

TEMA DE REVISIÓN

Lesión renal aguda en el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 (SIM-C) durante 2020-2022: una revisión sistemática

Giancarlo Alvarado-Gamarra ^(a, b, c) , Daniel Medina-Neira ^(d) , Mariano Gallo Ruelas ^(e) , Alicia Elliott ^(f), Katherine Alcalá-Marcos ^(g) , Pía Balmaceda-Nieto ^(h) , Fabriccio J. Visconti-Lopez ⁽ⁱ⁾ , Pedro Torres-Balarezo ^(b, j) , Cristian Morán-Mariños ^(k) , Carlos Alva-Díaz ^(l, m) 

DOI: <https://doi.org/10.61651/rped.2024v76n2p1r1-15>

RESUMEN

Autor

corresponsal:

Angel Giancarlo
Alvarado Gamarra
galvaradogamarra@gmail.com

Número de registro del protocolo:

CRD42021284878.

Licencia: Esta obra se publica bajo una licencia Creative Commons Atribución 4.0.

Fechas:

Envío: 17-Ago-2024

Aceptación:

26-Ago-2024

Objetivo: Estimar la frecuencia de lesión renal aguda en pacientes con el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 (SIM-C) durante 2020-2022. **Materiales y métodos:** Revisión sistemática. La búsqueda se realizó en Medline, Scopus, Embase, Cochrane, Web of Science, y Scielo, así como repositorios de “preprints”, hasta el 15 de diciembre de 2022. La selección de estudios, extracción de datos, y la evaluación del riesgo de sesgo se realizó por duplicado y a ciegas. Se incluyeron pacientes con SIM-C, y que desarrollan lesión renal aguda durante su hospitalización. Realizamos un metaanálisis de proporción de modelos de efectos aleatorios, exploramos fuentes de heterogeneidad, y evaluamos la certeza de la evidencia usando la metodología GRADE. **Resultados:** Se incluyó 19 estudios (2020 al 2022). 1379 pacientes desarrollaron lesión renal aguda de un total de 8221 pacientes con SIM-C. La frecuencia agrupada de lesión renal aguda fue de 15,96% (IC 95%: 11,33–21,18; I²=92%), con una certeza de la evidencia muy baja. El tener una mayor frecuencia renal aguda no se asoció con a una mayor mortalidad ($p=0,99$). Se observó mayor frecuencia de lesión renal aguda en pacientes con ingreso a cuidados intensivos o con los de sexo femenino ($p<0,05$). Por otro lado, encontramos que la presencia de alguna comorbilidad tuvo una asociación marginalmente significativa ($p=0,09$) con una mayor frecuencia de lesión renal aguda. **Conclusiones:** La frecuencia de lesión renal aguda fue alta en pacientes hospitalizados por SIM-C. Es necesario explorar otras fuentes de heterogeneidad en base a cohortes metodológicamente bien diseñadas.

Palabras clave: COVID-19; Resultados de Cuidados Críticos; Lesión Renal Aguda; Pediatría (Fuente: TérminosDeCS).

Contribuciones: Alvarado-Gamarra G, conceptualizó y diseñó el estudio; realizó la búsqueda bibliográfica; seleccionó los artículos; extrajo los datos; realizó el análisis estadístico; evaluó riesgo de sesgo; y determinó la certeza de la evidencia para los resultados utilizando el enfoque de Evaluación, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones (GRADE). Medina-Neira D, diseñó el estudio; y evaluó el riesgo de sesgo. Gallo Ruelas M, diseñó el estudio; realizó el análisis estadístico, y determinó la certeza de la evidencia para los resultados utilizando el enfoque GRADE. Elliott A. conceptualizó y diseñó el estudio. Alcalá-Marcos K, Balmaceda-Nieto P, Visconti-Lopez FJ, y Torres-Balarezo P, seleccionaron los artículos, extrajeron los datos; y evaluaron el riesgo de sesgo. Morán-Mariños C, diseñó el estudio; elaboró la estrategia de búsqueda, y realizó la búsqueda bibliográfica. Alva-Díaz C, diseñó el estudio; realizó el análisis estadístico; y determinó la certeza de la evidencia para los resultados utilizando el enfoque GRADE. Todos los autores redactaron el manuscrito inicial; interpretaron los resultados; revisaron el manuscrito; y aprobaron el manuscrito final.

ABSTRACT

Objective: Estimate the frequency of acute kidney injury in patients with pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C) during 2020-2022. **Materials and Methods:** Systematic Review. The search was conducted in Medline, Scopus, Embase, Cochrane, Web of Science, and Scielo, as well as in “preprint” repositories, up to December 15, 2022. Study selection, data extraction, and risk of bias assessment were performed in duplicate and independently. Patients with MIS-C who developed acute kidney injury during their hospitalization were included. We performed a random-effects model proportion meta-analysis, explored sources of heterogeneity, and assessed the certainty of the evidence using the GRADE methodology. **Results:** Nineteen studies were included (from 2020 to 2022). A total of 1,379 patients developed acute kidney injury out of 8,221 patients with MIS-C. The pooled frequency of acute kidney injury was 15.96% (95% CI: 11.33–21.18; I²=92%), with very low certainty of the evidence. Having a higher frequency of acute kidney injury was not associated with increased mortality (p=0.99). A higher frequency of acute kidney injury was observed in patients admitted to intensive care or in females (p<0.05). Additionally, we found that the presence of any comorbidity had a marginally significant association (p=0.09) with a higher frequency of acute kidney injury. **Conclusions:** The frequency of acute kidney injury was high in patients hospitalized with MIS-C. It is necessary to explore other sources of heterogeneity based on well-designed methodological cohorts.

Keywords: COVID-19; Critical Care Outcomes; Acute Kidney Injury; Pediatrics (Source: MeSH terms).

Mensajes principales

- **Motivación:** *La frecuencia de lesión renal aguda en pacientes con SIM-C es poco reportada, y podría estar asociada con incremento de morbilidad y mortalidad, más aún en países con ingreso económico bajo y medio-bajo.*
- **Principales hallazgos:** *La frecuencia de lesión renal aguda fue alta en pacientes hospitalizados por SIM-C, no asociándose con mayor mortalidad. La gran variabilidad de la frecuencia reportada podría ser explicada por el ingreso a UCI, con ser del sexo femenino, o con mayor comorbilidad.*
- **Implicancias:** *Es necesario documentar que el SIM-C puede desarrollar de forma frecuente lesión renal aguda. Por este motivo es de vital importancia tomar medidas para su prevención y diagnóstico temprano para realizar las intervenciones necesarias con el fin de mitigar las complicaciones agudas y a mediano-largo plazo asociadas en estos pacientes.*

Introducción

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19 (SIM-C) es un cuadro clínico severo post infeccioso, caracterizado por fiebre, disfunción orgánica multisistémica y elevación de marcadores inflamatorios (1–5). Es frecuente el reporte de complicaciones severas durante hospitalización, como shock, ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), soporte respiratorio invasivo, aneurisma de coronarias, disfunción sistólica-

diastólica, entre otros. (1–5) Sin embargo, la lesión renal aguda es poco reportada y esta podría ser un factor asociado a mayor mortalidad (6–8). Por otro lado, el uso de criterios estandarizados para el diagnóstico de lesión aguda renal, tipo de la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), no está totalmente empleado, sobre todo en pacientes pediátricos. Esto favorece la variabilidad de los reportes y dificulta el diagnóstico en fases precoces (9,10). Así mismo, debemos comprender que la fisiopatología del compromiso renal es compleja y poco entendida,

factores como una respuesta inmunológica anormal, tropismo viral, hipoperfusión renal, y disfunción endotelial son algunos posibles mecanismos (11).

