



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

Tipo sanguíneo como factor asociado a
desarrollo de afección coronaria en la
enfermedad de Kawasaki.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

Dra. Citlalli Rodríguez Galicia

TUTORAS:

Dra. Begoña Segura Stanford
M.C. Laura Villavicencio Guzmán



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO DE 2023





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.

Hoja de firmas

DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO.

Dr. Sarbelio Moreno Espinoza.

TUTOR (A):

Dra. Begoña Segura Stanford. MÉDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGIA.

ASESOR METODOLÓGICO:

**M.C. Laura Villavicencio Guzmán. UNIDAD DE INVESTIGACION EN
MALFORMACIONES CONGÉNITAS. LABORATORIO DE BIOLOGÍA DEL
DESARROLLO Y TERATOGENESIS EXPERIMENTAL**

Agradecimientos

Me gustaría dedicar esta tesis a Dios y a mi familia, en agradecimiento por su apoyo incondicional, por su amor, por enseñarme a no conformarme, siempre dar más de mí y por ser mis pilares, especialmente a mis padres, María Elena y Francisco, a mi tía Lilia, a mi hermana Nayelli y mis primos César y Lili, a mis tíos y abuelitas.

Agradezco a mis tutoras de tesis; a la Dra. Begoña y a la Maestra Villavicencio por su apoyo constante y siempre estar al pendiente de mis inquietudes, también a mis adscritos, compañeros de residencia que todos los días me enseñan acerca de la medicina y de la vida y me estimulan a seguir buscando el conocimiento.

También agradezco a mis amigos de la carrera y de la residencia, que han sido parte fundamental en este camino, con quienes he compartido innumerables momentos y grandes experiencias, gracias en especial a Fanny, Vianey, Osvaldo, Ana, Alejandra, Angie, Tammy, Gibran, Paulina, Carlos, Valeria, por siempre sentirlos cercanos.

No pueden dejar de mencionarse a los pacientes, pues son pieza fundamental de este camino, quienes nos motivan y enseñan en cada etapa y quienes constituyen la razón de nuestro trabajo y aprendizaje.

“Lo que se obtiene al alcanzar las metas es tan importante como el trayecto que se siguió para lograrlas”.

Índice

Hoja de firmas	2
Agradecimientos	3
Índice	4
Antecedentes	5
Marco teórico	7
Planteamiento del problema	19
Pregunta de investigación	20
Justificación	20
Hipótesis	21
Objetivos	21
Métodos	21
Descripción de variables	22
Resultados	25
Discusión	27
Conclusiones	29
Cronograma de actividades	31
Referencias bibliográficas	32
Consideraciones éticas	35
Limitaciones del estudio	35
Anexos	36

Enfermedad de Kawasaki

En 1962, el doctor T. Kawasaki realizó el primer reporte de una enfermedad hasta ese momento desconocida y descrita como un síndrome agudo mucocutáneo. Actualmente dicho padecimiento se denomina enfermedad de Kawasaki y constituye una vasculitis sistémica de inicio agudo, autolimitada que afecta principalmente vasos de mediano calibre, predominantemente a las arterias coronarias. La mayor incidencia de esta enfermedad se reporta en países del continente asiático como Japón donde la incidencia es de 240 casos por 100 000. Por su parte, en Estados Unidos se reporta 17/100 000 habitantes (lo mismo que en la incidencia de Japón). En concordancia con lo anterior, en las últimas décadas se han reportado un incremento en la incidencia de esta patología, tanto en países del Occidente como en países asiáticos, probablemente asociado al incremento de la habilidad de los médicos para identificar y diagnosticar la enfermedad, principalmente en la forma incompleta (1, 18, 20). Aproximadamente 85% de los pacientes son menores de 5 años con una media de 2 años, aunque se han reportado algunos casos en neonatos, adolescentes e incluso en adultos; siendo los pacientes menores de 12 meses lo que tienen riesgo incrementado de desarrollar aneurismas coronarios (20).

La etiología sigue siendo incierta, se sugiere un componente genético debido a la alta incidencia en poblaciones asiáticas; asimismo en Europa se han reportado variantes genéticas que modifican la vía del factor de crecimiento transformante, principalmente beta, con el incremento de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios. También se ha sugerido que hay factores exógenos que contribuyen a la expresión de la enfermedad en sujetos genéticamente predispuestos como agentes infecciosos, por ejemplo (18, 20).

Se han realizado estudios acerca de factores de riesgo implicados en el desarrollo y fisiopatología de esta enfermedad, entre los que se han dilucidado asociaciones como las previamente descritas, asimismo, Yan et al (2019), reporta como factores de riesgo para desarrollo de enfermedad coronaria el sexo masculino, concentraciones séricas de proteína C reactiva elevadas, así como resistencia a la administración de inmunoglobulina o inicio de la administración de la misma después de 10 días de iniciados los síntomas. Esta última asociada a una regulación del sistema inmune en el que se involucra la reducción de los niveles de

citocinas y la supresión de activación endotelial. Asimismo, desarrollar la presentación típica de síntomas, constituye un factor protector contra el desarrollo de patología coronaria asociado a enfermedad de Kawasaki.

En nuestro país, los estudios son limitados debido a que es una patología poco frecuente. No obstante, es preciso conocer la presentación predominantemente inicial para realizar un diagnóstico temprano que permita el inicio oportuno de tratamiento para mejorar el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, ya hay investigaciones reportadas en México entre las que destaca un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el que se evaluaron 204 casos reportados entre el 2004 y 2014. En dicho trabajo se reportó que, del total de los casos, el 55% eran del sexo masculino, con una mediana de edad de 32.5 meses (6-120 meses); el 20% de los pacientes desarrolló una variante de enfermedad de Kawasaki incompleto. La sintomatología más frecuentemente reportada fue fiebre, conjuntivitis (89.2%), cambios orales (84.3%), faringitis (88.2%) y lengua en fresa (83.3%). Otros hallazgos poco frecuentes fueron la induración y edema de la cicatriz de la vacuna BCG. En cuanto a los resultados de laboratorio, resalta la presencia de leucocitosis a expensas de neutrófilos, así como la elevación de en las cifras de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular). De igual forma, se reportan alteraciones electrocardiográficas en 60 pacientes (29.4%) de las cuales ectasia y aneurismas coronarios fueron las más frecuentes con una frecuencia de 11.8% y 10.8%, respectivamente (2).

La etiología continúa siendo incierta; no identificándose aún el agente etiológico; en la actualidad diversos grupos de investigación le atribuyen una participación multifactorial en la que probablemente un agente infeccioso desencadena una respuesta inmune intensa en la que hay importante disfunción endotelial que conlleva a desarrollo de complicaciones (18, 20, 24).

La trascendencia de la enfermedad radica en que solo la cuarta parte de los pacientes reciben tratamiento oportuno, evolucionando con aneurismas coronarios. De hecho, la enfermedad de Kawasaki encabeza las causas de enfermedad cardiaca en países desarrollados, desarrollando entre el 20-25% aneurismas coronarios si no son tratados oportunamente (21). Aproximadamente el 50% de los aneurismas coronarios en la enfermedad de Kawasaki muestra tendencia a involucionar en un lapso variable.

Por lo comentado previamente, cobra importancia el realizar más estudios en la población mexicana que permitan seguir dilucidando factores asociados al desarrollo de esta patología, de tal forma que se siga conociendo el comportamiento y factores de riesgo o factores protectores que se encuentran entorno a ésta.

Marco teórico

En 1962, el Dr. Kawasaki, reportó los primeros siete casos de un síndrome febril no escarlatiniforme con descamación en el congreso del Grupo Pediátrico del Distrito de Chilba de la Asociación Japonesa de pediatría. Para 1964, presento 22 casos similares con el título de “síndrome agudo mucocutáneo”, por lo que una forma atípica del síndrome de Steven Johnson fue sospechada por parte de la comunidad científica (5). En 1965, el Dr. Noboru Tanaka, jefe del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de la Cruz Roja, realizó una autopsia a un niño fallecido de muerte súbita y que había sido diagnosticado tiempo atrás de síndrome agudo mucocutáneo y se diagnosticó una trombosis de la arteria coronaria responsable del fallecimiento (5). Lo anterior fue pieza fundamental para continuar con la investigación acerca de esta nueva patología.

