



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**“Enfermedad de Kawasaki en familias. Serie de casos en el
Instituto Nacional de Pediatría”**

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE
**ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA**

PRESENTA
DRA EMMA VALERIA ESTRADA ARCE

TUTOR
DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA

Ciudad de México., Diciembre 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

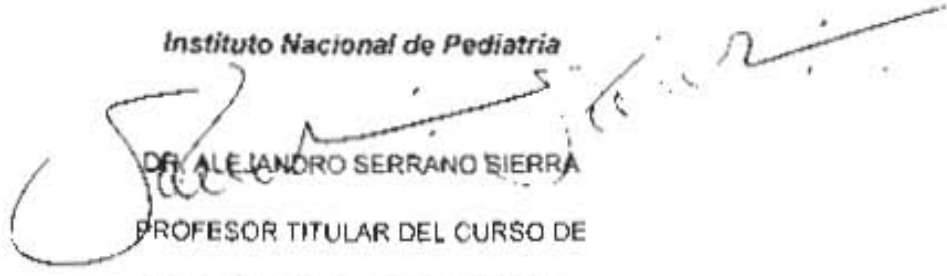
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

Enfermedad de Kawasaki en Familias. Serie de Casos en el

Instituto Nacional de Pediatría



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE

ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



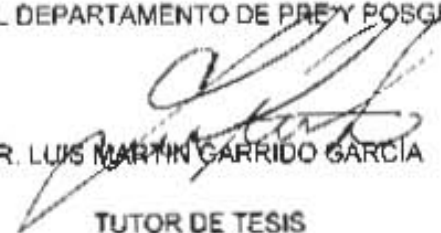
DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA

TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA.

ASESORA METODOLOGICA



FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO.

ASESOR METODOLÓGICO

INDICE	Pág.
1. Índice	3 – 4
2. Antecedentes	5-23
2.1 Epidemiología	6-7
2.2 Enfermedad de Kawasaki en familias.....	7-8
2.3 Etiología	8-9
2.4 Analisis genético de la EK.....	10-13
2.5 Patología	13-14
2.6 Patogenia	15
2.7 Diagnóstico.....	15 -17
2.8 Manifestaciones clínicas.....	17 -19
2.9 Manifestaciones cardíacas	19 -20
2.10 Evolución de la enfermedad.....	20- 21
2.11 Caso recurrente de Kawasaki	21
2.12 Diagnóstico diferencial	21
2.13 Estudios de laboratorio y gabinete	22
2.14 Tratamiento.....	23
3. Planteamiento del problema	24
4. Pregunta de investigación	25

	Pág.
5. Justificación.....	25
6. Objetivo.....	26
7. Material y métodos.....	26
8. Resultados	27-30
9. Análisis.....	31
10. Conclusión.....	32
11. Bibliografía	33 – 36
12. Cronograma de actividades.....	37
13. Anexos.....	38 -47

Antecedentes

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis multisistémica aguda febril autolimitada, que afecta casi principalmente a pacientes menores de 5 años¹

A la fecha se reconoce en todo el mundo que la enfermedad de Kawasaki es causa importante de morbimortalidad en niños durante su fase aguda, así como factor de importantes secuelas cardiacas que ponen en peligro la vida del niño, a causa del daño al aparato cardiovascular². Es una enfermedad inflamatoria sistémica aguda de etiología desconocida, cuyo diagnóstico es fundamentalmente clínico. Sin embargo, este diagnóstico resulta complicado debido a lo inespecífico de los síntomas y signos, sin que exista, además, ninguna prueba de laboratorio que lo confirme precozmente³.

La importancia de la enfermedad es manifiesta en países industrializados, donde ha llegado a ser la cardiopatía adquirida más frecuente en la edad pediátrica³.

La primera descripción de la enfermedad de Kawasaki (EK) fue realizada en Japón por el Dr. Tomisaku Kawasaki en el año 1961. En el año 1962, T. Kawasaki realizó una comunicación sobre siete casos clínicos, denominándolos como “síndrome febril no-escarlatina con descamación” y en el año 1964 comunicó 22 casos clínicos más, denominándolos como “síndrome mucocutáneo ocular”². En el año 1965, el Dr. Noburu Tanaka realizó una autopsia a un niño que tuvo el diagnóstico de síndrome mucocutáneo ocular, que había muerto en forma súbita e inesperada, descubriendo una trombosis en una arteria coronaria. La primera publicación de la EK fue en el año 1967, en idioma japonés, por T.

Kawasaki, publicada en una revista de alergia, refiriendo 50 casos clínicos y estableciendo los criterios diagnósticos de la enfermedad, mismos que se siguen utilizando actualmente.²

Esta enfermedad afecta predominantemente de arterias de pequeño-mediano calibre. Principalmente pueden lesionarse las arterias coronarias originando aneurismas, los cuales pueden complicarse con trombosis u obstrucción coronaria y generar isquemia miocárdica⁴.

Si no se inicia un tratamiento apropiado, entre el 18% y el 23% de los pacientes pueden desarrollar aneurismas cardiacos que, finalmente, pueden desencadenar muerte súbita, infarto agudo del miocardio o enfermedad cardiaca isquémica crónica.

Desde 1984 se ha utilizado el tratamiento basado en gammaglobulina endovenosa y aspirina con la finalidad de conducir a la rápida resolución de la inflamación, así como reducir la frecuencia y severidad de las anomalías coronarias. La enfermedad ha sido descrita en todas las razas, incluyendo mestizos mexicanos⁵.

Epidemiología

La EK es más frecuente en menores de 4 a 5 años, siendo poco frecuente en pacientes menores de tres meses de edad, aunque puede presentarse en todas las edades, desde la etapa neonatal a la adolescencia. Aproximadamente el 80% de los pacientes se presentan entre los 6 meses y los 5 años⁶.

La incidencia de la enfermedad de Kawasaki es variable según diferentes países. En Japón es de 264 casos por 100.000 niños menores de cinco años de edad, siendo el país de mayor incidencia. En EE.UU. es de 10 casos por 100.000 niños menores de cinco años de origen no asiático y de 44 casos por 100.000 en los de origen asiático ⁶.

En nuestro país no se conoce con exactitud la incidencia de esta patología, ya que no es una enfermedad reportable. El primer reporte nacional fue realizado por el doctor Rodríguez en 1977.⁶ Se estima que hay reportados en la literatura mexicana aproximadamente 250 casos en el 2014³⁰ y en el 2015 cerca de 400 casos.³¹

Enfermedad de Kawasaki en familias

Aunque la enfermedad de Kawasaki se ha informado en diversos grupos étnicos, es bien conocido que es mucho más prevalente en asiáticos, especialmente en población japonesa y coreana, estos sujetos muestran una frecuencia que llega a ser 10 veces mayor que en caucásicos. En Japón, el riesgo relativo de la enfermedad de Kawasaki es de 10 veces para los hermanos de un caso índice, y la incidencia es el doble en niños cuyos padres tienen antecedentes de Enfermedad de Kawasaki.⁷

Se ha observado que la enfermedad afecta predominantemente a varones. En familias con varios miembros afectados, esta relación se incrementa hasta 2.3 varones por cada mujer.⁷

En mayo de 1984 el Dr. Nakamura publicó un artículo sobre casos familiares en la enfermedad de Kawasaki. Se realizó encuesta a 5,200 familias que eran miembros de la Asociación Japonesa de Padres de niños con Kawasaki, en donde se observó un segundo caso entre familiares un año posterior al primer caso en un 2.1% y un 54.1% ocurrió dentro de los 10

días posteriores al primer evento. La incidencia del segundo caso en familias fue significativamente mayor que la población en general. El segundo caso en familias puede reflejar una exposición a un agente infeccioso en familias o una susceptibilidad genética o ambas.

