



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**UTILIDAD DE LA PUNTUACIÓN DE HARADA PARA PREDECIR
EL DESARROLLO DE ANEURISMAS CORONARIOS EN
LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. FERNANDO GARCÍA RODRÍGUEZ

TUTOR ACADÉMICO

DRA. MARÍA DEL ROCÍO MALDONADO VELAZQUEZ

TUTOR METODOLÓGICO

DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



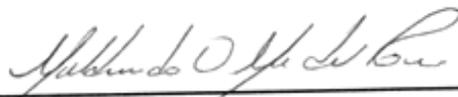
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DRA. MARÍA DEL ROCÍO MALDONADO VELÁZQUEZ
JEFA DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
TUTOR ACADÉMICO



DR. ENRIQUE FAUGIER FUENTES
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
TUTOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

Resumen	4
Introducción	5
Marco teórico	6
Antecedentes	11
Planteamiento del problema	12
Pregunta de investigación	12
Justificación	12
Objetivo general	13
Objetivos específicos	13
Hipótesis	13
Métodos	14
Plan de análisis estadístico	15
Descripción de variables	15
Resultados	18
Discusión	23
Conclusiones	25
Limitación del estudio	26
Cronograma de actividades	26
Referencias	27

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Kawasaki (EK) es una de las vasculitis sistémicas más comúnmente encontradas en niños menores a 5 años de edad. La epidemiología de la enfermedad no está bien establecida y no se han reportado suficientes trabajos evaluando la utilidad de herramientas como la puntuación de Harada para detectar a los pacientes con riesgo de desarrollo de alteraciones coronarias en estos pacientes.

Objetivo: Describir la utilidad de la puntuación de Harada en la detección de pacientes con riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios en población mexicana.

Métodos: Estudio retrospectivo, de casos y controles en el periodo comprendido de enero de 2004 y diciembre de 2014, con los pacientes diagnosticados con EK en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Resultados: Se analizaron 204 casos, la mayoría (54.9%) masculinos, con mediana de edad 32.5 (6 - 120) meses y una tasa de hospitalización de 96.1%. Veinte por ciento de los pacientes presentó EK incompleto. No se reportaron diferencias en somatometría ni signos vitales. La sintomatología más frecuentemente encontrada fue fiebre, conjuntivitis (89.2%), cambios orales (84.3%), faringitis (88.2%) y lengua en fresa (83.3%). Encontramos reactantes de fase aguda más elevados en las presentaciones clásicas. La HS se encontró en 4 (0 - 6) con diferencia significativa entre los pacientes con KD clásico e incompleto (4 [0 - 6] vs 2.5 [0 - 5], $P < .001$). Reportamos alteraciones ecocardiográficas en 60 (29.4%) pacientes, de las cuales 11.8% fueron ectasia y 10.8% aneurismas coronarios. Por otro lado, 169 (82.8%) pacientes recibieron IVIG, 18 (8.8%) resistencia a IVIG, 6 (2.9%) requirieron corticosteroides y 2 (1%) infliximab; todos recibieron ácido acetilsalicílico. La puntuación de Harada se encontró con OR 6.17 (IC95%: 2.82-13.5) para alteraciones cardíacas, 4 (IC95%: 1.31-12.17) para ectasia y 3.52 (IC95%: 1.14-10.84) para aneurismas coronarios.

Conclusiones: No encontramos diferencias importantes entre las presentaciones clásicas e incompletas. La puntuación de Harada es una buena prueba de tamizaje para detectar pacientes en riesgo de desarrollar alteraciones cardíacas.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una de las vasculitis sistémicas más comúnmente encontradas en niños menores a 5 años de edad [1-3]; esta es una enfermedad autolimitada, que afecta predominantemente vasos de mediano calibre, particularmente las arterias coronarias. A pesar que han pasado 45 años desde que el Dr. Tomisaku Kawasaki reportó este padecimiento, la etiología sigue siendo poco clara.

La EK es diagnosticada con base en signos y síntomas característicos, los criterios clásicos son fiebre persistente por cinco o más días, inyección conjuntival bilateral, cambios en labios y cavidad oral, eritema polimorfo, cambios en extremidades y linfadenopatía cervical aguda no purulenta. Al menos cinco de esos signos y síntomas principales deben estar presentes para realizar el diagnóstico de EK [4]. Sin embargo, algunos pacientes no reúnen los criterios clásicos, mostrando solo algunas de las características principales, esto causa un reto diagnóstico y se denomina con el término “EK incompleta” [5, 6].

Aunque se ha reportado en la mayoría de los grupos étnicos, existe una abrumadora variabilidad en la incidencia entre los diferentes países [7], además que parece incrementarse en un número importante de regiones [8]. La baja sospecha o el retraso en el diagnóstico de EK se ha convertido en un problema mayor en América Latina, incrementando así el riesgo de complicaciones [9].

La principal complicación de esta enfermedad es el desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias (CAA), que ocurre en arriba de 25% de los pacientes sin tratamiento [10] y en menos de 5% de los pacientes tratados adecuadamente con altas dosis de inmunoglobulina intravenosa (IVIG) dentro de los primeros 10 días del inicio de la enfermedad [11].

Apoyar el diagnóstico de EK basado en estudios de laboratorio no es fácil debido a que los hallazgos paraclínicos son incompletos e inespecíficos. Sin embargo, herramientas basadas en

combinaciones de resultados de laboratorios con manifestaciones clínicas, como la puntuación de Harada (HS), puede dar más información para apoyar el diagnóstico y pueden ser usadas para discriminar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar CAA en EK. En algunos centros en Japón, HS es usado para elegir si debe o no usarse tratamiento agresivo. En estos centros, IVIG es dada a los pacientes que cumplan al menos cuatro de los siguientes criterios dentro de los primeros 9 días de inicio de la enfermedad: cuenta absoluta de leucocitos $> 12\ 000/\text{mm}^3$; cuenta de plaquetas $< 350\ 000/\text{mm}^3$; niveles de proteína C reactiva (CRP) $> 3+$; hematocrito $< 35\%$; albúmina $< 3.5\ \text{g/dL}$; edad < 12 meses y sexo masculino [12].