Es importante investigar la frecuencia de lesión renal aguda en pacientes con SIM-C debido a que podría estar asociada con incremento de morbilidad y mortalidad en pacientes pediátricos, más aún en aquellos procedentes de países con ingreso económico bajo y medio-bajo (6,8,11–13). Meena et al (8), en su revisión sistemática, evidenció que al menos la cuarta parte de pacientes pediátricos hospitalizados, por causa infecciosa y no infecciosa, desarrollaron lesión renal aguda, y que su diagnóstico se asoció con un mayor riesgo de mortalidad, sobre todo en países con con ingreso económico bajo y medio-bajo (8). En la revisión sistemática de Tripathi et al, se determinó que el odds de muerte en pacientes con SIM-C con lesión renal aguda fue 4.68 veces en comparación con los pacientes sin lesión renal aguda (6). Por último, el impacto de la lesión renal aguda en niños tiene relevancia debido a que está asociada a mayor tiempo en UCI, mayor utilización de ventilación mecánica, mayor estancia hospitalaria, y desarrollo de complicaciones crónicas como enfermedad renal crónica (8,14–16), y esto podría reflejarse también en pacientes con SIM-C. Por lo tanto, nuestro objetivo fue estimar la frecuencia de lesión renal aguda en pacientes con el SIM-C durante 2020-2022.

Material y Métodos

Protocolo y registro

Este estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (17), el manual de Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones (18), y la guía MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology) (19). El estudio se desarrolló en base al protocolo del estudio registrado en PROSPERO (International

Prospective Register of Systematic Reviews), número: CRD42021284878. Para el presente estudio se ha considerado evaluar lesión renal aguda, desenlace que no estuvo previsto evaluar en el protocolo inicial, pero que por lo frecuente de su reporte se decidió desarrollar esta revisión sistemática.

Búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda sistemática, en seis bases de datos: Pubmed/Medline, Scopus, Embase, Cochrane, Web of Science y Scielo hasta el 15 de diciembre de 2022. Además, se recopilaron artículos disponibles y elegibles en <https://www.preprints.org/> y <https://www.medrxiv.org/>. 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". La estrategia de búsqueda final está disponible en la Tabla Suplementaria 1.

Selección de estudios

Se incluyeron estudios de cohortes y transversales. Verificamos en las revisiones sistemáticas los estudios primarios. Se hicieron restricciones en cuanto al idioma (español, portugués o inglés). Se excluyó cualquier otro tipo de publicación (estudios de casos y controles, ensayos clínicos, reporte de un caso, cartas, notas, artículos de congresos, editoriales o artículos de revisión).

Los criterios de inclusión fueron: (a) Población menor de 21 años; (b) Diagnóstico de SIM-C; (c) Proporcionar datos epidemiológicos y clínicos; (d) Reporte de lesión renal aguda (según diagnóstico médico, considerando cualquier criterio diagnóstico y cualquier grado de severidad) durante hospitalización por SIM-C; y (e) Datos disponibles de al menos 30 pacientes por estudio.

Los documentos duplicados se eliminaron con el software Endnote X20. Se seleccionaron títulos y resúmenes para identificar artículos según los criterios de inclusión. Luego, los estudios fueron evaluados en texto completo para valorar su elegibilidad. Cuatro autores realizaron el proceso de selección de forma independiente (KAM, PBN,

FJVL y PTB) y otro autor (GAG) resolvió las discrepancias mediante discusión y consenso con los otros investigadores.

Extracción de datos

Cuatro autores (KAM, PBN, FJVL y PTB) extrajeron de forma independiente los siguientes datos de cada artículo incluido, utilizando un formulario en Microsoft Excel. Este formulario incluye: autor, año de publicación, año de extracción de datos, país, diseño del estudio, riesgo de sesgo, número de participantes, criterios diagnósticos de SIM-C, edad, sexo, comorbilidad, nivel ingreso económico por país (ingreso alto, mediano-bajo, y mediano-alto), exceso de mortalidad por COVID-19 por país (percentiles), ingreso a UCI, reporte de lesión renal aguda y administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y terapia con corticosteroides. Otro autor (GAG) verificó la calidad de los datos antes del análisis. Se incluyó la publicación más reciente y con mayor tamaño muestral cuando se identificaron estudios con la misma población, con el fin de evitar la superposición de datos.

Evaluación del riesgo de sesgo

Dos autores (GAG y KAM) evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, un tercer autor (CAD) resolvió en caso de duda. El cuestionario desarrollado por Loney et al. (20) se utilizó en estudios transversales. Además, los estudios de cohortes se evaluaron mediante la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) (21,22). Para ambas escalas, se consideró que una puntuación < 7 indicaba un alto riesgo de sesgo en un estudio.

Análisis estadístico

El análisis se realizó con el paquete estadístico R versión 4.4.2. De acuerdo con la alta heterogeneidad esperada entre los estudios, realizamos un metaanálisis con un modelo de efectos aleatorios (método de DerSimonian y Laird) (23) de la frecuencia agrupada del desenlace del estudio (lesión renal aguda) con un intervalo de confianza (IC) del método exacto del 95% (24), calculado en porcentaje, por un modelo

binomial (“metaprop”) con varianzas previamente estabilizadas por la transformación de Freeman-Tukey Doule Arcsine (25). Esta transformación se aplica principalmente para normalizar la distribución de proporciones o tasas de eventos y para estabilizar las varianzas en estudios caracterizados por tamaños de muestra pequeños o donde las proporciones son extremadamente bajas o altas. La heterogeneidad entre estudios se evaluó con la evaluación visual de los gráficos (evaluado superposición de los IC) y usando el I² (26).

Las fuentes de heterogeneidad de los resultados se exploraron con análisis de subgrupos, considerando riesgo de sesgo de cada estudio, tamaño de la muestra (cuartiles), criterios de diagnóstico del SIM-C (basados en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC; Organización Mundial de la Salud, OMS; el Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil, RCPCH, y criterios mixtos), año de extracción de los datos (2020,2021,2022), nivel de ingreso económico por país (ingresos medio-bajo, medio-alto y alto), exceso de mortalidad por COVID-19 (cuartiles), ingreso a UCI, continente, grupo de edad (según la mediana y/o media de cada estudio) y porcentaje reportado en cada estudio de comorbilidad, sexo masculino y tratamiento inmunomodulador (IGIV y corticoides). También realizamos análisis de metarregresión de efectos aleatorios univariados y multivariados para evaluar moderadores a nivel del estudio (27), siguiendo las recomendaciones de Thompson y Higgins (28), determinando su impacto en los resultados del metaanálisis. Utilizamos un criterio de entrada de $p < 0,2$ para las variables independientes para construir el modelo multivariado. Además, se realizó un análisis de sensibilidad usando un método de análisis de validación cruzada dejando uno afuera (“Leave-One-Out”), donde se estima el desenlace realizando varios metaanálisis de proporción, pero quitando un estudio.