A su vez se observó una incidencia extraordinariamente alta en gemelos, lo que sugiere una exposición a agente infeccioso y también la posibilidad de susceptibilidad genética.⁸

Según la más reciente encuesta Nacional de Japón el número de pacientes con 1 o más hermanos afectados por la enfermedad de Kawasaki es de 408 (1,5%), y 273 (0,89%) pacientes tenían al menos 1 de los padres con una historia de dicha enfermedad.⁶

A pesar del claro incremento en el riesgo relativo para desarrollar la enfermedad en familiares cercanos, el riesgo absoluto con base en la frecuencia de la enfermedad en la población general sigue siendo bajo (1 a 2% para hermanos. Por ello, el porcentaje de la carga genética, quizá no excede al de la carga ambiental. Sin embargo hasta la fecha no se ha cuantificado. Tampoco hay un patrón de transmisión hereditario específico, por lo que puede haber múltiples variantes genéticas.³

Etiología

La etiología de esta entidad continúa siendo desconocida. Sin embargo, diversos aspectos clínicos y epidemiológicos sugieren una etiología infecciosa.

Es una enfermedad que tiene un patrón de incidencia estacional, sin embargo, el predominio estacional varía de unas publicaciones a otras refiriendo en su mayoría un predominio durante los meses de primavera e inicio del verano, como sucede en las infecciones virales. El hecho de que la enfermedad se presenta predominantemente en la edad preescolar, e infrecuentemente en lactantes, escolares y adultos, sugiere la presencia de algún factor (probablemente un anticuerpo neutralizante) que protege en contra de la enfermedad (los lactantes estarían protegidos con los anticuerpos maternos transferidos *in utero* o mediante la lactancia) .⁹

A pesar de una probable etiología infecciosa, no hay evidencia firme para ningún germen. Se ha vinculado con diferentes virus (parvovirus B19, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, otros herpes virus, virus del sarampión, etcétera), pero no se ha demostrado como agente etiológico de ninguno de éstos.

Se menciona en la literatura una posible relación entre el síndrome de shock tóxico (SST) estafilocócico y estreptocócico con la EK. El SST presenta fiebre, afectación eritematosa de las mucosas, erupción cutánea con descamación, signos que comparte con la EK. En forma similar, las enfermedades estreptocócicas mediadas por toxinas (escarlatina) presentan síntomas comunes con la EK¹⁰. Además de los síntomas comunes al SST y la EK, se ha propuesto que ambas entidades comparten la patogenia del superantígeno, ya que ambas presentan severos disturbios inmunológicos, lo que se reafirma, además, por la respuesta favorable que estas dos entidades tienen al tratamiento con IGIV. Aun no se ha podido establecer un vínculo definitivo.

Análisis genético de la EK

En Japón, la incidencia del EK en las familias es bien reconocida como lo hemos mencionado previamente, siendo 2 veces mayor la prevalencia si hay antecedentes entre los padres de los niños con EK, y 10 veces mayor riesgo relativo de EK en los hermanos de un caso índice, la tasa global de hermanos casos en Japón se informó como un 2,1% durante el año epidémico de 1982. ¹¹

Se describe una influencia genética en la enfermedad de Kawasaki. En las bases genéticas moleculares de la enfermedad de Kawasaki se ha descrito la asociación de la enfermedad de Kawasaki con el gen ITPKC, Este gen Inositol-trifosfato 3-quinasa C pertenece a la familia de enzimas que catalizan la fosforilación de inositol, un regulador negativo de la activación de células T, y actualmente se han encontrado genes asociados con la apoptosis que también pueden estar potencialmente relacionados a esta susceptibilidad genética, lo que lleva a la conclusión que muy probablemente está susceptibilidad en la enfermedad de Kawasaki sea poligenética ¹².

A su vez la asociación de EK con HLA ha sido reportado. Es por eso que para estimar la probabilidad de herencia de la enfermedad, en 1984 se realizó en Japón un estudio en gemelos. Donde se examinaron los HLA de 23 familias con 63 miembros afectados con la EK. De 23 parientes, 4 compartían haplotipos HLA idénticos, 12 compartían un haplotipo idéntico y 7 no compartían haplotipos. ⁹

En abril de 1984 se realizaron cuestionarios en 954 hospitales de Japón. De 108 gemelos de 575 hospitales. De estos 108, 15 fueron concordantes para EK (13.9%) y 93 (86.1%) discordantes. Se estimó una proporción relativa de gemelos monocigotos y dicigotos por el método Weinberg. La concordancia en gemelos monocigotos fue de 14.1% y dicigotos en un 13.3%.⁸

Se estima que parientes de un caso índice, tienen un riesgo de presentar EK 10 veces más. La incidencia es mayor en gemelos. Más de la mitad de los segundos casos se desarrollan dentro de los 10 días posteriores al caso índice.¹³

En un reporte de casos de gemelos monocigotos en el 2013 se observaron diferencias en la presentación clínica, sin embargo en ambos casos desarrollaron ectasia coronaria derecha evidenciada por ecocardiograma. En este estudio apoyan la posibilidad de susceptibilidad genética para la EK.¹⁴ Ahora en un estudio reciente retrospectivo en EUA identificaron 9 pares de hermanos y 9 EK en familias adicionales con 2 casos por generación o varios miembros afectados. Esta fue la primera serie de casos para describir varios miembros afectados con EK en las familias blancas. Aunque la incidencia de los asiático-americanos es más alta que para los blancos que viven en la misma comunidad.¹¹

Análisis de ligamiento del genoma completo

En contraste con los métodos usados para búsqueda directa de asociación con genes candidatos, las técnicas de escaneo de todo el genoma tienen la ventaja de identificar genes relacionados con la enfermedad, aun cuando la función de dichos genes no se relaciona de forma aparente con la

fisiopatología de la enfermedad.¹⁵

El ligamiento implica tener familias con más de un afectado y encontrar aquellas regiones del genoma que sean compartidas sólo por los enfermos. El primer análisis de toda el genoma en la enfermedad de Kawasaki se hizo en Japón en 2004; en esta investigación se identificaron cuatro loci cromosómicos compartidos significativamente entre pares de hermanos afectados. De estos loci candidatos destaco Xq26, debido a que en esta región esta incluido el gen CD40LG, ligando del CD 40 de las células presentadoras de antígeno. Estas moléculas se encuentran expresadas principalmente en las células B, macrófagos, células endoteliales y células de músculo liso vascular. La forma soluble del CD40LG se deriva sobre todo de plaquetas activadas y tiene efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos, que activan más plaquetas y promueven su agregación y conjugación con leucocitos, lo que lleva directamente al proceso aterotrombótico.¹⁶

Onochi et al. Sugirieron que el CD40LG podría tener un papel importante en la patogénesis de la enfermedad arterial coronaria y dada su localización en el cromosoma X, podría contribuir a la mayor frecuencia en varones.¹⁶

Tabla Genes de susceptibilidad para enfermedad de Kawasaki con

asociación significativa en el escaneo de todo el genoma.

Gen	Locus	Método de detección
FCGR2A	1q23	GWAS
CASP3	4q34q35	Análisis de ligamiento
HLA	6p21.3	GWAS
BLK	8p22p23	GWAS
ITPKC	19q13.2	Análisis de ligamiento
CD40	20q12q13.2	GWAS

Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, Luisa Berenise Gámez González. Enfermedad de Kawasaki, Editores Textos Mexicanos 2015; 4: 43.