La epidemiología actual en América Latina de EK, las diferencias entre las presentaciones clásica e incompleta, los valores de HS y su relación con el desarrollo de CAA están pobremente definidos [9]. Es por ello que el objetivo de este trabajo es describir los datos clínicos, tratamiento y utilidad de HS en pacientes mexicanos con EK.

MARCO TEÓRICO

La EK, fue descrita por Tomisaki Kawasaki en 1967, y se manifiesta como un síndrome febril en la niñez temprana; se caracteriza por un cuadro clínico que incluye fiebre alta en agujas, por lo común dura más de 5 días acompañada de irritabilidad, adenopatía cervical no supurante, congestión bilateral de las conjuntivas, enantema, exantema polimorfo y cambios en los miembros de manera típica. El cuadro tiene 3 fases. En la fase subaguda se producen aneurismas de la arteria coronaria en el 10 al 40% de los pacientes, la mayoría de las series reporta 25%, la tasa de letalidad es del 0.3 al 1 %, la mayor parte de las defunciones se producen entre la tercera semana de la enfermedad. Las complicaciones pueden afectar a cualquier órgano; hasta el momento no existen pruebas de laboratorio para detectar el síndrome por lo que el diagnóstico es puramente clínico basado en una serie de criterios. Ha sido diagnosticada en todo el mundo, pero los países del Oriente, reportan el mayor número de

casos y en América; los EE.UU. reportan 2 500 casos anuales donde es la principal causa de cardiopatía adquirida [1, 11, 13, 14].

Criterios clásicos de EK, descritos por Kawasaki en 1967	
Criterio	Descripción
Fiebre	Fiebre de alto grado, de difícil control de por lo menos 5 días de duración (4 si tiene antecedente de uso de IVIG).
Conjuntivitis	Conjuntivitis bulbar, bilateral, no exudativa.
Cambios orales	Queilitis, lengua en fresa, faringitis.
Cambios en extremidades	En fase aguda eritema y edema en manos y pies. En fase subaguda descamación de pulpejos.
Adenopatía cervical	Adenopatía cervical, única, de más de 1.5cm.
Exantema	Polimorfo, de predominio en tronco. Puede ser maculopapular, escarlatiniforme o multiforme.

En cuanto a la epidemiología, la EK es una enfermedad casi exclusiva de la infancia. El 50 % de los casos tiene lugar antes de los 2 años, 80 % antes de los 4 y es excepcional por encima de los 12 años (se han descrito casos dudosos en adultos). El pico se encuentra en torno a los 18 meses. La mortalidad es igualmente más frecuente en edades más tempranas y es del 4 % en la lactancia y menos del 1 % a partir del primer año de vida. Es 1,5 veces más frecuente en varones. La mortalidad es también más frecuente en éstos en una proporción 4,5 a 1 con respecto a las hembras y de 8-9 a 1 durante la lactancia. La incidencia media mundial es de 1-10/100 000 por año [9, 13].

Es claramente más frecuente en japoneses, donde se diagnostican anualmente 5 600 casos, seguido de la raza negra y finalmente la blanca. También se incrementa esta frecuencia si hay ancestros orientales [14].

Cuando acontece un nuevo episodio que satisface los criterios de enfermedad de Kawasaki y sucede después de 3 meses del episodio original, tras regresar la velocidad de sedimentación glomerular (VSG) y normalizarse el recuento plaquetario, se plantea que es una recurrencia de

la enfermedad. Esta recurrencia es más frecuente en japoneses (4 %, resto del mundo 1 %). Se desconoce si representa la misma enfermedad que el primer episodio.

La patogénesis no es clara, el agente causal no se ha encontrado, pero se ha sugerido la participación de agentes infecciosos: bacterias (estreptococo, estafilococo, toxinas bacterianas, *Propionibacterium* acné en asociación con los ácaros domésticos, espiroquetas, *Yersinia pseudotuberculosis*, klebsiella, micoplasma), virus (virus de Epstein Barr, retrovirus, virus parainfluenza, morbilivirus de la familia Bunyavirus) y hongos (*Candida* y *Lactobacillus*). La tendencia actual en investigación se dirige a los superantígenos (llamados así por su capacidad de producir diversas reacciones inmunológicas) bacterianos. Una hipótesis para plantear la enfermedad sería que un huésped genéticamente sensible es colonizado en la mucosa intestinal por un organismo productor de toxinas, el cual actúa como superantígeno. La toxina es absorbida por la mucosa inflamada, se producen citoquinas proinflamatorias, por estímulos locales y células mononucleares, que son responsables de la fiebre y del cuadro clínico. En respuesta a la estimulación inducida por las citoquinas, los antígenos se expresan en la superficie del endotelio vascular, lo que se traduce en una mayor susceptibilidad al ataque de anticuerpos citotóxicos y células T activadas [1].

El diagnóstico se basa en una serie de criterios establecidos. Las manifestaciones típicas en lactantes y preescolares son fiebre elevada y prolongada, exantema maculopapular en el tronco, que puede generalizarse acompañado de descamación periungueal; entre el 2do. y 5to. día aparece la hiperemia en las conjuntivas y en el examen con lámpara de hendidura muestra una ligera uveítis anterior hasta en el 80 % de los casos, que ayuda a diferenciar en forma temprana la enfermedad de Kawasaki de otros padecimientos exantemáticos que evolucionan con fiebre y conjuntivitis [13, 14].

La mucosa oral experimenta cambios que se inician con eritema rojo brillante de los labios, que progresa en los 3 días siguientes de evolución y se acompaña de grietas, fisuras y sangrado. La lengua adquiere una apariencia de fresa con papilas prominentes. La linfadenopatía cervical es

el signo menos constante, ocurre solo en el 50 al 75 % de los casos, es no supurativa e indolora. Las alteraciones periféricas aparecen después de varios días de evolución y entre la segunda y tercera semanas aparece la descamación superficial de las puntas de los dedos de manos y pies, las palmas y las plantas. El exantema puede ser maculopapular, morbiliforme o polimorfo y puede afectar cara, tronco y extremidades [13-16].