El sesgo de publicación se evaluó visualmente mediante gráficos en embudo del error estándar y estadísticamente mediante la prueba de regresión

de Egger (29).

Evaluación de certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando la metodología GRADE (“Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation”) (30). Utilizamos los cinco dominios descritos en el manual GRADE. El desenlace evaluado en nuestro estudio fue una proporción (lesión renal aguda). La certeza de la evidencia se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja (31). Los resultados se informaron como una tabla de resumen de hallazgos, adaptada manualmente de la herramienta en línea GRADE (<http://grade.pro.org>).

Resultados

Selección de estudios

Se identificaron un total de 5954 documentos, quedando 3125 luego de eliminar duplicados. Luego de la revisión por título y resumen se encontraron 471 documentos potencialmente elegibles. En la evaluación del texto completo se excluyeron 452 documentos (Tabla Suplementaria 2), y finalmente 19 fueron incluidos (Figura 1).

Características de los estudios

Se incluyó 19 estudios (desde 2020 al 2022) (32–50), con 8221 pacientes con diagnóstico de SIM-C, de los cuales 1379 pacientes desarrollaron lesión renal aguda durante su hospitalización. Dos estudios usaron los criterios de la KDIGO (32,38), tres definieron en base a criterios propios (valores elevados de creatinina según edad) (34,36,43), y el resto definió la lesión renal aguda en base a diagnóstico médico sin detallar parámetros usados. El diseño de los estudios fue de cohorte en 11 estudios (32,33,35,36,38–42,44,48) y transversal en ocho (34,37,43,45–47,49,50). La mayoría (n=11) de estudios procedieron de Asia (India, Turquía, Kazajistán y Arabia Saudita) (33,35,36,38,40–43,47,49,50), luego cuatro de Europa (Italia, Portugal, España y Reino Unido/Irlanda) (34,39,44,45), tres estudios de América del Sur (Brasil y Colombia) (32,37,48), y uno de

América del Norte (Estados Unidos) (46). La mediana de la comorbilidad en los pacientes de cada estudio fue de 12,20%, con rango intercuartílico (RIQ) de 6,70% a 22,20%. El nivel de ingreso económico por país de cada estudio era de mediano-alto en siete estudios (32,35,37,42,43,47,48), mediano-bajo en seis (36,38,40,41,49,50), y de ingreso alto en seis estudios (33,34,39,44–46). El criterio de diagnóstico de SIM-C más común fue de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (n=7) (32,37,39–41,48,50), y de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, en sus siglas en inglés) de los Estados Unidos (n=7) (33,35,36,38,44,46,47) (Tabla 1).

Riesgo de sesgo

La mediana del puntaje del riesgo de sesgo de los estudios fue de cinco, con un RIQ de cinco a siete. Se identificó que 13 estudios (68,42%) tuvieron alto riesgo de sesgo (<7 puntos) (34,37,38,40–47,49,50) (Tabla Suplementaria 3 y 4).

Estimación de lesión renal aguda

La frecuencia de pacientes con lesión renal aguda fue de 15,96% (IC 95%: 11,33–21,18; I²=92%). Los estudios de cohorte presentaron una frecuencia de 19,16% (IC 95%: 12,38–26,95; I²=83%). En los estudios transversales la frecuencia fue de 11,30% (IC 95%: 7,13–16,19; I²=95%). Sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa según diseño de estudio (p=0,07) (Figura 2). Por otro lado, la frecuencia de muerte durante hospitalización fue de 3,12% (IC 95%: 1,54–5,14; I²=88%). El tener una mayor frecuencia renal aguda no se asoció con a una mayor mortalidad ($\beta=0.00001$; IC95%: -0,004 a 0,004; p=0,99).

Evaluación de la heterogeneidad

Análisis de sensibilidad y de subgrupos

En el análisis de sensibilidad no se observó que la exclusión de alguno de los estudios alterara significativamente el estimado global de lesión renal aguda (Figura 3).

En el análisis de subgrupos, se observa mayor frecuencia de lesión renal aguda (25,00%; IC95%11,46-43,40) con mayor reporte de ingreso a UCI (>75%) en comparación con los que reportan (3,59%; IC95% 0,00-12,31) menor ingreso (<25%). Así mismo, se evidencia mayor frecuencia de lesión renal aguda (36,89%; IC95%: 28,52%–45,66%) con menor porcentaje de sexo masculino (>25% a 50%) versus los que reportan (14,94%; IC95%:10,38%–20,11%) mayor porcentaje de sexo masculino (>50% a 75%).

Adicionalmente, se ha observado diferencias marginalmente significativas ($p \geq 0.05$ a < 0.1) entre algunos moderadores, encontrando mayor frecuencia de lesión renal aguda según diseño del estudio (mayor frecuencia en cohortes versus transversales), criterio diagnóstico del SIM-C (mayor frecuencia según criterio de la CDC y OMS versus otros criterios), continente de origen (mayor frecuencia en el continente Asia y América del Norte versus resto de continentes), y comorbilidad (mayor frecuencia con mayor porcentaje de comorbilidad). Por otro lado, no se observaron diferencias significativas para el resto de los moderadores (Tabla Suplementaria 5).

Análisis de metarregresión

En el análisis univariado, el modelo de metarregresión no mostró asociación significativa de los moderadores y la frecuencia de lesión renal aguda (Tabla Suplementaria 6). En el análisis multivariado, se ha encontrado asociación marginalmente significativa ($p=0,09$) con la presencia de comorbilidad. Observando mayor frecuencia de lesión renal aguda con una mayor presencia de comorbilidad en los pacientes (>25% a 50%) ($\beta=0,16$; IC95%: -0,03 a 0,34) en comparación con los estudios que reportan menor comorbilidad ($\leq 25\%$) (Tabla Suplementaria 7).

Sesgo de publicación

No se encontró sesgo de publicación para el desenlace de lesión renal aguda (gráfico del embudo impresiona simétrico, y test de Egger con un valor $p=0,71$) (Figura Suplementaria 1).

Certeza de evidencia

Según la evaluación en base a los criterios GRADE la certeza de evidencia fue muy baja (Tabla 2). Se inició la evaluación desde un nivel bajo considerando que no se incluyó ningún estudio con datos poblacionales. Se disminuyó la certeza por la inconsistencia ($I^2 > 80\%$), alto riesgo de sesgo (>75%) y por la imprecisión (intervalos de confianza amplios). Considerando la evidencia directa, no se penalizó según este criterio.