Patología

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica, que afecta fundamentalmente a las arterias de calibre mediano. La afectación de las arterias coronarias es frecuente, siendo la más llamativa ya que puede producir infarto de miocardio.

Estudios histopatológicos del corazón han demostrado cambios que pueden dividirse en tres etapas, dependiendo del estadio de la enfermedad:

Cambios tempranos:

Están presentes los primeros 10 días de la enfermedad, se caracteriza por un infiltrado inflamatorio intenso en los vaso vasorum de las arterias coronarias así mismo se producen cambios inflamatorios en varios órganos (miocarditis, pericarditis, valvulitis, meningitis aséptica,

neumonitis, linfadenopatía, hepatitis), siendo manifestaciones de la presencia de células inflamatorias en los tejidos comprometidos.

Cambios subagudos:

Ocurren en el período de 10 a 40 días después del principio de la fiebre, y disminuyen progresivamente. En esta etapa, el infiltrado inflamatorio cambia de un predominio de leucocitos polimorfonucleares a células mononucleares. La fragmentación de la lámina elástica interna y daño a la media es lo que da como resultado un aneurisma. La causa de la muerte durante este estadio suele ser un infarto agudo del miocardio, favorecido por trombosis aguda de la arteria coronaria.

Cambios tardíos:

Se presentan después de 40 días de iniciada la enfermedad. Se caracterizan por cicatrización y fibrosis de las lesiones de la coronaria sin ningún otro signo de inflamación. Aunque la vasculitis de las arterias coronarias es la más conocida, pueden afectarse otras arterias de gran y mediano tamaño con debilitamiento de la pared y formación de aneurismas y estenosis. Las más comúnmente afectadas son: renales, ilíacas, paraováricas, mesentéricas, pancreáticas, hepáticas, esplénicas y axilares.

Patogenia

No se comprende del todo la patogenia de los cambios vasculares en la enfermedad de Kawasaki. Diversos estudios mencionan que hay una activación de monocitos y PMN en vasos sanguíneos y piel, considerándose que causen daño por estallido respiratorio aumentado, activación de linfocitos T, linfocitos B y monocitos con aumento en la producción de citocinas proinflamatorias e incremento de IL1a, TNFa, IL6, IL2 y disminución de TGFβ e interferones.

Aunque los neutrófilos son las células inflamatorias predominante en la periferia de los vasos sanguíneos en Kawasaki agudo, no son las células predominantes en el infiltrado inflamatorio de los tejidos . Los tejidos inflamados muestran gran cantidad de células mononucleares , linfocitos y células plasmáticas , linfocitos CD8 predominan sobre linfocitos CD4 , todo esto consistente con una respuesta inmune desencadenada por patógenos intracelulares .

También se ha visto cambios importantes en las subpoblaciones de linfocitos T, con una Disminución de células T reguladoras (CD4+ CD25+Foxp3)

Diagnóstico:

El diagnóstico de EK es clínico. El diagnóstico se basa en el reconocimiento de los aspectos clínicos, que incluyen:

- Fiebre de más de cinco días de duración

- Presencia de cuatro de cinco criterios principales: afectación ocular, cambios en labios y boca, erupción cutánea, cambios en las extremidades, adenopatía de cuello
- Sin otra causa que explique la enfermedad.

Los pacientes que presentan cuatro criterios principales (incluyendo la fiebre), pueden ser catalogados como EK, si presentan anomalías coronarias demostrables por ecocardiografía o coronariografía.

La bibliografía de origen japonés considera que si sólo se detectan cuatro de los síntomas clásicos, la enfermedad se cataloga como Kawasaki atípico, y si hay tres síntomas principales se cataloga como Kawasaki sospechoso.

La bibliografía de origen estadounidense, en tanto, requiere para catalogar como Kawasaki atípico tres o menos de los síntomas clásicos y demostrar la presencia de aneurismas coronarios. El requisito de demostrar anomalías coronarias para catalogar un caso de EK como incompleto o atípico ha sido cuestionado por algunos autores, ya que se corre el riesgo de no diagnosticar la enfermedad en algunos pacientes.

En casos de fiebre de menos de cinco días de duración y presencia de los otros signos clásicos, puede realizarse diagnóstico de EK por parte de médicos experimentados en el diagnóstico de la enfermedad.

Se deben considerar como formas incompletas de la enfermedad aquellos casos con fiebre de ≥ 5 días asociada a 2 o 3 de los criterios clínicos.

En la actualidad se han admitido nuevas modificaciones en los criterios de la definición de esta enfermedad, aunque existen algunas discrepancias entre la escuela americana y la japonesa. Para el Centro de Control de la

Enfermedad en Atlanta, la sola presencia de fiebre es criterio suficiente¹⁵. Sin embargo, la escuela japonesa establece que esta sea de al menos 5 días de duración¹⁷.

Manifestaciones clínicas:

- 1) **Fiebre:** la fiebre es generalmente elevada, 39 a 40°C, o mayor. El primer día de la fiebre es considerado el primer día de la enfermedad, aunque algunos pacientes pueden presentar uno o más de los otros síntomas clínicos el día antes del inicio de la fiebre. La duración de la fiebre, en ausencia de tratamiento, es de una a dos semanas, pero puede prolongarse hasta tres o cuatro semanas.

- 2) **Afectación ocular:** Se evidencia una hiperemia conjuntival, que es característica. La afectación de la conjuntiva bulbar es más evidente que la de la conjuntiva palpebral. No se acompaña de exudado, configurando una “conjuntivitis seca”, aunque estrictamente no está afectada la conjuntiva, sino que es la presencia de pequeños vasos dilatados la que determina el enrojecimiento.

- 3) **Labios y boca:** Se encuentra comúnmente eritema, sequedad, fisuras y sangrado espontáneo o al mínimo tacto. A nivel de la boca se evidencia eritema de la mucosa oral y faríngea, lengua aframbuesada con papilas prominentes eritematosas.

- 4) **Erupción cutánea:** Lo más característico es la presencia de un *rash* cutáneo eritematoso, polimorfo, máculo-papular no específico. En ocasiones se presenta una erupción de tipo escarlatiniforme o con

manifestaciones similares al eritema polimorfo. No se presentan vesículas ni bullas. En ocasiones pueden presentarse pequeñas pústulas, sobre todo en las zonas de extensión. Las lesiones elementales pueden acompañarse de púrpura, lo que es poco frecuente, pero característico. Las manifestaciones cutáneas se acentúan con la fiebre y son cambiantes. La descamación cutánea en la fase aguda de la enfermedad está presente sobre todo en el área perineal, afectando el escroto en los varones y en las niñas los labios mayores.

- 5) **Extremidades:** Se presenta eritema bilateral de las palmas y de las plantas. Las manos y pies presentan edema, sobre todo a nivel del dorso, que no deja godet. La inflamación articular puede afectar medianas y grandes articulaciones, aunque lo más frecuente es que afecte a las de pequeño tamaño, evidenciándose a nivel de las manos por la presencia de dedos de aspecto fusiforme.

El dolor aumenta con la movilización, y en el lactante se manifiesta por llanto al movilizarlo. En la etapa de convalecencia de la enfermedad, se observa descamación a nivel periungueal, que puede acompañarse de otras alteraciones en las uñas y descamación en las plantas. Después de uno a dos meses de la enfermedad, pueden desarrollarse surcos transversales en las uñas (líneas de Beau). Estas líneas desaparecen con el crecimiento de la uña y en ocasiones se produce el recambio de ésta.

6) **Adenopatía cervical:** la adenopatía cervical es el signo menos frecuente en comparación con las otras manifestaciones clínicas. Aunque se considera que el tamaño de la adenopatía debe tener como mínimo 1,5 cm, cuando está presente es notoria. Habitualmente es unilateral. Puede acompañarse de eritema.

