoría de los desenlaces provenientes de estudios tipo cohorte, transversal y serie de casos con certeza muy baja debido principalmente por imputaciones respecto al riesgo de sesgo, la heterogeneidad, la imprecisión y el sesgo de publicación. Por otro lado, se determinó con certeza baja a los desenlaces “miocarditis” proveniente de estudios transversales, “muerte” y “falla renal agua” provenientes de series de casos con certeza baja. Esto debido a que presentaron limitaciones en la heterogeneidad, imprecisión y sesgo de publicación.

Respecto a los desenlaces evaluando los factores asociados, la evaluación de la certeza y los motivos de imputación se resumen en la **Tabla 26**. La mayoría de los factores asociados a ingreso a UCI y muerte fueron evaluados con certeza baja y muy baja debido a imputaciones asociadas a la imprecisión, el sesgo de publicación, la heterogeneidad y el riesgo de sesgo. El factor “albúmina” asociado a ingreso a UCI fue calificado con certeza moderada por imputarle -1 al sesgo de publicación debido a que no se contaba con el número necesario de estudios para evaluar este sesgo. Todos los factores asociados a VMI, shock y aneurisma de coronarias fueron evaluados con certeza baja. El desenlace “sexo hombre” asociado a una FEVI menor a 55% fue calificado con certeza baja.

Tabla 25. Resumen de hallazgos y certeza de la evidencia según el criterio de GRADE de los desenlaces tipo frecuencia agrupada.

	Frecuencia agrupada (%) (95% CI)	Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)
ESTUDIOS COHORTE			
Ingreso a UCI	47.52 (34.7 - 60.51)	825 (16)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,e}
Requerimiento de VMI	15.92 (10.79 - 21.74)	996 (20)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,e}
Muerte	3.31 (1.07 - 6.41)	926 (17)	⊕○○○ Muy baja ^{a,c,e,f}
Shock	42.68 (30.28 - 55.57)	912 (18)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,e}
Falla renal aguda	20.16 (12.63 - 28.86)	521 (8)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,e,g}
Aneurisma de coronarias	14.38 (8.6 - 21.24)	739 (13)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,e,f}
FEVI menor 55%	30.83 (20.81 - 41.80)	749 (14)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,e}
Miocarditis	24.41 (2.06 - 58.46)	165 (4)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,e,g}
ESTUDIOS TRANSVERSALES			
Ingreso a UCI	39.94 (22.31 - 59.01)	3947 (5)	⊕○○○ Muy baja ^{b,e,g}
Requerimiento de VMI	16.06 (6.65 - 28.38)	1217 (4)	⊕○○○ Muy baja ^{b,e,g}
Muerte	2.07 (0.21 - 5.24)	3950 (5)	⊕○○○ Muy baja ^{b,e,g,h}
Shock	39.69 (30.54 - 49.20)	4059 (6)	⊕○○○ Muy baja ^{b,e,g,h}
Falla renal aguda	12.84 (6.76 - 20.48)	3738 (3)	⊕○○○ Muy baja ^{b,e,g}
Aneurisma de coronarias	20.28 (12.33 - 29.54)	3190 (5)	⊕○○○ Muy baja ^{b,e,g}
FEVI menor 55%	30.66 (23.99 - 37.75)	3342 (5)	⊕○○○ Muy baja ^{b,e,g}
Miocarditis	14.56 (13.23 - 15.94)	2841 (2)	⊕⊕○○ Baja ^{d,e,g}
SERIE DE CASOS			
Ingreso a UCI	50.42 (35.64 - 65.17)	525 (15)	⊕○○○ Muy baja ^{b,e,f}
Requerimiento de VMI	11.21 (4.61 - 19.8)	430 (12)	⊕○○○ Muy baja ^{b,e,f}
Muerte	2.57 (0.80 - 5.01)	554 (17)	⊕⊕○○ Baja ^{d,e,f}
Shock	43.65 (31.67 - 56)	554 (17)	⊕○○○ Muy baja ^{b,e,f}
Falla renal aguda	23.1 (10.70 - 38.11)	121 (5)	⊕⊕○○ Baja ^{c,e,g}
Aneurisma de coronarias	19.19 (10.94 - 28.93)	399 (11)	⊕○○○ Muy baja ^{b,e,f}
FEVI menor a 55%	33.17 (20.78 - 46.76)	432 (13)	⊕○○○ Muy baja ^{b,e,f}
Miocarditis	14.11(0.9 - 35.73)	70 (4)	⊕○○○ Muy baja ^{b,e,g}

a. Menos del 50% de participantes provienen de estudios con bajo riesgo de sesgo usando "Newcastle Ottawa" para estudios de cohorte y transversales; y Murad et al para series de casos.

b. La heterogeneidad evaluada usando el coeficiente I² supera el 75%.

c. La heterogeneidad evaluada usando el coeficiente I² supera el 40% pero no el 75%.

d. La heterogeneidad evaluada usando el coeficiente I² es menor al 40%.

e. Se consideró no preciso debido al pequeño número de estudios y a que la mayoría incluía un

número de muestra pequeño.

f. El sesgo de publicación se detectó en el meta-análisis mediante "funnel plot" y la prueba de Egger.

g. El sesgo de publicación no se pudo evaluar por el test de Egger ni por "funnel plot". Se evaluó cuando hubo al menos 10 estudios incluidos en el meta-análisis.

h. Menos del 25% de participantes provenían de estudios con bajo riesgo de sesgo usando "Newcastle Ottawa" para estudios de cohorte y transversales; y Murad et al para series de casos.

Tabla 26. Resumen de hallazgos y certeza de la evidencia según el criterio de GRADE de los desenlaces medidos como factores de asociación.

	Efectos absolutos anticipados OR/DMP (IC 95%)	Número de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)
Factores asociados a UCI			
1.Sexo: masculino	OR: 1.08 (0.70-1.66)	1498(5)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}
2.Comorbilidad	OR: 1.48 (1.14-1.93)	1500(5)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}
Diseño transversal	OR: 1.42(1.08-1.86)	1354(2)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}
Continente: América del norte	OR: 1.42 (1.07-1.89)	1080(1)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}
Ingreso: "Upper middle income"	OR: 3.05(1.17-7.91)	119 (2)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,b,d}
Ingreso: "High income"	OR: 1.4 (1.07-1.84)	1381 (3)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}
Exceso de muerte por COVID-19 (150 a <200)	OR: 1.42 (1.07-1.89)	1080(1)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,b,c}
3.Proteína C reactiva	DMP: 5.54 (-3.51 a 14.6)	119 (2)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,b,e}
4.Albúmina	DMP: -0.45 (-0.65 a -0.25)	115 (2)	⊕⊕⊕○ Moderado ^b
Factores asociados a VMI			
1. Sexo: masculino	OR: 0.65 (0.3-1.4)	121(2)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,b,d}
2. Proteína C reactiva (mg/dL)	DMP: 2.66 (-7.23 a 12.55)	84 (2)	⊕○○○ Muy Baja ^{a,b,f}
Factores asociados a muerte			
1.Sexo: masculino	OR: 0.76(0.49-1.17)	3446 (4)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}
2.Comorbilidad	OR: 2.99(1.63-5.47)	3537 (5)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}
Diseño transversal	OR: 2.91(1.79-4.72)	3385 (2)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}
Continente: América del norte	OR: 3.54(1.73-7.26)	2818 (1)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}
Ingreso: "High income"	OR: 3.54(1.73-7.26)	2818 (1)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}
Exceso de muerte por COVID-19 (150 a <200)	OR: 3.07(1.86-5.07)	3416 (3)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}
3.IGIV segunda dosis	OR: 0.34(0.09-1.26)	2861 (2)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}
4.Linfopenia	OR: 1.15(0.39-3.38)	2847 (2)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,d,f}
5.Ferritinemia	OR: 26.84(3.34-215.59)	107 (2)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,g}
Factores asociados a shock			
1.Sexo: masculino	OR: 0.99 (0.58-1.67)	263 (6)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,g}
2.Comorbilidad	OR: 2.16 (0.37-12.58)	140 (2)	⊕○○○

			Muy baja ^{a,b,d,f}
3. Edad (años)	DMP: 1.44 (-0.04 a 2.92)	113 (3)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,g}
4. Leucocitos (x 10 ³ /mm ³)	DMP: 4349.67 (1041.44 a 7657.89)	116 (3)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,g}
5. Linfocitos (x 10 ³ /mm ³)	DMP: -351.33 (-886.03 a 183.37)	114 (3)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,g}
6. Proteína C reactiva (mg/dL)	DMP: 4.19 (1.43 a 6.96)	116 (3)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,g}
7. Dímero D (mg/L)	DMP: 2.54 (-2.32 a 7.41)	88 (2)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,f,g}
8. Ferritina (ng/mL)	DMP: 423.9 (-3310.10 a 4157.89)	81 (2)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,f,g}
Factores asociados a FEVI menor a 55%			
1. Sexo: hombre	OR: 0.82 (0.31-2.18)	70(2)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}
Factores asociados a aneurisma de coronarias			
1. Sexo: hombre	OR: 0.62(0.26-1.46)	112(2)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,g}

a. Se consideró no preciso debido a que el intervalo de confianza (IC) superaba el rango de seguridad.

b. El sesgo de publicación no se pudo evaluar por el test de Egger ni por "funnel plot". Se evaluó cuando hubo al menos 10 estudios incluidos en el meta-análisis.

c. Se imputó -1 debido a que el coeficiente I² no pudo ser calculado para evaluar la heterogeneidad, debido a la existencia de un estudio.

d. Menos del 25% de participantes provienen de estudios con bajo riesgo de sesgo usando "Newcastle Ottawa" para estudios de cohorte y transversales; y Murad et al para series de casos.

e. La heterogeneidad evaluada usando el coeficiente I² supera el 75%.

f. La heterogeneidad evaluada usando el coeficiente I² supera el 40% pero no el 75%.

g. Menos del 50% de participantes provienen de estudios con bajo riesgo de sesgo usando "Newcastle Ottawa" para estudios de cohorte y transversales; y Murad et al para series de casos.

OR: Odds ratio. DMP: Diferencia media ponderada.

Capítulo VII

Discusión

El SIM-P es una entidad clínica nueva y poco frecuente, de probable origen post infeccioso al SARS-CoV-2, con afectación clínica de estos pacientes durante la hospitalización (1, 3). La frecuencia de los desenlaces desfavorables y el reconocimiento de los factores asociados a su aparición no sea dilucidado con precisión, probablemente al elevado número de series de casos, a la escasez de estudios primarios bien diseñados, y a la existencia de algunas revisiones sistemáticas con serios déficits metodológicos (no búsqueda exhaustiva, no evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos, no evaluación de la heterogeneidad significativa, no evaluación del sesgo de publicación, no uso de la metodología GRADE, ni de las recomendaciones PRISMA, principalmente). En esta revisión sistemática y meta-análisis, la frecuencia agrupada de desenlaces desfavorables en pacientes con SIM-P fue alta, en comparación con pacientes que no desarrollan este síndrome pero que cursan con infección aguda por SARS-CoV-2 (1). La heterogeneidad de los estudios encontrados, también fue significativa. En los estudios de cohorte, el ingreso a UCI fue 47.52, el requerimiento de VMI fue 15.92%, la muerte se presentó en un 3.31%, la presencia de shock en 42.68%, la falla renal aguda en 20.16%, aneurismas de coronarias en 14.38%, FEVI menor a 55% en 30.83%, y miocarditis en un 24.41%. En los estudios transversales y las series de casos, las frecuencias agrupadas de los desenlaces desfavorables se hallaron dentro de los rangos mencionados.

Se decidió meta-analizar las frecuencias agrupadas de los desenlaces desfavorables estratificando por diseño metodológico con el fin de un mejor entendimiento de las conclusiones y evitar sesgos metodológicos (32, 96, 97). Bustos et al (32), realizó un

meta-análisis de 11 series de casos (n=468), publicados de mayo a julio del 2020, reportando en pacientes con SIM- P ingreso a UCI en 82% (58-93%; IC95%), shock en 76% (55-93%; IC 95%), uso de VMI en un 27% (15-41%; IC 95%), falla renal aguda en 33% (14-55%; IC 95%), miocarditis 29% (3-66%; IC 95%), disfunción ventricular izquierda en 72% (52-89%; IC 95%), y aneurisma de coronarias en 24% (11-39%; IC95%). Las frecuencias reportadas se encuentran por encima de lo encontrado en nuestro estudio, incluso por encima de las 17 series de casos (n=554) incluidas. Bustos et al (32) presenta varias omisiones y sesgos metodológicos en su estudio, no presentan la estrategia de búsqueda completa, restringen la búsqueda a pocas bases de datos, no intenta evaluar el riesgo de sesgo de las series de casos incluidas, no explica la gran heterogeneidad de los estudios incluidos, ni tampoco aplica técnicas estadísticas para evaluar dicha heterogeneidad, no evalúan el sesgos de publicación, ni tampoco usan metodología GRADE para evaluar la certeza de sus conclusiones. Sin embargo, es importante considerar que las conclusiones se fundamentan en las series de casos de los primeros 6 meses de pandemia brindando información con importancia clínica. Dhar et al (96) (n=833; 8 series de casos, y 10 estudios de cohortes) también realiza un meta-análisis con mejor diseño metodológico que Bustos et al (32); sin embargo, no profundiza en la evaluación de la elevada heterogeneidad encontrada en los estudios incluidos, ni tampoco evalúa la certeza de la evidencia de sus conclusiones. Además, ambos estudios se desarrollaron en el primer semestre del 2020. Existen otras revisiones sistemáticas que también reportan frecuencias mayores en comparación con nuestro estudio (6-9, 97). Sin embargo, existe menor variabilidad en la frecuencia de muerte entre las revisiones sistemáticas mencionadas. Mortalidad es un desenlace importante y duro, a pesar de los sesgos metodológicos existentes se mantiene entre rangos de 1.4 a 1.7% (6-9, 32, 96, 97), nuestro estudio evidencia hasta un 3.31% (IC 95%1.07 a 6.41)

en los estudios de cohortes, y con menos certeza un 2.07% (IC 95% 0.21 a 5.24) en los estudios transversales.

Por tanto, existe gran variabilidad entre los reportes de diferentes países, debido probablemente a varios factores: uso de distintos criterios de diagnóstico, al tamaño muestral y la calidad metodológica de cada estudio, la capacidad de respuesta variable frente a un paciente crítico, la falta de infraestructura y de personal especializado en áreas críticas, variables sociodemográficas y condiciones socioeconómicas de los pacientes de cada país, y la presencia de comorbilidades, principalmente. En ese sentido, es necesario evaluar las principales fuentes de heterogeneidad que pueden explicar la variabilidad de las frecuencias de los desenlaces desfavorables reportados.

Fuentes de heterogeneidad

En los estudios de cohorte de nuestra revisión sistemática, la heterogeneidad de la frecuencia de pacientes que ingresan a UCI es explicada según tipo de continente (Europa y América del sur reportan mayor frecuencia), criterio diagnóstico (CDC mayor frecuencia), comorbilidad (más frecuencia con porcentaje mayor al 25%) y tipo de tratamiento inmunomodulador (mayor frecuencia con uso de inmunomoduladores de segunda línea). La heterogeneidad en el requerimiento de VMI, varía según continente (mayor en América del sur), edad (en preescolares mayor frecuencia), y comorbilidad (mayor al 25% más frecuencia). Para la mortalidad durante hospitalización, la heterogeneidad es explicada según exceso de muerte por COVID-19 de cada país, periodo de diagnóstico (más frecuente durante segundo semestre del 2020), edad (más frecuente en escolares), y sexo masculino (más frecuente con porcentaje mayor a 75%). Se evidencia mayor frecuencia de ingreso a UCI y VMI en América del Sur, probablemente por la menor capacidad de respuesta del sistema de salud, y por las tasas de vacunación no óptimas en comparación con América del Norte sobre todo al inicio

de la pandemia. En Europa se evidencia frecuencia elevada de ingreso a UCI, probablemente por ser la región de impacto inicial durante la pandemia. La comorbilidad es un factor que explica una mayor frecuencia de UCI y VMI, así mismo, la frecuencia de muerte también fue mayor pero no fue significativo para este último. Por otro lado, se ha reportado que pacientes con SIM-P de mayor edad (adolescentes) presentan peor evolución (muerte) en comparación con los niños pequeños (35). En nuestro estudio la muerte fue más frecuente en escolares en comparación con preescolares, pero los preescolares presentaron mayor frecuencia de VMI. Además, los estudios que usaron los criterios de la CDC para el diagnóstico reportaron mayor ingreso a UCI, probablemente debido a que la CDC considera como parte de sus criterios el tener “enfermedad severa que requiere hospitalización”, es decir, favorece a encontrar los casos severos de SIM-P, descuidando el compromiso leve del SIM-P propio del sub-grupo “fiebre e inflamación” pero que no desarrolla shock. Los criterios diagnósticos no están validados y aún no se tiene un “gold” estándar para el diagnóstico, es necesario alta sospecha para diagnosticar precozmente, y recordar que el SIM-P es un diagnóstico de exclusión (25). Aquellos que recibieron tratamiento inmunomodulador de segunda línea (anakinra, infliximab o tocilizumab) presentaron mayor frecuencia de UCI, probablemente los pacientes ya graves se encontraban en UCI y por su misma severidad se inició el tratamiento mencionado; sin embargo, actualmente no existe consenso y algunas guías no sugieren el uso de estos medicamentos (25, 98, 99).

Por otro lado, los resultados de nuestro modelo de meta-regresión multivariado no identificaron algún factor o factores que se asocien con mayor frecuencia de ingreso a UCI, requerimiento de VMI, o muerte. Sin embargo, en el modelo de meta-regresión univariada, se encontró algunas asociaciones (comorbilidad y VMI) pero que no fueron confirmadas en el modelo multivariado. Así mismo, era esperable encontrar alta

heterogeneidad en un meta-análisis de proporciones (92), se identificó probables factores durante el análisis de subgrupos que pueden explicar la heterogeneidad encontrada; sin embargo, mediante el análisis de meta-regresión multivariado no se ha evidenciado asociación significativa. Probablemente existen algunos factores no estudiados que explicarían parte de la heterogeneidad no resuelta.

En los estudios transversales, al estratificar por el riesgo de sesgo, se evidencia mayor frecuencia agrupada de ingreso a UCI, VMI y muerte en aquellos con bajo riesgo de sesgo, pero esta diferencia encontrada no fue significativa.

Factores asociados a desenlaces desfavorables

Se ha encontrado algunas revisiones sistemáticas y estudios primarios sobre los factores asociados a la aparición de desenlaces desfavorables del SIM-P (16-18, 35-37). Las revisiones sistemáticas mencionadas con algunos déficits metodológicos, y los estudios primarios con gran tamaño muestral pero solo enfocados en un país o localidad. La revisión sistemática de Jiang et al (18), encontró que la comorbilidad y el ser de origen africano se asociaron con el ingreso a UCI en pacientes con SIM-P. Por otro lado, reportan al sexo masculino como factor protector para UCI. La revisión sistemática desarrollada por Zhao et al (16) concluye que los pacientes con SIM-P severo (shock, VMI, ingreso en UCI, o desenlace fatal) tienen niveles más altos de leucocitosis, neutrofilia, linfopenia, PCR, dímero D y ferritina que los pacientes con SIM-P no grave (16). Sobre los estudios primarios, Bowen et al (35), en Estados Unidos, con n=2818, reporta asociación entre la presencia de comorbilidad (principalmente problemas neurológicos y malformaciones congénitas no cardíacas) y la mortalidad, con un OR de 2.8 (1.4–5.9; IC95%) ajustado para etnia, edad, y fecha de diagnóstico de SIM-P. También encuentra asociación con edad de 16 a 20 años, diagnóstico en el 2020 (más aún en el primer semestre), sintomatología respiratoria, arritmia, compromiso

neurrológico severo, falla renal, y falla hepática. Relvas-Brandt et al (37), en Brasil, reportó que la comorbilidad no se asoció significativamente con la muerte en pacientes con SIM-P ajustado para edad, con un OR de 2.07 (0.91-4.71; IC95%); pero sí con la saturación de O₂ <95% ajustado para confusión, lesiones dérmicas, edemas de pies/manos, linfadenopatía y cianosis/palidez. No reporta los tipos de comorbilidades. En nuestra revisión sistemática, tener la comorbilidad (OR 2.99; IC95% 1.63-5.47; 5 estudios, I² 23.1%; p=0.267) se asoció con la muerte, similar a lo reportado por Bowen et al(35), y al estratificar se mantiene la asociación en los estudios con riesgo de sesgo bajo (OR 2.78; IC95% 1.61-4.80; 4 estudios, I² 15.9%; p=0.312) ,con el diseño transversal (OR 2.91; IC95% 1.79-4.72; 2 estudios, I² 0%; p=0.464), origen de América del norte (OR 3.54; IC95% 1.73-7.26; 1 estudio), procedente de países con “High income” (OR 3.54; IC95% 1.73-7.26; 1 estudio), y con exceso de muerte por COVID-19 de 150 a <200 por 100 000 años-persona (OR 3.07; IC95% 1.86-5.07; 3 estudios, I² 4.9%; p=0.349). Las comorbilidades más frecuentemente reportadas fueron obesidad, problemas respiratorios crónicos, trastornos neurrológicos, cardiopatías congénitas, y neoplasias hemato-oncológicas.

Por otro lado, Abrams et al (36) evaluó factores asociados a ingreso a UCI. Luego de un análisis de regresión logística multivariable, encontró mayor odds de ingreso a UCI en pacientes de 6-12 años (OR 1.9; 1.4-2.6; IC95%) y de 13-20 años (OR 2.6; 1.8-3.8; IC95%), dificultad respiratoria (OR 1.9; 1.2-2.9; IC95%), y dolor abdominal (OR 1.7; 1.2-2.7; IC95%). En nuestro estudio, la comorbilidad se asoció con el ingreso a UCI (OR 1.48; IC95% 1.14-1.93; 5 estudios, I² 0%; p=0.622), al estratificar se mantuvo la asociación con los estudios con bajo riesgo de sesgo (OR 1.62; IC95% 1.08-2.43; 3 estudios, I² 11%; p=0.325), diseño transversal (OR 1.42; IC95% 1.08-1.86; 2 estudios, I² 0%; p=0.924), con pertenecer a América del norte (OR 1.42; IC95% 1.07-1.89; 1

estudio, I2 -; p=-), en países con ingresos de “Upper middle income” (OR 3.05; IC95% 1.17-7.91; 2 estudios, I2 0%; p=0.979) y con “High income” (OR 1.40; IC95% 1.07-1.84; 3 estudios, I2 0%; p=0.870), y con el exceso de muerte por COVID-19 de “150 a <200” por 100 000 años-persona (OR 1.42; IC95% 1.07-1.89; 1 estudio, I2 -; p=-). Llama la atención que la asociación entre la comorbilidad y el ingreso a UCI o con la muerte, se mantiene en los estudios con bajo riesgo de sesgo y en los transversales. Estos últimos reportan mayor cantidad de muestra en comparación con los otros diseños, todo ello da mayor confianza a la asociación encontrada. Abrams et al (36) también evalúa la asociación entre factores clínicos y la disminución de la función cardíaca, shock y miocarditis, los factores fueron muy similares a lo reportado para ingreso en UCI. Nuestra revisión sistemática, sólo pudo evaluar la asociación del sexo masculino con FEVI menor a 55% y con el requerimiento de VMI, no encontrando asociación. No se pudo evaluar otros factores clínicos por falta de estudios que describan estos factores. Esto debido probablemente al diseño metodológico de los estudios, la mayoría enfatiza en el estudio de las frecuencias sobre todo al inicio de la pandemia. También importante es el tamaño muestral, en el caso de Bowen et al (35) y Abrams et al (36) describen la casuística en base a lo reportado por los hospitales de cada país. El tener una muestra grande les permitió explorar los factores asociados a los desenlaces desfavorables, incluso realizar modelos multivariados ajustados para confusores.