Discusión

En nuestro estudio, la frecuencia de lesión renal aguda fue alta en pacientes hospitalizados por SIM-C (15,96%; IC 95%:11,33–21,18), con certeza de la evidencia muy baja. El tener una mayor frecuencia renal aguda no se asoció con una mayor mortalidad. Además, se incrementó la frecuencia de lesión renal aguda hasta un 25,00% (IC95%11,46-43,40) en aquellos estudios que reportan mayor ingreso a UCI, y hasta un 36,89% (IC95%: 28,52%–45,66%) en los estudios que reportan menor porcentaje de pacientes de sexo masculino. Así mismo, en los estudios con mayor porcentaje de comorbilidad encontramos una asociación marginalmente significativa ($p=0,09$) con una mayor frecuencia de lesión renal aguda.

En relación a la frecuencia de lesión renal aguda en pacientes pediátricos, en un metaanálisis publicado en el año 2023, en el que se incluyeron 94 estudios de 26 países, se determinó que la incidencia de lesión renal aguda de cualquier severidad en pacientes pediátricos hospitalizados por diferentes causas, en base al criterio KDIGO, fue del 26% (IC95%: 22-29), mientras que la incidencia de lesión renal aguda moderada-severa fue del 14% (IC95%: 11-16). Esta incidencia fue similar en países con altos, bajo-mediano y bajos ingresos, pero se evidenció mayor mortalidad en países con bajo-medios ingresos (8). Por otro lado, una revisión sistemática que incluyó 11 estudios de pacientes con SIM-C, con fecha de búsqueda hasta diciembre del 2021, encontró una frecuencia de 20% (IC95%: 14-28), y que la lesión renal aguda se asocia a mayor mortalidad

(OR 4,68; IC95%:1,06-20,70) (6).

En nuestro estudio encontramos que la frecuencia de lesión renal aguda en pacientes con SIM-C durante su hospitalización fue de 15,96%, lo cual es inferior a lo reportado por los estudios mencionados (6,8). Nuestro hallazgo pueden estar subestimados debido a que la mayoría de estudios no usó criterios estandarizados tipo KDIGO, favoreciendo el no diagnóstico en fases precoces, a diferencia del estudio de Meena et al. (8) Así mismo, Meena et al. reportó la frecuencia de lesión renal aguda por diferentes causas, tipo infecciosas, post quirúrgicas, neoplasias, traumas, metabólicas, por nefrotoxinas, entre otros, que puede incrementar la frecuencia de lesión renal aguda (8). A pesar que el SIM-C puede provocar enfermedad severa, la frecuencia de lesión renal aguda asociada probablemente no sea superior a la encontrada en pacientes hospitalizados por otras causas. Así mismo, en nuestro estudio no evidenciamos que la falla renal aguda se asocie a mayor mortalidad. Sin embargo, el desenlace de muerte reportado en los estudios incluidos es poco frecuente, probablemente no tenemos suficiente potencia estadística para encontrar diferencias. Es necesario confirmar estos hallazgos en estudios de cohortes.

Sobre los factores de riesgo de lesión renal aguda en niños, clásicamente se ha descrito el ingreso a la UCI, el recibir drogas nefrotóxicas, presencia de comorbilidades, ser neonato, sepsis, disfunción orgánica múltiple, entre otros (51–59). En pacientes con SIM-C no se ha investigado a profundidad este tema. Un estudio en pacientes con SIM-C encontró de forma exploratoria que una mayor edad (escolares vs preescolares), niveles altos de ferritina y presentar disfunción ventricular sistólica se asociaron al desarrollo de lesión renal aguda (7).

En nuestro estudio hemos encontrado mayor frecuencia de lesión renal aguda en pacientes que ingresan a UCI, similar a lo reportado por otros autores (53,54). Otro hallazgo que se encontró fue una mayor frecuencia de lesión renal aguda en los

estudios que tuvieron menor porcentaje de varones. Sin embargo, eso podría ser simplemente una asociación espuria, debida a confusores. Actualmente no hay un consenso sobre si el sexo es un factor de riesgo independiente para lesión renal aguda en niños, y las diferencias podrían estar influenciadas por otros factores. Incluso algunos estudios sugieren que el sexo femenino podría ser un factor protector (60). Así mismo, hemos evidenciado que los estudios con mayor porcentaje de comorbilidad tuvieron asociación marginalmente significativa ($p=0,09$) con una mayor frecuencia de lesión aguda renal, similar a lo reportado en otros estudios (58,59). Es necesario el desarrollo de estudios primarios para explicar cualquier diferencia de lesión renal aguda basada en factores clínicos, genéticos y sociodemográficos.

En relación a las limitaciones del estudio, en la mayoría de estudios primarios no se ha utilizado criterios diagnósticos estandarizados de lesión renal aguda, sólo dos estudios usaron KDIGO. Por tanto, nuestros hallazgos representan una aproximación global de la frecuencia de lesión renal aguda en SIM-C, pero pueden estar subestimados debido a la falta de detección de lesión renal en fases precoces. Además, los resultados sobre los factores asociados son de tipo exploratorio, más aún considerando la naturaleza de una revisión sistemática donde la unidad de análisis es un estudio primario. Es necesario investigar y confirmar estos factores en estudios primarios. Por todo ello, nuestro hallazgos deben interpretarse con cautela. Sobre las fortalezas, nuestro estudio refleja los resultados de lesión renal aguda publicados durante los primeros tres años desde inicio de la pandemia COVID-19 (2020 al 2022). Asimismo, hemos sido rigurosos con la sugerencias de PRISMA y de Cochrane para el desarrollo de revisiones sistemáticas. Finalmente, hemos aplicado la metodología GRADE para evaluar la certeza de la evidencia.

En conclusión, en nuestra revisión sistemática la frecuencia de lesión renal aguda fue alta en pacientes hospitalizados por SIM-C. Encontrando

gran heterogeneidad de la frecuencia reportada en los distintos estudios, pudiendo ser explicada por el ingreso a UCI, con ser de sexo femenino, o con la presencia de un mayor porcentaje de comorbilidad de los pacientes. Además, el tener una mayor frecuencia renal aguda no se asoció con una mayor mortalidad en pacientes con SIM-C. Los resultados son importantes para la práctica clínica, siendo necesario conocer que el SIM-C puede complicarse con falla renal aguda, y que debemos identificarlo precozmente, iniciar medidas preventivas e intervenir tempranamente con el fin de mitigar las complicaciones asociadas en estos pacientes. Por último, es necesario el desarrollo de cohortes bien diseñadas con el fin de confirmar estos hallazgos y de explorar otras fuentes de heterogeneidad.