Manifestaciones cardíacas

Las manifestaciones cardíacas son uno de los hechos más importantes en la enfermedad de Kawasaki. Aproximadamente el 15-25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, incluyendo dilatación difusa y formación de aneurismas. La dilatación coronaria puede detectarse a partir de los 7-10 días de iniciada la enfermedad, pero es entre la tercera y cuarta semana en donde se produce el pico de mayor incidencia.

El Ministerio de Salud Japones define arteria coronaria normal como la medida < 2 DS de un niño sano con similar superficie corporal. Ectasia coronaria se define como una medida > 2 DS de un niño sano con similar superficie corporal, con un diámetro máximo de 4 mm. Aneurisma coronario se define como una medida entre 4 a 8 mm de diámetro, y aneurismagigante si mide más de 8mm de diámetro.

Actualmente en las últimas directrices de la American Heart Association (AHA), que definen como arteria coronaria anormal como cualquier segmento coronario con una puntuación z del diámetro >2.5 .

La lesión coronaria se subclasifica en pequeños aneurismas si las lesiones estaban bajo 5 mm de diámetro, aneurismas grandes si entre 5 y 8 mm de diámetro, y los aneurismas gigantes si mide ≥ 8 mm de diámetro. La clasificación AHA, por lo tanto, incluye una mezcla de las puntuaciones Z y dimensiones absolutas y sólo puede aplicarse parcialmente a la arteria

coronaria circunfleja porque los valores normales no están disponibles para esta rama. Por lo que la clasificación no discrimina de forma óptima entre los diferentes niveles de gravedad de lesión coronaria.¹⁸

El desarrollo de aneurismas coronarios se vincula con el riesgo de muerte súbita, por trombosis coronaria e infarto agudo de miocardio.

Otras manifestaciones

Se considera que durante el desarrollo de la enfermedad puede presentarse diversas manifestaciones clínicas en distintos aparatos y sistemas como a nivel de sistema nervioso central (irritabilidad, letargo, coma), hepático (alteración de enzimas hepáticas), gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal), etc.¹⁹.

Evolución de la enfermedad

El curso de la EK puede ser dividido en tres fases clínicas:

Fase aguda febril

Duración de una a dos semanas, con fiebre, inyección conjuntival, eritema de mucosa bucal, edema de manos, exantema, adenopatías, diarrea y en ocasiones se puede observar disfunción hepática. Es en esta etapa que se presenta la miocarditis y la pericarditis.

Fase subaguda

Se considera concluye el día 30 de la enfermedad. Comienza cuando retrocede la fiebre, la erupción cutánea y la adenopatía cervical, pero puede persistir irritabilidad, anorexia y la hiperemia conjuntival, con descamación a nivel de los dedos y pies. Los aneurismas de las arterias coronarias se desarrollan en esta fase y el riesgo de muerte súbita es alto.

Fase de convalecencia

Los signos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la tasa de eritrosedimentación se vuelve normal.

Caso recurrente de Kawasaki

Se considera como un nuevo episodio que cumpla con los criterios de caso de enfermedad de Kawasaki y comienza más de 3 meses después del episodio inicial y después de que han regresado a lo normal VSG, PCR y plaquetas.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se plantea con otras enfermedades febriles que cursan con erupción cutánea: escarlatina, síndrome de piel escaldada, síndrome de shock tóxico, síndrome de Stevens-Johnson, reacción a drogas, artritis reumatoidea juvenil, infecciones virales (adenovirus), sarampión, leptospirosis, infección por rickettsias. Los datos clínicos y de laboratorio pueden ayudar a excluir estas posibilidades.

Estudios de laboratorio y gabinete

Los hallazgos de laboratorio en son inespecíficos, pero presentan características particulares. En la fase aguda de la enfermedad se puede observar aumento de leucocitos con desviación a la izquierda. Además de los clásicos criterios, gran cantidad de datos analíticos se han relacionado con la aparición de aneurismas coronarios. Entre ellos la elevación de la PCR y velocidad de sedimentación glomerular, leucocitos $> 12.000 \mu\text{g/l}$, plaquetas $< 350.000 \mu\text{g/l}$, niveles bajos de Hb, hematocrito $< 35\%$, albúmina sérica disminuida, elevación de transaminasas, factor de necrosis tumoral α o interleucinas 6 y 8, hiponatremia²². Koyanagi et al²¹ en 1998 establecieron como factores de riesgo para aneurismas gigantes coronarios ($> 8\text{mm}$ de diámetro) la elevación de la PCR y niveles bajos de potasio sérico²¹.

La presencia de plaquetopenia en la fase aguda se asocia con mayor incidencia de lesiones coronarias e infarto de miocardio. La Velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva están elevadas en la fase aguda y pueden persistir valores elevados durante cuatro a seis semanas. En el examen de orina se puede detectar piuria estéril. A nivel del líquido cefalorraquídeo se detecta pleocitosis con predominio de monoculares. Es frecuente el aumento en el valor de las transaminasas en la fase aguda, que pueden adoptar un perfil de tipo colestático con aumento de las bilirrubinas. Son frecuentes las alteraciones inmunológicas. En las etapas iniciales existe disminución de IgG, y en la fase subaguda aumento en valores de IgG, IgM, IgA e IgE.

En cuanto a los estudios de gabinete el ecocardiograma es el principal recurso para identificar anormalidades coronarias.

Tratamiento

El tratamiento actualmente establecido como estándar viene recogido en el Consenso del Comité de Enfermedades Cardiovasculares en el niño de la Asociación Americana de Pediatría, y consiste en la administración de una dosis de gammaglobulina por vía intravenosa (2g/kg) asociada a ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias (80-100mg/kg) hasta 48-72h después del cese de la fiebre, para continuar con ácido acetilsalicílico a dosis antiagregantes (3-5mg/kg) durante 8 semanas y, si existen alteraciones coronarias, hasta que estas desaparezcan²². En pacientes que no respondan al tratamiento con gammaglobulina se ha sugerido el uso de corticoides sistémicos, infliximab, ciclosporina A, ciclofosfamida, metotrexato, urinastatina e incluso plasmaféresis^{23,24,25,26}.

Es fundamental un índice de sospecha alto ante la presencia de fiebre y alguno de sus criterios clínicos ya que el tratamiento precoz (en los primeros 10 días tras el inicio de la fiebre) acorta la duración de los síntomas y disminuye la aparición de aneurismas.

Planteamiento del problema

La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad frecuente, a pesar de que en nuestro país aún se considera como “rara”, debido en parte a su nombre y origen en Japón, sin embargo, aunque en México no se cuenta con estadística actualizada, la causística y cantidad de casos reportados en centros hospitalarios de tercer nivel va en aumento.

Considerando a la enfermedad de Kawasaki una patología en la cual es crucial el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno ya que es la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en la edad pediátrica, con complicaciones serias a nivel cardiovascular.

En cuanto a los casos familiares, hasta el momento de nuestra revisión, solo han sido descritos en Japón, sin embargo consideramos que es importante encontrar los casos familiares de origen Mexicano, ya que es bien sabido que los polimorfismos genéticos causantes de la enfermedad son diferentes a los de la población asiática y sería de utilidad encontrar asociaciones nuevas que expliquen la presentación familiar en nuestro país, lo cual nos permitirá en el futuro establecer nuevas vías de abordaje, así como detectar si existen causas específicas que condicionen la respuesta al tratamiento distintas de los casos esporádicos.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la frecuencia de presentación de casos familiares de la Enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría, del primero de Agosto 1995 al primero de diciembre del 2015?