La enfermedad de Kawasaki, antaño conocida como síndrome linfático mucocutáneo o poliarteritis nudosa infantil, es una vasculitis que predomina en pacientes menores de 5 años, de inicio agudo que clásicamente se manifiesta con fiebre, conjuntivitis, afección mucocutánea y linfadenopatía cervical; malestar general, habitualmente auto limitada. Suele afectar a vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre, por lo que las complicaciones más severas por lo regular afectan al corazón (27). Otras manifestaciones incluyen pancreatitis, uretritis, parálisis facial y/o síndrome de activación de macrófagos. Algunos síntomas inespecíficos pueden retrasar el diagnóstico; entre ellos se encuentra náusea, diarrea, dolor abdominal (61%), y en 35% tos y rinitis. Simultáneamente, dentro de los primeros 10 días, cerca del 80% de los pacientes presentan niveles elevados de proteína C reactiva (<30 mg/dl), velocidad de sedimentación globular (<40/h), asimismo, algunos presentan elevación de aminotransferasas, hipoproteinemia, datos de colestasis, trombocitosis, leucocitosis y/o anemia (18).

El primer caso reportado en México fue comunicado por Rodríguez en 1977 y a partir de entonces empezaron a identificar a más pacientes (3). La enfermedad de Kawasaki es casi

exclusiva de la infancia: la mitad de los casos tienen lugar antes de los 2 años, el 80% antes de los 4 años, y es excepcional por encima de los 12 años. Es 1.5 veces más frecuente en varones, y la mortalidad, aunque baja, se registra más en edades tempranas, oscilando entre 1-4%. (3,6).

La incidencia media anual promedio por lo tanto es 1-10/100,000 habitantes por año. Sin embargo, aunque se ha reportado en la mayoría de los grupos étnicos, existe una abrumadora variabilidad entre diferentes países (5,11). Aunque se ha mencionado la relación entre la incidencia de enfermedad de Kawasaki y la urbanización, existen aún resultados contradictorios al respecto (7).

La etiología persiste desconocida; sin embargo, se han propuesto algunos mecanismos, de los cuales la presencia de células plasmáticas productoras de IgA en muestras de paredes arteriales de los pacientes afectados con la enfermedad de Kawasaki, así como cuerpos de inclusión con partículas similares a virus en epitelio ciliar y bronquios han demostrado ser escenarios fisiopatológicos consistentes entre aquellos que sufren de este padecimiento (20).

Actualmente está documentado en literatura japonesa y estudios norteamericanos riesgo de recurrencia e incidencia de formas familiares; en Japón el riesgo de desarrollar la enfermedad en algún hermano de un paciente que desarrolló Enfermedad de Kawasaki, está incrementado 10 veces en comparación con la población general; así, la probabilidad de pacientes que padecen la enfermedad de tener un hermano que desarrolle la patología es de 0.17-1.6%, este porcentaje incrementa a 13% para gemelos, 50% de los casos familiares ocurren en promedio diez días después que el caso inicial (20).

Respecto a la respuesta del huésped del sistema inmune desencadenado por un proceso infeccioso en un paciente genéticamente susceptible; se aduce por las siguientes razones: en primer lugar, la enfermedad tiene características de un proceso que se autolimita; segundo, desde el punto de vista epidemiológico los casos ocurren estacionalmente y en brotes epidémicos, sin embargo el agente etiológico aún no se ha precisado; por otro lado, los rasgos genéticos podrían explicar la alta prevalencia en determinados grupos étnicos, pero varía entre países. En lo relativo a la agresividad en el curso de la enfermedad y la posibilidad de lesiones coronarias, observaciones recientes indican la probabilidad de que exista asociación genética en la identificación de un polimorfismo inositol 1,4,5 trifosfato 3 cinasa (ITPKC) gen

en el cromosoma 19q13.2, que puede contribuir a la inmunorreactividad en la enfermedad. (9,10,11).

Aún existe una notable controversia en los mecanismos que llevan a activar el sistema inmune. Sin embargo, los hallazgos actuales señalan que hay una respuesta oligoclonal de inmunoglobulina A, siendo más factible que se trate de una respuesta policlonal. Esta teoría se sustenta en el descubrimiento de células plasmáticas con IgA infiltrando las arterias coronarias que presentaban aneurismas en pacientes que fallecieron por enfermedad de Kawasaki. De igual forma se ha comunicado la presencia de células de inclusión citoplasmática parecidas a las virales en el epitelio ciliado de los bronquios de estos pacientes (12).

En la patogenia se ha estudiado la participación de diferentes metaloproteinasas que se elaboran en la fase aguda y que generan un daño importante a la pared de los vasos sanguíneos que condiciona la génesis de aneurismas en dichas estructuras. También se ha reportado evidencia de una sobreproducción de citocinas proinflamatorias con activación de células endoteliales. Los niveles de ARN y la expresión de citocinas Th1/Th2, interferón gamma, y algunas interleucinas, primordialmente la 1, que actúa como factor activador de leucocitos y pirógeno endógeno, provocan un aumento en los niveles de factor de necrosis tumoral alfa, que a su vez estimula una mayor secreción de interleucina 1. Estos fenómenos incrementan la producción de quimosinas y moléculas de adherencia en el endotelio vascular, con lo cual se activan a células polimorfonucleares, generando interferón B, el cual se considera responsable de la duración de la fiebre. El aumento de interleucina 17 y proteasas de serinas, producidas por leucocitos TCD4 al ser activados, inducen la producción de IL-6 que estimula a las células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas, lo que conduce a la trombocitosis (3).

Las evidencias actuales muestran que, dentro de la patogénesis de la miocarditis, se encuentran involucrados varios factores, entre los que destaca una marcada disfunción endotelial causada por la intensa respuesta inmune. En este escenario es importante la interacción CD40-CD40L como responsable de la liberación de citocinas proinflamatorias y la interacción de células del sistema inmune con el endotelio. A este respecto se ha observado que la expresión incrementada de CD40L en linfocitos CD4 correlaciona con mayor susceptibilidad de desarrollar aneurismas coronarios y con la gravedad de la enfermedad de Kawasaki (21).

Por otro lado, la sola presencia de citocinas, entre las que destacan FNT, IL 1 y IL6, son suficientes para lesionar los miocitos, provocando disfunción en la contractilidad. Esta lesión puede estar presente en pacientes con o sin aneurismas coronarios e histológicamente se demuestra a través de hipertrofia, degeneración de miocitos, fibrosis, infiltración de linfocitos y células plasmáticas y disrupción de fibras miocárdicas. La disfunción miocárdica se puede identificar por disfunción diastólica (8).

En la actualidad se sabe que la arteritis se desarrolla alrededor del octavo y noveno día después del inicio de la enfermedad y el desarrollo de aneurismas coronarios inician con la formación de edema en las capas íntima y media de las arterias y una ruptura parcial de la lámina interna y externa. Las paredes de las arterias son incapaces de soportar la presión interna, especialmente la diastólica, por lo que ocurre deformación y distensión, desencadenando la formación de aneurismas, y consecuentemente una distensión patológica y calcificación que se puede desarrollar en los siguientes 2 a 3 años (20).