Referencias

1. La Torre F, Taddio A, Conti C, Cattalini M. Multi-Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) in 2023: Is It Time to Forget about It? *Children (Basel)*. 31 de mayo de 2023;10(6):980. doi:10.3390/children10060980
2. Tiwari V, Daniel AA. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children: A Year in Review. *Eur J Rheumatol*. julio de 2022;9(3):167–75. doi:10.5152/eurjrheum.2022.21114
3. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021;325(11):1074–87. doi:10.1001/jama.2021.2091
4. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):334–46. doi:10.1056/NEJMoa2021680
5. 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 & Adolescent Health*. 2021;5(5):323–31. doi:10.1016/S2352-4642(21)00050-X
6. Tripathi AK, Piloni RK, Bhatt GC, Atlani M, Kumar A, Malik S. Acute kidney injury following multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 2023;38(2):357–70. doi:10.1007/s00467-022-05701-3
7. Lipton M, Mahajan R, Kavanagh C, Shen C, Batal I, Dogra S, et al. AKI in COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Kidney360*. 2021;2(4):611–8. doi:10.34067/KID.0005372020
8. Meena J, Mathew G, Kumar J, Chanchlani R. Incidence of Acute Kidney Injury in Hospitalized Children: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2023;151(2):e2022058823. doi:10.1542/peds.2022-058823
9. Sutherland SM, Byrnes JJ, Kothari M, Longhurst CA, Dutta S, Garcia P, et al. AKI in Hospitalized Children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO Definitions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):554–61. doi:10.2215/CJN.01900214
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1–138. doi:10.1038/kisup.2012.1
11. Sethi SK, Rana A, Adnani H, McCulloch M, Alhasan K, Sultana A, et al. Kidney involvement in multisystem inflammatory syndrome in children: a pediatric nephrologist's perspective. *Clin Kidney J*. 2021;14(9):2000–11. doi:10.1093/ckj/sfab073
12. Cheruiyot I, Henry B, Lippi G, Kipkorir V, Ngure B, Munguti J, et al. Acute Kidney Injury is Associated with Worse Prognosis In COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Biomed*. 2020;91(3):e2020029. doi:10.23750/abm.v91i3.10222
13. Mirzaee M, Jamee M, Mohkam M, Abdollah Gorji F, Khalili M, Rafiei Tabatabaei S, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Patients with COVID-19; Clinical Features and Outcome. *Iran J Kidney Dis*. 2023;1(1):20–7.
14. Uber AM, Sutherland SM. Acute kidney injury in hospitalized children: consequences and outcomes. *Pediatr Nephrol*. 2020;35(2):213–20. doi:10.1007/s00467-018-4128-7
15. Robinson CH, Jeyakumar N, Luo B, Wald R, Garg AX, Nash DM, et al. Long-Term Kidney Outcomes Following Dialysis-Treated Childhood Acute Kidney Injury: A Population-Based Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(8):2005–19. doi:10.1681/ASN.2020111665
16. Van den Eynde J, Rotbi H, Schuermans A, Hassanabad AF, Gewillig M, Budts W, et al. Long-Term Consequences of Acute Kidney Injury After Pediatric Cardiac Surgery: A

- Systematic Review. *J Pediatr.* 2023;252:83-92.e5. doi:10.1016/j.jpeds.2022.09.005
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097
18. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane.* 2023 [citado 13 de agosto de 2024]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023).* Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook>
19. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008–12. doi:10.1001/jama.283.15.2008
20. Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis Can.* 1998;19(4):170–6.
21. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603–5. doi:10.1007/s10654-010-9491-z
22. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. 2000 [citado 13 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
23. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177–88. doi:10.1016/0197-2456(86)90046-2
24. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health.* 2013;67(11):974–8. doi:10.1136/jech-2013-203104
25. Freeman MF, Tukey JW. Transformations Related to the Angular and the Square Root. *The Annals of Mathematical Statistics.* 1950;21(4):607–11. doi:10.1214/aoms/117729756
26. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med.* 2002;21(11):1539–58. doi:10.1002/sim.1186
27. Harbord RM, Higgins JPT. Meta-Regression in Stata. *The Stata Journal.* 2008;8(4):493–519. doi:10.1177/1536867X0800800403
28. Thompson SG, Higgins JPT. How should meta-regression analyses be undertaken and interpreted? *Stat Med.* 2002;21(11):1559–73. doi:10.1002/sim.1187
29. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315(7109):629–34. doi:10.1136/bmj.315.7109.629
30. Schünemann Holger, Brożek Jan, Guyatt Gordon, Oxman Andrew. *GRADE Handbook.* 2013 [citado 13 de agosto de 2024]. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation. Version 3.2.* Disponible en: <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>
31. Balslem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. *GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence.* *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401–6. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
32. 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 Pediatrics.* 2021;21(1):516. doi:10.1186/s12887-021-02974-9
33. 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. 2021;25(9).
34. 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 Reg Health Eur.* 2021;3:100075. doi:10.1016/j.lanepe.2021.100075
35. 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. *Clin Rheumatol.* 2021;40(10):4167–78. doi:10.1007/s10067-021-05780-x
36. Mehra B, Pandey 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 J Crit Care Med.* 2021;25(10):1176–82. doi:10.5005/jp-journals-10071-23996
37. Relvas-Brandt L de A, Gava C, Camelo FS, Porto VBG, Alves RFS, Costa MSCD, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: a cross-sectional study of cases and factors associated with deaths during the COVID-19 pandemic in Brazil, 2020. *Epidemiol Serv Saude.* 2021;30(4):e2021267. doi:10.1590/S1679-49742021000400005
38. 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 Pediatr.* 2021;58(8):718–22. doi:10.1007/s13312-021-2277-4
39. Tagarro A, Cobos-Carrascosa E, Villaverde S, Sanz-Santaefemia FJ, Grasa C, Soriano-Arandes A, et al. Clinical spectrum of COVID-19 and risk factors associated with severity in Spanish children. *Eur J Pediatr.* 2022;181(3):1105–15. doi:10.1007/s00431-021-04306-6
40. Karunakar P, Ramamoorthy JG, Anantharaj A, Parameswaran N, Biswal N, Dhodapkar R, et al. Clinical profile and outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): Hospital-based prospective observational study from a tertiary care hospital in South India. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(11):1964–71. doi:10.1111/jpc.16129
41. Angurana SK, Kumar V, Nallasamy K, Kumar MR, Naganur SH, Kumar MA, et al. Clinico-Laboratory Profile, Intensive Care Needs and Short-Term Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Experience during First and Second Waves from North India. *Journal of Tropical Pediatrics.* 2022;68(5):fmac068, doi:10.1093/tropej/fmac068
42. Jaxybayeva I, Boranbayeva R, Abdrakhmanova S, Maitbassova R, Ishuova P, Bayesheva D, et al. Comparative Analysis of Clinical and Laboratory Data in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with SARS-CoV-2 in the Republic of Kazakhstan. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2022;14(1):e2022064. doi:10.4084/MJHID.2022.064
43. Yilmaz Ciftoglu D, Ekemen Keles Y, Cetin BS, Dalgic Karabulut N, Emiroglu M, Bagci Z, et al. COVID-19 associated multisystemic inflammatory syndrome in 614 children with and without overlap with Kawasaki disease-Turk MIS-C study group. *Eur J Pediatr.* 2022;181(5):2031–43. doi:10.1007/s00431-022-04390-2
44. Giannattasio A, Orlando F, D'Anna C, Muzzica S, Angrisani F, Acierno S, et al. Distinctive Phenotype of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2 According to Patients' Age: A Monocentric Experience. *Children (Basel).* 2022;9(4):468. doi:10.3390/children9040468
45. Vieira de Melo J, Valsassina R, Garcia AM, Silva T, Gouveia C, Brito MJ. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19 in a Tertiary Level Hospital in Portugal. *Acta Médica Portuguesa.* 2022;35(12):881–90. doi:10.20344/amp.17797
46. Miller AD, Yousaf AR, Bornstein E, Wu MJ, Lindsey K, Melgar M, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Delta and Omicron Variant Circulation-United States, July 2021-January 2022. *Clin Infect Dis.* 2022;75(Suppl 2):S303–7. doi:10.1093/cid/ciac471
47. Savas Sen Z, Tanir G, Gumuser Cinni R, Uysal Yazici M, Yoldas T, Ozturk Z, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children during severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 pandemic in Turkey: A single-centre experience. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2022;58(1):129–35. doi:10.1111/jpc.15674
48. Pérez López P, Carvajal Duque D, Salgado García DM, Vega Vega MR, Ramos-Castaneda JA, Ardila Gómez IJ, et al. Multisystemic Inflammatory Syndrome in Children From the South of Colombia: One Year of Experience. *Front Pediatr.* 2022;10:838922. doi:10.3389/fped.2022.838922
49. Elilarasi S, Poovazhagi V, Kumaravel G, Srividya VG, Solomon JRS. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated with SARS-CoV-2. *Indian J Pediatr.* 2022;89(9):879–84. doi:10.1007/s12098-021-03954-8
50. Dhaliwal M, Raghunathan V, Maheshwari P, Chugh K, Pal H, Satija M, et al. Severity and Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Indian J Pediatr.* 2022;89(10):1040–4. doi:10.1007/s12098-022-04328-4
51. Kaddourah A, Basu RK, Goldstein SL, Sutherland SM, Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and, Epidemiology (AWARE) Investigators. Oliguria and Acute Kidney Injury in Critically Ill Children: Implications for Diagnosis and Outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2019;20(4):332–9. doi:10.1097/PCC.0000000000001866
52. Fragasso T, Ricci Z, Goldstein SL. Pediatric Acute Kidney Injury. En: Ding X, Rosner MH, Ronco C, editores. *Contributions to Nephrology* [Internet]. S. Karger AG; 2018 [citado 9 de julio de 2024]. 113–26. Disponible en: <https://karger.com/books/book/138/chapter/5076164> doi:10.1159/000484968
53. Alobaidi R, Morgan C, Goldstein SL, Bagshaw SM. Population-Based Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(1):82–91. doi:10.1097/PCC.0000000000002128
54. Fitzgerald JC, Basu RK, Akcan-Arikan A, Izquierdo LM, Piñeres Olave BE, Hassinger AB, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Severe Sepsis: An Independent Risk Factor for