Justificación

La Enfermedad de Kawasaki se ha identificado en diversos países, reportando el mayor número de casos en países de oriente. La Enfermedad de Kawasaki es una enfermedad cuyo origen no se conoce aun, pero se sospecha que puede ser originada por un antígeno viral, por alguna toxina bacteriana o por susceptibilidad genética, afectando el sistema cardiaco que conlleva a complicaciones a largo plazo, donde se observan soplos cardíacos, y arritmias.

En México aun no se cuenta con publicaciones estadísticas precisas de morbi-mortalidad. Con relación a lo anterior, en el INP se observo casos familiares de la EK, por esta razón se ve la necesidad de realizar un estudio de reporte de casos con el fin de conocer la realidad de la enfermedad en nuestro medio y describir los signos y síntomas que presentan los afectados por esta enfermedad.

Objetivos

Determinar frecuencia de casos familiares, la presentación clínica, tratamiento y complicaciones en casos familiares diagnosticados con enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría, del primero de Agosto 1995 al primero de diciembre del 2015.

Material y Métodos

Del archivo Institucional de Enfermedad de Kawasaki, se revisaron los casos en donde el diagnóstico se presentó en familiares de primer grado. Se describieron las características clínicas, el tratamiento y aparición de complicaciones, en los casos reportados.

a) Tipo de estudio: Estudio retrospectivo, descriptivo, serie de casos, transversal, observacional.

b) Universo de estudio:

Criterios de inclusión: Pacientes con enfermedad de Kawasaki con un familiar de primer grado que también haya sido afectado.

Resultados.

Durante el período de estudio se diagnosticaron en el Instituto Nacional de Pediatría 416 casos de enfermedad de Kawasaki. En la base de datos se encontraron 4 casos en donde el diagnóstico de la Enfermedad también se realizó en algún familiar de primer grado. Se diagnosticaron un total de 8 pacientes, en 4 familias.

Del total de los pacientes 5 fueron masculinos (62.75%) y 3 femeninos (37.25%)

Solo hubo familiares con 2 pacientes afectados, dos familias con los 2 pacientes masculinos, 1 familia con los dos pacientes femenino y una familia con paciente masculino y otro femenino.

El promedio de la edad al diagnóstico del primer paciente afectado fue de 44.5 meses con un rango de 12 a 134 meses y el promedio de la edad al diagnóstico en el segundo familiar afectado fue de 54.3 meses con un rango de 39 a 84 meses. Figura1

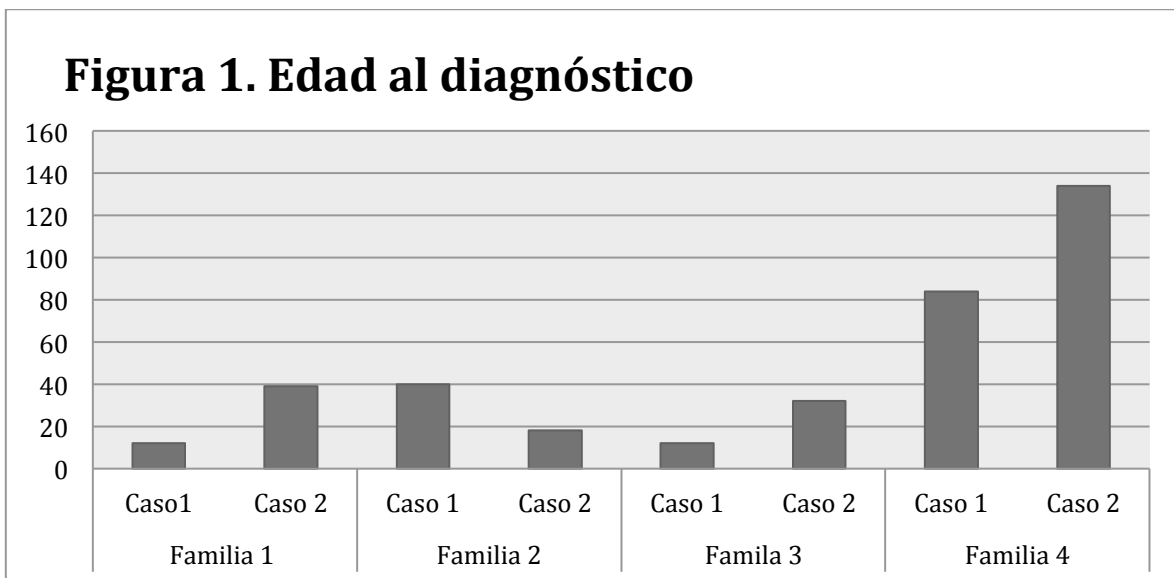


Figura 1.

El tiempo al diagnóstico entre el primer caso afectado y el segundo fue de 47.5 meses con un rango de 4 a 83 meses.

En la mayoría de los casos la presentación fue completa(87.5%), y solo hubo un caso con la forma incompleta de la enfermedad. Figura 2.