La forma típica de la enfermedad tiene 3 fases: 1) Febril aguda que dura unos 10 días, caracterizada por fiebre alta en agujas, erupción, adenopatías, eritema o edema periférico, conjuntivitis y enantema. 2) Fase subaguda que dura de 11 a 21 días y se caracteriza por trombocitosis, descamación y resolución de la fiebre. 3) Fase de convalecencia larga (de 21 a 60 días) durante la cual desaparecen los signos clínicos poco a poco.

Aunque no existen estudios de laboratorio específicos se ha observado la presencia de trombocitosis, leucocitosis, VSG acelerada y proteína C reactiva positiva. También se han hallado alteraciones electrocardiográficas como aumento de la frecuencia cardíaca, arritmias, prolongación de PR-QT, ondas Q anormales y segmento ST anormal. El estudio ecocardiográfico es importante, pues se detectan derrames pericárdicos, dilatación y aneurismas coronarios. En ocasiones es necesario practicar gammagrafías cardíacas y coronariografías [12, 14, 17].

El diagnóstico diferencial comprende la escarlatina, el síndrome del shock tóxico, la leptospirosis, el sarampión, la acrodinia, reacciones a los fármacos, la fiebre de las montañas rocosas, el síndrome de Stevens-Johnson [12].

Las complicaciones son variadas y dependen de la fase de la EK. En la fase aguda pueden aparecer artritis, miocarditis, pericarditis, insuficiencia mitral, insuficiencia cardíaca, meningitis e iridociclitis. En la fase subaguda se verifican aneurismas coronarios, trombosis coronarias, insuficiencia mitral durante la convalecencia, pueden persistir los aneurismas y la artritis. Las principales causas de muerte de la enfermedad son la miocarditis, infarto del miocardio, rotura de aneurismas [11, 12, 14].

El objetivo del tratamiento es disminuir la inflamación del pericardio y de la pared de las arterias coronarias, evitar la trombosis e inhibir la agregación plaquetaria [12, 14]. Un avance importante en el tratamiento de la enfermedad ha sido la aplicación de gammaglobulina intravenosa por el control de diversos fenómenos inmunológicos, en los que se destacan el bloqueo de las citocinas y anticuerpos sobre las células endoteliales de la pared vascular.

Recomendaciones de tratamiento de EK	
Etapa	Tratamiento
Fase Aguda	Gammaglobulina 2 g/kg, dosis única, intravenosa, en 10-12 horas. Se puede aplicar segunda dosis en caso de persistir fiebre 48h después de la primera dosis.
	Aspirina 80-100 mg/kg/día en 2 dosis hasta que desaparezca la fiebre.
Fase Subaguda	Aspirina 3-5 mg/kg, 1 vez al día.
Fase de Convalecencia	Aspirina 3-5 mg/kg, 1 vez al día hasta finalizar esta fase en caso de tener reactivos de fase aguda negativos, plaquetas normales y ecocardiograma normal.
Refractariedad a IVIG	Metilprednisolona 30mg/kg/día por 3 días. Infliximab 5-10mg/kg/dosis. Ciclosporina 3-5mg/kg/día.
En caso de CAA	Aspirina 3-5 mg/kg, 1 vez al día. Pentoxifilina 3-10mg/kg/día. Terapia anticoagulante en caso de ser CAA > 8mm. Manejo quirúrgico.

En relación con el tratamiento se han obtenido mejores resultados con el uso de la aspirina y la gammaglobulina intravenosa. Con el advenimiento de esta última, la mortalidad por la enfermedad de Kawasaki descendió de 2 a 0.3 %. El tratamiento oportuno previene las lesiones vasculares que se presentan en menos de 5% de los casos contra 25% que ocurre en los no tratados [14].

ANTECEDENTES

Ya se ha comentado que apoyar el diagnóstico de EK basado en estudios de laboratorio no es fácil, sin embargo algunas herramientas como HS, pueden ser usadas para discriminar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar CAA en EK. En algunos centros en Japón, HS es usado para elegir si debe o no usarse tratamiento agresivo. En estos centros, IVIG es dada a los pacientes que cumplan al menos cuatro de los siguientes criterios dentro de los primeros 9 días de inicio de la enfermedad: cuenta absoluta de leucocitos $> 12\ 000/\text{mm}^3$; cuenta de plaquetas $< 350\ 000/\text{mm}^3$; niveles de proteína C reactiva (CRP) $> 3+$; hematocrito $< 35\%$; albúmina $< 3.5\ \text{g/dL}$; edad < 12 meses y sexo masculino [12].

El año pasado, Tewelde y cols. reportaron una serie de 105 niños estadounidenses con EK en donde evaluaron HS como prueba de tamizaje, encontrando sensibilidad 90% y valor predictivo negativo 98%, con lo que concluyen que esta herramienta podría ser útil para identificar a la población de riesgo de desarrollar CAA [18].

Por otro lado, Song y cols. describieron los factores de riesgo más importantes para desarrollar alteraciones coronarias en una serie de 161 pacientes coreanos con EK, dentro de las cuales HS fue una de las más importantes con OR 3.4 [17].

En México, Sotelo-Cruz publicó en 2013 datos epidemiológicos de niños nacionales con EK, basado en las publicaciones de series de casos realizadas en el país, que aunque enriquecedor, no muestra datos pronósticos del desarrollo de CAA ni la utilización de HS como herramienta en estos pacientes [9], dejando así un hueco en el conocimiento al respecto.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EK es una de las patologías reumatológicas de mayor incidencia en la edad pediátrica, además que el pronóstico depende directamente del pronto diagnóstico y adecuado tratamiento, por lo que el retraso y baja sospecha de esta enfermedad puede llevar a consecuencias incluso fatales en quienes la padecen. En ese sentido, la discriminación de los pacientes con alto riesgo de desarrollo de CAA es fundamental para así poder iniciar el tratamiento con IVIG de manera oportuna. Aunque se han descrito algunas herramientas, como HS, para identificar a los pacientes con riesgo de complicaciones coronarias, no se cuenta con datos Latinoamericanos que evalúen la utilidad de estas herramientas en nuestra población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el valor de corte ideal, sensibilidad y especificidad de HS para identificar a los pacientes pediátricos con alto riesgo de desarrollar CAA en EK?