Sobre desarrollo de shock, no se encontró asociación con el sexo masculino, comorbilidad o la edad, pero no se pudo evaluar otros factores clínicos. Además, en los estudios incluidos sobre de aneurismas de coronarias no se encontró asociación con el sexo masculino. No se pudo evaluar otros factores clínicos. En el estudio de Abrams et al (36), se encontró que el sexo masculino se asoció con anomalías coronarias (OR 1,5;

1,1-2,1; IC95%). Además, pacientes con lesiones mucocutáneas (OR 2,2; 1,3-3,5; IC95%) e inyecciones conjuntivales (OR 2,3; 1,4-3,7; IC95%) tuvieron más odds de tener anomalías en las arterias coronarias.

Marcadores inflamatorios

En relación con los marcadores inflamatorios, una revisión sistemática (16) compara estos marcadores en pacientes con SIM-P severo vs no severo, el SIM-P severo fueron aquellos con shock, necesidad de ventilación invasiva, ingreso a UCI, o muerte. Se encontró que los casos severos tienen mayores recuentos de leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) (DMP 2840 IC95% 790, 4900), de neutrófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) (DMP 3280 IC95% 2010, 4550), mayor nivel de proteínas C reactiva (mg/dL) (6.86 IC95% 4.62, 9.11), de dímero-D ($\mu\text{g/ml}$) (2.50 IC95% 1.78, 3.21) y ferritina (ng/ml) (362.50 IC95% 130.25, 594.76), con menores recuentos de linfocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) (-600 IC95% -910,-300). Sin embargo, este estudio agrupó a varios desenlaces desfavorables en una sola variable, probablemente por falta de datos de marcadores inflamatorios por cada desenlace. La alteración de estos marcadores inflamatorios puede darse por procesos infecciosos (100), oncohematológicos (101) y reumatológicos (102), principalmente. En nuestra revisión sistemática, en los pacientes que ingresaron a UCI, se encontró diferencia significativa en los valores de albúmina (mg/dL) (DMP -0.45, con IC95% -0.65 a -0.25; I^2 0%) en comparación con los que no ingresaron. No se encontró diferencias en los niveles de leucocitos. No se pudo evaluar otros marcadores inflamatorios. Existen varias causas de hipoalbuminemia, de origen nutricional, por pérdidas renales, por malabsorción intestinal, pérdidas cutáneas, alteración de producción en falla hepática, principalmente (103). También existe hipoalbuminemia asociados a procesos inflamatorios sistémicos, debido al aumento del catabolismo, que se puede dar por causas infecciosas o no (104, 105). En el SIM-P existe una gran activación del sistema

inflamatorio, que explicaría la hipoalbuminemia más marcada en pacientes que ingresan a UCI, que normalmente son los SIM-P con evolución desfavorable.

En nuestro estudio, los que presentaron shock tuvieron diferencias significativas en los valores de leucocitos (DMP 4349.67, con IC95% 1041.44 a 7657.89; I^2 0%), y proteína C reactiva (DMP 4.19, con IC95% 1.43 a 6.96; I^2 0%), en comparación con los que no tuvieron shock. No se encontró diferencias con la edad, linfocitos, dímero D, y ferritina. No se evaluó otros marcadores. Los leucocitos y la proteína C reactiva son marcadores que habitualmente están relacionados con procesos infecciosos bacterianos (106). También existen agentes virales que pueden simular el mismo patrón inflamatorio sin mayor diferencia, el SARS-CoV-2 es un ejemplo patente y actual (107). Sin embargo, cualquier proceso inflamatorio, como el SIM-P, independientemente de la causa, podría causar aumentos de estos marcadores en menor o mayor grado (100). Además, se encontró asociación entre el aumento de ferritina (> 500 mcgr/dl,) y la muerte durante hospitalización (OR 26.84; IC95% 3.34-215.59; I^2 0%). No se encontró asociación con linfopenia. No se evaluó otros marcadores. La ferritina es un marcador inflamatorio que se ha asociado con mayor mortalidad en algunas entidades clínicas (108-112), ejemplo de esto es el síndrome hematófagocítico (111), y puede ser parte de otras entidades reumatológicas tipo artritis idiopática juvenil sistémica (enfermedad de Still) (113). Independiente de la causa de la inflamación, se ha reportado la ferritina como marcador de mortalidad (112). En nuestra revisión sistemática se encontró asociación de los niveles elevados de ferritina con la muerte; sin embargo, consideramos necesario estudios primarios bien diseñados para confirmar esta hipótesis en el SIM-P.

Por otro lado, Abrams et al (36), reportó que el ingreso a UCI se asoció con el aumento de las concentraciones de dímero D, troponina, BNP, proBNP, proteína C reactiva, ferritina e IL-6, y con la disminución de los recuentos de plaquetas y linfocitos. El

incremento de Dímero D y ferritina se asoció con shock y con función cardíaca disminuida. El incremento de IL-6, la linfopenia y plaquetopenia se asoció con shock. Las concentraciones aumentadas de troponina, BNP, proBNP y proteína C reactiva se asociaron con shock, disminución de la función y miocarditis. Los únicos marcadores de laboratorio asociados con anomalías de las arterias coronarias fueron proBNP e IL-6.

Fortalezas y debilidades

La principal fortaleza es que el estudio agrupa la mayor cantidad de pacientes con SIM-P reportados a nivel mundial hasta el momento, representando el perfil clínico de varios centros hospitalarios, países, etnias, y condiciones socioeconómicas. Además, se ha cumplido con las recomendaciones de PRISMA. También, se aplicó técnicas estadísticas (análisis de subgrupos y meta-regresión) para evaluar la heterogeneidad de las frecuencias agrupadas de los principales desenlaces desfavorables. Por último, se realizó una rigurosa evaluación del riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos, y se aplicó la metodología GRADE para graduar la certeza de la evidencia de las conclusiones.

Por otro lado, este estudio tiene limitaciones relacionadas con el alto riesgo de sesgo de la mayoría de los estudios incluidos, con el sesgo de publicación evidenciado, con la alta heterogeneidad encontrada, y el tamaño muestral pequeño en la mayoría de estudios. Además, no se incluyó estudios provenientes del sudeste asiático y sólo un estudio procedente de África (Egipto) acorde a los criterios del protocolo, las conclusiones de nuestro estudio podrían no reflejar la realidad en estas regiones. Además, se ha evidenciado heterogeneidad no resuelta debido a la falta de descripción en los estudios primarios de factores que pueden explicarla. Tampoco se dispuso de todos los factores clínicos y marcadores inflamatorios, por no estar descritos adecuadamente en los estudios primarios, para evaluar asociación con los desenlaces

desfavorables. Por otra parte, la medida de efecto que hemos utilizado fueron los OR, calculados a partir de los datos extraídos de forma directa de las tablas de doble entrada a partir de lo reportado por los estudios primarios, incluyendo tanto los análisis crudos y ajustados. Por último, se ha producido algunas desviaciones. Se realizó una búsqueda exhaustiva reproducible, sin embargo, no se consideró la búsqueda en LILACS pero sí en Scielo, esta última también abarca países de Latinoamérica y el Caribe. Tampoco se profundizó en el análisis de los desenlaces o resultados en las series de casos, por el alto riesgo de sesgo que ello implica, mientras que se analizaron de forma parcial los estudios transversales. Nos hemos enfocado principalmente en los estudios de cohorte.

Implicaciones para la práctica

Es necesario dar conocer que la frecuencia de desenlaces desfavorables en pacientes con SIM-P durante hospitalización es alta. También es relevante reconocer factores sociodemográficos, clínicos y de laboratorio que pueden agravar aún más la evolución clínica de estos pacientes.

Implicaciones para la política

Con el fin de identificar los desenlaces clínicos desfavorables y los factores que pueden aumentar su frecuencia, es necesario protocolizar el manejo de estos pacientes. Para ello se requiere de un equipo de salud multidisciplinario que participe en la elaboración o adaptaciones de guías de práctica clínica y flujogramas de atención, en los cuales sea requisito inicial e importante el diagnóstico precoz y el reconocimiento de estos factores. Todo ello con el fin de reducir complicaciones severas y críticas, mejorar la supervivencia, reducir costos, y evitar sobrecargar el sistema de salud.

Implicaciones para investigación

Los resultados presentados sirven como base para desarrollar futuros estudios, tanto primarios o secundarios. La experiencia al inicio de la pandemia se comunicó en base a reportes y series de casos con tamaños muestrales pequeños, luego estudios de analíticos y estudios transversales. Probablemente se publicarán estudios primarios mejor diseñados y con mayor casuística (de la acumulación de casos de cada centro hospitalario, o del registro de casos reportados a nivel nacional, o casos de estudios multicéntricos), con los cuales se podrá profundizar en el análisis de los factores de riesgo, mediante modelos multivariados. Además, permitirá desarrollar revisiones sistemáticas con resultados con mayor nivel de certeza de la evidencia. Todo ello generará conclusiones más confiables y precisas para el beneficio de los pacientes.

Capítulo VIII

Conclusiones

1. La frecuencia de desenlaces desfavorables en pacientes con SIM-P es alta. En orden decreciente (basado en estudios de cohortes) el ingreso a UCI fue 47.52%, la presencia de shock en 42.68%, FEVI menor a 55% en 30.83%, miocarditis en un 24.41%, falla renal aguda en 20.16%, requerimiento de VMI fue 15.92%, aneurismas de coronarias en 14.38% y la muerte en un 3.31%. En los estudios transversales y las series de casos, las frecuencias agrupadas de los desenlaces desfavorables se hallaron dentro de los rangos mencionados. También se encontró heterogeneidad significativa de la frecuencia agrupada de los desenlaces desfavorables. Analizando por subgrupos, la heterogeneidad de la frecuencia agrupada de ingreso a UCI, del requerimiento de VMI y de la muerte en los estudios de cohorte, se explica principalmente por el continente de origen, criterio diagnóstico, comorbilidad, tratamiento inmunomodulador, edad, exceso de muerte por COVID-19 de cada país, periodo de diagnóstico, y sexo masculino. Sin embargo, esta heterogeneidad no ha podido ser explicada por algún factor, mediante el modelo de meta-regresión multivariada.

2. El factor clínico asociado significativamente a ingreso a UCI y muerte durante hospitalización fue la comorbilidad.

3. La ferritina fue el marcador inflamatorio que se asoció significativamente con mortalidad durante la hospitalización. Se encontró diferencias significativas en el recuento de leucocitos y nivel de proteína C reactiva en los pacientes con

shock. Además, se encontró diferencias significativas en los niveles de albúmina en pacientes con ingreso a UCI.

4. La evidencia encontrada es aún de certeza baja y muy baja. Es necesario el desarrollo de estudios metodológicamente bien diseñados, con muestras grandes, que expliquen la realidad de cada región o país, y que describan el perfil clínico de forma completa abarcando el desarrollo de la pandemia hasta el momento, con el fin de obtener conclusiones más confiables.

Nota aclarativa

Todos los coautores de este estudio aprobaron la versión final del reporte.

Referencias bibliográficas

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6).
2. Howard-Jones AR, Burgner DP, Crawford NW, Goeman E, Gray PE, Hsu P, et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(1):46-53.
3. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *The Lancet Infectious diseases*. 2020;20(11):e276-e88.
4. Izquierdo G, Cofré F, Poli C, Delpiano L, Conca N, Verdugo P, et al. Recomendaciones para la sospecha diagnóstica y manejo del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM-COVID-19) en contexto pandemia SARS-CoV-2. *Abril 2021. Revista chilena de infectología*. 2021;38:370-80.
5. Kundu A, Maji S, Kumar S, Bhattacharya S, Chakraborty P, Sarkar J. Clinical aspects and presumed etiology of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A review. *Clinical epidemiology and global health*. 2022;14:100966.
6. Ahmed M, Advani S, Moreira A, Zoretic S, Martinez J, Chorath K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100527.
7. 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. *Paediatric respiratory reviews*. 2021;38:51-7
8. Kaushik A, Gupta S, Sood M, Sharma S, Verma S. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e340-e6.
9. Aronoff SC, Hall A, Del Vecchio MT. The Natural History of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020;9(6):746-51.
10. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *The New England journal of medicine*. 2020;383(4):334-46.
11. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2020;324(3):259-69.
12. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, Caseris M, Basmaci R, Lachaume N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(8):999-1006.
13. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *Bmj*. 2020;369:m2094.
14. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *Jama*. 2020;324(3):294-6.

15. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10237):1607-8.
16. Zhao Y, Yin L, Patel J, Tang L, Huang Y. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(7):4358-69.
17. Hoste L, Van Paemel R, Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2021;180(7):2019-34.
18. Jiang L, Tang K, Irfan O, Li X, Zhang E, Bhutta Z. Epidemiology, Clinical Features, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) and Adolescents-a Live Systematic Review and Meta-analysis. *Current pediatrics reports*. 2022;10(2):19-30.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*. 2009;6(7):e1000097.
20. Antúñez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Urbe AF, Arteaga-Menchaca E, Lavariega-Saráchaga M, Salcedo-Lozada P, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(1):e1-e6.
21. Torres JP, Izquierdo G, Acuna M, Pavez D, Reyes F, Fritis A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *International Journal of Infectious Diseases*. 100:75-81.
22. Pereira MFB, Litvinov N, Farhat SCL, Eisencraft AP, Gibelli M, Carvalho WB, et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2020;75:e2209.
23. Lima-Setta F, Magalhães-Barbosa MC, Rodrigues-Santos G, Figueiredo E, Jacques ML, Zeitel RS, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(3):354-61.
24. de Farias ECF, Pedro Piva J, de Mello M, do Nascimento L, Costa CC, Machado MMM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With Coronavirus Disease in Children: A Multi-centered Study in Belém, Pará, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39(11):e374-e6.
25. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 1. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(11):1791-805.
26. MIS MIS. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). 2020.
27. Coll-Vela LED, Zamudio-Aquise MK, Nuñez-Paucar H, Bernal-Mancilla RR, Schult-Montoya SC, Ccorahua-De La Paz M, et al. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños: serie de casos en un hospital pediátrico de Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2020;37:559-65.
28. Torres JP, Izquierdo G, Acuña M, Pavez D, Reyes F, Fritis A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Report of the clinical and epidemiological characteristics of cases in Santiago de Chile during the SARS-CoV-2 pandemic. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;100:75-81.

29. Shi Q, Wang Z, Liu J, Wang X, Zhou Q, Li Q, et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;41:101155.
30. Zaffanello M, Piacentini G, Nosetti L, Ganzarolli S, Franchini M. Thrombotic risk in children with COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *Thrombosis research*. 2021;205:92-8.
31. 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)*. 2021.
32. Bustos BR, Jaramillo-Bustamante JC, Vasquez-Hoyos P, Cruces P, Díaz F. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Case Series Quantitative Systematic Review. *Pediatr Emerg Care*. 2021;37(1):44-7.
33. Zhou C, Zhao Y, Wang X, Huang Y, Tang X, Tang L. Laboratory parameters between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease. *Pediatric pulmonology*. 2021;56(12):3688-98.
34. Pereira MFB, Litvinov N, Farhat SCL, Eisencraft AP, Gibelli M, de Carvalho WB, et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. *Clinics*. 2020;75.
35. Bowen A, Miller AD, Zambrano LD, Wu MJ, Oster ME, Godfred-Cato S, et al. Demographic and Clinical Factors Associated with Death among Persons <21 Years Old with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, February 2020-March 2021. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021;8(8).
36. 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. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2021;5(5):323-31.
37. Relvas-Brandt Lda, Gava C, Camelo FS, Porto VBG, Alves RFS, Costa MSCD, et al. Síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica: estudo seccional dos casos e fatores associados aos óbitos durante a pandemia de COVID-19 no Brasil, 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2021;30.
38. del Aguila O, Dominguez-Rojas J, Chonlon-Murillo K, Borcic A, Sánchez S, Huamani-Echaccaya P, et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Unfavorable Outcomes of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Related to COVID-19 in Lima-Peru. 2021.
39. Giancarlo Alvarado-Gamarra KA-M, Pia Balmaceda-Nieto, Fabriccio J. Visconti-Lopez, Pedro Torres-Balarezo, Cristian Morán-Mariños, Carlos Alva-Díaz, Evelina Chapman. Frequency and associated factors with unfavorable outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) related to SARS-CoV-2: a systematic review. *PROSPERO*. 2021.
40. Bank TW. *The World by Income and Region*. 2020.
41. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet (London, England)*. 2022;399(10334):1513-36.
42. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *BMJ evidence-based medicine*. 2018;23(2):60-3.
43. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Oxford; 2000.

44. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European journal of epidemiology*. 2010;25(9):603-5.
45. Modesti PA, Reboldi G, Cappuccio FP, Agyemang C, Remuzzi G, Rapi S, et al. Panethnic Differences in Blood Pressure in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(1):e0147601.
46. Herzog R, Álvarez-Pasquin MJ, Díaz C, Del Barrio JL, Estrada JM, Gil Á. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. *BMC public health*. 2013;13:154.
47. Alva-Díaz C, Rodríguez-López E, López-Saavedra A, Metcalf T, Morán-Mariños C, Navarro-Flores A, et al. Is Surfer's myelopathy an acute hyperextension-induced myelopathy? A systematic synthesis of case studies and proposed diagnostic criteria. *Journal of neurology*. 2022;269(4):1776-85.
48. Thompson SG, Higgins JP. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Statistics in medicine*. 2002;21(11):1559-73.
49. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
50. Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, Hancock M, Oliveira VC, McLachlan AJ, et al. Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2012;157(12):865-77.
51. Henschke N, Ostelo RW, van Tulder MW, Vlaeyen JW, Morley S, Assendelft WJ, et al. Behavioural treatment for chronic low-back pain. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010;2010(7):Cd002014.
52. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(12):1294-302.
53. Ioannidis J, Lau J. Evolution of treatment effects over time: empirical insight from recursive cumulative metaanalyses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(3):831-6.
54. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64(12):1283-93.
55. Ben-Shimol S, Livni G, Megged O, Greenberg D, Danino D, Youngster I, et al. COVID-19 in a Subset of Hospitalized Children in Israel. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 10(7):757-65.
56. Go E, El Tal T, Tsoukas P, Kraus R, Gamulka BD, Mizzi T, et al. Comparing apples to apples in post-COVID-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). 2021.
57. Balagurunathan M, Natarajan T, Karthikeyan J, Palanisamy V. Clinical spectrum and short-term outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children in a south indian hospital. *Clinical and Experimental Pediatrics*. 2021;64(10):531-7.
58. Bagri NK, Deepak RK, Meena S, Gupta SK, Prakash S, Setlur K, et al. Outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children temporally related to COVID-19: a longitudinal study. *Rheumatology International*. 2021.
59. Aziz OA, Sadiq M, Qureshi AU, Hyder N, Kazmi U, Batool A, et al. Midterm Follow-Up of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From Pakistan. Available at SSRN 3954089. 2021.

60. Sananeza I, Raiden SC, Algieri SC, Uranga M, Grisolia NA, Filippo D, et al. A poor and delayed anti-SARS-CoV2 IgG response is associated to severe COVID-19 in children. SSRN. 2021.
61. Acevedo L, Piñeres-Olave BE, Niño-Serna LF, Vega LM, Gomez IJA, Chacón S, et al. Mortality and clinical characteristics of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with covid-19 in critically ill patients: an observational multicenter study (MISCO study). *BMC Pediatr.*21(1):516.
62. Ouldali N, Toubiana J, Antona D, Javouhey E, Madhi F, Lorrot M, et al. Association of Intravenous Immunoglobulins plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone with Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2021;325(9):855-64.
63. Dhooria GS, Kakkar S, Pooni PA, Bhat D, Bhargava S, Arora K, et al. Comparison of Clinical Features and Outcome of Dengue Fever and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19 (MIS-C). *Indian Pediatrics.*58(10):951-4.
64. Maheshwari A, Mahto D, Kumar V, Gulati S, Pemde H, Saha A, et al. Comparison of clinical and laboratory profile of survivors and non-survivors of SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome of childhood in India: An observational study. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2021.
65. Merckx J, Cooke S, Tal TE, Laxer RM, Bitnun A, Morris SK, et al. Multicenter cohort study of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *medRxiv.* 2021:2021.05.14.21257058.
66. Patnaik S, Jain MK, Ahmed S, Dash AK, Ram Kumar P, Sahoo B, et al. Short-term Outcomes in Children Recovered from Multisystem Inflammatory Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* 2021:2021.06.23.21259292.
67. Tagarro A, Cobos-Carrascosa E, Villaverde S, Sanz-Santaeufemia FJ, Grasa C, Soriano-Ar, et al. Clinical spectrum of COVID-19 and risk factors associated with severity in Spanish children. *Eur J Pediatr.*1-11.
68. Kavurt AV, Bağrul D, Gül AEK, Özdemiroğlu N, Ece İ, Çetin İl, et al. Echocardiographic Findings and Correlation with Laboratory Values in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19. *Pediatric Cardiology.* 2021.
69. Emeksiz S, Ozcan S, Perk O, Uyar E, Acar BC, Gul AEK, et al. Therapeutic plasma exchange: A potential management strategy for critically ill MIS-C patients in the pediatric intensive care unit. *Transfusion and Apheresis Science.*60(3).
70. Alkan G, Sert A, Oz SKT, Emiroglu M, Yilmaz R. Clinical features and outcome of MIS-C patients: an experience from Central Anatolia. *Clinical Rheumatology.*40(10):4179-89.
71. Al-Harbi S, Kazzaz YM, Uddin MS, Maghrabi F, Alnajjar AA, Muzaffer M, et al. Clinical characteristics and outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): A national multicenter cohort in Saudi Arabia. *Current Pediatric Research.* 2021;25(9):904-13.
72. Haslak F, Barut K, Durak C, Aliyeva A, Yildiz M, Guliyeva V, et al. Clinical features and outcomes of 76 patients with COVID-19-related multi-system inflammatory syndrome in children. *Clinical Rheumatology.*40(10):4167-78.
73. Mehra B, ey M, Gupta D, Oberoi T, Jerath N, Sharma R, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Multicentric Retrospective Cohort Study. *Indian Journal of Critical Care Medicine.*25(10):1174-80.