Existen otros mecanismos inmunológicos que se relacionan con los diferentes signos físicos tales como adenomegalias, edema y dilatación de pequeños vasos sanguíneos de la piel, que resultan de diversas interacciones entre IL-15, células TCD4 y CD8-Th, quimocinas alfa, células T y B. A través de la evolución de la lesión arterial se han advertido una serie de cambios que pueden involucrar no solamente las coronarias sino otras arterias, en los diferentes estadios de la afectación en los cuales la capa media muestra edema, disociación de células musculares, edema del subendotelio, después infiltrado mononuclear, destrucción de la lámina elástica interna, proliferación fibroblástica, remodelación, inflamación, fibrosis, remodelación arterial o revascularización (3).

La definición epidemiológica según la AHA (American Heart Association), consiste en la presencia de fiebre por al menos 5 días junto con 4 de los 5 hallazgos clínicos principales. En presencia de más de 4 de los hallazgos clínicos, en especial si presenta enrojecimiento e hinchazón de manos y pies, el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki puede ser hecho con 4 días de fiebre (13). Los hallazgos clínicos y sus características son:

- 1) eritema y agrietamiento de labios, lengua en fresa, y/o eritema de mucosa oral y faríngea, sangrado, papilas prominentes, eritema difuso de mucosa orofaríngea.
- 2) Inyección conjuntival bulbar bilateral no exudativa. Suele aparecer posterior al inicio de la fiebre, puede presentarse en la zona avascular que rodea el iris y hasta el limbo.

Puede observarse uveítis anterior de forma frecuente durante la primera semana de inicio de la fiebre. Otras manifestaciones oculares menos frecuentes con la queratitis y hemorragia subconjuntival.

- 3) Rash: maculopapular, eritroderma difuso o Rash similar a eritema multiforme. Aparece a los 5 días de iniciada la fiebre, es un rash extenso, que inicia en tronco y después en extremidades, hasta diseminarse y con descamación posterior.
- 4) Eritema y edema de manos y pies en fase aguda y/o descamación periungueal en fase subaguda. El edema suele ser indurado, ocasionalmente doloroso, y se presenta en la fase aguda de la enfermedad, la descamación se espera en la 2-3^a semanas de iniciada la fiebre; 1 a 2 meses después pueden presentarse líneas de Beau, líneas transversales que atraviesan las uñas.
- 5) Linfadenopatía cervical (>1.5 cm. de diámetro) usualmente unilateral mayor a 1.5 cm de diámetro, presente en el triángulo cervical anterior.

La fiebre es, por lo general, de alto grado, de difícil control, continua y puede durar hasta tres semanas; es importante que, aunque esta ceda antes de los primeros siete días, debe sospecharse la enfermedad si cumple con el resto de la sintomatología. Posterior a la administración de inmunoglobulina, cede dentro de las siguientes 36 horas, de lo contrario, se considera resistente al tratamiento (13).

La presentación incompleta ocurre en pacientes que presentan característicamente la fiebre, pero no cumplen con el número suficiente de criterios principales y pueden o no tener afección coronaria, es más frecuente en pacientes entre 12 y 24 meses y debe sospecharse en pacientes menores de 6 meses con fiebre de más de 7 días de evolución y marcadores inflamatorios elevados, asimismo debe considerarse como diagnóstico diferencial en los casos de fiebre prolongada de causa desconocida en pacientes que presenten alguna de las características principales (13,20).

Desde un punto de vista histopatológico, la enfermedad de Kawasaki se puede dividir en tres fases:

- Fase aguda. Dura cerca de 2 semanas; es la fase en la que hay activación del sistema inmune innata, es caracterizada por una vasculitis necrosante con predominancia de macrófagos y neutrófilos, que desencadena la formación de aneurismas. En esta fase, las plaquetas juegan un papel procoagulante en la segunda semana; asimismo la

interacción con plaquetas activadas es necesaria para que ocurra la migración de neutrófilos a la pared de las arterias o a la formación de trampas extracelulares de neutrófilos.

- Fase subaguda o crónica. Inicia después de 15 días y hasta la 4ª semana; está caracterizada por la presencia de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos; la infiltración de las células inicia en la membrana elástica interna o media con posterior resolución de la inflamación con células dendríticas derivadas de monocitos, que desencadena un aspecto particular de inmunidad adquirida, produciendo diferentes citocinas y progresa a una fase final en la que proliferan miofibroblastos y citocitas profibróticas (IL-4 y 13). El involucro de inmunidad innata y adquirida incrementan la asociación con polimorfismos genéticos asociados a funciones reguladoras como ITPKC, BLK, FcGR2A.
- Fase de convalecencia. Entre la semana 5 a la 8. Constituida por la proliferación de miofibroblastos que forman una masa concéntrica que eventualmente ocluye el lumen (20).

Tanto las secuelas cardiológicas como los hallazgos de laboratorio son iguales en ambas presentaciones de la enfermedad.

El examen general de orina puede demostrar piuria estéril en el 80% de los niños, en algunos casos, sobre todo en niños que debutan con datos neurológicos compatibles con meningitis aséptica en los que se realiza punción lumbar, el líquido cefalorraquídeo suele mostrar pleocitosis con predominio mononuclear, niveles de glucosa normal, y proteínas elevadas. En pacientes con artritis, en los que se realiza artrocentesis diagnóstica, el líquido puede reportar células blancas elevadas 125 000 a 300 000 por mm³, glucosa normal (14).

Cabe mencionar que aún en pacientes con hallazgos clínicos compatibles con enfermedad de Kawasaki completa, la detección de virus respiratorios como virus sincitial respiratorio, metaneumovirus, coronavirus, parainfluenza, o influenza no excluyen el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki. Por lo tanto, en pacientes con fiebre, faringitis o conjuntivitis exudativa, y examen nasofaríngeo por PCR positivo para adenovirus es extremadamente infrecuente que se trate de una enfermedad de Kawasaki, sin embargo, debe considerarse si se aísla adenovirus y el paciente presenta faringitis no exudativa (13).

Otras alteraciones incluyen a otros niveles:

- respiratorio: infiltrado intersticial o peribronquial, nódulos pulmonares
- musculoesquelético: artritis, artralgia (líquido sinovial con pleocitosis);
- gastrointestinal: diarrea, vomito, dolor abdominal, hepatitis, ictericia, pancreatitis;
- sistema nervioso central: irritabilidad extrema, meningitis aséptica, parálisis de nervio facial, pérdida del tono muscular
- genitourinario: uretritis, meatitis, hidrocele
- otros: flemón retrofaríngeo, uveítis anterior, eritema e induración en sitio de inoculación de BCG, descamación perianal. (3,4).

Sin embargo, las complicaciones cardiovasculares constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad en el paciente con enfermedad de Kawasaki, pueden estar presentes miocarditis, pericarditis, regurgitación valvular, choque cardiogénico, anomalías coronarias, aneurismas en arterias de mediano calibre distintas a las coronarias, alteraciones en el arco aórtico. Dentro de la fase aguda se puede encontrar precordio hiperdinámico y taquicardia, así como presencia de un soplo sistólico, ritmo de galope. La disfunción valvular suele ocurrir en el 25% de los pacientes con daño coronario siendo la válvula mitral la más afectada. En el electrocardiograma se pueden encontrar arritmias, a nivel sinusal como en el nodo atrioventricular, con prolongación de intervalo PR, o elevación no específica de la onda ST o depresión de la onda T con cambios en el voltaje apropiado para la edad del paciente, lo cual sugiere daño a nivel de miocardio o pericardio (15).

El 5% de los niños que presenten enfermedad de Kawasaki, pueden debutar con presencia de colapso cardiovascular, hipotensión que requiere inicio de expansores de volumen, agentes vasoactivos, e ingreso a terapia intensiva. La presencia de trombocitopenia y coagulopatía en estos casos es más frecuente que se presente, y esto lleva al diagnóstico erróneo de choque séptico. En algunos casos, los cultivos son negativos mientras que la fiebre persiste, en estos casos la enfermedad de Kawasaki debe ser considerada como un diagnóstico diferencial. Los niños que debutan con choque cardiogénico tienen mayor riesgo de presentar resistencia al tratamiento con IVIG, de desarrollar anomalías coronarias, miocarditis y disfunción miocárdica prolongada o permanente. (13).