JUSTIFICACIÓN

No se cuenta en este momento con datos Latinoamericanos que evalúen la utilidad de herramientas diagnósticas ni pronósticas en EK, lo que presenta un gran vacío en la formulación de recomendaciones terapéuticas en estos pacientes y lleva a una mala utilización de IVIG, por lo que es necesario realizar estudios que identifiquen valores de corte, sensibilidad y especificidad de herramientas ya propuestas para este fin, como la HS, con lo cual se generarán guías de manejo más adecuadas para nuestra población.

OBJETIVO GENERAL

Describir la utilidad de HS para identificar a los pacientes pediátricos con alto riesgo de desarrollar CAA en EK.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Encontrar el mejor valor de corte, sensibilidad y especificidad de HS para identificar a los pacientes pediátricos con alto riesgo de desarrollar CAA en EK.
2. Describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con EK atendidos en nuestro centro.
3. Describir el tratamiento de los pacientes pediátricos con EK atendidos en nuestro centro.
4. Describir las complicaciones de los pacientes pediátricos con EK atendidos en nuestro centro.
5. Comparar las características clínicas y desarrollo de CAA entre los pacientes con EK clásica e incompleta.

HIPÓTESIS

La HS, con valor de corte de cuatro, tiene sensibilidad y especificidad arriba de 80% para identificar pacientes pediátricos con alto riesgo de desarrollar CAA en EK, en nuestra población.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de casos y controles para identificar la utilidad de HS en pacientes con EK. Se tomó una muestra a conveniencia de los pacientes con EK que se presentaron a valoración en cualquiera de las áreas (Consulta de Clasificación, Urgencias o Consulta Externa) del Hospital Infantil de México Federico Gómez y fueron evaluados por el Servicio de Reumatología en el período comprendido entre enero de 2004 y diciembre de 2014. Se definieron a los casos como los pacientes con diagnóstico de EK (clásica o incompleta) que dentro de los 100 días posteriores al inicio de los síntomas presentar CAA como consecuencia de la enfermedad, mientras que se consideraron controles los pacientes con EK (clásica o incompleta) que cursaron sin alteraciones coronarias una vez finalizada la fase de convalecencia de la enfermedad. Todos los datos se tomaron de manera retrospectiva de los registros clínicos realizados en el expediente de cada paciente.

Criterios de inclusión de la muestra:

1. Pacientes menores a 18 años de edad.
2. Pacientes en quienes se realizó diagnóstico de EK (clásica o incompleta) según los criterios establecidos por el Dr. Tomisaku Kawasaki en 1967.

Criterios de exclusión de la muestra:

1. Pacientes con expedientes incompletos o ilegibles.
2. Pacientes con antecedente de administración de IVIG en los 28 días previos al inicio de la EK.
3. Pacientes con antecedente haber padecido EK.
4. Pacientes con enfermedades concomitantes infecciosas severas (sepsis, sepsis grave, choque séptico) en las dos semanas previas al inicio de los síntomas de EK.
5. Pacientes con antecedente de aneurismas o ectasias coronarias al inicio de los síntomas de EK.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recolectaron datos relacionados con la demografía de los pacientes, características clínicas, tratamiento, complicaciones, desarrollo de CAA y mortalidad, los cuales fueron almacenados en una base de datos con el programa Statistical Product for the Social Science versión 17.0 (SPSS), la cual se usó para realizar el análisis estadístico posterior.

Se analizaron y representaron con medidas de tendencia central y dispersión a las variables y se realizó el análisis estadístico entre los grupos con las pruebas Chi cuadrada, Exacta de Fisher, U de Mann-Whitney y t de Student para identificar diferencias significativas que pudieran presentar sesgos en los resultados posteriores.

Se analizó además la presencia de diferencias entre los tipos de presentación (EK clásica o incompleta) con las pruebas Chi cuadrada, Exacta de Fisher, U de Mann-Whitney y t de Student para identificar riesgo de desarrollo de CAA en alguno de los grupos.

Se realizó el análisis de sensibilidad y especificidad por medio de curvas ROC para identificar el mejor punto de corte de HS para riesgo de desarrollo de CAA en los pacientes.

Además se representó el tiempo y probabilidad de presencia de CAA y suspensión de ácido acetilsalicílico con gráficas de Kaplan-Meier y Log-Rank.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Conceptual	Operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Se obtuvo la información contenida	Cuantitativa discreta	Meses

	hasta el momento de la consulta	en ficha de identificación		
Género	Indica el sexo del paciente	Se obtuvo la información contenida en ficha de identificación	Cualitativa nominal	Masculino o femenino
Ingreso	Indica si el paciente se ingresó al hospital	Se obtuvo la información contenida en nota de ingreso	Cualitativa nominal	Si o no
Días de estancia	Indica los días de estancia intrahospitalaria	Se obtuvo la información contenida en nota de egreso	Cuantitativa discreta	Días
Número de consultas previas	Indica el número de consultas previas a la fecha en HIMFG	Se obtuvo la información contenida en historia clínica	Cuantitativa discreta	Días
Antibiótico previo	Indica si recibió antibiótico previo a valorarse en HIMFG	Se obtuvo la información contenida en historia clínica	Cualitativa nominal	Si o no
Días de fiebre	Indica el número de días que presentó fiebre por EK	Se obtuvo la información contenida en historia clínica	Cuantitativa discreta	Días
Signos vitales	Indica FC, FR, temperatura y TA (cada una por separado)	Se obtuvo la información contenida en historia clínica	Cuantitativa discreta y continua	x', °C y mmHg
Conjuntivitis	Indica si presentó irritación conjuntival bulbar no exudativa	Se obtuvo la información contenida en historia clínica	Cualitativa nominal	Si o no
Cambios orales	Indica si presentó queilitis, lengua en fresa o faringitis	Se obtuvo la información contenida en historia clínica	Cualitativa nominal	Si o no
Nódulo cervical	Indica si presentó linfadenopatía unilateral más de 1.5cm	Se obtuvo la información contenida en historia clínica	Cualitativa nominal	Si o no
Cambios en extremidades	Indica si presentó edema, eritema o descamación en palmas o plantas	Se obtuvo la información contenida en historia clínica	Cualitativa nominal	Si o no
Eritema genital	Indica si presentó eritema y descamación en área de pañal por EK	Se obtuvo la información contenida en historia clínica	Cualitativa nominal	Si o no