74. Flood J, Shingleton J, Bennett E, Walker B, Amin-Chowdhury Z, Oligbu G, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. *Lancet Regional Health-Europe*.3. 2020.
75. Ludwikowska KM, Okarska-Napierała M, Dudek N, Tracewski P, Kusa J, Piwoński K, et al. Multisystem inflammatory syndrome in European White children – study of 274 cases. *medRxiv*. 2021:2021.03.30.21254584.
76. Fabi M, Filice E, Biagi C, Andreozzi L, Palleri D, Mattesini BE, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Following SARS-CoV-2 Infection in Children: One Year after the Onset of the Pandemic in a High-Incidence Area. *Viruses-Basel*.13(10).
77. Jain S, Sen S, Lakshmivenkateshiah S, Bobhate P, Venkatesh S, Udani S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With COVID-19 in Mumbai, India. *Indian Pediatrics*.57(11):1015-9.
78. Dhanalakshmi K, Venkataraman A, Balasubramanian S, Madhusudan M, Amperayani S, Putlibai S, et al. Epidemiological and Clinical Profile of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome — Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in Indian Children. *Indian Pediatrics*. 2020;57(11):1010-4.
79. Chandran J, James EJ, Verghese VP, Kumar TS, Sundaravalli EKR, Vyasam S. Clinical Spectrum of Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Indian Pediatr*. 2021;58(10):955-8.
80. Sirico D, Basso A, Reffo E, Cavaliere A, Castaldi B, Sabatino J, et al. Early Echocardiographic and Cardiac MRI Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Journal of Clinical Medicine*.10(15).
81. Angurana SK, Awasthi P, Thakur A, hawa MS, Nallasamy K, Kumar MR, et al. Intensive Care Needs and Short-Term Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Experience from North India. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2021;67(3).
82. Cantarutti N, Battista V, Adorisio R, Cicienia M, Campanello C, Listo E, et al. Cardiac Manifestations in Children with SARS-COV-2 Infection: 1-Year Pediatric Multicenter Experience. *Children-Basel*.8(8).
83. Mahmoud S, Fouda EM, Kotby A, Ibrahim HM, Gamal M, el Gendy YG, et al. The “Golden Hours” Algorithm For the Management of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Global Pediatric Health*. 2021;8.
84. Kashyap H, Kumar RNS, Gautam S, Gupta A, Gupta S, Tiwari PK. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19 Infection. *Indian Journal of Pediatrics*. 2021;88(10):1053.
85. Racko I, Smāne L, Klavina L, Pucuka Z, Roge I, Pavare J. Case series of multisystem inflammatory syndrome (Mis-c) in children during the sars-cov-2 pandemic in latvia. *Clinics and Practice*. 2021;11(2):363-73.
86. Öcal Demir S, Tosun Ö, Öztürk K, Duyu M, Bucak A, Akkuş G, et al. SARS-CoV-2 associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). A single center's experience. *Minerva Pediatr (Torino)*.
87. Gupta S, Chopra N, Singh A, Gera R, Chellani H, ey R, et al. Unusual Clinical Manifestations and Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in a Tertiary Care Hospital of North India. *Journal of Tropical Pediatrics*.67(1).
88. Sugunan S, Bindusha S, Geetha S, Niyas HR, Kumar AS. Clinical Profile and Short-Term Outcome of Children With SARS-CoV-2 Related Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Treated With Pulse Methylprednisolone. *Indian Pediatrics*.58(8):718-22.

89. Tiwari A, Balan S, Rauf A, Kappanayil M, Kesavan S, Raj M, et al. COVID-19 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a hospital-based prospective cohort study from Kerala, India. *Bmj Paediatrics Open*.5(1).
90. Sözeri B, Çağlayan Ş, Atasayan V, Ulu K, Coşkuner T, Pelin Akbay Ö, et al. The clinical course and short-term health outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children in the single pediatric rheumatology center. *Postgraduate Medicine*. 2021.
91. Ćosićkić A, Tupković LR, Tihić N, Selimović A, Alić A, Halilbašić M, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (Mis-c) associated with SARS-CoV-2 infection: A single center experience. *Central European Journal of Paediatrics*. 2021;17(2):69-78.
92. Basar EZ, Sonmez HE, Oncel S, Yetimakman AF, Babaoglu K. Multisystemic inflammatory syndrome in children associated with COVID-19: a single center experience in Turkey. *Turkish Archives of Pediatrics*.56(3):192-+.
93. Tolunay O, Çelik Ü, Arslan C, Orgun A, Demir H, Demir O, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19: A Case Series Experience in a Tertiary Care Hospital of Southern Turkey. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2021;67(2).
94. Rosanova MT, Perez G, Katsicas MM, Arias AP, Picollo M, Palladino M, et al. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated With SARS-CoV-2: A Retrospective Cohort Study From Argentina. *Indian Pediatrics*.58(7):639-42.
95. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, Lillie J, Brierley J, Waters G, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child & Adolescent Health*.4(9):669-77.
96. Dhar D, Dey T, Samim MM, Padmanabha H, Chatterjee A, Naznin P, et al. Systemic inflammatory syndrome in COVID-19-SISCoV study: systematic review and meta-analysis. *Pediatric research*. 2021:1-16.
97. Zou H, Lu J, Liu J, Wong JH, Cheng S, Li Q, et al. Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2021;102:319-26.
98. Rodríguez PG, Agapito BP-M, Rodríguez MSA, Galdeano PA, Rodrigo MA, Rodríguez MMF, et al., editors. COVID-19 en pediatría: valoración crítica de la evidencia. *Anales de Pediatría*; 2021: Elsevier.
99. Schlapbach LJ, Andre MC, Grazioli S, Schöbi N, Ritz N, Aebi C, et al. Best Practice Recommendations for the Diagnosis and Management of Children With Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 (PIMS-TS; Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, MIS-C) in Switzerland. *Front Pediatr*. 2021;9:667507.
100. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock (Augusta, Ga)*. 2013;40(5):358-65.
101. Chauhan R, Trivedi V. Inflammatory markers in cancer: Potential resources. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*. 2020;12(1):1-24.
102. Robinson WH, Mao R. Biomarkers to guide clinical therapeutics in rheumatology? *Current opinion in rheumatology*. 2016;28(2):168-75.
103. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Internal and emergency medicine*. 2012;7 Suppl 3:S193-9.

104. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2019;43(2):181-93.
105. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Seminars in dialysis*. 2004;17(6):432-7.
106. King EG, Bauzá GJ, Mella JR, Remick DG. Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2014;94(1):4-12.
107. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ evidence-based medicine*. 2021;26(3):107-8.
108. Depalma RG, Hayes VW, Chow BK, Shamayeva G, May PE, Zacharski LR. Ferritin levels, inflammatory biomarkers, and mortality in peripheral arterial disease: a substudy of the Iron (Fe) and Atherosclerosis Study (FeAST) Trial. *Journal of vascular surgery*. 2010;51(6):1498-503.
109. Deng F, Zhang L, Lyu L, Lu Z, Gao D, Ma X, et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Medicina clinica*. 2021;156(7):324-31.
110. Bianconi V, Mannarino MR, Figorilli F, Cosentini E, Batori G, Marini E, et al. The detrimental impact of elevated Ferritin to Iron ratio on in-hospital prognosis of patients with COVID-19. *Expert review of molecular diagnostics*. 2022;22(4):469-78.
111. Dong G, Yu J, Gao W, Guo W, Zhu J, Wang T. Hemophagocytosis, hyper-inflammatory responses, and multiple organ damages in COVID-19-associated hyperferritinemia. *Annals of hematology*. 2022;101(3):513-20.
112. Lachmann G, Knaak C, Vorderwülbecke G, La Rosée P, Balzer F, Schenk T, et al. Hyperferritinemia in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2020;48(4):459-65.
113. Rosário C, Zandman-Goddard G, Meyron-Holtz EG, D'Cruz DP, Shoenfeld Y. The hyperferritinemic syndrome: macrophage activation syndrome, Still's disease, septic shock and catastrophic antiphospholipid syndrome. *BMC medicine*. 2013;11:185.

Anexos



Tabla 1. PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Page 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Page 2-5
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Page 11-17
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Page 19
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Page 21
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Page 20-21
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Table 2
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 26
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 26

Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Page 21-25
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Page 21-25
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 26
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Page 27
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Page 27
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Page 27
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Page 27
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Page 27
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Page 28
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	-
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Page 27
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Page 28-29



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Page 33, Figure 1
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Page 33
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Page 33-35
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Page 36
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Page 37
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Page 37
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Page 37-45
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Page 45-110
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	-
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Page 111-115

Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Page 116-119
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Page 120-128
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Page 129
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Page 129
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Page 130-131
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Page 20
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Page 20
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Page 5
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Page 5
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372:n71. Doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Tabla 2. Estrategia de búsqueda.

Database	Search strategy	Results
Pubmed/Medline	#1 ((pediatric[tiab] OR "Pediatrics"[Mh]) and (multisystem[tiab] and (inflammatory[tiab] or syndrome[tiab])) or (((Kawasaki[tiab]) and (like[tiab] or disease[tiab] or mimicking[tiab])) AND ("multisystem inflammatory syndrome"[tiab] or "hyperinflammatory syndrome"[tiab] or "inflammatory multisystem syndrome"[tiab])) OR (MIS-C[tiab] OR PIMS-TS[tiab] or PMIS-TS[tiab] or "pediatric multisystem inflammatory disease, COVID-19 related" [NM]) #2 (((("SARS-COV-2"[TIAB] OR "SARS-CoV-2"[MH] OR "SARS-CoV2"[TIAB] OR "COVID-19"[TIAB]) AND (infection[TIAB] or disease[TIAB] or pneumonia[TIAB]))) OR (("novel coronavirus infection"[TIAB] OR "2019-nCoV"[TIAB] OR "syndrome coronavirus 2019"[TIAB])) #3 prevalence[mh] OR incidence[mh] or prevalenc*[tiab] OR incidenc*[tiab] or risk factors[mh] or “risk factor”[tiab] OR “risk factors”[tiab] OR “population at risk”[tiab] OR “population at risks”[tiab] OR “populations at risk”[tiab] #4 ("outcome assessment"[tiab] or mortality[tiab] OR "intensive care units"[tiab] OR "Intensive Care Units"[Mh] or "Shock"[Mesh] or shock[tiab] or "Heart Failure"[Mh] or "Heart Failure"[tiab] or "Renal Insufficiency"[Mh] or "Renal Insufficiency"[tiab] or "Seizures"[Mh] or seizure*[tiab] or "Epilepsy"[Mh] or epilepsy[tiab]) #5 #1 AND #2 #6 #5 AND #3 #7 #1 AND #4 #8 #6 OR #7	1000
Scopus	#1 ((TITLE-ABS-KEY(pediatric w/3 multisystem) AND TITLE-ABS-KEY(inflammatory w/3 syndrome))) or (((TITLE-ABS-KEY(Kawasaki OR childhood or paediatric)) or (TITLE-ABS-KEY(kawasaki) AND TITLE-ABS-KEY(like OR disease or mimicking))) AND (TITLE-ABS-KEY("multisystem inflammatory syndrome" OR "hyperinflammatory syndrome" or "inflammatory multisystem syndrome"))) OR TITLE-ABS-KEY(MIS-C OR PIMS-TS or PMIS-TS))) #2 (TITLE-ABS-KEY("SARS-COV-2" OR "SARS-CoV2" OR "COVID-19") AND TITLE-ABS-KEY(infection or disease or pneumonia)) OR TITLE-ABS-KEY("novel coronavirus infection" OR "2019-nCoV" OR "Wuhan coronavirus disease" OR "syndrome coronavirus 2019")	582

	#3 ((TITLE-ABS-KEY(Fatal w/3 Outcome) or TITLE-ABS-KEY("outcome assessment" or mortality) OR TITLE-ABS-KEY("intensive care unit" OR "critical care unit" OR "Medical ICU" or "intensive therapy unit" or "paediatric ICU" or PICU* OR "pediatric ICU") or (TITLE-ABS-KEY(rate*) and TITLE-ABS-KEY(death or mortality or fatal* or lethal))) OR ((TITLE-ABS-KEY(shock) and TITLE-ABS-KEY(circulat* or intensity or syndrome) OR (TITLE-ABS-KEY(aneurysm) and TITLE-ABS-KEY(coronary or arterial))) OR ((TITLE-ABS-KEY(cardia* or heart or myocardial) and TITLE-ABS-KEY(backward or incompetence or insufficienc* or descompensation or failure)) or (TITLE-ABS-KEY(arrhythmia or "heart ectopic beat" or "disrhythmia" or "ectopic rhythm")))) OR ((title-abs-key(renal or kidney) and title-abs-key(insufficiency or injury or failure))) OR (TITLE-ABS-KEY("Acute kidney injury" or "acute renal failure") or TITLE-ABS-KEY("Encephalopathy" or "brain disease*" or "cerebral seizure" or epilep* or convulsion)))) #4 #1 AND #2 #5 #4 AND #3	
Web Of Science/Scielo	#1 ((TS=(pediatric NEAR/3 multisystem) AND TS=(inflammatory NEAR/3 syndrome)) or (((TS=(kawasaki) and ts=(like OR disease or mimicking)) OR TS=(Pediatric or paediatric or childhood)) and (ts=("multisystem inflammatory syndrome" OR "hyperinflammatory syndrome" or "inflammatory multisystem syndrome") or ts=(MIS-C OR PIMS-TS or PMIS-TS)))) #2 (ts=("SARS-COV-2" OR "SARS-CoV2" OR "COVID-19") and ts=(infection or disease or pneumonia)) or ts=("novel coronavirus infection" OR "2019-nCoV" OR "Wuhan coronavirus disease" OR "syndrome coronavirus 2019") #1 AND #2 (WoS) / #1 (Scielo)	664 / 20
Cochrane (OvidSP)	#1 (Pediatric or paediatric or childhood).ab,hw,kw,sh,ti. #2 multisystem.ab,hw,kw,sh,ti. #3 (syndrome and inflammatory).ab,hw,kw,sh,ti. #4 #1 AND #2 AND #3 #5 ("inflammatory multisystem syndrome" or "hyperinflammatory syndrome").ab,hw,kw,sh,ti. #6 (MIS-C or PIMS-TS or "PMIS-TS").ab,hw,kw,sh,ti. #7 #4 OR #5 #8 #6 OR #7 #9 kawasaki #10 #5 AND #9 #11 #8 OR #10	26
Embase	#1 'pediatric multisystem inflammatory syndrome'/exp OR ("pediatric multisystem" AND "inflammatory syndrome"):ti,ab,kw	501

	#2 'pediatric'/exp OR kawasaki OR pediatric OR paediatric OR childhood:ti,ab,kw #3 ("multisystem inflammatory syndrome" OR "hyperinflammatory syndrome" OR "inflammatory multisystem syndrome"):ti,ab,kw #4 (MIS-C OR PIMS-TS OR PMIS-TS):ti,ab,kw #5 #2 AND #3 #6 #5 OR #4 #7 #1 OR #6 #8 ('coronavirus disease 2019'/exp OR 'coronavirus disease 2019') #9 'sars-cov-2' OR 'sars-cov2' OR 'covid-19':ti,ab,kw #10 #8 OR #9 #11 #7 AND #10 #12 (prevalence or incidence or "risk factors" or "population at risk" or mortality or "Intensive Care Units" or "Heart Failure" or "Renal Insufficiency" or Seizures or Epilepsy or shock):ti,ab,kw #13 ('prevalence'/exp or 'incidence'/exp or 'mortality'/exp or 'risk factor'/exp or 'pediatric intensive care unit'/exp or 'heart failure'/exp or 'kidney failure'/exp or 'seizure'/exp or 'epilepsy'/exp or 'shock'/exp) #14 #12 or #13 #15 #11 and #14	
preprints.org	"Multisystem Inflammatory Syndrome" Link: https://www.preprints.org/search/scilit?search1=%22Multisystem+Inflammatory+Syndrome%22&field1=title_keywords&date_from=2021-01-01&date_to=2021-11-22&search_scilit=	177 (01/01/2021 – 22/11/2021)
medrxiv/bioRxiv	"MIS-C" Link: https://www.medrxiv.org/search/text_abstract_title%3A%2522MIS-C%2522%2B%20text_abstract_title_flags%3Amatch-all%20jcode%3Amedrxiv%7C%7Cbiorxiv%20limit_from%3A2021-01-01%20limit_to%3A2021-11-22%20numresults%3A75%20sort%3Arelevance-rank%20format_result%3Astandard	154 (01/01/2021 – 22/11/2021)

Tabla 3. Características de los 44 estudios incluidos.

	Autor (año)	País	Diseño	Edad (mediana con RIQ*/media $\pm$ DS**)	Sexo masculino (%)	Comorbil idad (%)	Criteri o diagnós tico	Tama ño muest ral	Ingr eso a UCI (%)	V MI (%)	Mue rte (%)	Sho ck (%)	Fal la ren al (%)	Aneuri sma de corona rias (%)	FE VI men or a 55 % (%)	Miocar ditis (%)	Riesgo de sesgo†
1	Ben-Shimol et al (2021) ³¹	Israel	Cohorte	10*	50	19.6	RCPCH	56	46.4	17.9	0	-	19.6		8.9	-	Bajo
2	Go et al (2021) ³²	Canada	Cohorte	5.3 (2-9.9)*	61.6	-	RCPCH	120	18.3	-	-	15	-	21.1		-	Alto
3	Balagurunathan et al (2021) ³³	India	Cohorte	6.9 $\pm$ 4**	71.4	9.5	OMS	21	52.4	0	0	19	0	57.1	23.8	0	Alto
4	Bagri et al (2021) ³⁴	India	Cohorte	8 (5-11)*	61.3	38.7	OMS	31	-	22.6	13	58.1	-	19.4	44.8	-	Alto
5	Aziz et al (2021) ³⁵	Pakistán	Cohorte	7 (0.8-16)*	73.8	7.3	OMS	41	21.9	4.88	4.9	29.3	-	24.4	12.2	-	Alto
6	Sananez et al (2021) ³⁶	Argentina	Cohorte	5 (2.2-9.2)*	71.4	16.7	OMS	42	66.7	23.8	0	-	-			-	Alto
7	Acevedo et al (2021) ³⁷	Colombia	Cohorte	7(1-11)*	58.9	42.3	OMS	78	-	28.2	9	87.2	29.5	34.6	17.9	-	Bajo
8	Ouldali et al (2021) ³⁸	Francia	Cohorte	8.6 (4.7-12.1)*	45.3	42.5	OMS	106	69.8	27.4	0	43.4	-		47.2	-	Bajo

9	Dhooria et al (2021) ³⁹	India	Cohorte	7.9 +- 4.8**	82.4	-	OMS	34	32.4	17.6	8.8	44.1	-		20.6	-	Alto
10	Maheshwari et al (2022) ⁴⁰	India	Cohorte	-	62.1	-	OMS	29	-	24.1	28	51.7	41.4			59	Alto
11	Merckx et al (2021) ⁴¹	Costa Rica/Irán	Cohorte	6.1 (3.9-8.3)*	52.4	-	OMS	42	26.2	9.52	-	4.76	-			-	Bajo
12	Patnaik et al (2021) ⁴²	India	Cohorte	8.5 (2-16)*	14.3	-	OMS	21	50	25	0	45	-	0	47.6	-	Alto
13	Tagarro et al (2021) ⁴³	España	Cohorte	9.2 (5.2-12.5)*	-	-	OMS	127	59.8	12.6	2.4	-	13.4	9.5		-	Alto
14	Kavurt et al (2021) ⁴⁴	Turquía	Cohorte	10.1 (7.4-14)*	56	-	Modificado	50	80	6	-	64	-	4	52	-	Alto
15	Emeksiz et al (2021) ⁴⁵	Turquía	Cohorte	9 (7-13)*	62.9	0	CDC	27	92.6	18.5	7.4	85.2	-			-	Alto
16	Torres et al (2020) ⁴⁶	Chile	Cohorte	6*	51.9	25.9	CDC	27	59.3	44.4	0	44.4	-	11.1	14.8	-	Alto
17	Alkan et al (2021) ⁴⁷	Turquía	Cohorte	7.8 (1.4-17)*	52.8	2.8	CDC	36	11.1	0	0	30.6	11.1	11.1	30.6	53	Alto
18	Al-Harbi et al (2021) ⁴⁸	Arabia Saudí	Cohorte	-	55.6	31.5	CDC	54	-	38.9	17	59.3	35.2	5.6	77.8	-	Alto
19	Haslak et al	Turquía	Cohorte	8.17 +- 4.42**	68.4	15.8	CDC	76	35.5	3.95	1.3	28.9	-	7.9	18.4	9.2	Bajo

	(2021) ⁴⁹																
20	Mehra et al (2021) ⁵⁰	India	Cohorte	7 (4-10)*	70	6.7	CDC	120	-	21.7	3.3	60.8	22.5	13.3	30.8	-	Alto
21	Flood et al (2021) ⁵¹	UK/Irlanda	Transversal	8.2 (4.03-12.1)*	60.1	19.0	RCPCH	268	44.0	16.4	1.1	29.9	10.4	26.6	38.4	-	Alto
22	Ludwikowska et al (2021) ⁵²	Polonia	Transversal	8.8 (5.2-12.1)*	62.8	13.9	OMS	274	8.4	3.7	0.7	36.1	-	7.7	21.2	-	Alto
23	Fabi et al (2021) ⁵³	Italia	Transversal	6.8 (4.9-9)*	58.3	-	OMS	24	45.8	-	-	54.2	-	45.8	45.8	-	Alto
24	Jain et al (2020) ⁵⁴	India	Transversal	7.2 (5.7-9.4)*	47.8	-	OMS	23	-	39.1	4.3	65.2	-	26.1	34.8	65	Alto
25	Relvas-Brandt et al (2021) ⁵⁵	Brasil	Transversal	-	57.6	20.1	Modificado	652	51.5	19.6	7.4	27.8	9.5	-	-	-	Bajo
26	Bowen et al (2021) ⁵⁶	USA	Transversal	-	59.0	38.5	CDC	2818	57.8	-	1.2	45	18.9	15.8	28.2	15	Bajo
27	Dhanalakshmi et al (2020) ⁵⁷	India	Serie de casos	6 (1.1-16)*	42.1	5.3	RCPCH	19	63.2	0	0	52.6	15.8	-	-	-	Moderado
28	Chandran et al (2021) ⁵⁸	India	Serie de casos	8**	52.9	17.6	OMS	17	-	29.4	18	94.1	5.9	0	70.6	-	Moderado
29	Sirico et al (2021)	Italia	Serie de	8.1+-4**	56.5	8.7	OMS	23	17.4	-	0	30.4	-	26.1	-	-	Bajo

	⁵⁹		casos														
30	Angurana et al(2021) ⁶⁰	India	Serie de casos	7 (5-10)*	65	5	OMS	40	85	22.5	5	80	45	25	72.5	-	Bajo
31	Cantarutti et al(2021) ⁶¹	Italia	Serie de casos	9+-4.8**	60.9	-	OMS	46	58.7	-	2.2	23.9	-	32.6	58.7	-	Moderado
32	Mahmoud et al(2021) ⁶²	Egypto	Serie de casos	7*	59.4	28.1	Modificado	64	70.3	20.3	9.4	70.3	-	36.7	40	-	Bajo
33	Kashyap et al(2021) ⁶³	India	Serie de casos	6.5**	75	25	CDC	12	-	-	25	50	-	-	33.3	-	Moderado
34	Racko et al(2021) ⁶⁴	Letonia	Serie de casos	8.8**	84.6	23.1	CDC	13	53.9	-	0	38.5	-	-	23.1	7.7	Moderado
35	Öcal Demir et al(2021) ⁶⁵	Turquía	Serie de casos	6.6 (4-11)*	55	10	CDC	20	35	0	0	45	-	10	25	45	Bajo
36	Gupta et al(2021) ⁶⁶	India	Serie de casos	8.1 (3.1-12.9)*	35.7	46.4	CDC	28	32.1	17.9	0	28.6	-	-	-	-	Moderado
37	Sugunan et al(2021) ⁶⁷	India	Serie de casos	7.5 (5-9.5)*	65.6	12.5	CDC	32	93.8	15.4	0	68.8	25	34.4	40.6	-	Moderado
38	Tiwari et al(2021)	India	Serie de casos	6.2 +-4**	56.1	19.5	CDC	41	87.8	19.5	4.9	51.2	-	29.3	24.4	-	Bajo

	⁶⁸																
39	del Aguila et al(2021) ⁶⁹	Perú	Serie de casos	8 (4-10)*	69.8	23.3	CDC	43	39.5	32.6	4.7	39.5	-	14.7	-	-	Bajo
40	Sözeri et al(2021) ⁷⁰	Turquía	Serie de casos	9 +- 5.2**	71.6	28.4	CDC	67	31.3	2.9	3	26.9	-	2.9	7.5	-	Bajo
41	Čosićkić et al(2021) ⁷¹	Bosnia Herzegovina	Serie de casos	7.3 (4.35-12.05)*	61.5	-	CDC	13	38.5	7.7	7.7	15.4	23.1	-	7.7	7.7	Moderado
42	Basar et al(2021) ⁷²	Turquía	Serie de casos	9.2 (0.8-15)*	58.3	8.3	Modificado	24	8.3	-	4.2	12.5	-	16.7	25	4.2	Bajo
43	Tolunay et al(2021) ⁷³	Turquía	Serie de casos	9 (5-13)*	38.5	19.2	Modificado	52	28.9	0	0	17.3	-	-	17.3	-	Bajo
44	Rosanov a et al(2021) ⁷⁴	Argentina	Caso y control	8.6 (5-10.5)*	36	28	OMS	25	36	-	-	32	-	0	12	12	Alto

† Newcastle Ottawa y las versiones modificadas para estudios de cohortes, casos-controles y estudios transversales, y Murad et al para series de casos.