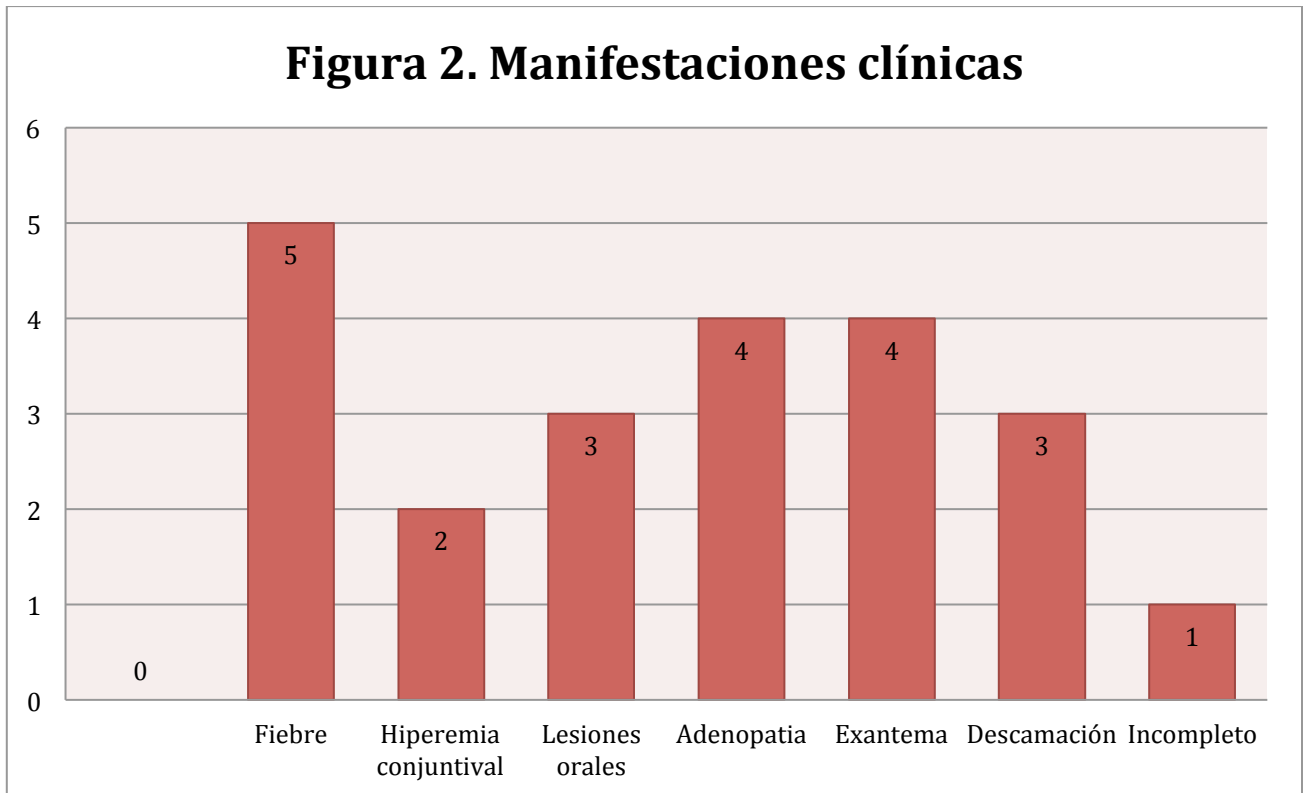
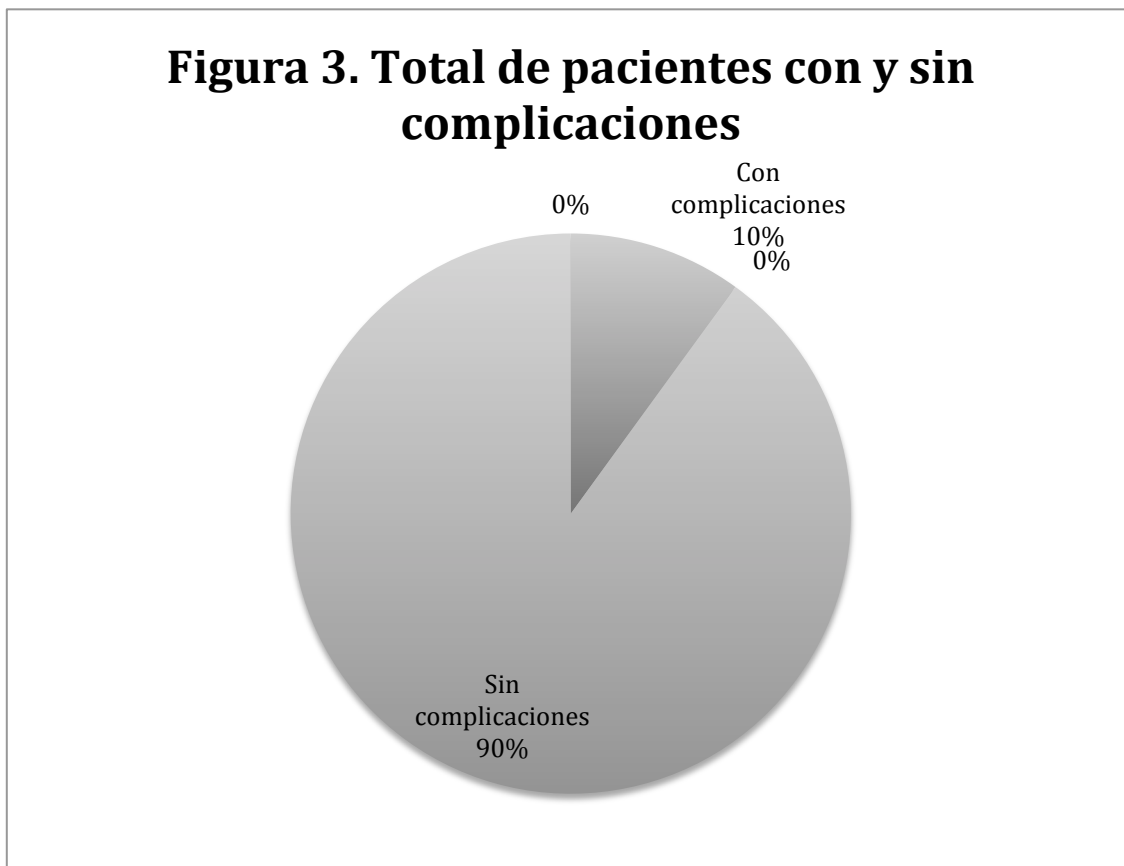


Figura 2.

En solo un caso se presentó recaída de la forma aguda de la Enfermedad de Kawasaki (12.5%)

Una vez determinado el diagnóstico clínico se procedió a observar el número de pacientes que presentaban complicaciones y sin complicaciones. En este caso, de los 6 pacientes, solo 1 (10%) presentó complicación reportada como ectasia coronaria y 4 pacientes (90%) no presentó síntoma o complicación alguna. Figura 3



Tratamiento

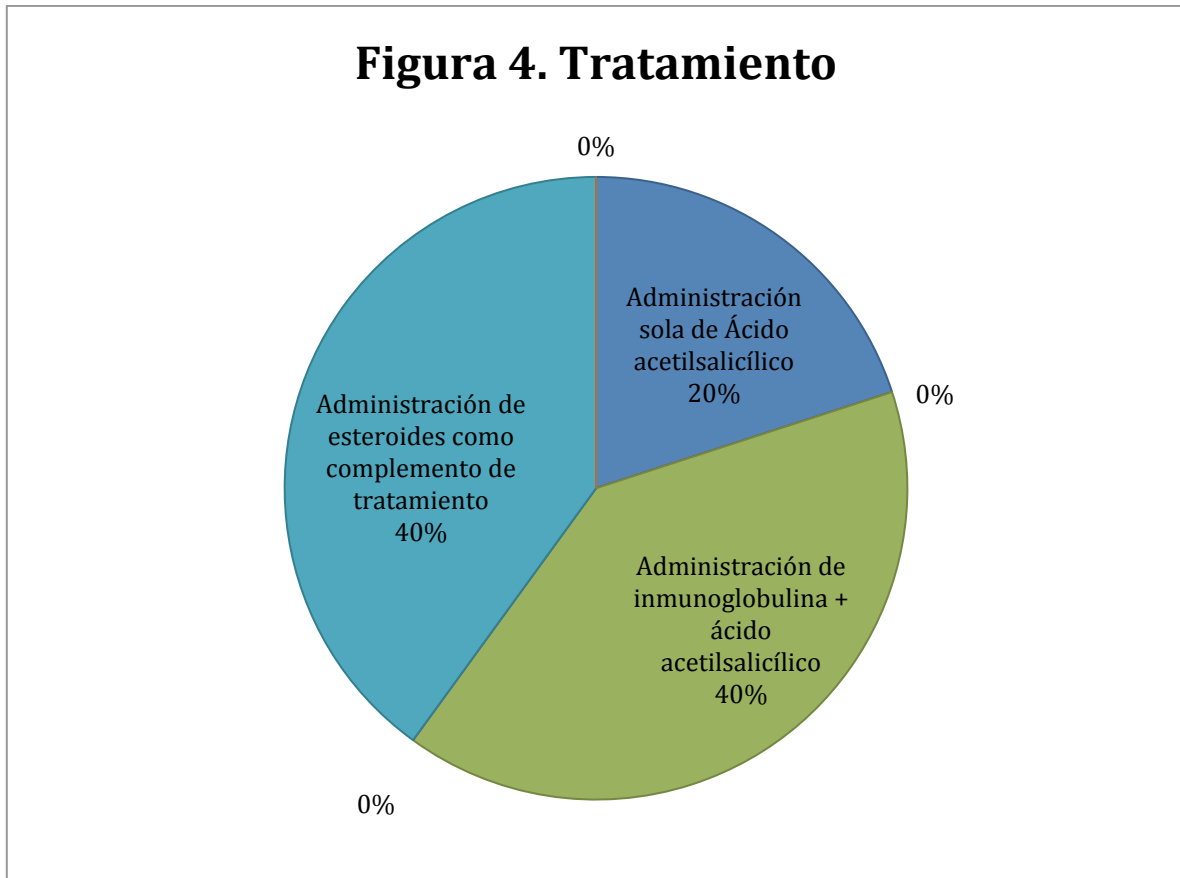


Figura 4.