BCGitis	Indica si presentó eritema, induración o dolor en cicatriz de BCG por EK	Se obtuvo la información contenida en historia clínica	Cualitativa nominal	Si o no
Artritis	Indica si presentó aumento de volumen, dolor y/o hipertermia en alguna articulación por EK	Se obtuvo la información contenida en historia clínica	Cualitativa nominal	Si o no
Gastrointestinales	Indica si presentó diarrea, vómito, dolor abdominal o ictericia por EK	Se obtuvo la información contenida en historia clínica	Cualitativa nominal	Si o no
Hb	Valor de hemoglobina al ingreso	Se obtuvo la información contenida en reporte de laboratorio	Cuantitativa continua	g/dL
Hcto	Valor de hematocrito al ingreso	Se obtuvo la información contenida en reporte de laboratorio	Cuantitativa continua	%
WBC	Cuenta de leucocitos totales al ingreso	Se obtuvo la información contenida en reporte de laboratorio	Cuantitativa continua	K/mm ³
Neu	Cuenta de neutrófilos totales al ingreso	Se obtuvo la información contenida en reporte de laboratorio	Cuantitativa continua	K/mm ³
Linf	Cuenta de linfocitos totales al ingreso	Se obtuvo la información contenida en reporte de laboratorio	Cuantitativa continua	K/mm ³
Plaq	Cuenta de plaquetas totales al ingreso	Se obtuvo la información contenida en reporte de laboratorio	Cuantitativa continua	K/mm ³
VSG	Nivel de velocidad de sedimentación globular al ingreso	Se obtuvo la información contenida en reporte de laboratorio	Cuantitativa discreta	mm/h
PCR	Nivel de proteína C reactiva al ingreso	Se obtuvo la información contenida	Cuantitativa continua	mg/dL

		en reporte de laboratorio		
Albúmina	Nivel de albúmina sérica al ingreso	Se obtuvo la información contenida en reporte de laboratorio	Cuantitativa continua	g/L
Harada	Indica el número de criterios de HS presenta el paciente al ingreso	Se calculó con base en los datos obtenidos del expediente clínico	Cuantitativa discreta	NA
US abdominal	Indica si presenta cambios hepatobiliares compatibles con EK	Se obtuvo la información contenida en reporte de Imagenología	Cualitativa nominal	Si o no
Ecocardiograma	Indica la presencia de alteraciones coronarias	Se obtuvo la información contenida en reporte de Cardiología	Cualitativa nominal	Si o no
IVIG	Indica si se administró IVIG	Se obtuvo la información contenida en indicaciones médicas	Cualitativa nominal	Si o no
ASA	Indica si se administró ácido acetilsalicílico y el tiempo que se utilizó	Se obtuvo la información contenida en indicaciones médicas	Cualitativa nominal, cuantitativa discreta	Si o no, días
Complicaciones	Indica si se presentaron complicaciones por EK, además de CAA	Se obtuvo la información contenida en notas de evolución	Cualitativa nominal	Si o no
Muerte	Indica si el paciente murió como consecuencia de EK	Se obtuvo la información contenida en nota de egreso	Cualitativa nominal	Si o no

RESULTADOS

Se analizaron 204 casos durante el periodo establecido, la mayoría (54.9%) masculinos, con una mediana de edad 32.5 (6 - 120) meses y una tasa de hospitalización de 96.1% y 4 (0 - 15) días de

estancia intrahospitalaria. Veinte por ciento de los pacientes presentó EK incompleto. En los antecedentes se reportó que acudieron a 1.5 (0 - 6) consultas previas y 76.5% de ellos recibieron antibiótico durante su evolución, principalmente por diagnóstico de infección de vías aéreas superiores (66.7%). Se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con presentación clásica e incompleta en edad (27 vs 38 meses, P = .001), reconocerlo como EK al ingreso (100 vs 90.5%, P = .002) y motivo de antibiótico (P = .003).

Al ingreso de los pacientes se reportó peso y talla normales para la edad en la mayoría de los pacientes (12.9 [6.7 - 42] kg y 91 [69 - 156] cm, respectivamente), mientras que los signos vitales presentaban alteraciones como fiebre (39 [37.8 - 41] °C), taquicardia (102 [80 - 125] latidos por minuto) y polipnea (22 [18 - 45] respiraciones por minuto). No se encontraron diferencias significativas entre la presentación clásica e incompleta de EK en ningún parámetro de signos vitales ni somatometría.

La sintomatología más frecuentemente encontrada en los pacientes fue fiebre, conjuntivitis (89.2%), cambios orales (84.3%), faringitis (88.2%) y lengua en fresa (83.3%), entre otros. La descripción completa de estos hallazgos y las diferencias entre los tipos de presentación se expresan en la tabla 1, mientras que los resultados de laboratorios se presentan en la tabla 2.

Tabla 1. Características clínicas al ingreso de los pacientes. En ningún paciente se reportaron signos meníngeos.				
	Todos los casos N = 204	KD clásico N = 162	KD incompleto N = 42	Valor de P
Días de fiebre, mediana (min - max)	6 (5 - 21)	7 (6 - 21)	6 (5 - 16)	.528
Conjuntivitis (%)	182 (89.2)	162 (100)	20 (47.6)	< .001
Cambios orales (%)	172 (84.3)	158 (97.5)	14 (33.3)	< .001
Lengua en fresa (%)	179 (83.3)	142 (87.7)	28 (66.7)	.002
Faringitis (%)	180 (88.2)	152 (93.8)	28 (66.7)	< .001
Nódulo cervical (%)	122 (59.8)	114 (70.4)	8 (19)	< .001
Cambios en extremidades (%)	164 (80.4)	154 (95.1)	10 (23.8)	< .001
Rash (%)	152 (74.5)	144 (88.9)	8 (19)	< .001

Descamación genital (%)	60 (29.4)	48 (29.6)	12 (28.6)	.528
Cambios en BCG (%)	20 (9.8)	18 (11.1)	2 (4.8)	.377
Irritabilidad (%)	68 (33.3)	56 (34.6)	12 (28.6)	.582
Artritis/artralgias (%)	20 (9.8)	20 (12.3)	0 (0)	.042
Dolor abdominal (%)	20 (9.8)	16 (9.9)	4 (9.5)	.632
Vomito (%)	40 (19.6)	32 (19.8)	8 (19)	.597
Ictericia (%)	1 (0.5)	0 (0)	1 (2.4)	.176
Diarrea (%)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0)	.824
Tos (%)	10 (4.9)	9 (5.6)	1 (2.4)	.644
Disnea (%)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0)	.824
Agudamente enfermo (%)	46 (22.5)	36 (22.2)	10 (23.8)	.837

Tabla 2. Resultados de laboratorio al ingreso de los pacientes.