Las complicaciones más relevantes y con mayor repercusión son las que afectan las arterias, entre las que se encuentran el infarto agudo de miocardio, dilatación coronaria, fístula de arterias coronarias y los aneurismas coronarios, con fenómenos diversos de remodelación que afectarán el pronóstico del paciente. Inicialmente puede ocurrir como una ectasia, también

con expansión leve (<5 mm de diámetro), dilatación moderada (5-8 mm) y aneurismas gigantes (>8 mm de diámetro) (20,21).

A pesar de que los aneurismas coronarios se desarrollan semanas después del cuadro inicial, un ecocardiograma debe solicitarse ante la sospecha de enfermedad de Kawasaki ya que en fases tempranas se pueden detectar derrames pericárdicos, o arterias coronarias con paredes engrosadas (18). Este debe incluir la visualización de arterias coronarias incluyendo la arteria coronaria izquierda, arteria coronaria descendente, arteria circunfleja, arteria coronaria posterior descendente. La presencia de la triada consistente en ausencia de reducción gradual fisiológica de calibre arterial, ectasia leve y hiperecogenicidad perivascular marcada, se considera un signo ecocardiográfico positivo sugerente de la enfermedad. Cambios en la función ventricular izquierda, presencia de regurgitación mitral o aórtica y derrame pericárdico pueden estar presentes en la fase aguda, aunque no confirman la enfermedad. En etapas tardías podemos hallar estenosis y trombosis (20).

Los casos con baja sospecha de la enfermedad pueden condicionar retraso en el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, convirtiéndose en un problema mayor incrementando significativamente el riesgo de complicaciones, siendo las más peligrosas, el desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias en más del 25% de pacientes que no reciben tratamiento o que lo reciben en forma tardía, comparado con solo el 5% de quienes reciben inmunoglobulina intravenosa en el curso de los primeros 10 días de evolución.

Existen puntos clave que pueden ayudar para considerar a la enfermedad de Kawasaki dentro de los diagnósticos diferenciales: niños menores de 6 meses con fiebre prolongada e irritabilidad, fiebre prolongada y meningitis aséptica, fiebre prolongada asociada a linfadenitis que no responde a tratamiento antibiótico, fiebre prolongada y flemón retrofaríngeo o parafaríngeo que no responde a tratamiento antibiótico, fiebre prolongada y cultivos negativos (25).

Los objetivos del tratamiento son disminuir la inflamación y consecuentemente, el daño predominantemente arterial; en la actualidad, las piedras angulares del manejo de la enfermedad de Kawasaki es la administración de dosis altas de inmunoglobulina y ácido acetilsalicílico.

Ante el bajo riesgo asociado a la administración de inmunoglobulina i.v. y el alto riesgo del desarrollo de aneurismas coronarios en niños que no reciben el tratamiento de manera

oportuna, en el algoritmo para tratamiento de la AHA, todos los niños con sospecha de enfermedad de Kawasaki incompleta, por no cumplir con la definición epidemiológica de manera estricta, deberían de recibir tratamiento; este debe ser instaurado lo más pronto posible, idealmente dentro de los primeros 10 días de iniciada la fiebre o tan pronto como se establezca el diagnóstico aún pasados más de diez días desde el inicio del cuadro si es que persiste el paciente con datos de respuesta inflamatoria sistémica, o con elevación de reactantes de fase aguda y persistencia de fiebre sin otra causa o explicación aparente, o bien, cuando se evidencie la presencia de aneurismas coronarios.

También debe considerarse una presentación más de la enfermedad que es la enfermedad de Kawasaki recurrente, es decir, un episodio nuevo de enfermedad de Kawasaki completo e incompleto después de la resolución completa de un episodio previo, y en estos casos deben recibir terapia estándar nuevamente (16).

No obstante, alrededor del 20% de los niños desarrollarán dilatación coronaria, 5% aneurismas y 1% aneurismas gigantes a pesar del manejo oportuno con dosis altas de IG intravenosa (17).

El ácido acetilsalicílico en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki ha sido utilizado durante muchos años, ya que tiene una potente actividad antiinflamatoria cuando se administra a dosis elevadas, y antiplaquetaria al administrarse a dosis bajas, aunque no parece disminuir la frecuencia del desarrollo de anomalías coronarias, debe administrarse durante la fase aguda de la enfermedad cada 6 horas, a una dosis de 80-100 mg/kg/día, y se recomienda reducir la dosis cuando el niño ha permanecido afebril durante 48-72 horas, y disminuir a 3-5 mg/kg/día y continuar hasta alrededor de 6-8 semanas después de que no exista evidencia de alteraciones coronarias, mientras que si se evidencian anomalías coronarias el tratamiento continuará.

Aunado a esto, el tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico 30-80 mg/kg/día en 4 dosis es recomendado mientras el paciente permanece afebril, a pesar de que no existe evidencia de que disminuya el desarrollo de aneurismas coronarios (18).

Debe iniciarse manejo con ácido acetilsalicílico e inmunoglobulina intravenosa en pacientes con enfermedad de Kawasaki completa dentro de los primeros diez días de iniciada la fiebre o lo más tempranamente posible después de haberse realizado el diagnóstico; respecto a la dosis de inmunoglobulina establecida a 2 g/kg/do, lo que reduce el riesgo de desarrollo de

aneurismas coronarios de 25% a 5% (18). Asimismo, se puede iniciar el manejo a los pacientes que se presenten después del día 10 del inicio de la enfermedad, si persisten con fiebre, elevación de reactantes de fase aguda, o signos de inflamación sistémica, o evidencia de anormalidades coronarias mediante ecocardiografía.

La inmunoglobulina no debe ser administrada en pacientes en los que la enfermedad lleve más de 10 días de evolución si se encuentran afebriles, con elevación significativa de reactantes de fase aguda y anormalidades coronarias por ecocardiografía; aunque la velocidad de sedimentación globular comienza su descenso por lo regular posterior a la administración de la inmunoglobulina, no debe usarse como parámetro de respuesta al tratamiento, ni debe ser utilizada como signo de resistencia al mismo.

Entre el 10 al 20% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki persistirán con fiebre después de 36 horas de recibir inmunoglobulina y se considerarán resistentes al manejo.

Hay pacientes que serán resistentes al tratamiento con IGIV. Muchos expertos recomiendan el retratamiento con IGIV a 2g/kg. Estudios retrospectivos sugieren cierta eficacia, pero el retratamiento con IGIV nunca ha sido probado en estudios adecuados.

Aproximadamente más del 30% de los pacientes no responden adecuadamente a estas medidas, incrementando el riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios. A este grupo de pacientes puede aplicarse prednisolona por vía oral hasta que los niveles de PCR normalicen, lo que disminuye el riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios (18).

También se han utilizado otros tratamientos, entre estos la terapia biológica con infliximab (5 mg/kg/d) en infusión durante 2 horas en los que se ha administrado una segunda dosis de inmunoglobulina o infliximab por presentar resistencia a la misma, reportando sólo disminución en los días de hospitalización y menos días de fiebre.

Los pacientes con arterias coronarias normales o con leve ectasia a las 6 semanas desde el inicio de la enfermedad, por lo general tienen buen pronóstico. Por el contrario, pacientes con aneurismas persistentes cursan con riesgo de estenosis y trombosis de las mismas arterias. Los aneurismas gigantes no revierten a una morfología normal. La reparación de vasos afectados ocurre por remodelación de la pared sin que ocurra una restitución completa por hiperplasia y fibrosis que lleva a cambios estenóticos con el riesgo subsecuente de trombosis, infarto agudo de miocardio y en algunos casos, muerte súbita (20).

El pronóstico depende en gran medida del momento del diagnóstico e inicio de tratamiento (inmunoglobulina y ASA), pues en aquellos pacientes con manejo oportuno, el riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios es de 5% y mortalidad reportada aproximadamente en 0.1% (18).