Death and New Disability. Crit Care Med. 2016;44(12):2241–50. doi:10.1097/CCM.0000000000002007

55. Charlton JR, Boohaker L, Askenazi D, Brophy PD, D’Angio C, Fuloria M, et al. Incidence and Risk Factors of Early Onset Neonatal AKI. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(2):184–95. doi:10.2215/CJN.03670318

56. Askenazi DJ. AWAKEN-Ing a New Frontier in Neonatal Nephrology. Front Pediatr. 2020;8:21. doi:10.3389/fped.2020.00021

57. Goldstein SL, Dahale D, Kirkendall ES, Mottes T, Kaplan H, Muething S, et al. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. Kidney Int. 2020;97(3):580–8. doi:10.1016/j.kint.2019.10.015

58. Goldstein SL, Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD? Pediatr Nephrol. 2011;26(4):509–22. doi:10.1007/s00467-010-1653-4

59. Chang JW, Jeng MJ, Yang LY, Chen TJ, Chiang SC, Soong WJ, et al. The epidemiology and prognostic factors of mortality in critically ill children with acute kidney injury in Taiwan. Kidney Int. 2015;87(3):632–9. doi:10.1038/ki.2014.299

60. Neugarten J, Golestaneh L. Sex Differences in Acute Kidney Injury. Seminars in Nephrology. 2022;42(2):208–18. doi:10.1016/j.semnephrol.2022.04.010

Afiliación de los autores:

- a. Médico Pediatra. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.
- b. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria, REDECS, Lima, Perú.
- c. Instituto de Investigación Nutricional, Lima, Perú.
- d. Médico Cirujano. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.
- e. Nutricionista. Instituto de Investigación Nutricional, Lima, Perú.
- f. Médico Cirujano, Residente de Pediatría. Children’s Hospital of The King’s Daughters, Virginia, United States.
- g. Médico Cardiólogo. Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo” - INCOR, Lima, Perú.
- h. Médico Cirujano. Nora Eccles Harrison Cardiovascular Research and Training Institute, University of Utah, Salt Lake City, United States.
- i. Médico Cirujano. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina – UPC, Lima, Perú.
- j. Médico Cirujano. Universidad Central del Ecuador.
- k. Médico Cirujano. Unidad de investigación en Bibliometría, Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.
- l. Grupo de Investigación Neurociencias, Metabolismo, Efectividad Clínica y Sanitaria (NEMECS), Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.
- m. Médico Neurólogo. Servicio de Neurología, Departamento de Medicina y Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI), Hospital Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.

Financiamiento: Los autores no recibieron apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

Conflicto de intereses: Los autores declararon que no existen posibles conflictos de intereses con respecto a la investigación, autoría y/o publicación de este artículo. Este artículo forma parte de la tesis: Alvarado-Gamarra G. Frecuencia y factores asociados con resultados desfavorables del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) relacionado con el SARS-CoV-2: una revisión sistemática [Tesis para optar al grado de maestría en epidemiología clínica]. Temuco, Chile: Facultad de Medicina, Universidad de Frontera; 2022.

Ver material suplementario disponible en:
<https://doi.org/10.61651/rped.2024v76n2p1r1-15>