	Todos los casos N = 204	KD clásico N = 162	KD incompleto N = 42	Valor de P
Hb, g/dL, media (DE)	12.7 (2.2)	12.6 (2.3)	13.1 (1.8)	.031
Hct, %, media (DE)	36.2 (4.5)	36 (4.6)	37 (3.9)	.191
Plaquetas, K/ μ L, mediana (min - max)	346 (104 - 975)	350 (104 - 975)	294 (185 - 723)	.003
WBC, K/ μ L, media (DE)	12.5 (4.4)	13.2 (4.2)	9.8 (3.9)	< .001
PMN, K/ μ L, media (DE)	7.4 (3.7)	8 (3.5)	5.1 (3.3)	< .001
Linfocitos, K/ μ L, media (DE)	3.7 (2)	3.8 (1.9)	3.3 (1.3)	.686
PCR, mg/L, mediana (min - max)	3.9 (0.3 - 25.5)	4.5 (0.3 - 24.8)	0.3 (0.3 - 25.5)	< .001
VSG, mm/h, mediana (min - max)	33 (0 - 65)	38 (8 - 65)	9 (0 - 52)	< .001
Puiria estéril (%)	26 (12.7)	18 (11.1)	8 (19)	.188
Na, mEq/L, media (DE)	139 (3.7)	139 (3.3)	140 (5.1)	.671
Albúmina, g/dL, media (DE)	3.1 (0.5)	3 (0.5)	3.5 (0.6)	.005
GGT, mg/dL, mediana (min - max)	48 (18 - 1374)	44 (18 - 1375)	88 (48 - 1100)	.001
Hidrocolecistitis (%)	12 (5.9)	8 (4.9)	4 (9.5)	.266

La HS se encontró en 4 (0 - 6) con diferencia significativa entre los pacientes con KD clásico e incompleto (4 [0 - 6] vs 2.5 [0 - 5], $P < .001$).

Encontramos alteraciones ecocardiográficas en 60 (29.4%) de los pacientes durante la evolución, de las cuales 11.8% fueron ectasia y 10.8% aneurismas coronarios (tabla 3). Por otro lado, 169 (82.8%) de los pacientes recibieron gammaglobulina intravenosa (IVIG) a 2g/kg en dosis única, sin embargo 18 (8.8%) presentaron resistencia a IVIG con mayor incidencia en la presentación incompleta (6.2 vs 19%, P = .027). Seis (2.9%) pacientes requirieron corticosteroides y 2 (1%) infliximab, sin diferencias significativas entre ambos grupos. Ninguno de los pacientes desarrolló evento adverso por IVIG. Todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico (ASA) a 80mg/kg/día hasta la supresión de la fiebre y se disminuyó a dosis antiagregante (3 – 5mg/kg/día). Los resultados de los ecocardiogramas de seguimiento se encuentran en la tabla 4.

Tabla 3. Resultados ecocardiográficos al ingreso de los pacientes. Sólo un paciente con KD incompleto presentó derrame pericárdico.				
	Todos los casos N = 204	KD clásico N = 162	KD incompleto N = 42	Valor de P
Anormal (%)	60 (29.4)	52 (32.1)	8 (19)	.128
Ectasia (%)	24 (11.8)	22 (13.6)	2 (4.8)	.103
Aneurisma (%)	22 (10.8)	20 (12.3)	2 (4.8)	.160
LMCA, mm, mediana (min - max)	1.1 (0.3 - 4)	1 (0.3 - 4)	1.3 (0.3 - 3)	.637
LAD, mm, mediana (min - max)	2 (1 - 4)	2 (1 - 4)	2 (1.5 - 3)	.120
RCA, mm, mediana (min - max)	2 (0.2 - 4)	2 (0.2 - 4)	2 (0.7 – 2.1)	.890
Insuficiencia valvular (%)	2 (1)	0 (0)	2 (4.8)	.029

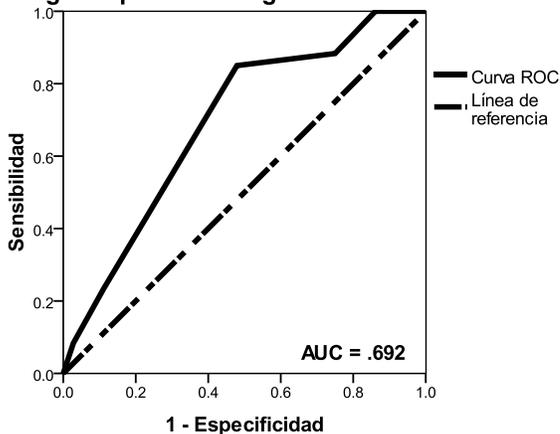
Tabla 4. Seguimiento de los pacientes.				
	Todos los casos N = 204	KD clásico N = 162	KD incompleto N = 42	Valor de P
Descamación de manos y pies (%)	75 (36.8)	65 (40.1)	10 (23.8)	.043
Líneas de Beau (%)	4 (2)	4 (2.5)	0 (0)	.451
Ecocardiograma de seguimiento 1 mes anormal (%).	14 (6.9)	12 (7.4)	2 (4.8)	.655
Ecocardiograma de seguimiento 3 meses anormal (%).	12 (5.9)	10 (6.2)	2 (4.8)	.725
Tiempo de uso de ASA,	98 (68 - 825)	97 (68 - 825)	99 (91 - 223)	.901