UCI: Unidad de cuidados intensivos. VMI: Ventilación mecánica invasiva. FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda. RCPCH: “Royal College of Paediatrics and Child Health”. OMS: Organización Mundial de la Salud. CDC: “Centers for Disease Control and Prevention”.

Tabla 4. Evaluación de riesgo de sesgo de estudios de cohortes*.

Autor		Diseño	Selección			Comparabi lidad		Outco me				Puntaj e total (estrell as)	Riesgo de sesgo
			Representati vidad del grupo de expuestos	Selecc ión del grupo de no expues tos	Evaluac ión de la variable de exposic ión	El desenl ace no estuvo presen te al inicio del estudi o	Comparabili dad de cohortes sobre la base del diseño análisis	Evaluac ión del outcom e	Seguimient o lo suficiente mente prolongado para que se produjeran los desenlaces	Seguimi ento de las cohortes			
1	Acevedo et al (2021)	Cohorte retro-prospectiva			*	*	**	*	*	*	7/9	Ba jo	
2	Al-Harbi et al (2021)	Cohorte retrospec tiva			*	*		*	*	*	5/9	Alt o	
3	Alkan et al (2021)	Cohorte retrospec tiva			*	*		*	*	*	5/9	Alt o	

4	Aziz et al (2021)	Cohorte prospectiva			*	*		*	*	*	5/9	Alto	●
5	Bagri et al (2021)	Cohorte prospectiva			*	*		*	*	*	5/9	Alto	●
6	Balaguruthan et al (2021)	Cohorte retro-prospectiva			*	*		*	*	*	5/9	Alto	●
7	Ben-Shimol et al (2021)	Cohorte prospectiva	*	*	*	*		*	*	*	7/9	Bajo	●
8	Dhooria et al (2021)	Cohorte retrospectiva			*	*		*	*	*	5/9	Alto	●
9	Emeksiz et al (2021)	Cohorte retrospectiva			*	*		*	*	*	5/9	Alto	●
10	Go et al (2021)	Cohorte prospectiva			*	*		*	*	*	5/9	Alto	●
11	Haslak et al (2021)	Cohorte retrospectiva			*	*	**	*	*	*	7/9	Bajo	●
12	Kavurt et al (2021)	Cohorte prospectiva			*	*		*	*	*	5/9	Alto	●
13	Maheshwari et al	Cohorte prospectiva			*	*		*	*	*	5/9	Alto	●

Tabla 5. Evaluación de riesgo de sesgo de estudios de transversales*.

	Autor	Diseño	Selección			Comparabilidad		Outcome		Puntaje total (estrellas)	Riesgo de sesgo
			Representatividad de la muestra	Tamaño muestral	No encuestados	Evaluación de la exposición	Control de confusores	Evaluación del outcome	Prueba estadística		
1	Bowen et al (2021)	Transversal	*		*	*	**	**	*	8/10	Bajo 
2	Fabi et al (2021)	Transversal			*	*		**		4/10	Alto 
3	Flood et al (2021)	Transversal	*		*	*		**		5/10	Alto 
4	Jain et al (2020)	Transversal			*	*		**		4/10	Alto 
5	Ludwikowska et al (2021)	Transversal	*		*	*	*	**		6/10	Alto 
6	Relvas–Brandt et al (2021)	Transversal	*		*	*	**	**	*	8/10	Bajo 

*"Newcastle Ottawa quality assessment scale for cross-sectional studies

Tabla 6. Evaluación de riesgo de sesgo de casos y controles*.

Autor	Diseño	Selección	Comparabilidad			Outcome	Puntaje total (estrellas)			Riesgo de sesgo	
		<u>¿La definición del caso es adecuada?</u>	<u>Representatividad de los casos</u>	<u>Selección de los controles</u>	<u>Definición de los controles</u>	<u>Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis</u>	<u>Evaluación de la exposición</u>	<u>Mismo método para evaluar casos y controles</u>	<u>Tasa de no respuesta</u>		
1	Rosanova et al (2021)	caso-control	*				*	*	*	4/9	Alto 

*"Newcastle Ottawa quality assessment scale for cases and controls studies".

Tabla 7. Evaluación de riesgo de sesgo de series de casos*

Autor	Diseño	Selección	evaluación			Causalidad			Reporte			Puntaje total	Riesgo de sesgo
		1. ¿El(los) paciente(s) represent a(n) toda la experiencia del investigador (o centro), o el método de selección no está claro en la medida que otros pueden no haber sido informados?	2. ¿Se determinó la exposición?		3. ¿El desenlace fue adecuadamente evaluado?	4. ¿Se descartaron otras causas alternativas que puedan explicar la observación?	5. ¿Hubo algún fenómeno adverso o desafío?	6. ¿Hubo efecto dosis-respuesta?	7. ¿El seguimiento fue lo suficientemente prolongado para que se produjeran los resultados?	8. ¿Se describen los casos con suficientes detalles para permitir que otros investigadores repliquen la investigación o que los profesionales hagan inferencias relacionadas con su propia práctica?			
1	Angurana et al (2021)	Serie de casos	SI	SI	SI	SI	aplica para eventos adversos	Aplica para casos de	SI	SI	6	Bajo	

								evento s advers os						
2	Basar et al (2021)	Serie de casos	SI	SI		SI	SI	aplica para eventos adversos	aplica para eventos adversos	SI	SI	6	Bajo	
3	Cantarutti et al (2021)	Serie de casos	SI	SI		SI	SI	aplica para eventos adversos	aplica para casos de eventos adversos	SI	NO	5	Modera do	
4	Chandran et al (2021)	Serie de casos	NO	SI		SI	SI	aplica para eventos adversos	aplica para casos de eventos adversos	SI	NO	4	Modera do	

5	Ćosićkic et al (2021)	Serie de casos	NO	SI		SI	SI	aplica para eventos adversos	aplica para casos de eventos adversos	SI	SI	5	Modera do	
6	del Aguila et al (2021)	Serie de casos	SI	SI		SI	SI	aplica para eventos adversos	aplica para casos de eventos adversos	SI	SI	6	Bajo	
7	Dhanalaks hmi et al (2020)	Serie de casos	NO	SI		SI	SI	aplica para eventos adversos	aplica para casos de eventos adversos	SI	SI	5	Modera do	
8	Gupta_2021	Serie de casos	NO	SI		SI	SI	aplica para	Aplica para	SI	SI	5	Modera do	

							eventos adversos	casos de evento s advers os						
9	Kashyap et al (2021)	Serie de casos	NO	SI		SI	SI	aplica para eventos adversos	Aplica para casos de evento s advers os	SI	NO	4	Modera do	
10	Mahmoud et al (2021)	Serie de casos	SI	SI		SI	SI	aplica para eventos adversos	Aplica para casos de evento s advers os	SI	SI	6	Bajo	
11	Öcal Demir et al (2021)	Serie de casos	SI	SI		SI	SI	aplica para eventos adversos	Aplica para casos de	SI	SI	6	Bajo	

								evento s advers os						
1 2	Racko et al (2021)	Serie de casos	NO	SI		SI	SI	aplica para eventos adversos	Aplica para casos de eventos adversos	SI	SI	5	Modera	
1 3	Sirico et al (2021)	Serie de casos	SI	SI		SI	SI	aplica para eventos adversos	Aplica para casos de eventos adversos	SI	SI	6	Bajo	
1 4	Sözeri et al (2021)	Serie de casos	SI	SI		SI	SI	aplica para eventos adversos	Aplica para casos de eventos adversos	SI	SI	6	Bajo	

								adversos					
15	Sugunan et al (2021)	Serie de casos	NO	SI		SI	SI	aplica para eventos adversos	Aplica para casos de eventos adversos	SI	NO	4	Modera do 
16	Tiwari et al (2021)	Serie de casos	SI	SI		SI	SI	aplica para eventos adversos	Aplica para casos de eventos adversos	SI	SI	6	Bajo 
													
17	Tolunay et al (2021)	Serie de casos	SI	SI		SI	SI	aplica para eventos adversos	Aplica para casos de eventos adversos	SI	SI	6	Bajo

*Murad et al. para evaluar la calidad de series de casos

MATERIAL SUPLEMENTARIO

-Estudios excluidos (n=324)

Población incorrecta (n=77)

1.	L. S. Al Yazidi, Z. Al Hinai, B. Al Waili, H. Al Hashami, M. Al Reesi, F. Al Othmani, B. Al Noobi, N. Al Tahir, N. Elsidig, L. Al Barwani, I. Al Busaidi, B. Al Jabri, A. Al Qayoudhi, A. Al Maani and N. Al-Maskari. Epidemiology, characteristics and outcome of children hospitalized with COVID-19 in Oman: A multicenter cohort study
2.	L. C. Bailey, H. Razzaghi, E. K. Burrows, H. T. Bunnell, P. E. F. Camacho, D. A. Christakis, D. Eckrich, M. Kitzmiller, S. M. Lin, B. C. Magnusen, Newl, J. N. M. Pajor, D. Ranade, S. Rao, O. Sofela, J. Zahner, C. Bruno and C. B. Forrest. Assessment of 135 794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Across the United States.
3.	M. Bartoszek, L. A. Malek, M. Barczuk-Falecka and M. Brzewski Cardiac Magnetic Resonance Follow-Up of Children After Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 With Initial Cardiac Involvement .
4.	S. Basu, E. J. Kim, M. P. Sharron, A. Austin, M. M. Pollack, A. S. Harahsheh and N. Dham. Strain Echocardiography and Myocardial Dysfunction in Critically Ill Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Unrecognized by Conventional Echocardiography: A Retrospective Cohort Analysis
5.	Z. Belhadj, M. Meot, F. Bajolle, D. Khraiche, A. Legendre, S. Abakka, J. Auriau, M. Grimaud, M. Oualha, M. Beghetti, J. Wacker, C. Ovaert, S. Hascoet, M. Selegny, S. Malekzadeh-Milani, A. Maltret, G. Bosser, N. Giroux, L. Bonnemains, J. Bordet, S. Di Filippo, P. Mauran, S. Falcon-Eicher, J. B. Thambo, B. Lefort, P. Mocerí, L. Houyel, S. Renolleau and D. Bonnet. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic.
6.	A. Belot, D. Antona, S. Renolleau, E. Javouhey, V. Hentgen, F. Angoulvant, C. Delacourts, X. Iriart, C. Ovaert, B. Bader-Meunier, I. Kone-Paut and D. Levy-Bruhl. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020
7.	B. A. Binstadt, A. M. Caldas, S. E. Turvey, K. D. Stone, H. J. Weinstein, J. Jackson, R. C. Fuhlbrigge and R. P. Sundel Rituximab therapy for multisystem autoimmune diseases in pediatric patients.
8.	D. Borgel, R. Chocron, M. Grimaud, A. Philippe, J. Chareyre, C. Brakta, D. Lasne, D. Bonnet, J. Toubiana, F. Angoulvant, M. Desvages, S. Renolleau, D. M. Smadja and M. Oualha. Endothelial Dysfunction as a Component of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With Shock
9.	J. I. Campbell, J. E. Roberts, M. Dubois, C. N. Li, T. J. ora and G. S. Lamb. Non-SARS-CoV-2 Infections Among Patients Evaluated for MIS-C Associated With COVID-19
10.	F. I. C. Carducci, M. A. De Ioris, C. Agrati, R. Carsetti, D. Perrotta, P. D'Argenio, F. De Benedetti, S. Notari, P. Rossi and A. Campana .Hyperinflammation in Two Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Infected Adolescents Successfully Treated With the Interleukin-1 Inhibitor Anakinra and Glucocorticoids.
11.	G. D. Caro-Paton, A. M. de Azagra-Garde, A. Garcia-Salido, Cabrero-Hern, M. ez, A. Tamariz and M. Nieto-Moro. Shock and Myocardial Injury in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With SARS-CoV-2 Infection: What We Know. Case Series and Review of the Literature.
12.	L. M. Castano-Jaramillo, M. A. Yamazaki-Nakashimada, P. M. O'Farrill-Romanillos, D. M. Zermenio, S. C. S. Mendoza, E. V. Montoya, J. A. G. Campos, L. M. Sanchez-Sanchez, L. B. G. Gonzalez, J. M. R. Lopez, Og, J. C. B. o, E. Vasquez-Echeverri, E. A. M. Torres, G. Lopez-Herrera, L. B. Galicia, L. B. Ruiz, A. T. Staines-Boone, S. E. Espinosa-Padilla, N. H. S. Mendez and S. O. L. Reyes. COVID-19 in the Context of Inborn Errors of Immunity: a Case Series of 31 Patients from Mexico.
13.	R. C. T. Cheong, C. Jephson, C. Frauenfelder, L. Cavalli, K. Moshal, C. R. Butler and M. E. Wyatt. Otolaryngologic Manifestations in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With COVID-19.
14.	G. T. Chua, X. L. Xiong, E. H. Choi, M. S. Han, S. H. Chang, B. L. Jin, E. J. Lee, B. N. Kim, M. K. Kim, K. Doo, J. H. Seo, Y. J. Kim, Y. J. Kim, J. Y. Park, S. B. Suh, H. Lee, E. Y. Cho, D. H. Kim, J. M. Kim, H. Y. Kim, S. E. Park, J. K. Lee, D. S. Jo, S. M. Cho, J. H. Choi, K. J. Jo, Y. J. Choe, K. H. Kim, S. Q. Chi, S. T. Tang, H. Qin, L. S. Zhou, P. Chen, J. S. C. Wong, K. C. C. Chan, F. Y. S. Yau, S. Y. Lam, C. C. K. Chow, T. W. Wong, V. C. M. Chan, G. W. K. Poon, C. B. Chow, W. H. S. Wong, Y. L. Lau, G. C. F. Chan, C. S. L. Chui, X. Li, M. H. K. Ho, I. C. K. Wong, P. K. H. Tam, K. K. W. To, J. H. Kim, P. Ip and M. Y. W. Kwan. COVID-19 in children across three Asian cosmopolitan regions
15.	B. C. Clark, J. Sanchez-de-Toledo, C. Bautista-Rodriguez, N. Choueiter, D. Lara, H. C. Kang, S. Mohsin, A. Fraisse, S. Cesar, A. S. Shaikh, M. C. Escobar-Diaz, D. T. Hsu, P. C. anne, N. Aslam, J. Kleinmahon, J. M. Lamour, J. N. Johnson, G. Sarquella-Brugada and D. Chowdhury. Cardiac Abnormalities Seen in Pediatric Patients During the SARS-CoV2 Pandemic: An International Experience
16.	D. J. Corwin, L. F. Sartori, K. Chiotos, A. R. O. John, K. Cohn, H. Bassiri, E. M. Behrens, D. T. Teachey, S. E. Henrickson, C. J. Diorio, J. J. Zorc and F. Balamuth. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From Kawasaki Disease and Benign Inflammatory Illnesses in the SARS-CoV-2 Pandemic
17.	J. C. Dowell, K. Parvathaneni, N. J. Thomas, R. G. Khemani and N. Yehya. Epidemiology of Cause of Death in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome

18.	N. U. Falah, S. Hashmi, Z. Ahmed, A. Jaan, A. Akhtar, F. Khalid, U. Farooque, M. T. Shera, S. Ali and A. Javed. Kawasaki Disease-Like Features in 10 Pediatric COVID-19 Cases: A Retrospective Study
19.	F. Ferdosian, G. Samadzadeh and Z. Nafei. Kawasaki-Like Disease in Children during COVID-19 Pandemic: Two Case Reports
20.	M. Grimaud, J. Starck, M. Levy, C. Marais, J. Chareyre, D. Khraiche, M. Leruez-Ville, P. Quartier, P. L. Leger, G. Geslain, N. Semaan, F. Moulin, M. Bendavid, S. Jean, G. Poncelet, S. Renolleau and M. Oualha. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children
21.	L. M. Howard, K. Garguilo, J. Gillon, K. LeBlanc, A. C. Seegmiller, J. E. Schmitz, D. W. Byrne, H. J. Domenico, R. P. Moore, S. A. Webber, N. B. Halasa and R. Banerjee. The first 1000 symptomatic pediatric SARS-CoV-2 infections in an integrated health care system: a prospective cohort study
22.	L. F. Ibrahim, D. Tham, V. Chong, M. Corden, S. Craig, P. Buntine, S. Jani, M. Zhang, S. George, A. Kochar, S. O'Brien, K. Robins-Browne, S. Tosif, A. Daley, S. McNab, N. W. Crawford, C. Wilson and F. E. Babl. The characteristics of SARS-CoV-2-positive children who presented to Australian hospitals during 2020: a PREDICT network study
23.	R. W. Issitt, J. Booth, W. A. Bryant, A. Spiridou, A. M. Taylor, P. du Pré, P. Ramnarayan, J. Hartley, M. Cortina-Borja, K. Moshal, H. Dunn, H. Hemingway and N. J. Sebire. Children with COVID-19 at a specialist centre: initial experience and outcome
24.	S. Q. Ji, M. Zhang, Y. Zhang, K. Xia, Y. Chen, Q. Chu, Y. C. Wei, F. L. Zhou, B. T. Bu, H. L. Tu, Y. Y. Cao and L. Y. Hu. Characteristics of immune and inflammatory responses among different age groups of pediatric patients with COVID-19 in China
25.	H. K. Kanthimathinathan, H. Buckley, P. J. Davis, R. G. Feltbower, C. Lamming, L. Norman, L. Palmer, M. J. Peters, A. Plunkett, P. Ramnarayan, B. R. Schofield and E. S. Draper. In the eye of the storm: impact of COVID-19 pandemic on admission patterns to paediatric intensive care units in the UK and Ireland
26.	J. A. Kari, M. A. Shalaby, A. S. Albanna, T. S. Alahmadi, S. A. Sukkar, H. A. H. MohamedNur, M. S. AlGhamdi, A. H. Basri, R. A. Shagal, A. Alnajar, M. Badawi, O. Y. Safdar, Z. F. Zaher, M. H. Tamsah and K. A. Alhasan. Coronavirus disease in children: A multicentre study from the Kingdom of Saudi Arabia
27.	J. N. Kline, S. C. Isbey, N. L. McCollum, M. J. Falk, C. E. Gutierrez, S. E. Guse, A. S. Harahsheh, K. M. Brown, J. M. Chamberlain and K. A. Breslin. Identifying pediatric patients with multisystem inflammatory syndrome in children presenting to a pediatric emergency department
28.	P. Lang, T. Eichholz, T. Bakchoul, M. Streiter, M. Petrasch, H. Bösmüller, R. Klein, A. Rabsteyn, A. M. Lang, C. Adams, K. Klingel, M. Gessner, P. Rosenberger, P. Ruef and R. Gretinger. Defibrotide for the Treatment of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in 2 Pediatric Patients
29.	N. Lanyon, P. du Pré, T. Thiruchelvam, S. Ray, M. Johnson and M. J. Peters. Critical paediatric COVID-19: varied presentations but good outcomes
30.	N. Nathan, B. Prevost, C. Sileo, N. Richard, L. Berdah, G. Thouvenin, G. Aubertin, T. Lecarpentier, A. Schnuriger, J. Jegard, I. Guellec, J. Tayard and H. Corvol. The Wide Spectrum of COVID-19 Clinical Presentation in Children
31.	P. Önal, A. A. Kılınc, F. Aygün, C. Durak and H. Çokuğraş. COVID-19 in Turkey: A tertiary center experience
32.	R. Pawar, V. Gavade, N. Patil, V. Mali, A. Girwalkar, Tarkasb, V. , S. Loya, A. Chavan, N. Nanivadekar, R. Shinde, U. Patil and S. Lakshminrusimha. Neonatal Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-N) Associated with Prenatal Maternal SARS-CoV-2: A Case Series
33.	M. Pouletty, C. Borocco, N. Ouldali, M. Caseris, R. Basmaci, N. Lachaume, P. Bensaid, S. Pichard, H. Kouider, G. Morelle, I. Craiu, C. Pondarre, A. Deho, A. Maroni, M. Oualha, Z. Amoura, J. Haroche, J. Chommeloux, F. Bajolle, C. Beyler, S. Bonacorsi, G. Carcelain, I. Kone-Paut, B. Bader-Meunier, A. Faye, U. Meinzer, C. Galeotti and I. Melki. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort
34.	R. Raina, R. Chakraborty, I. Mawby, N. Agarwal, S. Sethi and M. Forbes. Critical analysis of acute kidney injury in pediatric COVID-19 patients in the intensive care unit
35.	S. Rakha, A. Sobh, A. H. Hager, M. Hafez, G. A. Alsawah, M. M. Abuelkheir, M. S. Zeid, M. Nahas and H. Elmarsafawy. Cardiac implications of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children under the age of 5 years
36.	S. T. J. Ray, O. Abdel-Mannan, M. Sa, C. Fuller, G. K. Wood, K. Pysden, M. Yoong, H. McCullagh, D. Scott, M. McMahon, N. Thomas, M. Taylor, M. Illingworth, N. McCrea, V. Davies, W. Whitehouse, S. Zuberi, K. Guthrie, E. Wassmer, N. I. Shah, M. R. Baker, S. Tiwary, H. J. Tan, U. Varma, D. Ram, S. Avula, N. Enright, J. Hassell, A. L. R. Russell, R. Kumar, Mulholl, R. E. , S. Pett, I. Galea, R. H. Thomas, M. Lim, Y. Hacohen, T. Solomon, M. J. Griffiths, B. D. Michael, R. Kneen and g. CoroNerve Study. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study
37.	R. Rodríguez-Portilla, P. Llaque-Quiroz, C. Guerra-Ríos, L. P. Cieza-Yamunaqué, E. J. Coila-Paricahua, P. M. Baigue-Sánchez and I. Pinedo-Torres. Clinical and epidemiological characteristics of children with SARS-CoV-2 infection admitted in a Peruvian hospital
38.	M. Sarkar, M. K. Mahapatra, S. Ghosh, S. R. Chowdhury, M. A. Kazi and K. Datta. Infant COVID-19 Infection: An Experience from Pediatric Intensive Care Unit of a Tertiary Care Dedicated Pediatric COVID Hospital
39.	U. Sethuraman, N. Kannikeswaran, J. Ang, A. Singer, J. Miller, R. Haddad and C. Stankovic. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with novel coronavirus SARS-CoV-2: Presentations to a pediatric emergency department in Michigan
40.	L. Shahbaznejad, H. Rouhanizadeh, M. R. Navaeifar, F. Hosseinzadeh, F. S. Movahedi and M. S. Rezai. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Children in Northern Iran
41.	S. Shahid, M. Raza, S. Junejo and S. Maqsood. Clinical features and outcome of COVID-19 positive children from a tertiary healthcare hospital in Karachi