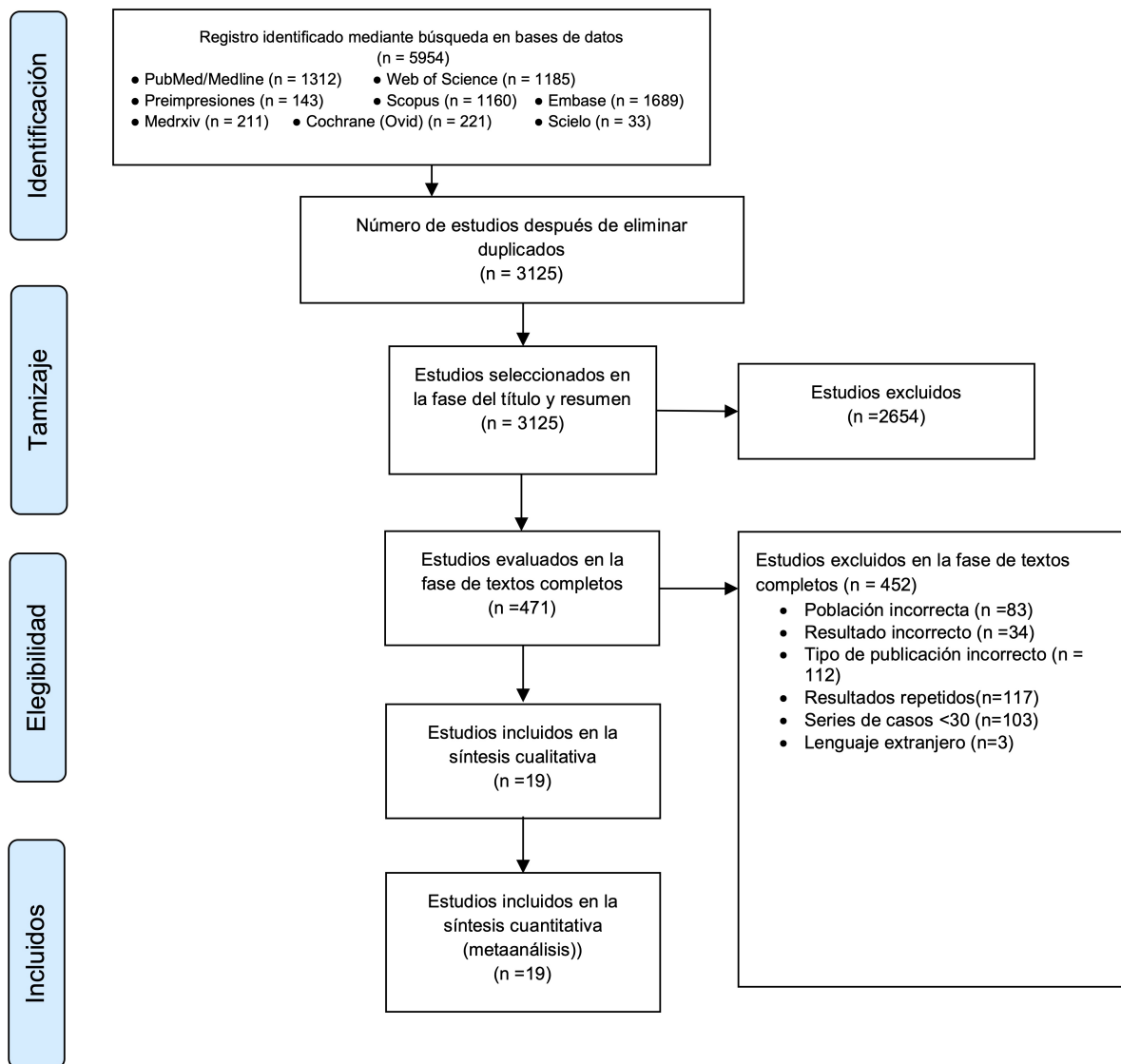


Figura 1: Diagrama de flujo de selección de estudios.

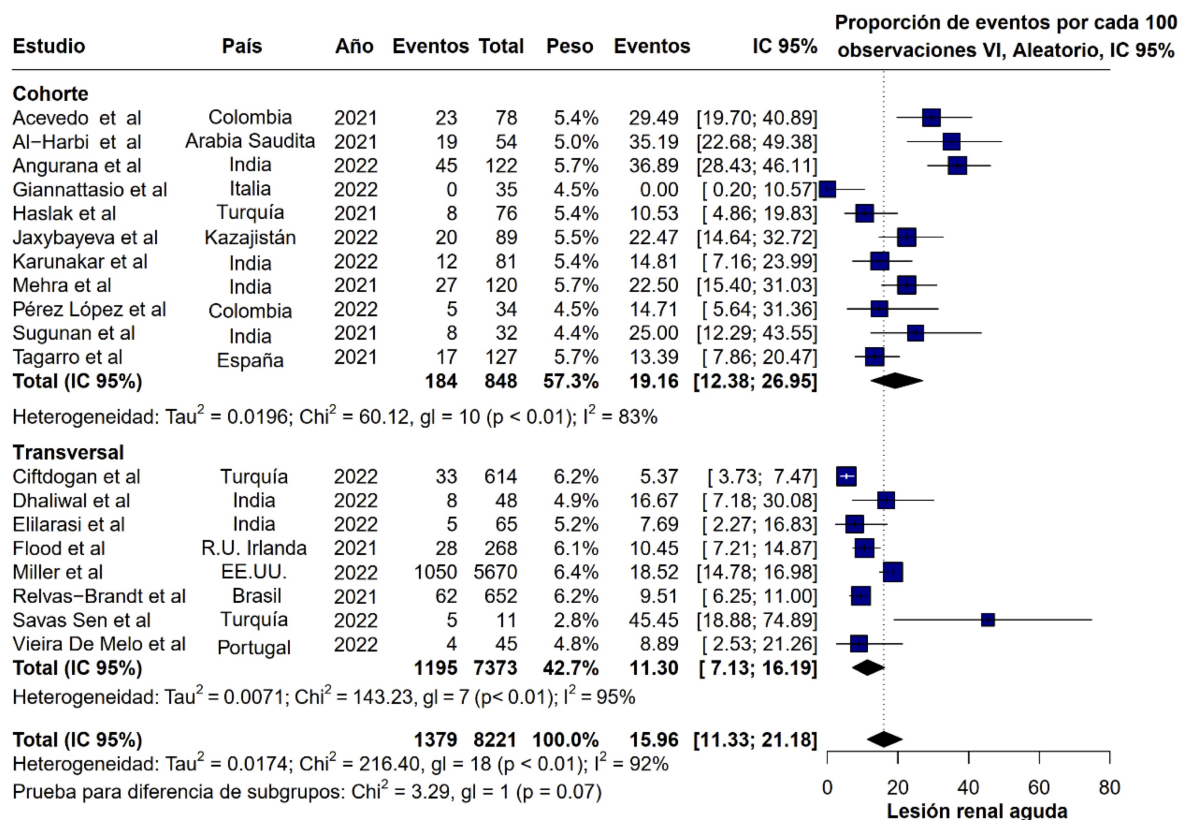


Figura 2: Proporción agrupada de lesión renal aguda en pacientes con SIM-C, estimación total y según diseño de estudio.

SIM-C: Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19; IC: Intervalo de confianza; VI: varianza inversa; gl: grados de libertad; I²: Evaluación estadística de la heterogeneidad; R.U.: Reino Unido; EE.UU.: Estados Unidos.