Asociación entre el desarrollo de enfermedades y Grupo ABO

El sistema ABO fue descrito por primera vez en 1901 por Karl Landsteiner, desde entonces se han realizado múltiples investigaciones para entender su fisiología y biología. Los antígenos del grupo ABO son moléculas de carbohidratos que se encuentran en la superficie extracelular de las membranas eritrocitarias; los alelos A y B tienen algunas diferencias en las glicosiltransferasas que añaden N-acetilgalactosamina y D-galactosa respectivamente a una cadena lateral precursora común, el determinante H, convirtiéndolo en antígenos A o B. El alelo “O” no codifica a ninguna enzima funcional (23).

Los antígenos ABO se expresan en varios tejidos y células humanas incluidos el epitelio, neuronas sensoriales, plaquetas y endotelio vascular parecen tener un papel en la susceptibilidad a infecciones y padecimientos neoplásicos, asimismo, se han relacionado en el desarrollo de algunas enfermedades, principalmente cardiovasculares (22,23).

También se han encontrado una relación estrecha entre el grupo el grupo sanguíneo ABO y el factor de von Willebrand (FvW), y por tanto, niveles plasmáticos de factor VIII; de tal forma que los pacientes con tipo sanguíneo “O” tienen niveles plasmáticos de von Willebrand hasta 25% menores que en pacientes con otro tipo sanguíneo; los mayores niveles los presentan pacientes con hemotipo AB (23). Un papel importante de las estructuras de esos carbohidratos ABO asociados a FvW se relaciona con su potencial para regular la susceptibilidad del FvW a la proteólisis por ADAMTS13; una desintegrina y metaloproteasa, zinc y calcio dependiente. Varios grupos que habían estudiado el FvW en plasma purificado de individuos de diferentes grupos sanguíneos ABO observaron consistentemente una proteólisis significativamente mayor para el FvW del grupo O en comparación con los pertenecientes a otro tipo sanguíneo. Este efecto sobre la tasa de escisión del VWF por ADAMTS13 también se ha demostrado en estudios experimentales, donde la alteración de la glicosilación del FvW afectó significativamente a la proteólisis del FvW dependiente de ADAMTS13 (FIGURA 1).

Asimismo, Franchini y Manuccini (2014), reportan que a diferencia de la FvW presente en plasma, el que se encuentra en las plaquetas, no expresa antígenos del grupo AB, lo que se traduce en una resistencia a la proteólisis por ADAMTS13, esto podría explicar porque la activación plaquetaria en sitios de lesión puede desencadenar multímeros de alto peso molecular de FvW resistentes a la proteólisis por ADAMTS13, facilitando la agregación plaquetaria.

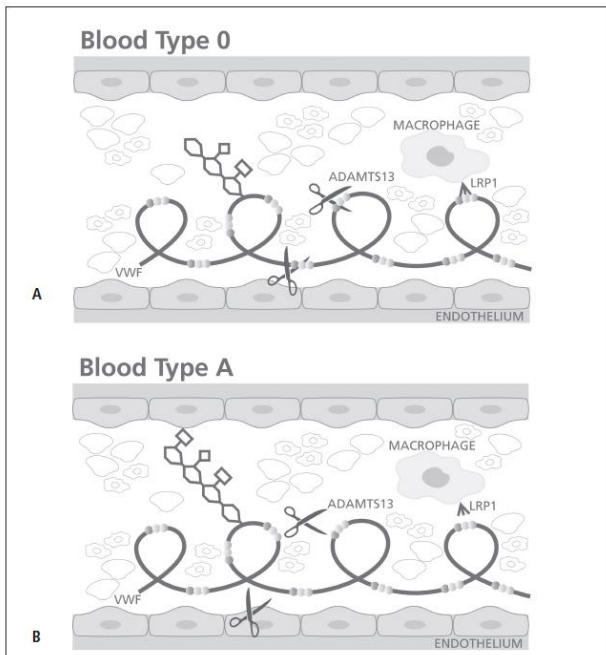


Figura 1. Mecanismos moleculares que explican la influencia del grupo ABO en la actividad del Factor de von Willebrand. A) En pacientes con hemotipo O+ individuos, el FvW es escindido por ADAMTS13 y / o se somete a un aclaramiento mejorado a través del receptor LRP1, lo que da como resultado una actividad reducida del FvW en comparación con los individuos de tipo sanguíneo no O. B) En individuos que no son del grupo sanguíneo O (aquí, el grupo sanguíneo A se presenta como un ejemplo), la glicosilación del FvW lo protege de la proteólisis y / o el aclaramiento por ADAMTS13 y LRP1, respectivamente, lo que resulta en un aumento de los niveles de FvW en comparación con el grupo sanguíneo O individuos. FvW, factor von Willebrand; ADAMTS13, una desintegrina y metaloproteínasa con un motivo de trombospondina tipo 1, miembro 13; LRP1, proteína relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad. Tomado de Franchini, et al., 2014.

Otros estudios de asociación genómica, además demuestran una asociación entre el locus ABO con los niveles séricos de la molécula de adhesión intracelular 1 (sICAM-1), factor de necrosis tumoral (TNF), P-selectina (sP-selectina) y E-selectina (sE-selectina) implicadas en procesos de aterosclerosis (23).

Se ha hallado una relación entre el tipo de sangre y la susceptibilidad a desarrollar infección por SARS-CoV-2, con la hipótesis que las personas con hemotipo O son menos susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 que aquellos que tienen otro tipo de sangre, probablemente asociado a la presencia de IgG con isoaglutininas anti-A en pacientes O+, lo que podría prevenir la unión del virus a los receptores de células humanas, inhibiendo la entrada del mismo a las células blanco. Franchini M, y cols. (2021), compararon la distribución del grupo de sangre ABO de donadores de plasma convaleciente al de voluntarios sanos; se halló una diferencia importante en la prevalencia de hemotipo O+, siendo menor en los pacientes

donadores de plasma convaleciente en comparación con el grupo control, estimando un riesgo relativo de 0.74 de desarrollar infección por SARS-CoV-2 en pacientes O(+/-), asignándole un rol protector (22).

Sin embargo, al estudiar el plasma convaleciente de pacientes con hemotipo “O” en el curso de la enfermedad, no se observa un rol como modulador en la severidad de COVID-19.

Planteamiento del problema

La enfermedad de Kawasaki constituye actualmente la principal causa de cardiopatía adquirida en edades pediátricas, y particularmente, en los países desarrollados. El primer caso en nuestro país se reportó en 1977 (26), y desde entonces se han realizado reportes y descripciones de la enfermedad, sin embargo, son escasos los estudios que investigan tanto la presentación clínica como los factores asociados al desarrollo y desenlace de ésta.

La patología y secuelas cardiacas de esta enfermedad representan la mayor morbimortalidad a largo plazo; siendo la causa más frecuente de infarto de miocardio por trombosis de aneurisma, que suele suceder un año después de haber padecido la enfermedad.

Hay discrepancias y diferencias importantes entre la mortalidad reportada en países desarrollados y en vías de desarrollo, por ejemplo, la mortalidad de la enfermedad de Kawasaki en los EE. UU. (0.17%), comparada con la mortalidad registrada en México que es aproximadamente del 1 al 4% y se asocia en gran medida a la sospecha tardía de esta enfermedad con el consecuente inicio de tratamiento de forma inoportuna (24).

La enfermedad de Kawasaki representa un desafío diagnóstico en nuestro país ya que es una patología infrecuente, difícil de reconocer ya que el diagnóstico es puramente clínico, apoyado con estudios de laboratorio. Hay estudios reportados en los que tanto la presentación de la enfermedad en su forma incompleta, recibir un diagnóstico diferente, un bajo nivel socioeconómico y el pobre acceso a servicios de salud, ocasionan un retraso en el diagnóstico e incluso que los pacientes no reciban tratamiento, lo que contribuye a que hasta el 25% de los pacientes no tratados, desarrollen aneurismas coronarios.