Los 5 pacientes recibieron distintos tratamientos y en la investigación se evidencia que 2 personas recibieron administración de inmunoglobulina y ácido acetilsalicílico; mientras que 1 recibió la administración sola de Ácido acetilsalicílico.

Finalmente, 2 recibieron la administración de esteroides como tratamiento complementario. (Figura 4)

Análisis

La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad de etiología desconocida, mas común en la población asiática. En México se ha reportado como una enfermedad rara, sin embargo se ha visto un incremento significativo en los ultimos años ³⁰. Se cree que tiene predisposición genética ya que en estudios epidemiológicos se ha observado una predisposicion de un 1.5 % de la poblacion con familiar de primer grado afectado y hasta un 13% en gemelos idénticos.

En esta pequeña serie de casos se analizó 20 años del INP y se encontraron 4 familias, representando el 1.9%, que es parecido a la bibliografía reportada. En un estudio multicéntrico Norte- Americano se observó que se presenta en la mayoría la enfermedad en hermanos un mes de diferencia entre uno y otro. Contrario a lo que dice la literatura nuestro estudio se observó una media 47.5 meses

Por otro lado los días al diagnóstico en cada caso en particular con media de 9 días, contrario a lo esperado, ya que teniendo el antecedente de familiar de primer grado afectado se pensaría en un diagnóstico mas pronto y oportuno.

La gran diversidad de presentaciones de la enfermedad, con diagnóstico inadecuado, generalmente equivocado lo cual implica demoras en el tratamiento y complicaciones. En nuestro estudio se observó que solo un caso fue diagnosticado de manera oportuna.

Referente a la epidemiología se menciona en la literatura que la enfermedad de Kawasaki afecta más a varones, lo que concuerda con nuestro estudio ya que hasta el 62.75% de los pacientes son masculinos.

En los casos descritos se observa la variedad de edad de presentación y se puede observar que el rango de edad esta entre 1 y 3 años de edad. Esto va de acuerdo con lo reportado en la literatura con 80% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki son menores de cinco años.

Conclusión

Los médicos debemos tener en cuenta a las familias afectadas y hacer consciencia del riesgo aumentado de la EK en miembros de la familia.

Es necesario continuar la identificación de estos factores genéticos de susceptibilidad y su exacta relación con los mecanismos patogénicos de la enfermedad, aprovechando tanto las mejoras en la tecnología molecular como el conocimiento del genoma de población aún no exploradas. Sin duda, este esfuerzo contribuirá al desarrollo futuro de una medicina personalizada en la EK.

Bibliografía

1. Burns JC, Kawasaki disease: A brief history; *Pediatrics*. 2000 Aug;106 :27.
2. Burns Jane , et al.; Commentary: Translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967 ; *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2002 :21: 993-995
3. Takahashi K, Pathogenesis of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2011 ;164;1:20.
4. *Word LE, Tulloh RM*. Kawasaki disease in children. *Heart*. 2009; 95:787-92.
5. Yamazaki-Nakashimada MA, Espectro clínico de la enfermedad de Kawasaki, *Asma alergia e inmunología pediátrica*; 2005;14: 60-63.
6. Nobuko Makino, Nakamura Y, Mayumi Yashiro, Yanagawa H. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011-2012: From results of the 22ndthe nationwide survey. *J Epidemiol* 2015; 25 (3):239- 245.
7. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y et al. Kawasaki disease in parent and children. *Acta Paediatr* 2003;92: 684-7.
8. Yasuyuki Fujita, Yosikazu Nakamura. Kawasaki Disease in families, *J Pediatrics*, 1989, Vol. 84 N° 4. 666:668.
9. F. Harada, M. Sada, Genetic analysis of Kawasaki syndrome, Letter to the editor, *Kyushu university* ,June 2, 1986.
10. *Matsubara K, Fukaya T*. The role of superantigens of group A

Streptococcus and *Staphylococcus aureus* in Kawasaki disease. *Curr Opin Infect Dis.* 2007; 20:298-303.

11. Marina Dergun, MD, Annie Kao, MPH, *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005 September ; 159(9): 876–881.

12. Onouchi Y. Molecular genetics of Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2009; 65:46- 54.

13. Özden Türel, Helen Bornaun, Kawasaki Disease in Dizygotic Twins in Turkey , *J Rheumatol* 2011;38;1812-1813.

14. Zhang X, Sun J, Zhai S, Yang S. Kawasaki disease in two sets of monozygotic twins: Is the etiology genetic or environmental? *Pak J Med Sci* 2013;29(1):227-230.

15. Yeo Y, Kim T, Ha K, Jang G, Lee J, Lee K, *et-al.* Incomplete Kawasaki disease in patients younger than 1 year of age: a possible inherent risk factor. *Eur J Pediatr.* 2009; 168:157-62.

16. Yamazaki-Nakashimada MA , Gámez González LB, *Enfermedad de Kawasaki*, Editores Textos Mexicanos 2015; 4: 35-46.

17. *Kawasaki T.* Kawasaki disease. *Acta Paediatr.* 1995; 84:713-5.

18. Manlhiot C., Millar K. , Golding F., Improved Classification of Coronary Artery Abnormalities Based Only on Coronary Artery z- Score After Kawasaki Disease, *Pediatr Cardiol* (2010) 31:242–249

19. Pinnaa G, Kafetzisb DA, Tselkasc O, Chrysanthi L. Kawasaki disease: an overview. *Skevakib Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21:263-70.
20. *Son MB, Gauvreau K, Ma L, Baker A, Sundel R, Fulton D, et-al.* Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US Pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics.* 2009; 129:1-8.
21. Koyanagi H, Nakamura Y, Yanagawa H. Lower level of serum potassium and higher level of C-reactive protein as an independent risk factor for giant aneurysms in Kawasaki disease. *Acta Paediatr.* 1998; 87:32-6.
22. *Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et-al.* Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003.
23. *Tse SML, Silverman ED, McGrindle BW, Yeung RSM.* Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2002; 140:450-5.
24. Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 2006;149(3):336–341.
25. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005; 146:662–667.
26. *Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et-al.* Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation.* 2004; 110:2747-71.

27. Vizcaíno-Alarcón A, Arévalo-Salas A, Rodríguez-López AM, Sadowinsky-Pine S. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. Bol Med Hosp Infant Mex 1999;48(6):398-408
28. Dergun M, Kao A, Hauger SB et al. Familial Occurrence of Kawasaki Syndrome in North America. Arch Pediatr Adolesc Med 2005; 159:876-81.
29. Onuchi Y. Genetics of Kawasaki disease: What we know and don't know. Circ J 2012; 76: 1581-6.
30. Sotelo-Cruz N. Revisión de la Enfermedad de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas (Enero de 1977 a Mayo de 2012). Arch CardiolMex 2013;83:214-222.
31. Garrido-García LM et al. Enfermedad de Kawasaki , Acta Pediatr Mex 2015;36:314-321

Cronograma de Actividades.