meses, mediana (min - max)				
Muerte (%)	2 (1)	2 (1.2)	0 (0)	.625

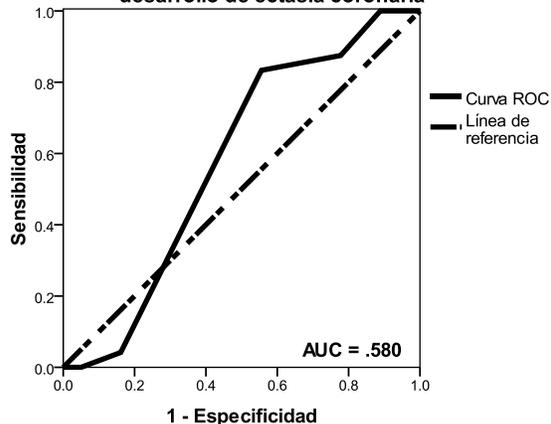
Al realizar el estudio de prueba diagnóstica para HS encontramos que el mejor valor de corte es 4, con alta sensibilidad pero bajas especificidades (tabla 5). La representación con curvas de ROC para los valores de HS muestra áreas bajo la curva (AUC) moderadas para cualquier alteración, ectasia o aneurisma coronario (figuras).

Tabla 5. Utilidad de la puntuación de Harada, con valor de corte en 4, para predecir alteraciones cardiacas y coronarias en EK.										
Alteración cardiaca		Puntuación de Harada		Valor de P	OR	IC95%	Sens (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)
		Positivo	Negativo							
Cualquiera	Si (%)	51 (42.5)	9 (10.7)	.001	6.17	2.82 - 13.5	85	52	42.5	89
	No (%)	69 (57.5)	75 (89.3)							
Ectasia	Si (%)	20 (16.7)	4 (4.8)	.014	4	1.31 - 12.17	83	44	16	95
	No (%)	100 (83.3)	80 (95.2)							
Aneurisma	Si (%)	18 (15)	4 (4.8)	.022	3.52	1.14 - 10.84	81	43	15	95
	No (%)	102 (85)	80 (95.2)							

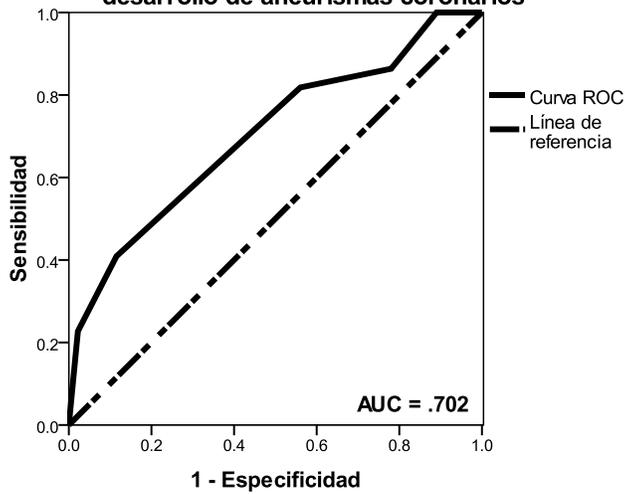
Curva ROC de puntuación de Harada para riesgo de presentar alguna alteración cardiaca



Curva ROC de puntuación de Harada para riesgo de desarrollo de ectasia coronaria



Curva ROC de puntuación de Harada para riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios



DISCUSIÓN

La EK es una de las patologías reumatológicas más prevalentes en la edad pediátrica, siendo esta casi exclusiva en los niños. A pesar de ello, existe poca información epidemiológica en nuestro país al respecto y este trabajo es una de las series más extensas que describen la evolución clínica y el desarrollo de patología cardíaca en estos pacientes.

Los datos sociodemográficos generales como edad, sexo y proporción de presentación incompleta son similares a los reportados en otros trabajos, nacionales como internacionales [3, 7, 9]. Sin embargo, lo que más llama la atención es la alta incidencia de consultas previas sin diagnóstico de EK, además que más de tres cuartas partes de los pacientes recibieron antibioterapia durante su evolución, principalmente por infección de vías aéreas superiores, que aunque los síntomas, especialmente iniciales son inespecíficos y se pueden confundir con una serie amplia de etiologías, habla de sobreuso de antibióticos, ya que los datos iniciales son sugestivos de patología viral, además de que existe un bajo índice de sospecha de EK en la comunidad médica de nuestro país. Este fenómeno se acentuaba en los pacientes con EK incompleto. Esto se puede explicar porque en muchos de los casos los pacientes pediátricos son

atendidos por médicos generales, quienes no están tan sensibilizados con enfermedades de predominio en la infancia, como EK [13].

Los hallazgos clínicos más frecuentemente encontrados son los reportados habitualmente en la literatura, los cuales coinciden con los criterios clásicos de EK y son similares a los reportados previamente [9, 15]. En este sentido encontramos diferencias significativas en todos, a excepción de la fiebre, al comparar entre EK clásico e incompleto, lo cual es claramente debido a la definición “incompleta”, por lo que la incidencia de estas manifestaciones es mayor en la presentación clásica. Por otro lado, otros hallazgos comunes en EK o relacionados con EK atípica fueron similares entre las presentaciones clásica e incompleta, a excepción de artritis que fue más común en la primera. Estas diferencias han sido poco reportadas, sin embargo concuerdan con las descritas por Tacke y cols. [16]. En cuanto a los laboratorios, estos investigadores encontraron diferencias significativas solamente en las concentraciones de albúmina que estaban más disminuidos en EK clásico comparado con incompleto, lo que contrasta con nuestro estudio donde encontramos menores concentraciones de hemoglobina, albúmina y GGT en las presentaciones clásicas y menores niveles de plaquetas, leucocitos y neutrófilos en EK incompleto. Llama la atención que los pacientes con EK clásico presentaron mayor elevación en los reactantes de fase aguda, contrastando con lo reportado en otras series [16].