En el contexto epidemiológico actual del país, y ante el comportamiento similar en algunos aspectos en el comportamiento de la Enfermedad de Kawasaki y MIS-C/PIMS (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children/Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome), como

son la afección cardíaca, dermatológica, hematológica y en los niveles de respuesta inflamatoria sistémica, se han estudiado múltiples factores de riesgo, entre estos, en el caso de MIS-C, se ha establecido relación entre el hemotipo y la intensidad de manifestaciones clínicas que desarrollan los pacientes, mismo que no ha sido reportado en la literatura.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la asociación entre el grupo sanguíneo y la afección coronaria en pacientes con enfermedad de Kawasaki del Hospital Infantil de México Federico Gómez diagnosticados entre 2005 y 2020?

Justificación

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis que afecta principalmente a vasos de mediano calibre, caracterizada por fiebre de más 5 días de duración, además de la presencia de 4 signos y síntomas que ya se han establecido a lo largo de los años. Es una patología cuyo reto diagnóstico se presenta por la rareza de la enfermedad en nuestro país y por la ausencia de estudios paraclínicos que confirmen el diagnóstico, el iniciar un manejo tardío (posterior a 10 días de haber iniciado con la fiebre) o no realizar manejo para esta patología, incrementa el riesgo de complicaciones, primordialmente las complicaciones coronarias.

Aunque en nuestro país no existen tantos estudios que hayan investigado el comportamiento de la enfermedad, en nuestro Instituto se ha reportado que existen algunos factores de riesgo que se asocian al desarrollo de la enfermedad coronaria en esta patología, entre los que se encuentran la duración de la fiebre y la administración tardía de inmunoglobulina (24).

Dentro de los factores que pudieran estar asociados al desarrollo de la enfermedad de Kawasaki y/o de la afección coronaria involucrada en esta, y que no han sido estudiados se encuentran los antígenos del sistema ABO, que son expresados en la superficie celular, han sido implicados en una gran variedad de enfermedades, entre ellas las mediadas por virus, sin embargo, no hay evidencia que relacione directamente el hemotipo y enfermedad de Kawasaki, por lo que este estudio pretende describir la naturaleza de la asociación entre el desarrollo de alteraciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad de Kawasaki y el grupo sanguíneo de los mismos.

Hipótesis

Debido a la relación que se ha encontrado con otros virus respecto a la relación de mayores manifestaciones clínicas o mayor riesgo de infección asociada al tipo sanguíneo, se determinaría una mayor susceptibilidad de los pacientes de diferente tipo sanguíneo a desarrollar Enfermedad de Kawasaki y afección cardiovascular.

Objetivos

Objetivo general:

- Describir relación entre el tipo sanguíneo y desarrollo de afección coronaria en la enfermedad de Kawasaki en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Objetivos secundarios:

- Establecer una relación entre los diferentes tipos sanguíneos y aspectos clínicos de la afección coronaria en la enfermedad de Kawasaki en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Evaluar la presencia de un tipo sanguíneo asociado como factor de riesgo o factor protector en pacientes con enfermedad de Kawasaki.

Métodos

Diseño: Estudio transversal, descriptivo, retrospectivo.

Universo de estudio. Se incluirán a pacientes entre 0 meses a 17 años con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo comprendido desde enero 2005 a diciembre del 2020.

Ubicación temporo-espacial. Se evaluarán a pacientes que hayan sido diagnosticados entre enero de 2005 a diciembre de 2020 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Recolección de datos y plan de análisis estadístico

Por medio de la investigación en el archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez con la revisión de expedientes clínicos registrados bajo el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki o síndrome mucocutáneo linfonodular, teniendo dos variables en el estudio, teniendo como variables independientes el hemotipo, y como variable dependiente, la afección coronaria; el análisis estadístico de los datos se realizará a través del programa IBM SPSS statistics versión 28.0.1.1 (15)

De acuerdo a la distribución de los datos al tipo de variables se empleará estadística no paramétrica, por medio de la χ^2 de Pearson para determinar la asociación entre la enfermedad de Kawasaki y tipo sanguíneo. Los datos obtenidos serán presentados en tablas de salida y en gráficas.

Criterios de inclusión. Se incluirán a aquellos pacientes entre 0 y 17 años 11 meses con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Kawasaki, completo o incompleto en quienes se haya recabado su tipo sanguíneo.

Criterios de exclusión. Pacientes en los que, bajo la sospecha de Enfermedad de Kawasaki, se haya descartado dicha patología, asimismo se excluirán a pacientes de los cuales no se cuente con tipo sanguíneo reportado.

Criterios de no inclusión. Pacientes con expediente incompleto o que no sea legible la información para llevar a cabo la recolección de datos de manera apropiada.

Descripción de variables

Variable	Tipo de Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Tipo clínico de Kawasaki	Dicotómica, cualitativa, tipo nominal Dependiente	Dos tipos -enfermedad de Kawasaki completa. -enfermedad de Kawasaki incompleta.	Variedad clínica de presentación determinada por la clínica: presencia de fiebre >4 aunado a la existencia de >4 síntomas principales de la enfermedad (exantema, cambios en	-Completo -Incompleto

las extremidades, adenopatía, cambios mucocutáneos, inyección conjuntival) en el caso de la presentación Completa; si no se cumplen todos los criterios clínicos y hay menos de 4 días de fiebre, se trata de la presentación incompleta.

Afección coronaria	Dependiente Cualitativa, Tipo politómica	Aumento del diámetro de arterias coronarias de acuerdo con lo esperado para la edad y la superficie corporal medido por ecografía.	<p>Diámetro en región proximal de arterias coronarias mediante ecocardiografía 2D y Doppler color en eje paraesternal corto y paraesternal largo, ingresando dichos valores a score Z de Boston para obtención del valor Z:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Normal: $Z < 2$. -Dilatación: $Z \geq 2.5$; o inicialmente < 2, con un decremento del Z durante el seguimiento a > 1. -Aneurisma pequeño: > 2.5 a < 5. -Aneurisma mediano: > 5 a > 10, y una dimensión absoluta < 8mm. -Aneurisma grande o gigante: > 10 o una 	Score Z de Boston.
---------------------------	--	--	--	--------------------

			dimensión absoluta >8mm	
Grupo sanguíneo ABO y Rh	Independiente Cualitativa Politómica Tipo nominal	El sistema de grupo sanguíneo es una colección de uno o más antígenos que están bajo el control de uno o varios genes que codifican para uno o varios antígenos. El antígeno del grupo sanguíneo es una proteína o carbohidrato presente en la superficie de los eritrocitos y es definida serológicamente por un anticuerpo que reacciona con el antígeno y causa aglutinación de los eritrocitos.	Se obtiene mediante la toma de muestra de sangre por punción venosa; a la que se administra en laboratorio anticuerpos anti-A y anti-B para detectar los antígenos A o B del paciente, en este caso los reportes de los resultados, serán obtenidos del expediente clínico.	- A+, A- - B+, B - - O+, O- - AB+, AB-

Tabla 1. Variables del estudio: tipo de variable, definición conceptual y operacional, así como escala de medición.

Resultados

Del lapso de seguimiento 15 años en el que se encontraron 122 pacientes con enfermedad de Kawasaki, se excluyeron 78 pacientes debido a que no se encontró evidencia de su grupo sanguíneo; de los 44 pacientes que se incluyeron en el estudio, 14 pacientes pertenecen al género femenino, y 30 pertenecen al género masculino (Tabla 2). En cuanto al inicio de administración de inmunoglobulina, se encontraron intervalos de 2 días a 26 días desde el inicio de la fiebre hasta la administración de gammaglobulina, resultando en una media de 9.23 días y una desviación estándar de 5.26 días.