42.	W. Shahin, W. Rabie, O. Alyosof, M. Alasiri, M. Alfaki, E. Mahmoud, M. Hijazi, H. El Faraidi and H. Alahmari. COVID-19 in children ranging from asymptomatic to a multi-system inflammatory disease A single-center study
43.	B. Sozeri, K. Ulu, U. Kaya-Akca, F. Haslak, A. Pac-Kisaarslan, G. Otar-Yener, O. Baba, O. Altug-Gucenmez, N. Sahin, E. Baglan, H. E. Sonmez, F. Cakmak, K. Ozturk, D. Gezin-Yildirim, S. Sener, K. Barut, E. D. Batu, M. Yildiz, O. Basaran, A. Adrovic, S. Sahin, S. Ozdel, Y. Bilginer, M. H. Poyrazoglu, F. Demir, S. Yuksel, M. Kalyoncu, O. Kasapcopur, S. Ozen and N. Aktay-Ayaz. The clinical course of SARS-CoV-2 infection among children with rheumatic disease under biologic therapy: a retrospective and multicenter study
44.	L. M. Steurer, G. Schlager, K. Sadeghi, J. Golej, D. Wiedemann and M. Hermon. Hemadsorption as rescue therapy for patients with multisystem organ failure in pediatric intensive care-Report of two cases reports and review of the literature
45.	J. Suzuki, K. Abe, T. Matsui, T. Honda, K. Yasukawa, J. I. Takanashi and H. Hamada. Kawasaki Disease Shock Syndrome in Japan and Comparison With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in European countries
46.	J. Toubiana, J. F. Cohen, J. Brice, C. Poirault, F. Bajolle, W. Curtis, F. Moulin, S. Matczak, M. Leruez, J. L. Casanova, M. Chalumeau, M. Taylor and S. Allali. Distinctive Features of Kawasaki Disease Following SARS-CoV-2 Infection: a Controlled Study in Paris, France
47.	J. Toubiana, C. Poirault, A. Corsia, F. Bajolle, J. Fourgeaud, F. Angoulvant, A. Debray, R. Basmaci, E. Salvador, S. Biscardi, P. Frange, M. Chalumeau, J. L. Casanova, J. F. Cohen and S. Allali. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study
48.	S. Tripathi, A. L. Christison, E. Levy, J. McGravery, A. Tekin, D. Bolliger, V. K. Kumar, V. Bansal, K. Chiotos, K. M. Gist, H. R. Dapul, U. S. Bhalala, V. P. Gharpure, J. A. Heneghan, N. Gupta, E. C. Bjornstad, V. L. Montgomery, A. Walkey, R. Kashyap and G. M. Arteaga. The Impact of Obesity on Disease Severity and Outcomes Among Hospitalized Children With COVID-19
49.	M. M. van der Zalm, J. Lishman, L. M. Verhagen, A. Redfern, L. Smit, M. Barday, D. Ruttens, A. da Costa, S. van Jaarsveld, J. Itana, N. Schrueder, M. Van Schalkwyk, N. Parker, I. Appel, B. Fourie, M. Claassen, J. J. Workman, P. Goussard, G. Van Zyl and H. Rabie. Clinical Experience With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Illness in Children: Hospital Experience in Cape Town, South Africa
50.	V. Vukomanovic, S. Krasic, P. Minic, G. Petrovic, D. Nesic, A. Paripovic, M. Vasiljevic and B. Gobeljic. Kawasaki-like disease and acute myocarditis in the SARS-CoV-2 pandemic - reports of three adolescents
51.	V. A. Vukomanovic, S. Krasic, S. Prijic, S. Ninic, P. Minic, G. Petrovic and D. Nesic. Differences Between Pediatric Acute Myocarditis Related and Unrelated to SARS-CoV-2
52.	J. J. M. Wong, Q. Abbas, S. L. Chuah, R. F. Malisie, K. M. Pon, T. Katsuta, H. X. Dang, P. C. Lee, M. Jayashree, R. Sultana, Q. Maha, C. S. Gan, N. Shimizu, F. Xu, S. F. Tang, L. M. Shi, J. H. Lee, K. C. Thoon, C. F. Yung and P. R. Grp. Comparative Analysis of Pediatric COVID-19 Infection in Southeast Asia, South Asia, Japan, and China
53.	J. Y. Ang, N. Kannikeswaran and B. Asmar. Clinical presenting characteristics of pediatric COVID-19 infection in a tertiary care Children's Hospital in Detroit. 2020
54.	E. Fernández-Cooke, C. D. Grasa, S. Domínguez-Rodríguez, A. Barrios Tascón, J. Sánchez-Manubens, J. Anton, B. Mercader, E. Villalobos, M. Camacho, M. L. Navarro Gómez, M. Oltra Benavent, G. Giralt, M. Bustillo, A. M. Bello Naranjo, Roc. B. io, M. Rodríguez-González, E. Núñez Cuadros, J. Aracil Santos, D. Moreno and C. Calvo. Prevalence and Clinical Characteristics of SARS-CoV-2 Confirmed and Negative Kawasaki Disease Patients During the Pandemic in Spain. 2020
55.	R. González Cortés, A. García-Salido, D. Roca Pascual, M. Slöcker Barrio, J. C. de Carlos Vicente, A. Bustinza Arriortua, J. López-Herce Cid, M. Cuervas-Mons Tejedor, P. P. Oyágüez Ugidos, I. Jordan, C. Guitart, S. Sanchiz Cárdenas, J. Gil-Antón, B. Joyanes, A. Jiménez Olmos, A. Rodríguez Núñez, J. Trastoy Quintela, A. Hernández Yuste, L. Díaz Munilla, C. Solís Reyes, L. Medina Ramos, J. Ballcells Ramírez, M. Sánchez Fernández, I. Leoz Gordillo, C. Rey Galán, A. Molina Cambra, M. González-Ripoll Garzón, P. Fernández-Cantalejo Padial, I. Oulego-Eroz, L. Vega Puyal, D. Moreno, E. Fernández Romero, M. García Besteiro, J. C. Flores González, C. Medina Monzón, B. Huidobro Labarga, R. M. Hernández Palomo, C. Calvo Monge, F. Fernández, N. González, C. Villa Francisco, L. Bermúdez Barrezoeta, A. Abril Molina, M. Valerón, R. Hernández Rastrollo, S. Belda Hofheinz, M. Gijón Mediavilla, J. L. Vázquez Martínez, M. Frías, R. Montero Yéboles, J. I. Muñoz Bonet, M. Velázquez, I. Sánchez Ganfornina, A. Pérez Iranzo, D. Lozano, C. Sorribes, Hol, M. S. a Peña, M. Gutiérrez Jimeno and S. S. G. o. S.-C.-i. C. I. P. Patients. A multicenter national survey of children with SARS-CoV-2 infection admitted to Spanish Pediatric Intensive Care Units. 2020
56.	K. Mazur-Melewska, A. Mania, P. Malecki, I. Klimecka, A. Bartkowska-Sniatkowska, W. Bobkowski, M. Niedziela, W. Sluzewski and M. Figlerowicz. Kawasaki-like syndrome in children from Greater Poland during the first wave of COVID-19 pandemic. 2020
57.	Nct. Inflammatory Signal Inhibitors for COVID-19 (MATIS). 2020
58.	L. Romani, S. Chiurchiù, V. Santilli, S. Bernardi, M. Haywood Lombardi, A. Scarselli, A. Villani, M. L. Ciofi Degli Atti, A. Campana and P. D'Argenio. COVID-19 in Italian paediatric patients: The experience of a tertiary children's hospital. 2020
59.	A. A. Asseri, I. Alzaydani, A. Al-Jarie, A. Albishri, A. Alsabaani, M. K. Almaghrabi and A. S. Ali. Clinical Characteristics and Laboratory Abnormalities of Hospitalized and Critically Ill Children with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Study from Saudi Arabia. 2021
60.	A. Basalely, K. Brathwaite, M. D. Duong, D. Liu, A. Mazo, Y. Xie, M. Del Rio, B. Goilav, N. Hayde, F. J. Kaskel, A. Zolotnitskaya and K. J. Reidy. COVID-19 in Children With Kidney Disease: A Report of 2 Cases. 2021
61.	E. Bustos-Cordova, D. Castillo-Garcia, M. Ceron-Rodriguez and N. Soler-Quinones. Clinical Spectrum of COVID-19 in a Mexican Pediatric Population. 2021
62.	F. Demir, K. Ulu, Ş. Çağlayan, T. Coşkun and B. Sözeri. Clinical course of COVID-19 in children with rheumatic disease under biologic therapy. 2021
63.	N. e, S. Save, A. Kondekar, V. Sawant, S. Rath and S. Malik. Clinical profile of children with sars-cov-2 infection from a dedicated covid-19 hospital in india. 2021
64.	R. S. M. R. L. M. ewe Rbm. COVID-19-induced hyperinflammation, immunosuppression, recovery and survival: how

	causal inference may help draw robust conclusions. 2021
65.	M. ey, S. Sisodia, S. i, Rol and D. Incidence of spread of clinically relevant SARS-COV2 infection between children in a tertiary emergency department: An evaluation.2021
66.	A. Göktuğ, A. Güngör, F. N. Öz, Z. Akelma, M. M. Güneylioğlu, R. M. Yaradlım, I. Bodur, B. Öztürk, A. Tekeli, C. D. Karacan and N. Tuygun. Evaluation of epidemiological, demographic, clinical characteristics and laboratory findings of COVID-19 in the pediatric emergency department. 2021
67.	L. Loffredo, A. Campana, N. Olivini, N. Cotugno, P. Palma, A. Oliva, G. Salvatori, A. M. Zicari and F. Violi. Hypoalbuminemia and clinical adverse events in children with COVID-19. 2021
68.	M. U. Martínez, L. Moreno Galarraga, J. Castilla, M. García Howard, A. Belza Mendikute and M. Herranz Aguirre. Epidemiology of sars-cov-2 infection in navarre (Spain).2021
69.	J. Pick, M. Y. Rao, K. Dern, S. Wang, J. Szmuszkovicz, S. Wagner-Lees, S. Badran, P. C. Wong and J. K. Votava-Smith .Coronary Artery Changes in Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Los Angeles Experience.2021
70.	C. Ponmani, C. Wickramarachchi, Y. Redpath, L. Sarder, S. Win and G. Baruah. Pims-ts an artful masquerader -variation in the incidence and characteristics in the second wave of the COVID-19 pandemic. 2021
71.	W. Regan, L. O'Byrne, K. Stewart, O. Miller, K. Pushparajah, P. Theocharis, J. Wong and E. Rosenthal. Electrocardiographic Changes in Children with Multisystem Inflammation Associated with COVID-19: Associated with Coronavirus Disease 2019. 2021
72.	N. Saqlain, N. Mazher, A. Bari, A. Ch, S. Farhan and N. Ahmed. Association of elevated D-dimers with severity and outcome of COVID-19 infection in children. 2021
73.	L. A. Shaiba, A. Hadid, K. A. Altirkawi, H. M. Bakheet, A. M. Alherz, S. A. Hussain, B. H. Sobaih, A. M. Alnemri, R. Almaghrabi, M. Ahmed, M. A. Arafah, A. Jarallah, E. E. Bukhari and F. A. Alzamil. Case Report: Neonatal Multi-System Inflammatory Syndrome Associated With SARS-CoV-2 Exposure in Two Cases From Saudi Arabia2021
74.	R. Sinaei, A. Hosseiniinasab, M. Jafari, S. Eslami and S. Parvaresh. The Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood (MIS-C). 2021
75.	C. Smith, D. Odd, R. Harwood, J. Ward, M. Linney, M. Clark, D. Hargreaves, S. N. Ladhani, E. Draper, P. J. Davis, S. E. Kenny, E. Whittaker, K. Luyt, R. Viner and L. K. Fraser. Deaths in children and young people in England after SARS-CoV-2 infection during the first pandemic year. 2021
76.	A. Tagarro, S. Domínguez-Rodríguez, S. Villaverde, M. Serna-Pascual, F. J. Sanz-Santaefemia, C. Grasa, Soriano-Ar, A. es, J. Saavedra-Lozano, V. Fumadó, C. Epalza, J. A. Alonso, P. Rodríguez-Molino, J. M. Pujol and C. Moraleda. Clinical syndromes caused by covid-19 and a bayesian model to predict severity. 2021
77.	Felsenstein S, Duong P, Lane S, Jones C, Pain CE, Hedrich CM. Cardiac pathology and outcomes vary between Kawasaki disease and PIMS-TS. Clin Immunol. 2021.

Outcome incorrecto (n=30)

1.	M. Al-Ghafry, A. Vagreicha, M. Malik, C. Levine, E. Uster, B. Aygun, A. Appiah-Kubi, A. Vlachos, C. A. Capone, S. Rajan, N. Palumbo, N. Misra, E. C. Mitchell, L. C. Wolfe, J. M. Lipton, L. Shore-Lesserson and S. S. Acharya . Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and the prothrombotic state: Coagulation profiles and rotational thromboelastometry in a MIS-C cohort
2.	A. A. Ankola, V. R. Bradford, J. W. Newburger, S. Emani, A. Dionne, K. Friedman, M. B. Son, L. A. Henderson, P. Y. Lee, A. Hellinger, B. Hawkins, C. Ventresco, P. Estes and C. J. erPluym. Coagulation profiles and viscoelastic testing in multisystem inflammatory syndrome in children
3.	A. Baccarella, A. Linder, R. Spencer, A. J. Jonokuchi, P. B. King, A. Maldonado-Soto, A. Boneparth, B. S. Hooe, A. J. Schweickert, R. F. Carlin, F. Kingery, W. S. Vargas, T. B. Sewell and W. G. Silver. Increased Intracranial Pressure in the Setting of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, Associated With COVID-19
4.	H. Bassiri, K. O. McNerney, C. Diorio, J. C. Chase, E. Liebling, C. Burudpakdee, W. Petrosa, J. H. Lee, L. Vella, S. Henrickson, K. Gollomp, F. Balamuth, A. M. Blatz, K. Chiotos, J. Fitzgerald, R. Harris, M. E. Paessler, M. Lambert, C. Witmer, T. Giglia, A. R. O. John, K. E. Sullivan, D. T. Teachey and E. M. Behrens. INFLAMMATORY PARAMETERS DISTINGUISH SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS 2 (SARS-COV-2) PEDIATRIC PRESENTATIONS, CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19) AND MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN (MIS-C)
5.	D. M. Biko, K. I. Ramirez-Suarez, C. A. Barrera, A. Banerjee, D. Matsubara, S. L. Kaplan, K. A. Cohn and J. B. Rapp. Imaging of children with COVID-19: experience from a tertiary children's hospital in the United States
6.	C. R. Consiglio, N. Cotugno, F. Sardh, C. Pou, D. Amodio, L. Rodriguez, Z. Y. Tan, S. Zicari, A. Ruggiero, G. R. Pascucci, V. Santilli, T. Campbell, Y. Bryceson, D. Eriksson, J. Wang, A. Marchesi, T. Lakshmikanth, A. Campana, A. Villani, P. Rossi, N. egren, P. Palma, P. Brodin and T. Cactus Study. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19
7.	C. P. de Carvalho, C. Castro, I. S. Graca, C. Lorenzo, A. Barbosa Rodrigues, R. Inacio, F. Prata, A. Mouzinho, S. Pinto and J. G. Marques. Case Series of 103 Children with SARS-CoV-2 Infection in Portugal
8.	S. Domínguez-Rodríguez, S. Villaverde, F. J. Sanz-Santaefemia, C. Grasa, Soriano-Ar, A. es, J. Saavedra-Lozano, V. Fumadó, C. Epalza, M. Serna-Pascual, J. A. Alonso-Cadenas, P. Rodríguez-Molino, J. Pujol-Morro, D. Aguilera-Alonso, S. Simó, S. Villanueva-Medina, M. I. Iglesias-Bouzas, M. J. Mellado, B. Herrero, S. Melendo, M. De la Torre, T. Del Rosal, P. Soler-Palacin, C. Calvo, M. Urretavizcaya-Martínez, M. Pareja, F. Ara-Montojo, Y. Ruiz Del Prado, N. Gallego, M. Illán Ramos, E. Cobos, A. Tagarro and C. Moraleda. A Bayesian Model to Predict COVID-19 Severity in Children
9.	A. N. Duarte-Neto, E. G. Caldini, M. S. Gomes-Gouveia, C. T. Kanamura, R. A. D. Monteiro, J. F. Ferranti, A. M. C. Ventura, F. A. Regalio, D. M. Fiorenzano, M. Gibelli, W. B. de Carvalho, G. N. Leal, J. R. R. Pinho, A. F. Delgado, M. Carneiro-Sampaio, T. Mauad, L. F. F. da Silva, P. H. N. Saldiva and M. Dolnikoff. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C