Encontramos una mayor incidencia de alteraciones ecocardiográficas que las reportadas habitualmente en la literatura, sin embargo la presencia de ectasia y CAA son similares a las reportadas en otras poblaciones [8, 15, 16]. La mayoría de los pacientes recibieron IVIG, todos estos en fase aguda de la enfermedad, los pacientes a quienes no se les administró fue porque acudieron después del 10º día o porque no presentaban datos de actividad de la enfermedad al momento que acudieron a nuestra Institución. La tasa de resistencia a IVIG es menor a la reportada en otros centros [13, 15]. Con todos estos pacientes se utilizó ASA a dosis antiinflamatoria inicialmente, siguiendo las recomendaciones clásicas de EK, sin presentar eventos adversos relacionados con este medicamento, sin embargo en las recomendaciones

recientes se sugiere uso a dosis antiagregante desde el inicio de la enfermedad [11, 14]. No encontramos incremento en la mortalidad respecto a otras series.

Al analizar la utilidad de HS como prueba diagnóstica, encontramos que las AUC son moderadas, pero no son comparables con la sensibilidad y especificidad de los criterios clásicos de EK. A pesar de estos valores en las curvas de ROC, si se analizan las razones de Momios (OR) cuando se utiliza el valor de corte en 4 para HS encontramos sensibilidades altas (81-85%) y valores predictivos negativos importantes (89-95%) con OR de 6.1, 4 y 3.5 para presentar alteración cardíaca, ectasia y aneurisma coronario, respectivamente. Estos hallazgos son similares a los reportados por Telde y cols. y Song y cols. [17, 18], demostrando así la gran utilidad de HS como prueba de tamizaje para identificar pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones cardíacas y desarrollo de CAA en nuestra población, datos que no habían sido evaluados previamente.

Nuestro reporte representa la serie más grande de pacientes con EK en México, que aunque tiene algunas limitaciones, como la recolección en retrospectiva de los datos, aporta datos sociodemográficos, características clínicas, tratamiento y pronóstico en estos pacientes, además que demuestra la importancia de calcular HS en nuestra población, con lo cual se sientan las bases para considerar nuevas recomendaciones respecto al manejo que se debe dar a estos pacientes.

CONCLUSIONES

Este estudio describe las pocas diferencias en las complicaciones de los pacientes con EK respecto a la presentación inicial, la alta incidencia de alteraciones cardíacas, especialmente CAA, en nuestra población, además de representar uno de los primeros reportes epidemiológicos de pacientes mexicanos con EK. Por otro lado, demuestra la utilidad de HS como prueba de tamizaje para detectar pacientes con riesgo de desarrollar CAA, sin embargo

no se puede utilizar como prueba diagnóstica de EK ya que su especificidad y VPP son muy bajos. Este trabajo sienta las bases para considerar recomendaciones clínicas de tratamiento en los pacientes mexicanos con EK, especialmente la decisión de administrar o no IVIG.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

La principal limitación de este trabajo es que el diseño es retrospectivo, lo que disminuye el poder y puede generar sesgos durante el análisis de los resultados, por otro lado, el evento principal es aneurismas coronarios, los cuales disminuyen en incidencia al ser manejados con IVIG, sin embargo, no es ético dejar a los pacientes sin la oportunidad de recibir esta terapia para evaluar mejor el curso de la enfermedad y la capacidad de herramientas diagnósticas para prevenir esta complicación.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Nov.14	Dic.14	Ene.15	Feb.15	Mar.15	Abr.15	May.15	Jun.15	Jul.15
Diseño y planeación	X	X							
Búsqueda de expedientes		X	X	X					
Recolección y vaciamiento de datos			X	X	X				
Análisis estadístico						X			
Redacción de tesis						X	X	X	
Redacción de manuscrito								X	X
Envío para publicación									X

REFERENCIAS

1. Takahashi, K., T. Oharaseki, and Y. Yokouchi, *Update on etio and immunopathogenesis of Kawasaki disease*. *Curr Opin Rheumatol*, 2014. **26**(1): p. 31-6.
2. Kawasaki, T., et al., *A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan*. *Pediatrics*, 1974. **54**(3): p. 271-6.
3. Burgner, D. and A. Harnden, *Kawasaki disease: what is the epidemiology telling us about the etiology?* *Int J Infect Dis*, 2005. **9**(4): p. 185-94.
4. Ayusawa, M., et al., *Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition)*. *Pediatr Int*, 2005. **47**(2): p. 232-4.
5. Falcini, F., et al., *Discrimination between incomplete and atypical Kawasaki syndrome versus other febrile diseases in childhood: results from an international registry-based study*. *Clin Exp Rheumatol*, 2012. **30**(5): p. 799-804.
6. Witt, M.T., et al., *Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria*. *Pediatrics*, 1999. **104**(1): p. e10.
7. Uehara, R. and E.D. Belay, *Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States*. *J Epidemiol*, 2012. **22**(2): p. 79-85.
8. Harnden, A., B. Alves, and A. Sheikh, *Rising incidence of Kawasaki disease in England: analysis of hospital admission data*. *BMJ*, 2002. **324**(7351): p. 1424-5.
9. Sotelo-Cruz, N., *[A review of Kawasaki disease, a perspective from the articles published in Mexico since January 1977 to May 2012]*. *Arch Cardiol Mex*, 2013. **83**(3): p. 214-22.
10. Kato, H., et al., *Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients*. *Circulation*, 1996. **94**(6): p. 1379-85.
11. Sundel, R.P., *Kawasaki Disease*. *Rheum Dis Clin North Am*, 2015. **41**(1): p. 63-73.
12. Newburger, J.W., et al., *Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association*. *Pediatrics*, 2004. **114**(6): p. 1708-33.
13. Harnden, A., R. Tulloh, and D. Burgner, *Kawasaki disease*. *BMJ*, 2014. **349**: p. g5336.
14. Yim, D., et al., *An update on Kawasaki disease II: clinical features, diagnosis, treatment and outcomes*. *J Paediatr Child Health*, 2013. **49**(8): p. 614-23.

15. Saundankar, J., et al., *The epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Australia*. *Pediatrics*, 2014. **133**(4): p. e1009-14.
16. Tacke, C.E., et al., *Five years of Kawasaki disease in the Netherlands: a national surveillance study*. *Pediatr Infect Dis J*, 2014. **33**(8): p. 793-7.
17. Song, D., et al., *Risk factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age*. *Eur J Pediatr*, 2009. **168**(11): p. 1315-21.
18. Tewelde, H., et al., *The Harada score in the US population of children with Kawasaki disease*. *Hosp Pediatr*, 2014. **4**(4): p. 233-8.