		GENERO			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	FEMENINO	14	31.8	31.8	31.8
	MASCULINO	30	68.2	68.2	100.0
	Total	44	100.0	100.0	

Tabla 2. Distribución de género de pacientes con enfermedad de Kawasaki

Respecto a la frecuencia de hemotipos, en el caso de nuestra población de estudio, únicamente se evidenciaron presencia de hemotipos O+, A+, B+ y O-; con mayor predominio respecto al hemotipo O+ considerando que el porcentaje que se presentó fue de 70.4%, seguido del hemotipo A+ que representó 18.8%, asimismo encontrando 3 casos de pacientes B+ y 2 casos de pacientes O- (Gráfica 1).

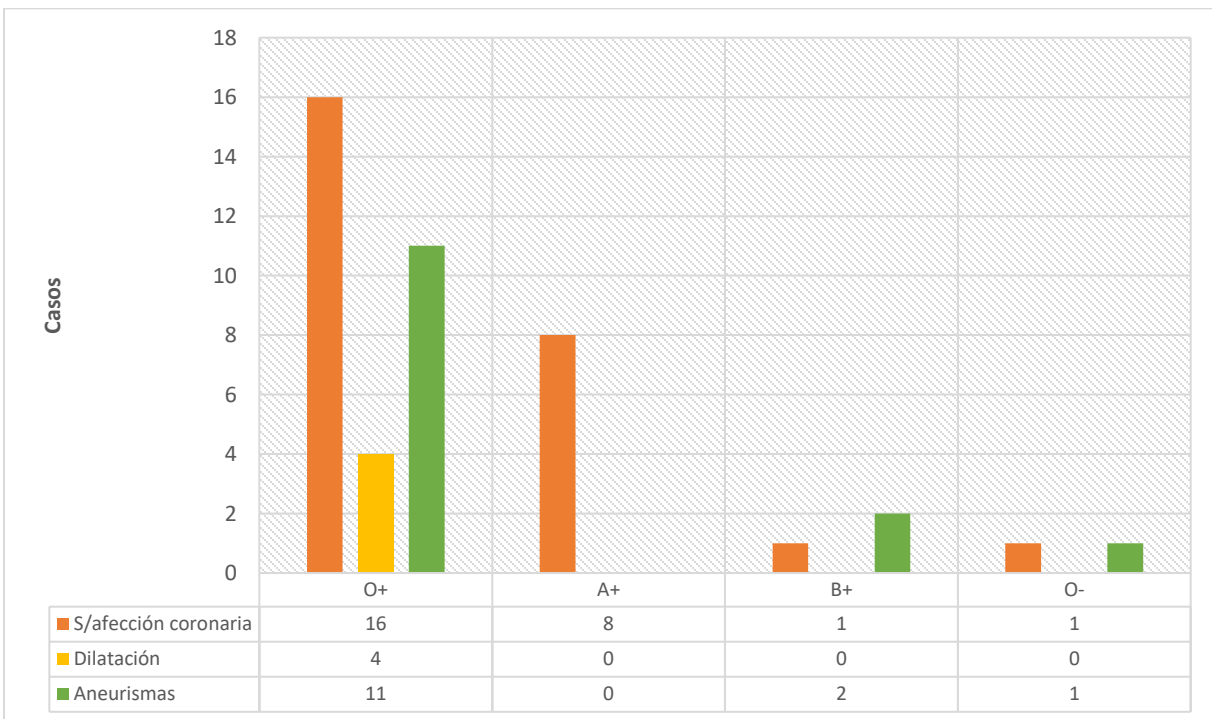
En la Gráfica 1, se describe la distribución global de los pacientes con enfermedad de Kawasaki, de los cuales, 26 pacientes (59.09%) no desarrollaron ningún tipo de afección coronaria, 9% de los pacientes presentó dilatación coronaria (4 pacientes), y 14 pacientes (31.8%) tuvieron aneurismas coronarios; que en su mayoría fueron pequeños y medianos, y sólo 2 pacientes presentaron aneurismas grandes.

Considerando que la mayor parte de los pacientes con enfermedad de Kawasaki fueron reportados con hemotipo O+ y que tuvieron mayor reporte de afección coronaria, se representa en la Gráfica 2, la distribución de afección coronaria en estos pacientes; con un desarrollo de aneurismas en el 35% de los pacientes, siendo los aneurismas pequeños los más

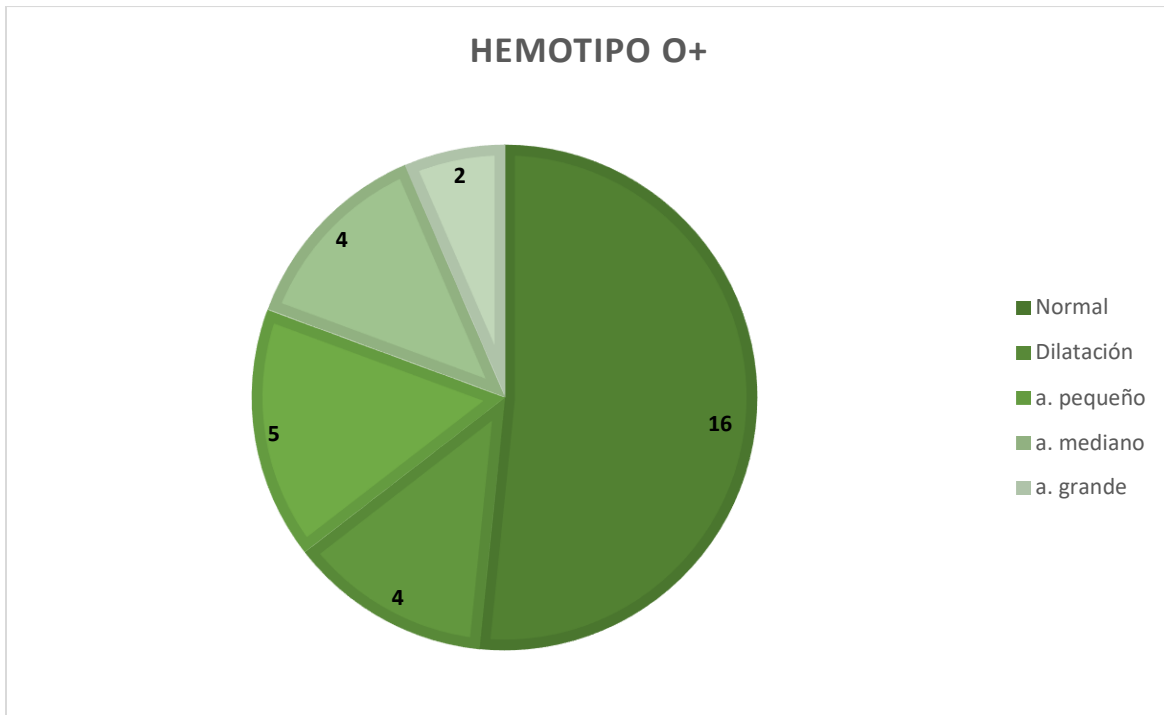
frecuentes en un 16%; la dilatación coronaria se presentó en 13% de los pacientes, mientras que el 52% no desarrolló ninguna alteración.

Resalta también el hecho de que de los pacientes con fenotipo A+, representan el 25.8% de pacientes con enfermedad de Kawasaki en comparación con los pacientes O+ incluidos en esta investigación, por lo que estadísticamente esperaríamos que también hubiesen presentado algún tipo de afección coronaria, no obstante, los 8 pacientes con hemotipo A+, presentaron z score dentro de límites normales, lo que posiblemente esté sugiriendo un efecto protector. Lo contrario ocurre con el grupo B+, donde se observa una tendencia sutil a incrementar los casos de aneurismas (67%) en comparación con los casos sin afección coronaria (33%).