Actividades	Abril	May	Jun	Julio	Agost	Sept	Oct	Nov	Dic
Búsqueda bibliográfica	x	x							
Marco teórico - Antecedentes	x	x							
Marco teórico - Planteamiento del Problema	x	x							
Marco teórico - Justificación y Objetivos	x	x							
Material y métodos Análisis estadístico			x	x					
Entrega de protocolo					x				
Procesamiento de la información					x	x	x		
Análisis de la información					x	x	x	x	
Presentación de la									x

tesis									
-------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Anexos

- Cuadro de variables

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Oportunidad Diagnóstica	<p>Del griego <i>diag</i> que significa a través de, <i>gnosis</i> sinónimo de conocimiento y el sufijo <i>tico</i> que es relativo a.</p> <p>Es el procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, recabando datos clínicos, de imagen y laboratorio para interpretarlos y llegar a una conclusión</p>	Nominal	<p>1=Diagnóstico Oportuno</p> <p>2= Diagnóstico Tardío</p>
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de ésta variable es que a menor edad de aparición de la EI en el paciente la enfermedad es mas deformante y limitante	Intervalo	Años y Meses

Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el genero	Nominal	1= Femenino	2= Masculino
Consultas previas	La palabra consulta es la acción y efecto del verbo consultar, que reconoce su etimología en el latín "consulere" con el significado de solicitar un consejo o asesoramiento.	Nominal	1= Si	2=No
Antibioticos previos	Un antibiótico, considerando la etimología (del griego αντί - anti, "en contra" + βιοτικός - biotikos, "dado a la vida") es una sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles, generalmente son fármacos usados en el tratamiento de infecciones por bacterias, de ahí que se les conozca como antibacterianos.	Nominal	1= Si	2=No
Manifestaciones clínicas				

Fiebre	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de la normal, que va acompañado por un aumento del ritmo cardíaco y respiratorio, y manifiesta la reacción del organismo frente a alguna enfermedad.	Nominal	1= Si	2=No
Conjuntivitis	Conjuntivitis es la inflamación de la capa conjuntiva, membrana mucosa que recubre el interior de los párpados y que se extiende a la parte anterior del globo ocular.	Nominal	1= Si	2=No
Adenopatías	Una adenopatía es una inflamación de uno o más ganglios linfáticos, ya sea en el marco de una inflamación.	Nominal	1= Si	2=No
Descamación	Sustantivo femenino Desprendimiento de la capa córnea de la epidermis en forma de escamas.	Nominal	1= Si	2=No
Rash	Coloración rojiza anormal de la piel como consecuencia de una reacción alérgica o infección.	Nominal	1= Si	2=No
Queilitis	Inflamación de uno o los dos labios a causa del frío, el viento, estados carenciales	Nominal	1= Si	2=No
Ecocardiograma				
Miocarditis	La miocarditis se define como una inflamación (del latín -itis) del miocardio, que es la parte muscular del corazón	Nominal	1= Si	2=No

Pericarditis	La pericarditis es una enfermedad no contagiosa producida por la inflamación del pericardio, la capa que cubre al corazón.	Nominal	1= Si	2=No
Aneurismas coronarios	Un aneurisma (del griego ἀνεύρησμα, aneurysma, "dilatación", de ἀνευρύειν, aneurynein, "dilatarse") es una pequeña protuberancia con forma de globo y llena de sangre que se forma en las paredes de los vasos sanguíneos	Nominal	1= Si	2=No
Aneurismas gigantes	Un aneurisma gigante es una protuberancia con forma de globo y llena de sangre que se forma en las paredes de los vasos sanguíneos y tienen un diámetro interno superior a 8 mm	Nominal	1= Si	2=No
Electrocardiograma				
Taquicardia sinusal	La taquicardia sinusal es un trastorno del ritmo cardíaco que se manifiesta por una aceleración de los latidos del corazón. Se llama sinusal porque el ritmo del corazón en el registro del ECG sigue siendo sinusal, es decir, con señales eléctricas normales	Nominal	1= Si	2=No
Arritmias	Falta de regularidad o alteración de la frecuencia de los latidos del corazón.	Nominal	1= Si	2=No

Isquemia	La isquemia cardíaca es un aporte deficiente de sangre y oxígeno al músculo cardíaco. Se produce una isquemia cardíaca cuando una arteria se estrecha u obstruye momentáneamente, impidiendo que llegue al corazón sangre rica en oxígeno.	Nominal	1= Si	2=No
Laboratorios				
Hemoglobina	Compuesto complejo de proteínas y hierro presente en los glóbulos rojos de la sangre. Su función es transportar el oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos. También actúa en sentido inverso para transportar el dióxido de carbono de desecho desde los tejidos a los pulmones.	Intervalo	gramos /dl	
Leucocitos	Los leucocitos son producidos y derivados de unas células multipotenciales en la médula ósea, conocidas como células madre hematopoyéticas	Intervalo	mil/mm ³	

Neutrofilos	Los neutrófilos son un tipo de glóbulo blanco, de tipo de granulocito, cuya principal función es fagocitar y destruir a bacterias y participar en el inicio del proceso inflamatorio. Los neutrófilos se caracterizan por tener un núcleo lobulado y gran cantidad de gránulos y lisosomas en su citoplasma con diferentes contenidos que les permiten realizar sus funciones específicas.	Intervalo	mil/mm ³
Plaquetas	Las plaquetas o trombocitos son fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 µm de diámetro, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos; la vida media de una plaqueta oscila entre 8 y 12 días. Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la hemostasia y son una fuente natural de factores de crecimiento.		U /mm ³
Albumina	La albúmina es una proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano. Se sintetiza en el hígado	Intervalo	gramos /dl

Sodio	El catión sodio (Na+) tiene un papel fundamental en el metabolismo celular, por ejemplo, en la transmisión del impulso nervioso (mediante el mecanismo de bomba de sodio-potasio). Mantiene el volumen y la osmolaridad. Participa, además del impulso nervioso, en la contracción muscular, el equilibrio ácido-base y la absorción de nutrientes por las membranas.	Intervalo	mEq/dl
Potasio	El potasio es el catión mayor del líquido intracelular del organismo humano. Está involucrado en el mantenimiento del equilibrio normal del agua, el equilibrio osmótico entre las células y el fluido intersticial y el equilibrio ácido-base,	Intervalo	mEq/dl
TGO	La aspartato aminotransferasa, antes conocida como transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) y también llamada aspartato transaminasa (AST) es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular.	Intervalo	UI/l

TGP	La alanina aminotransferasa anteriormente conocida como transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), también llamada alanina transaminasa (ALT), es una enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos.	Intervalo	UI/L
Bilirrubinas totales	La bilirrubina es un pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos	Intervalo	mg/dL
DHL	La deshidrogenasa láctica (LDH) es una enzima que facilita el proceso de transformación de glucosa en energía para que las células puedan utilizar esa energía	Intervalo	UI/L
Fosfatasa Alcalina	La fosfatasa alcalina (FA) es una proteína que se encuentra en todos los tejidos corporales. Los tejidos con cantidades más altas de FA abarcan el hígado, las vías biliares y los huesos.	Intervalo	U/I
Tipo de Tratamiento	El tratamiento se define como el conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad o deformidad	Nominal	1.- Acido Acetil Salisilico 2.-Gammaglobulina IV

			3.- Sin tratamiento
Acceptación del Tratamiento	Del latín acceptatio que se refiere a la acción y efecto de aceptar algo, recibir algo sin oposición. Esta variable es importante para saber porqué sí o no fue aceptado el tratamiento quirúrgico	Nominal	1= Si
			2= No (porqué)
Resultado	Se refiere al efecto, consecuencia o conclusión de una acción, un proceso, un cálculo, cosa o manera en que termina algo.	Ordinal	1.-Muy Bueno
			2.-Bueno
			3.-Regular
			4.-Malo

Secuelas

Se considerará a cada una de las complicaciones (lesiones o afecciones) que tras una enfermedad y a consecuencia de ella, permanecen durante más o menos tiempo. En esta variable observaremos cual es la disminución la capacidad más frecuente, la cardiaca o respiratoria

Nominal

1= Aneurismas gigantes
2= Aneurismas Coronarios
3= Isquemia