10.	A. Geva, M. M. Patel, M. M. Newhams, C. C. Young, M. B. F. Son, M. Kong, A. B. Maddux, M. W. Hall, B. J. Riggs, A. R. Singh, J. S. Giuliano, C. V. Hobbs, L. L. Loftis, G. E. McLaughlin, S. P. Schwartz, J. E. Schuster, C. J. Babbitt, N. B. Halasa, S. J. Gertz, S. Doymaz, J. R. Hume, T. T. Bradford, K. Irby, C. L. Carroll, J. K. McGuire, K. M. Tarquinio, C. M. Rowan, E. H. Mack, N. Z. Cvijanovich, J. C. Fitzgerald, P. C. Spinella, M. A. Staat, K. N. Clouser, V. L. Soma, H. Dapul, M. Maamari, C. Bowens, K. M. Havlin, P. M. Mourani, S. M. Heidemann, S. M. Horwitz, L. R. Feldstein, M. W. Tenforde, J. W. Newburger, K. D. I and A. G. olph. Data-driven clustering identifies features distinguishing multisystem inflammatory syndrome from acute COVID-19 in children and adolescents
11.	D. Gonzalez Jimenez, M. Velasco Rodríguez-Belvis, G. Domínguez Ortega, O. Segarra Cantón and J. J. Diaz Martin Faecal calprotectin in children with multisystem inflammatory syndrome: A pilot case-control study
12.	L. E. Hsieh, A. Grifoni, J. Sidney, C. Shimizu, H. Shike, Ramch, N. ar, E. Moreno, A. H. Tremoulet, J. C. Burns and A. Franco. Characterization of SARS-CoV-2 and common cold coronavirus-specific T-cell responses in MIS-C and Kawasaki disease children
13.	M. S. Kelly, Fern, N. D. es, A. V. Carr, M. Lahoud-Rahme, B. M. Cummings and J. S. Chiu. Distinguishing Features of Patients Evaluated for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
14.	J. G. Middelburg, T. E. M. Crijnen, L. D'Antiga, L. Verdoni, A. Chikermane, P. Garg, B. C. Acharyya, G. Pruccoli, A. Schnapp, A. Rauf and R. A. Middelburg Association of Ethnicity With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2 Infection: An International Case-Referent Study
15.	J. Miller, A. Cantor, P. Zachariah, D. Ahn, M. Martinez and K. G. Margolis. Gastrointestinal Symptoms as a Major Presentation Component of a Novel Multisystem Inflammatory Syndrome in Children That Is Related to Coronavirus Disease 2019: A Single Center Experience of 44 Cases
16.	A. B. Payne, Z. Gilani, S. Godfred-Cato, E. D. Belay, L. R. Feldstein, M. M. Patel, A. G. olph, M. Newhams, D. Thomas, R. Magleby, K. Hsu, M. Burns, E. Dufort, A. Maxted, M. Pietrowski, A. Longenberger, S. Bidoi, J. Henderson, L. Sosa, A. Edmundson, M. Tobin-D'Angelo, L. Edison, S. Heidemann, A. R. Singh, J. S. Giuliano, Jr., L. C. Kleinman, K. M. Tarquinio, R. F. Walsh, J. C. Fitzgerald, K. N. Clouser, S. J. Gertz, R. W. Carroll, C. L. Carroll, B. E. Hoots, C. Reed, F. S. Dahlgren, M. E. Oster, T. J. Pierce, A. T. Curns, G. E. Langley, A. P. Campbell, Balach, N. ran, T. S. Murray, C. Burkholder, T. Brancard, J. Lifshitz, D. Leach, I. Charpie, C. Tice, S. E. Coffin, D. Perella, K. Jones, K. L. Marohn, P. H. Yager, Fern, N. D. es, H. R. Flori, M. L. Koncicki, K. S. Walker, M. C. Di Pentima, S. Li, S. M. Horwitz, S. Gaur, D. C. Coffey, I. Harwayne-Gidansky, S. R. Hymes, N. J. Thomas, K. G. Ackerman and J. M. Cholette. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2
17.	J. Toubiana, C. Levy, S. Allali, C. Jung, M. Leruez-Ville, E. Varon, F. Bajolle, N. Ouldali, J. Chareyre, S. Bechet, A. Elbez, J. L. Casanova, M. Chalumeau, R. Cohen and J. F. Cohen. Association between SARS-CoV-2 infection and Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome: a retrospective matched case-control study, Paris, France, April to May 2020
18.	A. Bari, A. Ch, S. Hareem, I. Bano, N. Saqlain, J. Rashid and M. Sadiq. Association of blood groups with severity and outcome of covid-19 infection in children. 2020
19.	S. Ahmed, K. Strait, N. RayChaudhuri and S. M. Gendi. Global Longitudinal Strain Reduction in the Absence of Clinical Cardiac Symptoms in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Case Series. 2021
20.	M. Çiftel, N. Ateş and O. Yılmaz. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in multisystem inflammatory syndrome in children. 2021
21.	A. G. Delmonaco, A. Carpino, I. Raffaldi, G. Pruccoli, E. Garrone, F. Del Monte, L. Riboldi, F. Licciardi, A. F. Urbino and E. Parodi. First diagnosis of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): an analysis of PoCUS findings in the ED .2021
22.	M. García-Domínguez, C. G. Torres, J. M. Carreón-Guerrero, J. Quibrera, D. Arce-Cabrera and M. Yamazaki-Nakashimada. Macrophage activation syndrome in two infants with multisystem inflammatory syndrome in children. 2021
23.	A. P. Krithika, K. Vindhiya, S. Prithviraj and S. Manasvini. An observational study of clinical presentation of covid 19 among children in India. 2021
24.	E. Kurteva, T. Ahmad, K. Grant, J. Penner, F. Kiparissi and E. Gaynor. The gastrointestinal presentation of PIMS-TS/ MIS-C in a cohort at a tertiary centre paediatric centre .2021
25.	L. E. Kushner, A. R. Schroeder, J. Kim and R. Mathew. "For COVID" or "With COVID": Classification of SARS-CoV-2 hospitalizations in children. 2021
26.	J. R. Lehman, S. Shah, C. A. Capone and C. B. Sethna. Hypertension after multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). 2021
27.	A. Perez, A. Cantor, B. Rudolph, J. Miller, D. Kogan-Liberman, Q. Gao, B. Da Silva, K. G. Margolis, N. Ovchinsky and M. Martinez. Liver involvement in children with SARS-COV-2 infection: Two distinct clinical phenotypes caused by the same virus.2021
28.	S. Ray, O. Abdel-Mannan, A. Varatharaj, N. Thomas, M. Yoong, S. Ramas, K. Psyden, Y. Hacohen, M. Sa, M. Lim, S. Pett, I. Galea, R. H. Thomas, T. Solomon, B. Michael and R. Kneen. Neurological manifestations of COVID-19 Infection in Children: Results of a National British Surveillance Study. 2021
29.	A. Yock-Corrales, J. Lenzi, R. Ulloa-Gutiérrez, J. Gómez-Vargas, O. Y. Antúnez-Montes, J. A. Rios Aida, O. del Aguila, E. Arteaga-Menchaca, F. Campos, F. Uribe, A. Parra Buitrago, L. Maria Betancur Londoño, M. Brizuela and D. Buonsenso. High rates of antibiotic prescriptions in children with COVID-19 or multisystem inflammatory syndrome: A multinational experience in 990 cases from Latin America. 2021
30.	A. F. Salih, K. Hamasalih, H. S. Rahman and G. A. Mohammed. Pediatric COVID-19 infection in Sulaimaniyah Governorate, Iraq. 2022

Resultados repetidos (n=85)

1.	M. Alharbi, Y. M. Kazzaz, T. Hameed, J. Alqanatish, H. Alkhalaf, A. Alsadoon, M. Alayed, S. Abu Hussien, M. Al Shaalan and S. M. Al Johani. SARS-CoV-2 infection in children, clinical characteristics, diagnostic findings and therapeutic interventions at a tertiary care center in Riyadh, Saudi Arabia
2.	G. Atay, C. Hasbal, M. Turk, S. Erdogan and B. Sozeri. The Role of Therapeutic Plasma Exchange (TPE) in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)
3.	A. Basalely, S. Gurusinghe, J. Schneider, S. S. Shah, L. B. Siegel, G. Pollack, P. Singer, L. J. Castellanos-Reyes, S. Fishbane, K. D. Jhaveri, E. Mitchell, K. Merchant, C. Capone, A. M. Gefen, J. Steinberg and C. B. Sethna. Acute kidney injury in pediatric patients hospitalized with acute COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19
4.	Z. Belhadjer, J. Auriau, M. Meot, M. Oualha, S. Renolleau, L. Houyel and D. Bonnet. Addition of Corticosteroids to Immunoglobulins Is Associated With Recovery of Cardiac Function in Multi-Inflammatory Syndrome in Children
5.	S. M. Bhavsar, K. N. Clouser, J. Gadhavi, O. Anene, R. Kaur, R. Lewis, S. Naganathan, Z. Michalak, C. Q. Chen, P. Shah, A. Siu and C. Ballance. COVID-19 in Pediatrics: Characteristics of Hospitalized Children in New Jersey
6.	E. Blumfield and T. L. Levin. COVID-19 in pediatric patients: a case series from the Bronx, NY
7.	E. Blumfield, T. L. Levin, J. Kurian, E. Y. Lee and M. C. Liszewski. Imaging Findings in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated With Coronavirus Disease (COVID-19)
8.	A. Cantor, J. Miller, P. Zachariah, B. DaSilva, K. Margolis and M. Martinez. Acute Hepatitis Is a Prominent Presentation of the Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Single-Center Report
9.	C. A. Capone, A. Subramony, T. Sweberg, J. Schneider, S. Shah, L. Rubin, C. Schleen, S. Epstein, J. C. Johnson, A. Kessel, N. Misra, E. Mitchell, N. Palumbo, S. Rajan, J. Rucker, K. Williamson, K. W. Davidson and C.-R. C. Northwell Hlth. Characteristics, Cardiac Involvement, and Outcomes of Multisystem Inflammatory Syndrome of Childhood Associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 Infection
10.	R. F. Carlin, A. M. Fischer, Z. Pitkowsky, D. Abel, T. B. Sewell, E. G. au, S. Caddle, L. Robbins-Milne, A. Boneparth, J. D. Milner, E. W. Cheung, P. Zachariah, M. S. Stockwell, B. R. Anderson and M. Gorelik. Discriminating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Requiring Treatment from Common Febrile Conditions in Outpatient Settings
11.	P. Caro-Dominguez, M. Navallas, L. Riaza-Martin, M. G. Mahani, C. U. F. Charcape, I. Valverde, F. D'Arco, S. Toso, S. C. Shelmerdine, J. van Schuppen, A. Secinaro, D. Grafe, M. Camacho, O. Neth, H. W. Goo and C. J. Kellenberger. Imaging findings of multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19
12.	M. Cattalini, S. Della Paolera, F. Zunica, C. Bracaglia, M. Giangreco, L. Verdoni, A. Meini, R. Sottile, R. Caorsi, G. Zuccotti, M. Fabi, D. Montin, A. Meneghel, A. Consolaro, R. M. Dellepiane, M. C. Maggio, F. La Torre, A. Marchesi, G. Simonini, A. Villani, R. Cimaz, A. Ravelli, A. Taddio and P. Rheumatology study Grp Italian. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey
13.	C. Cattaneo, M. Drean, M. Subiros, P. Combe, S. Abasse, A. Chamouine and T. Simon. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Children: A Case Series From Mayotte Island
14.	E. Çelikel, Z. E. Tekin, F. Aydin, S. Emeksiz, E. Uyar, S. Özcan, O. Perk, M. Sezer, N. Tekgöz, S. Coşkun, V. Güngör, A. E. K. Gül, G. Bayhan, N. Özbek, M. N. Azili and B. Acar. Role of Biological Agents in the Treatment of SARS-CoV-2-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
15.	E. W. Cheung, P. Zachariah, M. Gorelik, A. Boneparth, S. G. Kernie, J. S. Orange and J. D. Milner. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City
16.	L. E. D. Coll-Vela, M. K. Zamudio-Aguise, H. Nuñez-Paucar, R. R. Bernal-Mancilla, S. Schult-Montoya, r. C., M. Ccorahua-De La Paz, C. L. Huby-Muñoz, C. F. Castillo-Torres, J. L. ela -Herrera, Ar, F. a-Paniora and R. A. Rojas-Galarza. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños: serie de casos en un hospital pediátrico de Perú
17.	P. Davies, C. Evans, H. K. Kanthimathinathan, J. Lillie, J. Brierley, G. Waters, M. Johnson, B. Griffiths, P. du Pre, Z. Mohammad, A. Deep, S. Playfor, D. Singh, D. Inwald, M. Jardine, O. Ross, N. Shetty, M. Worrall, R. Sinha, A. Koul, E. Whittaker, H. Vyas, B. R. Scholefield and P. Ramnarayan. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study
18.	E. C. F. de Farias, J. P. Piva, M. de Mello, L. do Nascimento, C. C. Costa, M. M. M. Machado, T. D. Rodrigues, R. Carvalho, M. C. B. Alves, L. F. Q. Aires, M. L. M. Cotta, A. R. G. Pedreira, S. B. Saraty, M. C. Lima and M. C. A. Justino. Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With Coronavirus Disease in Children A Multi-centered Study in Belem, Para, Brazil
19.	A. Deep, G. Upadhyay, P. du Pré, J. Lillie, D. Pan, N. Mudalige, H. K. Kanthimathinathan, M. Johnson, S. Riphagen, B. Dwarakanathan, D. Raffaj, S. Sundararajan, P. Davies, Z. Mohammad, N. Shetty, S. Playfor, M. Jardine, O. Ross, R. Levin, G. Waters, R. Sinha, B. R. Scholefield, E. Boot, A. Koul, X. Freire-Gomez and P. Ramnarayan. Acute Kidney Injury in Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Pandemic: Experience From PICUs Across United Kingdom
20.	S. Della Paolera, E. Valencic, E. Piscianz, V. Moressa, A. Tommasini, R. Sagredini, V. Kiren, M. Comar and A. Taddio. Case Report: Use of Anakinra in Multisystem Inflammatory Syndrome During COVID-19 Pandemic
21.	A. Dionne, D. Y. Mah, M. B. F. Son, P. Y. Lee, L. Henderson, A. L. Baker, S. D. de Ferranti, D. R. Fulton, J. W. Newburger and K. G. Friedman. Atrioventricular Block in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome
22.	R. S. D'Souza, J. Freitas, V. Rainsley, F. Mason, J. Kenny and J. Thomas. An urgent need to review the approach to a febrile child in the COVID-19 era?

23.	E. M. Dufort, E. H. Koumans, E. J. Chow, E. M. Rosenthal, A. Muse, Rowl, J. s, M. A. Barranco, A. M. Maxted, E. S. Rosenberg, D. Easton, T. Udo, J. Kumar, W. Pulver, L. Smith, B. Hutton, D. Blog, H. Zucker and C. New York State Ctr Dis. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State
24.	K. M. Farooqi, A. Chan, R. J. Weller, J. Mi, P. Jiang, E. Abrahams, A. Ferris, U. S. Krishnan, N. Pasumarti, S. Suh, A. M. Shah, M. P. DiLorenzo, P. Zachariah, J. D. Milner, E. B. Rosenzweig, M. Gorelik and B. R. Anderson. Longitudinal Outcomes for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
25.	L. R. Feldstein, E. B. Rose, S. M. Horwitz, J. P. Collins, M. M. Newhams, M. B. F. Son, J. W. Newburger, L. C. Kleinman, S. M. Heidemann, A. A. Martin, A. R. Singh, S. Li, K. M. Tarquinio, P. Jaggi, M. E. Oster, S. P. Zackai, J. Gillen, A. J. Ratner, R. F. Walsh, J. C. Fitzgerald, M. A. Keenaghan, H. Alharash, S. Doymaz, K. N. Clouser, J. S. Giuliano, A. Gupta, R. M. Parker, A. B. Maddux, V. Havalad, S. Ramsingh, H. Bukulmez, T. T. Bradford, L. S. Smith, M. W. Tenforde, C. L. Carroll, B. J. Riggs, S. J. Gertz, A. Daube, A. Lansell, A. C. Munoz, C. V. Hobbs, K. L. Marohn, N. B. Halasa, M. M. Patel, A. G. olph, C.-I. Overcoming and C. D. C. C.-R. Team. Multisystem Inflammatory Syndrome in US Children and Adolescents
26.	L. R. Feldstein, M. W. Tenforde, K. G. Friedman, M. Newhams, E. B. Rose, H. Dapul, V. L. Soma, A. B. Maddux, P. M. Mourani, C. Bowens, M. Maamari, M. W. Hall, B. J. Riggs, J. S. Giuliano, Jr., A. R. Singh, S. Li, M. Kong, J. E. Schuster, G. E. McLaughlin, S. P. Schwartz, T. C. Walker, L. L. Loftis, C. V. Hobbs, N. B. Halasa, S. Doymaz, C. J. Babbitt, J. R. Hume, S. J. Gertz, K. Irby, K. N. Clouser, N. Z. Cvijanovich, T. T. Bradford, L. S. Smith, S. M. Heidemann, S. P. Zackai, K. Wellnitz, R. A. Nofziger, S. M. Horwitz, R. W. Carroll, C. M. Rowan, K. M. Tarquinio, E. H. Mack, J. C. Fitzgerald, B. M. Coates, A. M. Jackson, C. C. Young, M. B. F. Son, M. M. Patel, J. W. Newburger and A. G. olph. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19
27.	S. Felsenstein, E. Willis, H. Lythgoe, L. McCann, A. Cleary, K. Mahmood, D. Porter, J. Jones, J. McDonagh, A. Chieng, G. Varnier, S. Hughes, M. Boullier, F. Ryan, O. Awogbemi, G. Soda, P. Duong, C. Pain, P. Riley and C. M. Hedrich. Presentation, Treatment Response and Short-Term Outcomes in Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS)
28.	E. P. Fenlon, S. Chen, C. B. Ruzal-Shapiro, D. Jaramillo and A. B. R. Maddocks. Extracardiac imaging findings in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children
29.	Fern, D. M. es, C. R. Oliveira, S. Guerguis, R. Eisenberg, J. Choi, M. Kim, A. Abdelhemid, R. Agha, S. Agarwal, J. L. Aschner, J. R. Avner, C. Ballance, J. Bock, S. M. Bhavsar, M. Campbell, K. N. Clouser, M. Gesner, D. L. Goldman, M. R. Hammerschlag, S. Hymes, A. Howard, H. J. Jung, S. Kohlhoff, T. Kojaoghlanian, R. Lewis, S. Nachman, S. Naganathan, E. Paintsil, H. Pall, S. Sy, S. Wadowski, E. Zirinsky, M. D. Cabana, B. C. Herold and C.-R. C. Tri-State Pediat Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Clinical Syndromes and Predictors of Disease Severity in Hospitalized Children and Youth
30.	M. Gaitonde, D. Ziebell, M. S. Kelleman, D. E. Cox, J. Lipinski, W. L. Border and R. Sachdeva. COVID-19-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Affects Left Ventricular Function and Global Strain Compared with Kawasaki Disease
31.	S. Garazzino, A. Lo Vecchio, L. Pierantoni, F. I. C. Carducci, F. Marchetti, A. Meini, E. Castagnola, G. Vergine, D. Dona, S. Bosis, I. Dodi, E. Venturini, E. Felici, R. Giaccherio, M. Denina, L. Pierri, G. Nicolini, C. Montagnani, A. Krzysztofak, S. Bianchini, C. Marabotto, P. A. Tovo, G. Pruccoli, M. Lanari, A. Villani, G. C. Gattinara and S.-S. I. P. P. I. Italian. Epidemiology, Clinical Features and Prognostic Factors of Pediatric SARS-CoV-2 Infection: Results From an Italian Multicenter Study
32.	A. Garcia-Salido, J. C. D. Vicente, S. B. Hofheinz, J. B. Ramirez, M. S. Barrio, I. L. Gordillo, A. H. Yuste, C. G. Pardellans, M. C. M. Tejedor, B. H. Labarga, J. L. V. Martinez, M. G. Jimeno, I. Oulego-Erroz, J. T. Quintela, C. M. Monzon, L. M. Ramos, M. S. H. Pena, J. Gil-Anton, C. S. Orti, J. C. F. Gonzalez, R. M. H. Palomo, I. S. Ganfornina, E. F. Romero, M. Garcia-Besteiro, J. L. H. Cid, R. G. Cortes and S. Spanish Pediat Intensive Care. Severe manifestations of SARS-CoV-2 in children and adolescents: from COVID-19 pneumonia to multisystem inflammatory syndrome: a multicentre study in pediatric intensive care units in Spain
33.	S. Godfred-Cato, B. Bryant, J. Leung, M. E. Oster, L. Conklin, J. Abrams, K. Roguski, B. Wallace, E. Prezzato, E. H. Koumans, E. H. Lee, A. Geevarughese, M. K. Lash, K. H. Reilly, W. P. Pulver, D. Thomas, K. A. Feder, K. K. Hsu, N. Plipat, G. Richardson, H. Reid, S. Lim, A. Schmitz, T. Pierce, S. Hrapcak, D. Datta, S. B. Morris, K. Clarke and E. Belay. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020
34.	S. Godfred-Cato, C. A. Tsang, J. Giovanni, J. Abrams, M. E. Oster, E. H. Lee, M. K. Lash, L. March, C. , C. Y. Liu, C. N. Newhouse, G. Richardson, M. T. Murray, S. Lim, T. E. Haupt, A. Hartley, L. E. Sosa, K. Ngamsnga, A. Garcia, D. Datta and E. D. Belay. Multisystem Inflammatory Syndrome in Infants <12 months of Age, United States, May 2020-January 2021
35.	M. K. Grewal, M. J. Gregory, A. Jain, D. Mohammad, K. Cashen, J. Y. Ang, R. L. Thomas and R. P. Valentini. Acute Kidney Injury in Pediatric Acute SARS-CoV-2 Infection and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Is There a Difference?
36.	N. Gupta and S. Talathi. Factors Differentiating Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) From Severe/Critical COVID-19 Infection in Children
37.	S. Hameed, H. Elbaaly, C. E. L. Reid, R. M. F. Santos, V. Shivamurthy, J. Wong and K. H. Jogeesvaran. Spectrum of Imaging Findings at Chest Radiography, US, CT, and MRI in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19
38.	S. M. Heidemann, B. Tilford, C. Bauerfeld, A. Martin, R. U. Garcia, L. Yagiela and A. P. Sarnaik. Three Cases of Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 Due to SARS-CoV-2
39.	H. K. Kanthimathinathan, H. Buckley, C. Lamming, P. Davis, P. Ramnarayan, R. Feltbower and E. S. Draper. Characteristics of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infection and Comparison With Influenza in Children Admitted to U.K. PICUs
40.	S. Kaushik, S. I. Aydin, K. R. Derespina, P. B. Bansal, S. Kowalsky, R. Trachtman, J. K. Gillen, M. M. Perez, S. H. Soshnick, E. E. Conway, Jr., A. Bercow, H. S. Seiden, R. H. Pass, H. M. Ushay, G. Ofori-Amanfo and S. S. Medar. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City
41.	N. P. Kumar, A. Venkataraman, L. E. Hanna, S. Putlibai, M. Karthick, A. Rajamanikam, K. Sadasivam, B. Sundaram and S. Babu. Systemic Inflammation and Microbial Translocation Are Characteristic Features of SARS-CoV-2-Related

	Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
42.	P. Y. Lee, M. Day-Lewis, L. A. Henderson, K. G. Friedman, J. Lo, J. E. Roberts, M. S. Lo, C. D. Platt, J. Chou, K. J. Hoyt, A. L. Baker, T. M. Banzon, M. H. Chang, E. Cohen, S. D. de Ferranti, A. Dionne, S. Habiballah, O. Halyabar, J. S. Hausmann, M. M. Hazen, E. Janssen, E. Meidan, R. W. Nelson, A. A. Nguyen, R. P. Sundel, F. Dedeoglu, P. A. Nigrovic, J. W. Newburger and M. B. F. Son. Distinct clinical and immunological features of SARS-CoV-2-induced multisystem inflammatory syndrome in children
43.	F. Lima-Setta, M. C. de Magalhães-Barbosa, G. Rodrigues-Santos, E. A. D. Figueiredo, M. D. Jacques, R. D. Zeitel, R. Sapoznik, C. T. D. Borges, V. S. Lanzotti, R. E. V. de Castro, A. P. N. Bellinat, T. P. da Silva, F. R. C. de Oliveira, B. C. S. dos Reis, N. Castro, J. Macedo, A. Scarlato, P. M. Riveiro, I. C. F. da Mota, V. B. Lorenzo, N. M. L. de Lucena, Z. M. A. de Azevedo, A. Cunha, A. Prata-Barbosa and I. Brazilian Res Network Pediat. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) during SARS-CoV-2 pandemic in Brazil: a multicenter, prospective cohort study
44.	C. Luna-Munoz, G. Reyes-Florian, M. Seminario-Aliaga, A. Stapleton-Herbozo, L. E. Correa-Lopez and D. M. Quinones-Laveriano. Pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19: A report of 10 cases in a Peruvian hospital
45.	B. Martin, P. E. DeWitt, S. Russell, An, A. , K. R. Bradwell, C. Bremer, D. Gabriel, A. T. Girvin, J. G. Hajagos, J. A. McMurry, A. J. Neumann, E. R. Pfaff, A. Walden, J. T. Wooldridge, Y. J. Yoo, J. Saltz, K. R. Gersing, C. G. Chute, M. A. Haendel, R. Moffitt and T. D. Bennett. Children with SARS-CoV-2 in the National COVID Cohort Collaborative (N3C)
46.	D. Matsubara, H. L. Kauffman, Y. Wang, R. Calderon-Anyosa, S. Nadaraj, M. D. Elias, T. J. White, D. L. Torowicz, P. Yubbu, T. M. Giglia, A. N. Hogarty, J. W. Rossano, M. D. Quartermain and A. Banerjee. Echocardiographic Findings in Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 in the United States
47.	A. J. McArdle, O. Vito, H. Patel, E. G. Seaby, P. Shah, C. Wilson, C. Broderick, R. Nijman, A. H. Tremoulet, D. Munblit, R. Ulloa-Gutierrez, M. J. Carter, T. De, C. Hoggart, E. Whittaker, J. A. Herberg, M. Kaforou, A. J. Cunningham and M. Levin. Treatment of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children.
48.	P. K. Minocha, C. K. L. Phoon, S. Verma and R. K. Singh. Cardiac Findings in Pediatric Patients With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19
49.	C. Moraleda, M. Serna-Pascual, Soriano-Ar, A. es, S. Simo, C. Epalza, M. Santos, C. Grasa, M. Rodriguez, B. Soto, N. Gallego, Y. Ruiz, M. Urretavizcaya-Martinez, M. Pareja, F. J. Sanz-Santaefemia, V. Fumado, M. Lanaspá, I. Jordan, L. Prieto, S. Belda, B. Toral-Vazquez, E. Rincon, N. Gil-Villanueva, A. Mendez-Echevarria, A. Castillo-Serrano, J. G. Riviere, P. Soler-Palacin, P. Rojo, A. Tagarro and E.-A. W. Grp. Multi-inflammatory Syndrome in Children Related to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Spain
50.	C. Niño-Taravilla, H. Otaola-Arca, N. Lara-Aguilera, Y. Zuleta-Morales and P. Ortiz-Fritz. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, Chile, May-August 2020
51.	A. Prata-Barbosa, F. Lima-Setta, G. R. D. Santos, V. S. Lanzotti, R. E. V. de Castro, D. C. de Souza, C. E. Raymundo, F. R. C. de Oliveira, L. F. P. de Lima, C. T. Tonial, J. Colleti, Jr., A. P. N. Bellinat, V. B. Lorenzo, R. S. Zeitel, L. Pulcheri, F. Costa, F. P. F. La Torre, E. Figueiredo, T. P. D. Silva, P. M. Riveiro, I. Mota, Br, I. B. ão, Z. M. A. de Azevedo, S. C. Gregory, F. R. O. Boedo, R. N. de Carvalho, N. Castro, D. H. S. Genu, F. A. K. Foronda, A. Cunha and M. C. de Magalhães-Barbosa. Pediatric patients with COVID-19 admitted to intensive care units in Brazil: a prospective multicenter study
52.	T. Ramcharan, O. Nolan, C. Y. Lai, N. Prabhu, R. Krishnamurthy, A. G. Richter, D. Jyothish, H. K. Kanthimathinathan, S. B. Welch, S. Hackett, E. Al-Abadi, B. R. Scholefield and A. Chikermane. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital
53.	D. D. Reiff, M. L. Mannion, N. Samuy, P. Scalici and R. Q. Cron. Distinguishing active pediatric COVID-19 pneumonia from MIS-C
54.	S. Rekhman, R. Tannenbaum, A. Strunk, M. Birabakaran, S. Wright and A. Garg. Mucocutaneous disease and related clinical characteristics in hospitalized children and adolescents with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children
55.	M. Riollano-Cruz, E. Akkoyun, E. Briceno-Brito, S. Kowalsky, J. Reed, R. Posada, E. M. Sordillo, M. Tosi, R. Trachtman and A. Paniz-Mondolfi. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: A New York City experience
56.	J. J. Rodriguez-Smith, E. L. Verwey, G. M. Clay, Y. M. Esteban, S. R. de Loizaga, E. J. Baker, T. Do, S. Dhakal, S. M. Lang, A. A. Grom, D. Grier and G. S. Schult. Inflammatory biomarkers in COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease, and macrophage activation syndrome: a cohort study
57.	J. D. Rojas, M. E. Vigil, R. Garces-Ghilardi, G. Alvarado-Gamarra, O. del Aguila, A. F. L. Tenorio, C. C. A. Dejo, K. C. Murillo, S. B. Baca, A. S. Herbozo, R. S. Aliaga, G. R. Florian, D. D. Riega, S. F. Suarez and A. C. Munoz. Cross-sectional study of the clinical characteristics and outcomes of children hospitalized with COVID-19 in Lima, Peru
58.	C. A. Rostad, A. Chahroudi, G. Mantus, S. A. Lapp, M. Teherani, L. Macoy, K. M. Tarquinio, R. K. Basu, C. Kao, W. M. Linam, M. G. Zimmerman, P. Y. Shi, V. D. Menachery, M. E. Oster, S. Edupuganti, E. J. Anderson, M. S. Suthar, J. Wrammert and P. Jaggi. Quantitative SARS-CoV-2 Serology in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C)
59.	B. Sahn, O. P. Eze, M. C. Edelman, C. E. Chougar, R. M. Thomas, C. L. Schleien and T. Weinstein. Features of Intestinal Disease Associated With COVID-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children
60.	Y. Sanil, A. Misra, R. Safa, J. M. Blake, A. C. Eddine, P. Balakrishnan, R. U. Garcia, R. Taylor, J. N. Dentel, J. Ang, K. Cashen, S. M. Heidemann, C. Bauerfeld, U. Sethuraman, A. Farooqi, S. Aggarwal and G. Singh. Echocardiographic Indicators Associated with Adverse Clinical Course and Cardiac Sequelae in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with Coronavirus Disease 2019
61.	O. V. Swann, K. A. Holden, L. Turtle, L. Pollock, C. J. Fairfield, T. M. Drake, S. Seth, C. Egan, H. E. Hardwick, S. Halpin, M. Girvan, C. Donohue, M. Pritchard, L. B. Patel, S. Ladhani, L. Sigrid, I. P. Sinha, P. L. Oliaro, J. S. Nguyen-Van-Tam, P. W. Horby, L. Merson, G. Carson, J. Dunning, P. J. M. Openshaw, J. K. Baillie, E. M. Harrison, A. B. Docherty and M. G. Semple. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study
62.	B. R. Totapally, M. Nadiger, S. Hassor, M. Laufer, V. Etinger, O. Ramos, J. Biehler, K. Meyer and S. Melnick. Identification of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Classes and Development of

Hyperinflammation Score in Pediatric COVID-19	
63.	I. Valverde, Y. Singh, J. Sanchez-de-Toledo, P. Theocharis, A. Chikermane, S. Di Filippo, B. Kucinska, S. Mannarino, A. Tamariz-Martel, F. Gutierrez-Larraya, G. Soda, K. ekerckhove, F. Gonzalez-Barlatay, C. J. McMahon, S. Marcora, C. P. Napoleone, P. Duong, G. L. Tuo, A. Deri, G. Nepali, M. Iliina, P. Ciliberti, O. Miller and A. C.-R. R. Team Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe
64.	E. Whittaker, A. Bamford, J. Kenny, M. Kaforou, C. E. Jones, P. Shah, P. Ramnarayan, A. Fraisse, O. Miller, P. Davies, F. Kucera, J. Brierley, M. McDougall, M. Carter, A. Tremoulet, C. Shimizu, J. Herberg, J. C. Burns, H. Lyall, M. Levin, P.-T. S. Grp, E. Consortium and P. Consortium. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2.
65.	G. O. Yener, A. P. Kisaarslan, K. Ulu, E. Atalay, F. Haslak, S. Ozdel, B. B. Yucel, D. G. Yildirim, F. Cakmak, K. Ozturk, M. Cakan, Z. Balik, C. H. Akkus, M. Yildiz, T. Erat, B. S. Cetin, M. Yilmaz, E. Baglan, S. L. Gurlevik, V. Atasayan, S. G. Karadag, A. Adrovic, S. Caglayan, A. Tanatar, F. G. Demirkan, T. Coskuner, O. Akgun, M. K. Cuceoglu, G. K. Kayaalp, S. Sahin, O. Basaran, F. Demir, K. Barut, M. Ciftel, D. Gurses, A. Baykan, Y. Ozsurekci, T. Karagoz, H. E. Sonmez, Y. Bilginer, N. A. Ayaz, O. Aydog, S. Yuksel, B. Sozeri, O. Kasapcopur and S. Ozen. Differences and similarities of multisystem inflammatory syndrome in children, Kawasaki disease and macrophage activating syndrome due to systemic juvenile idiopathic arthritis: a comparative study.
66.	O. Y. Antúnez-Montes, M. I. Escamilla, A. F. Figueroa-Urbe, E. Arteaga-Menchaca, M. Lavariega-Saráchaga, P. Salcedo-Lozada, P. Melchior, R. B. De Oliveira, J. C. Tirado Caballero, H. P. Redondo, L. V. Montes Fontalvo, Hern, R. ez, C. Chavez, F. Campos, F. Uribe, O. Del Aguila, J. A. Rios Aida, A. P. Buitrago, L. M. Betancur Londoño, L. F. Mendoza Vega, C. A. Hernández, M. Sali, J. E. Higuera Palacio, J. Gomez-Vargas, A. Yock-Corrales and D. Buonsenso.COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study
67.	O. A. Aziz, M. Sadiq, N. Hyder, U. Kazmi, A. U. Qureshi, T. Kazmi, A. Z. Qureshi, R. Amman, G. Afshan, J. Mustafa, M. A. Sultan, K. Ali, R. U. Jan, N. Rana, F. Naz, A. Bari and J. Rashid. Multisystem inflammatory syndrome associated with covid-19 in children: The spectrum of clinical presentation, myocardial involvement and treatment outcome
68.	L. Shobhavat, R. Solomon, S. Rao, I. Bhagat, S. Prabhu, S. Prabhu, Ch, M. rakar and M. Bodhanwala. Multisystem inflammatory syndrome in children: Clinical features and management—intensive care experience from a pediatric public hospital in western india
69.	J. Y. Abrams, M. E. Oster, S. E. Godfred-Cato, B. Bryant, S. D. Datta, A. P. Campbell, J. W. Leung, C. A. Tsang, T. J. Pierce, J. L. Kennedy, T. A. Hammett and E. D. Belay. Factors linked to severe outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the USA: a retrospective surveillance study. 2021
70.	J. Y. Ang, N. Kannikeswaran, K. Parker, E. McGrath, N. Abdel-Haq, H. Arora, J. L. Lua, R. Thomas, H. Salimnia, T. Chopra, T. Tran and B. Asmar. COVID-19 among Minority Children in Detroit, Michigan during the Early National Surge of the Pandemic. 2021
71.	E. D. Belay, J. Abrams, M. E. Oster, J. Giovanni, T. Pierce, L. Meng, E. Prezzato, Balach, N. ran, J. J. Openshaw, H. E. Rosen, M. Kim, G. Richardson, J. , M. Tobin-D'Angelo, S. Wilson, A. Hartley, C. Jones, J. Kolsin, H. Mohamed, Z. Colles, T. Hammett, P. Patel, B. Stierman, A. P. Campbell and S. Godfred-Cato. Trends in Geographic and Temporal Distribution of US Children with Multisystem Inflammatory Syndrome during the COVID-19 Pandemic. 2021
72.	J. C. Chang, D. Matsubara, R. W. Morgan, C. Diorio, S. Nadaraj, D. T. Teachey, H. Bassiri, E. M. Behrens and A. Banerjee. Skewed cytokine responses rather than the magnitude of the cytokine storm may drive cardiac dysfunction in multisystem inflammatory syndrome in children. 2021
73.	A. Coronado Munoz, J. Tasayco, W. Morales, L. Moreno, D. Zorrilla, A. Stapleton, P. Pajuelo, G. Reyes, M. Estupiñan, R. Seminario, M. Ortiz and J. Domínguez . High incidence of stroke and mortality in pediatric critical care patients with COVID-19 in Peru. 2021
74.	A. Darren, M. Osman, K. Masilamani, S. Habib Ali, H. K. Kanthimathinathan, A. Chikermane, E. Al-Abadi, S. B. Welch, S. Hackett, B. R. Scholefield, S. Uday and D. Jyothish . 2021. Vitamin D status of children with Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally associated with Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (PIMS-TS). 2021
75.	P. Davies, J. Lillie, A. Prayle, C. Evans, B. Griffiths, P. Du Pré, M. Johnson, H. Krishnan Kanthimathinathan, S. Playfor, A. Deep, J. Brierley, G. Waters, Z. Mohammad, D. Singh, M. Jardine, O. Ross, N. Shetty, M. Worrall, R. Sinha, A. Koul, E. Whittaker, H. Vyas, P. Ramnarayan and B. R. Scholefield. Association between Treatments and Short-Term Biochemical Improvements and Clinical Outcomes in Post-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Inflammatory Syndrome.2021
76.	L. A. B. G. Farias, M. M. d. Almeida, P. M. C. Linhares, B. C. F. d. Brito Alves, R. J. C. Duarte Filho, R. D. Leite, M. A. P. Safadi and L. P. d. G. Cavalcanti. Systemic inflammatory syndrome in children during COVID-19 pandemic in Ceará state, northeastern Brazil: an observational study. 2021
77.	A. N. Farrell, N. Raol, S. Goudy and S. S. Evans . Atypical head and neck infections as a precursor to MIS-C.2021
78.	E. Gün, T. Kendirli, E. Botan, N. Türker, A. Gurbanov, B. Balaban, A. G. Gencay, G. Arga, S. Karagözü, M. G. Ramoglu, H. Özdemir, T. Ucar, E. Tutar and E. Ciftci. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Admitted to a Tertiary Pediatric Intensive Care Unit. 2021
79.	A. S. Harahsheh, A. Krishnan, R. L. Debiasi, L. J. Olivieri, C. Spurney, M. T. Donofrio, R. R. Cross, M. P. Sharron, L. H. Frank, C. I. Berul, A. Christopher, N. Dham, H. Srinivasalu, T. Ronis, K. L. Smith, J. N. Kline, K. Parikh, D. Wessel, J. E. Bost, S. Litt, A. Austin, J. Zhang and C. A. Sable. Cardiac echocardiogram findings of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2-associated multi-system inflammatory syndrome in children. 2021
80.	S. Jhaveri, N. Ahluwalia, S. Kaushik, R. Trachtman, S. Kowalsky, S. Aydin and K. Stern. Longitudinal Echocardiographic Assessment of Coronary Arteries and Left Ventricular Function following Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. 2021
81.	R. Kobayashi, A. Dionne, A. Ferraro, D. Harrild, J. Newburger, C. erPluym, K. Gauvreau, M. B. Son, P. Lee, A. Baker, S. de Ferranti and K. G. Friedman. Detailed Assessment of Left Ventricular Function in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, Using Strain Analysis .2021
82.	M. B. F. Son, N. Murray, K. Friedman, C. C. Young, M. M. Newhams, L. R. Feldstein, L. L. Loftis, K. M. Tarquinio, A. R. Singh, S. M. Heidemann, V. L. Soma, B. J. Riggs, J. C. Fitzgerald, M. Kong, S. Doymaz, J. S. Giuliano, M. A. Keenaghan, J. R. Hume, C. V. Hobbs, J. E. Schuster, K. N. Clouser, M. W. Hall, L. S. Smith, S. M. Horwitz, S. P. Schwartz, K. Irby, T. T. Bradford, A. B. Maddux, C. J. Babbitt, C. M. Rowan, G. E. McLaughlin, P. H. Yager, M. Maamari, E. H. Mack, C. L.

	Carroll, V. L. Montgomery, N. B. Halasa, N. Z. Cvijanovich, B. M. Coates, C. E. Rose, J. W. Newburger, M. M. Patel and A. G. Olph. Multisystem inflammatory syndrome in children - Initial therapy and outcomes. 2021
83.	S. Tripathi, K. M. Gist, E. C. Bjornstad, R. Kashyap, K. Boman, K. Chiotos, V. P. Gharpure, H. Dapul, I. A. Sayed, J. Kuehne, J. A. Heneghan, M. Gupta, Kh, P. B. har, S. Menon, N. Gupta, V. K. Kumar, L. Retford, J. Zimmerman and U. S. Bhalala. Coronavirus disease 2019-associated picu admissions: A report from the society of critical care medicine discovery network viral infection and respiratory illness universal study registry. 2021
84.	P. Verdugo, P. Álvarez, P. Aroca, V. Montes, C. Poli, L. Tapia, F. Cofré, V. Soto, J. Mackenney, C. Carvajal and V. Acevedo. Hematologic parameters and biomarkers predictors of severity in multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-CoV-2. 2021
85.	F. Yagnam R, G. Izquierdo C, R. Villena M, C. González M and M. Drago T. Pediatric multisystemic inflammatory syndrome temporarily associated with covid-19: Clinical characteristics and management in a pediatric critical care unit .2021

Diseño o tipo de publicación incorrecta (n=65)

1.	A comparative study of immunoglobulin only and immunoglobulin with methylprednisolone for treating children with Multisystem Inflammatory Syndrome
2.	K. G. Friedman, D. M. Harrild and J. W. Newburger. Cardiac Dysfunction in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Call to Action
3.	M. Zhvania, M. Kvezereli-Kopadze, T. Kutubidze, N. Kapanadze, M. Gordeladze, A. Iakobashvili and E. Nakhutsrishvili. COVID-19 AND CHILDREN: COMPLICATIONS AND LATE OUTCOMES
4.	R. L. DeBiasi, K. L. Smith, M. Bell, C. Berul, E. Anusinha, V. Bundy, M. Delaney, Y. Diab, A. Hahn, R. F. Hamdy, B. Hanisch, N. Harik, A. S. Harahsheh, J. Herstek, J. Kline, W. L. A. Koay, A. Krishnan, B. Jantausch, S. Majumdar, K. Parikh, J. Pershad, T. Ronis, E. D. Sadler, H. Sharma, M. P. Sharron, H. Srinivasalu, S. Sule, E. Wells and D. Wessel. SARS CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome of children (MIS-C) in the Washington DC metropolitan region.2020
5.	A. S. Harahsheh, C. A. Sable, Y. H. Loke, R. L. DeBiasi, L. Olivieri, M. T. Donofrio, K. Parikh, C. I. Berul, A. Austin, M. Bell, A. Christopher, R. R. Cross, N. Dham, L. Frank, J. N. Kline, T. Ronis, K. L. Smith, C. Spurney, H. Srinivasalu, D. L. Wessel, J. Zhang and A. Krishnan. Cardiac Complications of SARS CoV-2 Associated Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (mis-c).2020
6.	H. Kang, E. Whittaker, E. Piccinelli, I. Altamar, S. Krupickova, Y. Singh, A. Fraisse and C. Bautista-Rodriguez .Clinical Outcomes for Children with Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS).2020
7.	M. Riollano, C. Lmarshall, S. Kowalsky, M. Tosi, R. Posada, R. Trachtman, A. Paniz-Mondolfi and E. Sordillo. Short term outcomes in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) related to COVID-19. 2020
8.	S. Arghode and S. Revanna. PIMS-TS referrals to paediatric critical care transport team for west midlands region during January-February 2021
9.	D. Bernal, M. Hasan, Y. Hejazi, S. Bout-Tabaku, P. Tang, M. Janahi and K. Diab. CARDIAC INVOLVEMENT IN COVID-19 RELATED MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN (MIS-C) : A CASE SERIES FROM A TERTIARY CARE PEDIATRIC HOSPITAL2021
10.	U. Bhalala, K. Gist, S. Tripathi, K. Chiotos, H. Dapul, V. Gharpure, V. Bansal, V. Kumar, K. Boman, L. Retford and R. Kashyap. Pediatric COVID-19: A report from viral infection and respiratory illness universal study (VIRUS). 2021
11.	J. Britt, T. Doan, Weig, J. , S. Sachdeva, D. Ansah, T. Schlingmann, Mas, P. , S. Molossi, K. Sexson and J. Wilkinson. FEASIBILITY AND SAFETY OF A CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IMAGING PROTOCOL INCLUDING PHARMACOLOGIC STRESS IN CHILDREN AFTER SARS-COV-2 INFECTION . 2021
12.	S. Chan, R. Singh and A. J. Shuttleworth. Spectrum of symptoms in COVID-19 paediatric patients across four district general hospitals in Yorkshire.2021
13.	A. Chattopadhyay and S. K. Karnika .Severe Multi-inflammatory syndrome in children temporally related to COVID-19 requiring intensive care unit admissions in a tertiary care centre in India-a diverse spectrum.2021
14.	A. Darren, McLell, T. , M. Osman, K. Masilamani, S. Habib Ali, E. Al-Abadi, S. Welch, B. Scholefield, S. Uday and D. Jyothish. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (Pims-ts) and vitamin d deficiency.2021
15.	M. Ganeva, A. Teltcharova, A. Dasheva, V. Kaleva, T. Vasilev and S. Stefanov. Multisystem inflammatory syndrome in children-well-known disease or new entity and the experience of pediatric rheumatology department' sofia. 2021
16.	R. González, A. García-Salido, J. De Carlos Vicente, S. Belda Hofheinz, J. Balcells Ramírez and M. Stocker. Children requiring intensive care with SARS-CoV-2 infection during the first wave of pandemic in Spain: A multi-centre national registry. 2021
17.	Nct. AT1001 for the Treatment of COVID-19 Related MIS-C. 2021
18.	C. Ponmani, Y. Redpath, S. Koshy, L. Sarder, G. Baruah, S. Win and T. Owens. Does this child have covid-19-a descriptive observational study and educational strategy from a Paediatric Emergency Department. 2021
19.	R. B. Rabeh, N. Missaoui, S. Yahyaoui, S. Atiattalah, M. Assidi, S. Mazigh and S. Boukthir. Multisystem inflammatory syndrome due to SARS-CoV-2 (MIS-C) in Tunisian children: A singlecenter experience.
20.	M. Rodríguez-Rubio, B. Arizcun, I. Peragón-Hidalgo, C. Román, D. Salas-Mera, G. Santos-Simarro and P. De La Oliva. Cardiovascular involvement in children with severe multisystem inflammatory syndrome. 2021
21.	S. Samar, K. Masilamani, H. Ali and D. Jyothish. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with sarscov-2 (Pims-ts)-reattendance rates and lessons for urgent care facilities.2021
22.	A. Tiwari, A. Rauf, S. Kesawan, M. Kappanayil, S. Sivasdas, S. Balan and P. Chickermane. A cohort study of COVID-19 related multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents from multiple tertiary care centres in south India. 2021
23.	M. Zajc Avramovic, K. Vincek, G. Mlakar, N. Emersic, T. Plankar Srovin, T. Avsic-Zupanc, A. Ihan and T. Avcin. A nationwide cohort study on clinical and laboratory manifestations in children with multisystem inflammatory syndrome