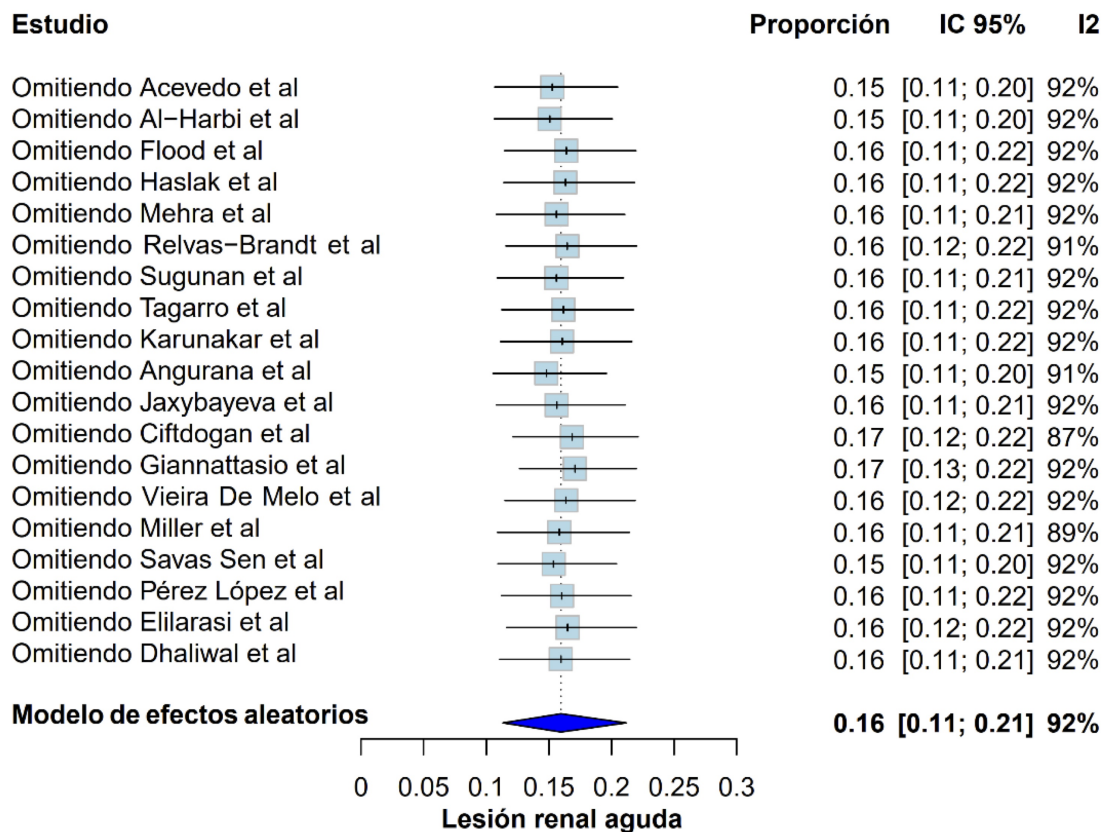


Figura 3: Análisis de sensibilidad “Leave-One-Out”, análisis de validación cruzada dejando uno afuera.

IC: Intervalo de confianza; I²: Evaluación estadística de la heterogeneidad.

Tabla 1: Características de los estudios incluidos.

Autor (año)	País	Diseño	Muestra (n)	Edad (años): Mediana (RIQ)/media±DS	Género masculino (%)	Comorbilidad (%)	Criterio diagnóstico	Lesión renal aguda (%)	Riesgo de sesgo alto (a)
Acevedo (2021) (32)	Colombia	Cohorte	78	7 (1-11)	59,0	42,3	OMS	29,49	No
Al-Harbi (2021) (33)	Arabia Saudita	Cohorte	54	NR	55,6	31,5	CDC	35,19	No
Haslak (2021) (35)	Turquía	Cohorte	76	8,17±4,42	68,4	15,8	CDC	10,53	No
Mehra (2021) (36)	India	Cohorte	120	7 (4-10)	70,0	6,7	CDC	22,5	No
Sugunan (2021) (38)	India	Cohorte	32	7,5 (5-9,5)	65,6	12,5	CDC	25,00	Si
Tagarro (2021) (39)	España	Cohorte	127	9,2 (5,2-12,5)	NR	NR	OMS	13,39	No
Karunakar (2022) (40)	India	Cohorte	81	5 (2-8,3)	63,0	22,2	OMS	14,81	Si
Angurana (2022) (41)	India	Cohorte	122	7 (4-10)	45,9	6,6	OMS	36,89	Si
Jaxybayeva (2022) (42)	Kazajstán	Cohorte	89	6 (4-10)	71,9	27,0	Criterio mixto	22,47	Si
Giannattasio (2022) (44)	Italia	Cohorte	35	7 (4-10)	51,4	22,9	CDC	0,00	Si
Pérez López (2022) (48)	Colombia	Cohorte	34	2,26 (0,6-10,67)	52,9	32,4	OMS	14,71	No
Flood (2021) (34)	UK/Irlanda	Transversal	268	8,21 (4,03-12,09)	60,1	19,0	RCPCH	10,45	Si
Relvas-Brandt (2021) (37)	Brasil	Transversal	652	NR	57,1	20,1	OMS	9,51	Si
Ciftoglan (2022) (43)	Turquía	Transversal	614	7,4 (3,9-12)	57,7	11,9	Criterio mixto	5,37	Si
Vieira De Melo (2022) (45)	Portugal	Transversal	45	7 (4-10)	68,9	40,0	Criterio mixto	8,89	Si
Miller (2022) (46)	Estados Unidos	Transversal	5670	9 (5-13)	61,9	26,8	CDC	18,52	Si
Savas Sen (2022) (47)	Turquía	Transversal	45	8,7 (5,6-11,7)	51,1	6,7	CDC	45,45	Si
Elilarasi (2022) (49)	India	Transversal	65	5 (NR)	60,0	NR	RCPCH	7,69	Si
Dhaliwal (2022) (50)	India	Transversal	48	9,5 (4,5-13)	62,5	4,2	OMS	16,70	Si

a. Se consideró que una puntuación < 7 indicaba un alto riesgo de sesgo.

N: Tamaño muestral de cada estudio; **RIQ:** Rango intercuartílico; **DS:** Desviación estándar; **OMS:** Organización Mundial de la Salud; **CDC:** Centros de Control y Prevención de Enfermedades. **RCPCH:** Real Colegio de Pediatría y Salud Infantil; **NR:** No reportado.

Tabla 2: Resumen de hallazgos de la evaluación GRADE.

Frecuencia de lesión renal aguda en niños con SIM-C.

Población: Niños con diagnóstico de SIM-C según todas las definiciones diagnósticas.

Desenlace	Efecto anticipado (IC 95%)		N° participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	Proporción estimada (%)	IC 95%		
Lesión renal aguda	15,96%	(11,33–21,18)	8221 (19 estudios)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,d,e,f}

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto. **Certeza moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente. **Certeza baja:** Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. **Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Abreviaturas: **IC:** Intervalo de confianza; **SIM-C:** Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a COVID-19; **GRADE:** "Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation".

Explicaciones

- a. La evaluación de la certeza comenzó con una certeza baja ya que no se incluyó ningún estudio de corte poblacional.
- b. Alto riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios incluidos (>75%).
- c. Inconsistencia elevada. I2 >80%.
- d. Imprecisión detectada, debido a que el rango de los intervalos de confianza supera el 50% del estimado.
- e. Sesgo de publicación no fue detectado por "funnel plot" y fue confirmado por la prueba de Egger.
- f. No se penalizó considerando la evidencia directa.