	(MIS-C).2021
24.	P. K. a, I. K. Sharawat, V. Natarajan, R. Bhakat, P. a and L. Dawman. COVID-19 treatment in children: A systematic review and meta-analysis
25.	F. Alsohime, M. H. Temsah, A. M. Al-Nemri, A. M. Somily and S. Al-Subaie. COVID-19 infection prevalence in pediatric population: Etiology, clinical presentation, and outcome
26.	A. Baradaran, A. Malek, N. Moazzen and Z. A. Shaye. COVID-19 Associated Multisystem Inflammatory Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis
27.	R. S. Beroukhim and K. G. Friedman. Children at Risk: Multisystem Inflammatory Syndrome and COVID-19
28.	P. González Rodríguez, B. Pérez-Moneo Agapito, M. S. Albi Rodríguez, P. Aizpurua Galdeano, M. Aparicio Rodrigo, M. M. Fernández Rodríguez, M. J. Esparza Olcina and C. Ochoa Sangrador. COVID-19: Critical appraisal of the evidence
29.	A. Hoang, K. Chorath, A. Moreira, M. Evans, F. Burmeister-Morton, F. Burmeister, R. Naqvi, M. Petershack and A. Moreira. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review
30.	O. Irfan, F. Muttalib, K. Tang, L. Jiang, Z. S. Lassi and Z. Bhutta. Clinical characteristics, treatment and outcomes of paediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis
31.	L. Jiang, K. Tang, M. Levin, O. Irfan, S. K. Morris, K. Wilson, J. D. Klein and Z. A. Bhutta. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents
32.	P. Keshavarz, F. Yazdanpanah, S. Azhdari, Kav, H. i, P. Nikeghbal, A. Bazayr, F. Rafiee, S. F. Nejati, F. E. Sadabad and N. Rezaei. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of 133 Children that presented with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome
33.	P. Mardi, M. Esmaeili, P. Irvani, M. E. Abdar, K. Pourrostami and M. Qorbani. Characteristics of Children With Kawasaki Disease-Like Signs in COVID-19 Pandemic: A Systematic Review
34.	C. Mellis. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection
35.	J. C. Mercier, A. Maroni, M. Levy, I. Melki, U. Meinzer, J. Gaschignard, C. Beyler and A. Santos. COVID-19 in children: SARS-CoV-2-related inflammatory multisystem syndrome mimicking Kawasaki disease
36.	S. Montazmanesh, P. Shobeiri, S. Hanaei, H. Mahmoud-Elsayed, B. Dalvi and E. M. Rad. Cardiovascular disease in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 10,898 patients and proposal of a triage risk stratification tool
37.	T. A. Nassif, G. Fakhri, N. K. Younis, R. Zareef, F. Al Amin, F. Bitar and M. Arabi. Cardiac Manifestations in COVID-19 Patients: A Focus on the Pediatric Population
38.	M. Rodríguez-González, A. Castellano-Martínez, H. M. Cascales-Poyatos and A. A. Perez-Reviriego. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review
39.	K. Rosenberg. Characteristics of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Associated with COVID-19
40.	A. H. Rowley. Diagnosing Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Focus on the Gastrointestinal Tract and the Myocardium
41.	J. H. Rubens, N. P. Akindele, M. M. Tschudy and A. C. Sick-Samuels. Acute covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children
42.	R. Sanchez-Oro, M. L. F. pey, E. G. Martinez, M. A. E. Prades and E. M. A. Munoz. Clinical and radiological findings for the new multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19
43.	H. Singh, H. Kaur, K. Singh and C. K. Sen. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review
44.	C. Starostzik. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome PIMS: Emerged from nowhere after SARS-CoV-2 Infection
45.	M. Sudhakar and A. K. Jindal. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With COVID-19
46.	J. G. Wang, Z. J. Zhong, M. Li, J. Fu, Y. H. Su, Y. M. Ping, Z. J. Xu, H. Li, Y. H. Chen and Y. L. Huang. Coronavirus Disease 2019-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis
47.	J. G. Wang, Z. J. Zhong, Y. F. Mo, L. C. Wang and R. Chen. Epidemiological features of coronavirus disease 2019 in children: a meta-analysis
48.	M. White, B. Tiesman, J. forth and J. Kenny. Paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): the Evelina Experience
49.	V. Williams, N. Dash, R. Suthar, Moh, V. oss, N. Jaiswal, T. K. Kavitha, K. Nallasamy and S. K. Angurana. Clinicolaboratory Profile, Treatment, Intensive Care Needs, and Outcome of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-analysis
50.	E. Y. Wu and M. J. Campbell. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19
51.	J. Yasuhara, T. Kuno, H. Takagi and N. Sumitomo. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review
52.	J. Yasuhara, K. Watanabe, H. Takagi, N. Sumitomo and T. Kuno. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis
53.	Y. Zhao, J. Patel, Y. Huang, L. J. Yin and L. Tang. Cardiac markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in COVID-19 patients: A meta-analysis
54.	Y. Zhao, L. Yin, J. Patel, L. Tang and Y. Huang. The inflammatory markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and adolescents associated with COVID-19: A meta-analysis
55.	H. Zou, J. Lu, J. J. Liu, J. H. Y. Wong, S. Cheng, Q. H. Li, Y. Shen, C. L. Li and X. J. Jia. Characteristics of pediatric multi-system inflammatory syndrome (PMIS) associated with COVID-19: a meta-analysis and insights into pathogenesis
56.	M. Abujafer, N. Dhem and N. Idhaym. Clinical features, diagnosis, complications, and treatment of multisystem inflammatory syndrome in children MIS-C during the COVID-19 pandemic: a systematic review. 2020
57.	Y. Y. Novikova, D. Y. Ovsyannikov, A. A. Glazyrina, O. I. Zhdanova, N. N. Zvereva, M. A. Karpenko, E. S. Kryshova, S. K. Kurbanova, A. Y. Rtishchev, R. F. Sayfullin, A. V. Kharkin, I. O. Shchederkina, E. Y. Bryksina, P. I. Bogdan, N. I. Kolganova, D. A. Sergeev, M. A. Zorina, E. E. Petryaykina and V. V. Gorev. Clinical, laboratory-instrumental characteristics, course and therapy of pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with covid-19. 2020
58.	N. Panigrahy, J. Policarpio and R. Ramanathan. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2: A scoping review. 2020
59.	B. Haghighi Aski, A. Manafi Anari, F. Abolhasan Choobdar, R. Zareh Mahmoudabadi and M. Sakhaei. Cardiac abnormalities due to multisystem inflammatory syndrome temporally associated with Covid-19 among children: A systematic review and meta-analysis. 2021
60.	J. Henrina, I. C. S. Putra, S. Lawrensia, D. S. Marta, E. Wijaya, A. Saboe, C. J. Cool and L. P. Suciadi. Cardiac manifestations, treatment characteristics, and outcomes of paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: A systematic review.2021

61.	L. Lamrani, C. Manlihot, M. D. Elias, N. F. Choueiter, A. Dionne, A. S. Harahsheh, M. A. Portman, B. W. McCrindle and N. Dahdah. Kawasaki Disease Shock Syndrome vs Classical Kawasaki Disease: A Meta-analysis and Comparison With SARS-CoV-2 Multisystem Inflammatory Syndrome. 2021
62.	K. Llinás-Caballero, Y. Rodríguez, J. Fernández-Sarmiento, M. Rodríguez-Jiménez and J. M. Anaya. Kawasaki disease in Colombia: A systematic review and contrast with multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. 2021
63.	M. Sood, S. Sharma, I. Sood, K. Sharma and A. Kaushik. Emerging Evidence on Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 Infection: a Systematic Review with Meta-analysis. 2021
64.	E. A. Toraih, M. H. Hussein, R. M. Elshazli, A. Kline, R. Munshi, N. Sultana, S. Taghavi, M. Killackey, J. Duchesne, M. S. Fawzy and E. il. Multisystem inflammatory syndrome in pediatric COVID-19 patients: a meta-analysis. 2021
65.	L. Verdoni, L. Martelli, M. A. Pinotti, C. Pelliccia, V. Quadri, A. Mazza, A. Gervasoni, M. Ruggeri and L. D'Antiga. From Kawasaki disease to MIS-C: The Bergamo experience. 2021

Series de casos con n ≤10 pacientes (n=66)

1.	Acharya S, Saxena A, John BM, Tewari VV. Atypical Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Indian J Pediatr.88(7):715.
2.	Al Maskari N, Al Mukhaini K, Al Arawi S, Al Reesi M, Al Abulsalam J, Elsidig N. SARS-CoV-2-related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A case series. Sultan Qaboos Univ Med J.21(2):e302-e7.
3.	Almoosa ZA, Al Ameer HH, AlKadhem SM, Busaleh F, AlMuhanna FA, Kattih O. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, the Real Disease of COVID-19 in Pediatrics - A Multicenter Case Series From Al-Ahsa, Saudi Arabia. Cureus.12(10).
4.	Amer A, Ovadia A, Meirson G, Tasher D, Dalal I. The spectrum of multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) in children infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Lymphosign Journal-the Journal of Inherited Immune Disorders.8(2):48-54.
5.	Anderson JE, Campbell JA, Durowoju L, Greenberg SLM, Rice-Townsend SE, Gow KW, et al. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) presenting as appendicitis with shock. Journal of Pediatric Surgery Case Reports.71.
6.	Asseri AA, AlHelali I, Elbastawisi E, Ali AS, Al-Qahtani SM, Shati AA, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children during the coronavirus disease 2019 in Saudi Arabia Clinical perspective from a case series. Medicine.100(22).
7.	Aung HH, Nulman O, Nadroo I, Chhabra M. Case Series of Clinical Findings of Multi-System Inflammatory Syndrome in Children in Contrast to Kawasaki Disease. Cureus.13(7).
8.	Bar-Meir M, Guri A, Godfrey ME, Shack AR, Hashkes PJ, Goldzweig O, et al. Characterizing the differences between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease. Sci Rep.11(1):13840.
9.	Basu S, Bhattacharyya A, Ray K, Ghosh A. Biomarker profile in pediatric inflammatory multisystem syndrome temporarily associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS)/multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). Indian Journal of Biochemistry & Biophysics.57(6):687-93.
10.	Becker AE, Chiotos K, McGuire JL, Bruins BB, Alcamo AM. Intracranial Hypertension in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Journal of Pediatrics. 2021;233:263-7.
11.	Bhat CS, Shetty R, Ramesh D, Banu A, Ramanan AV. Anakinra in Refractory Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Indian Pediatr.58(10):994-6.
12.	Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, Tzaroukian L, Levy Y, Sileo C, et al. Cardiac MRI in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19. Radiology.297(3):E283-E8.
13.	Borgi A, Khadhraoui H, Louati A, Ayari A, Hajji A, Bouziri A, et al. First Tunisian Cluster Admissions of Critically Ill Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases.13.
14.	Carbajal R, Lorrot M, Levy Y, Grimpel E, Lecarpentier T, Heritier S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children rose and fell with the first wave of the COVID-19 pandemic in France. Acta Paediatrica.110(3):922-32.
15.	Chaudhary H, Mohan M, Jain A, Kumar V, Takia L, Sudhakar M, et al. ACRAL GANGRENE: UGLY COUSIN OF "COVID TOES" IN MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN ASSOCIATED WITH SARS-COV-2? Pediatric Infectious Disease Journal.40(8):E312-E3.
16.	Chiotos K, Bassiri H, Behrens EM, Blatz AM, Chang J, Diorio C, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the Coronavirus 2019 Pandemic: A Case Series. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.9(3):393-8.
17.	Choe YJ, Choi EH, Choi JW, Eun BW, Eun YJ, Kim YJ, et al. Surveillance of COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children, South Korea. Emerg Infect Dis.27(4):1196-200.
18.	Coll-Vela LE, Zamudio-Aguise MK, Nuñez-Paucar H, Bernal-Mancilla RR, Schult-Montoya SC, Ccorahua-De La Paz M, et al. [COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children: case series at a pediatric hospital in Peru]. Rev Peru Med Exp Salud Publica.37(3):559-65.
19.	Del Greco G, Brady K, Clark B, Park H. A Novel Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome During the COVID-19 Pandemic. Pediatric Emergency Care.36(10):500-4.
20.	Eckard AR, Borow KM, Mack EH, Burke E, Atz AM. Remestemcel-L Therapy for COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Pediatrics.147(5).
21.	Fernández-Sarmiento J, Flórez S, Alarcón-Forero LC, Salazar-Peláez LM, García-Casallas J, Mulet H, et al. Case Report: Endothelial Glycocalyx Damage in Critically ill Patients With SARS-CoV-2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C). Frontiers in Pediatrics. 2021;9.
22.	Fouriki A, Fougere Y, De Camaret C, Rohner GB, Grazioli S, Wagner N, et al. Case Report: Case Series of Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Following SARS-CoV-2 Infection in Switzerland. Frontiers in Pediatrics.8.
23.	Freeman MC, Gaietto K, DiCicco LA, Rauenswinter S, Squire JR, Aldewereld Z, et al. A Comprehensive Clinical Description of Pediatric SARS-CoV-2 Infection in Western Pennsylvania. medRxiv.
24.	García-Domínguez M, Angeles-Meneses Y, Lares-Payan A, Velázquez-Ríos CA, Tostado Morales E, Pérez-Gaxiola G. Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection: A Case Series Report in a Pediatric Center in Mexico. J Med Cases.11(12):375-8.
25.	Giordano S, Failla MC, Li Cavoli MG, Romano D, Vanella V, Caruso C, et al. A 7-Year-Old Boy and a 14-Year-Old Girl Initially Diagnosed with Toxic Shock Syndrome and Tested Positive for SARS-CoV-2 Infection, Supporting a Diagnosis of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children

(MIS-C). American Journal of Case Reports.22.
26.Girona-Alarcon M, Bobillo-Perez S, Sole-Ribalta A, Hern, ez L, Guitart C, et al. The different manifestations of COVID-19 in adults and children: a cohort study in an intensive care unit. <i>Bmc Infectious Diseases</i> .21(1).
27.Hasan MR, Al Zubaidi K, Diab K, Hejazi Y, Bout-Tabaku S, Al-Adba B, et al. COVID-19 related multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): a case series from a tertiary care pediatric hospital in Qatar. <i>Bmc Pediatrics</i> .21(1).
28.Hwang M, Tierradentro-García LO, Poznick L, Kilbaugh T, Chiotos K. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in three patients with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). <i>Pediatric Radiology</i> . 2021;51:S29.
29.Igaz M, Kostková M, Bělohávek T, Oleksák F, Jeseňák M, Bánovčin P. Our experience with pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with covid-19 (Pims-ts). <i>Cesko-Slovenska Pediatrie</i> . 2021;76(1):10-7.
30.Ionescu MD, Taras R, Dombici B, Balgradean M, Berghes EC, Nicolescu A. The Challenging Diagnosis of Pediatric Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with Sars-Cov-2 Infection-Two Case Reports and Literature Review. <i>Journal of Personalized Medicine</i> .11(4).
31.Jain S, Fuisz A, Cowles H, Gewitz MH. Myocarditis in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Temporally Related to COVID-19. <i>Circulation</i> . 2020;142.
32.Jain S, Kashyap A, Singh A. Spectrum of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)—a Report of Three Cases. <i>SN Comprehensive Clinical Medicine</i> . 2021.
33.Kest H, Kaushik A, DeBruin W, Colletti M, Goldberg D. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Infection. <i>Case Reports in Pediatrics</i> .2020.
34.Kim K, Suessman A. Multiple Emergency Department Presentations of COVID-19-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. <i>Clinical Pediatrics</i> . 2021;60(4):214-20.
35.Kok EY, Srivaths L, Grimes AB, Vogel TP, Sexson Tejtel SK, Muscal E. Immune thrombocytopenia following multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) - a case series. <i>Pediatr Hematol Oncol</i> .38(7):663-8.
36.Kurz H, Gombala T. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C)—A Case Series in December 2020 in Vienna, Austria. <i>Frontiers in Pediatrics</i> . 2021;9.
37.Lam HPJ, Alamelu J, Brighthouse J, Miller O, Lillie J, Inusa BP. Thrombosis and Risk Management in Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome - Temporally Associated with Sars-CoV2 (PIMS-TS). <i>Blood</i> . 2020;136:32-3.
38.Lima L, Lowe B, Heard M, Viamonte H. Ecmo utilization in multisystem inflammatory syndrome in children (mis-c). <i>ASAIO Journal</i> . 2021;67:35.
39.Lishman J, Kohler C, de Vos C, van der Zalm MM, Itana J, Redfern A, et al. Acute Appendicitis in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With COVID-19. <i>Pediatr Infect Dis J</i> .39(12):e472-e3.
40.Malle L, Bastard P, Martin-Nalda A, Carpenter T, Bush D, Patel R, et al. Atypical Inflammatory Syndrome Triggered by SARS-CoV-2 in Infants with Down Syndrome. <i>Journal of Clinical Immunology</i> .41(7):1457-62.
41.Marino A, Varisco T, Quattrocchi G, Amoroso A, Beltrami D, Venturiello S, et al. Children with Kawasaki disease or Kawasaki-like syndrome (MIS-C/PIMS) at the time of COVID-19: are they all the same? Case series and literature review. <i>Reumatismo</i> . 2021;73(1):48-53.
42.Mathew A, Nair AK, Kumar H, Phillip R, Varghese RS. Paediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection: A case series. <i>Journal of Clinical and Diagnostic Research</i> . 2021;15(9):SR01-SR3.
43.Mehler K, Jung N, Oberthuer A. Is it all MIS-C? Unusual findings in a series of nine German patients with multi-system inflammatory syndrome in children after SARS-CoV-2 infection. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> . 2021;106:405-8.
44.Minen F, s C, Mustafa MR, Pienaar A, Lillie J. Thrombophilia in Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Secondary to Coronavirus Disease 2019 Supported on Extracorporeal Membrane Oxygenation. <i>Asaio Journal</i> .67(1):7-11.
45.Ng KF, Kothari T, i S, Bird PW, Goyal K, Zoha M, et al. COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in three teenagers with confirmed SARS-CoV-2 infection. <i>Journal of Medical Virology</i> .92(11):2880-6.
46.Nowak S, McGurn A, Logan L, Nash C, Wohrley J, i S. Inflammatory Markers Correlate with Clinical Response to Immunomodulatory Agents in MIS-C: A Case Series. <i>Journal of Clinical Immunology</i> . 2021;41:S101-S2.
47.Olivotto S, Basso E, Lavatelli R, Previtali R, Parenti L, Fiori L, et al. Acute encephalitis in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. <i>European Journal of Paediatric Neurology</i> .34:84-90.
48.Parri N, Lenge M, Cantoni B, Arrighini A, Romanengo M, Urbino A, et al. COVID-19 in 17 Italian Pediatric Emergency Departments. <i>Pediatrics</i> .146(6).
49.Pereira MFB, Litvinov N, Farhat SCL, Eisencraft AP, Gibelli M, de Carvalho WB, et al. Severe clinical spectrum with high mortality in pediatric patients with COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome. <i>Clinics</i> . 2020;75.
50.Perez-Toledo M, Faustini SE, Jossi SE, Shields AM, Kanthimathinathan HK, Allen JD, et al. Serology confirms SARS-CoV-2 infection in PCR-negative children presenting with Paediatric Inflammatory Multi-System Syndrome. <i>medRxiv</i> .
51.Prieto LM, Toral B, Llorente A, Coca D, Blázquez-Gamero D. Cardiovascular magnetic resonance imaging in children with pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 and heart dysfunction. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> . 2021;27(4):648-50.
52.Ratageri VH, Pawar GR, Guruprasad N, Maldar SB, Illau S. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Temporarily Associated with SARS-CoV-2. <i>Indian Journal of Pediatrics</i> . 2021;88(5):491.
53.Remppis J, Ganzenmueller T, Vasconcelos MK, Heinzl O, gretinger R, Renk H. A case series of children and young people admitted to a tertiary care hospital in Germany with COVID-19. <i>Bmc Infectious Diseases</i> .21(1).
54.Richens N, Kanthimathinathan HKK, Sontakke S, Chikermane A, Jyothish D, Hackett S, et al. Critical Care Course of Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2 and Response to Immunomodulation. <i>Journal of Pediatric Intensive Care</i> .
55.Rocca A, Zarbo C, Fabi M, Mancini M, Neri I, Misciali C, et al. Case reports of annular erythema: A diagnostic clue of multisystem inflammatory syndrome in children related to coronavirus disease 2019? <i>J Dermatol</i> .48(9):e454-e5.
56.Rodríguez-Rubio M, Menéndez-Suso JJ, Cámara-Hijón C, Río-García M, Laplaza-González M, Amores-Hernández I, et al. Cytokine Profile in Children with Severe Multisystem Inflammatory Syndrome Related to the Coronavirus Disease 2019. <i>Journal of Pediatric Intensive Care</i> . 2021.
57.Saleh NY, Aboelghar HM, Salem SS, Ibrahim RA, Khalil FO, Abdelgawad AS, et al. The severity and atypical presentations of COVID-19 infection in pediatrics. <i>BMC Pediatrics</i> . 2021;21(1).
58.Saraiva BM, Garcia AM, Silva TM, Gouveia C, Brito MJ. Clinical and Therapeutic Approach to Hospitalized COVID-19 Patients: A Pediatric Cohort in Portugal. <i>Acta Medica Portuguesa</i> .34(4):283-90.
59.Schneider J, Tilford B, Safa R, Dentel J, Veenstra M, Ang J, et al. Extracorporeal membrane support for pediatric multisystem inflammatory syndrome in children. <i>Critical Care Medicine</i> . 2021;49(1):31.
60.Shahbaznejad L, Navaeifar MR, Abbaskhanian A, Hosseinzadeh F, Rahimzadeh G, Rezai MS. Clinical characteristics of 10 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19 in Iran. <i>Bmc Pediatrics</i> .20(1).
61.Shaiba LA, Altirkawi K, Hadid A, Alsubaie S, Alharbi O, Alkhalaf H, et al. COVID-19 Disease in Infants Less Than 90 Days: Case Series. <i>Frontiers in Pediatrics</i> . 2021;9.
62.Shikhare AR, Iqbal RM, Tariq R, Turner DR, Gebara BM, Freij BJ. Diversity of Cardiac and Gastrointestinal Presentations of Multisystem

Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19: A Case Series. Global Pediatric Health. 2021;8.
63.Vukomanovic V, Krasic S, Prijic S, Ninic S, Popovic S, Petrovic G, et al. Recent Experience: Corticosteroids as a First-line Therapy in Children With Multisystem Inflammatory Syndrome and COVID-19-related Myocardial Damage. Pediatric Infectious Disease Journal.40(11):E390-E4.
64.Wolfler A, Mannarino S, Giacomet V, Camporesi A, Zuccotti G. Acute myocardial injury: a novel clinical pattern in children with COVID-19. Lancet Child Adolesc Health.4(8):e26-e7.
65.Wurzel D, McMin A, Hoq M, Blyth CC, Burgner D, Tosif S, et al. Prospective characterisation of SARS-CoV-2 infections among children presenting to tertiary paediatric hospitals across Australia in 2020: a national cohort study. BMJ Open.11(11):e054510.
66.Yurttutan S, Güllü UU, İpek S, Gungor S, Yurttutan N. Clinical and laboratory findings of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) below age 1. Clin Rheumatol.40(6):2515-6.

Texto completo no disponible (n=1)

1. P. S. Amonkar, S. N. Kharche, A. A. Madave and J. B. Gavhane. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: Experience from October 2020 to January 2021 at a tertiary hospital in Navi Mumbai, India. 2021