Respecto a los resultados obtenidos y la relación entre hemotipo y afección coronaria, el valor de chi cuadrado de Pearson arrojó un valor 16.5, con una significancia asintónica de 0.166 y una razón de verosimilitud en 16.99, por lo que no se considera que la muestra sea estadísticamente significativa, sin embargo, esto los asociamos al tamaño de la muestra pequeño y a que secundario a esto, no contamos con reporte de otros grupos sanguíneos, lo que dificulta la comparación entre los diferentes grupos sanguíneos y la probable asociación con el desarrollo de afección coronaria.



Gráfica 1. Pacientes con enfermedad de Kawasaki con y sin afección coronaria asociados a los diferentes grupos sanguíneos. Clasificación global.



Gráfica 2. Distribución de afección coronaria presente y ausente en pacientes hemotipo O+.

Discusión

La enfermedad de Kawasaki ha representado un reto en cuanto al diagnóstico, tratamiento e investigación tomando en cuenta que es una patología poco frecuente, y considerando el contexto epidemiológico actual por la pandemia por SARS-CoV-2, en la que relacionamos con la enfermedad de Kawasaki por las similitudes que comparten; reportándose incluso al inicio de la pandemia, casos de pacientes con infección por SARS-CoV-2 y desarrollo de síndrome Kawasaki-like, que si bien ahora sabemos que se tratan de dos patologías diferentes, también es de nuestro conocimiento que comparten características clínicas como la fiebre y la afección mucocutánea, además de síntomas inespecíficos como los respiratorios y gastrointestinales, que actualmente se han asociado a la respuesta inmune que desencadenan ambas patologías con liberación de citocinas proinflamatorias similares, haciendo énfasis en que los marcadores de daño endotelial son más elevados en la enfermedad de Kawasaki, lo que explica la mayor incidencia de aneurismas coronarios y la mayor dificultad para tratarlos (29). No obstante, estas mismas similitudes abren la posibilidad a la investigación sobre las probables

asociaciones y factores tanto de riesgo como protectores, por lo que se investigó acerca del papel que pudiese jugar el hemotipo como factor asociado al desarrollo de afección coronaria.

Respecto a la búsqueda de la asociación de grupo sanguíneo con el desarrollo de la enfermedad de Kawasaki y la afección coronaria, debemos considerar en primera instancia, la frecuencia esperada de grupo sanguíneo en nuestra población. En 2004, Garratty, et al., publicaron la distribución de frecuencia de fenotipos de grupo ABO de acuerdo a una base de datos de “The National Heart, Lung and Blood Institute” (NHLBI), perteneciente a los “National Institutes of Health” (NIH), en la que, para población hispánica, la mayor frecuencia de grupo ABO se presenta en personas con hemotipo O+ en 52.6%, seguido del grupo A+ en 28.7%, posteriormente B+ con 9.2%. Con lo anterior, en cuanto a la frecuencia, nuestra investigación siguió el mismo patrón en cuanto a frecuencia de los primeros tres lugares respecto a la base de datos de Garratty, et al. (2004), sin embargo, probablemente asociado al número de pacientes incluidos, no se evidenció presencia de grupos A-, B-, AB+, AB -.

El hecho de tener una mayor población con hemotipo O+ predominante, se puede asociar a que corresponde al grueso de la población mexicana, no obstante, llama la atención que todos los pacientes con diferentes grupos sanguíneos presentaron en mayor o menor medida algún tipo y grado de afección coronaria, siendo la excepción los pacientes con hemotipo A+, lo que pudiera sugerir un factor protector ante el desarrollo de dilatación y aneurismas coronarios.

Si bien nuestra significancia asintótica se reporta en 0.166, lo que hace que nuestra muestra no sea estadísticamente significativa, podemos asociar esta poca significancia al número de pacientes incluidos en el estudio. No se encontró reporte en la literatura nacional ni internacional acerca del comportamiento de los diferentes fenotipos del grupo ABO en relación con el desarrollo de enfermedad de Kawasaki ni de afección coronaria, por lo que esta investigación permitiría iniciar con un ámbito para seguir explorando con diferentes y mayor número de pacientes con enfermedad de Kawasaki y desarrollo de dilatación o aneurismas coronarios.

Es importante comentar que a pesar de encontrar una media de 9.2 días respecto el inicio de la fiebre a la administración de la inmunoglobulina, con una desviación estándar de 5.26 días, la aplicación de ésta, pudo haber modificado el curso de la enfermedad que correlaciona con el 31.8% de los pacientes que desarrollaron aneurismas coronarios. Haciendo alusión a lo reportado en la literatura, la incidencia de aneurismas coronarios se estima entre 15%-25% en

pacientes que no reciben tratamiento con inmunoglobulina intravenosa dentro de los primeros diez días de iniciada la fiebre y disminuye a menos de 5% en pacientes tratados con inmunoglobulina (20), por lo que nuestra población mostró un mayor número de casos con desarrollo de aneurismas comparado con los reportes de incidencia mundial, aunque esto probablemente asociado al inicio tardío de la inmunoglobulina intravenosa.

Conclusiones

La enfermedad de Kawasaki es una patología que representa un desafío para el personal médico tanto en el ámbito clínico como en la investigación, ya que al ser una patología poco frecuente en nuestro medio, tiende a infradiagnosticarse o diagnosticarse de forma tardía, lo que implica un peor pronóstico para los pacientes, asimismo, en el área de investigación, si bien se tiene claro el cuadro clínico y avances en el manejo, aún hay mucho por dilucidar predominantemente en la etiología y fisiopatología.

Dentro de las complicaciones más graves de la enfermedad de Kawasaki, se encuentra la afección a nivel coronario; aunque es esperado que los aneurismas presenten involución o disminución dentro de los siguientes 2 años posteriores a la enfermedad, un diagnóstico y tratamiento tardíos pueden hacer que estos presenten un mayor tamaño, y a posteriori, los pacientes pueden presentar estenosis o trombosis; es por esto que conocer mejor la enfermedad y su comportamiento, así como encontrar asociaciones tanto como factor de riesgo como factor protector, son fundamentales.

Aunado a lo comentado anteriormente, con la mayor asociación de ciertos fenotipos de ABO como factor de riesgo a algunas patologías como trombosis, pero también como factor protector como en el caso del hemotipo "O" para el desarrollo de infección por SARS-CoV-2 y, considerando las similitudes descritas previamente entre estas enfermedades, se investigó una asociación entre los hemotipos y el desarrollo de enfermedad de Kawasaki y afección coronaria, no encontrando un factor protector para el hemotipo "O", siendo además este fenotipo el que mayor número de pacientes presentó y los que más afecciones coronarias desarrollaron. No obstante, los pacientes con hemotipo A+, presentaron z score dentro de la

normalidad, sin ningún caso reportado de aneurismas ni dilatación coronaria, lo que sugeriría un factor protector para el desarrollo de afección coronaria.

No fue posible encontrar en la literatura internacional estudios que hayan encontrado ya alguna asociación en específico del hemotipo con la enfermedad de Kawasaki, por lo que, a pesar de que los resultados del estudio no son estadísticamente significativos, se debe de considerar que el número de muestra fue pequeño, lo que de forma secundaria se vio reflejado con menos o ningún caso reportado de otros grupos sanguíneos y, por tanto, menor oportunidad de compararlos entre ellos y en las posibles afecciones que se pudieran desarrollar entre los mismos; lo que constituye un área de oportunidad para la investigación, abriendo las puertas a futuras investigaciones en las que se puedan validar los resultados con un mayor número de muestra, incluyendo incluso a pacientes de otras instituciones y estados de la República, lo que le daría mayor heterogeneidad a la población estudiada.

Referencias bibliográficas.

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Jpn J Allergy* 1967;16:178-222.
2. García F, Flores A., Villareal A., Salinas D., Moreno S, et al. Enfermedad de Kawasaki en un hospital pediátrico en México. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016;73(3):166-173.
3. Sotelo-Cruz N. Revisión de la enfermedad de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas. (enero de 1977 a mayo 2012). *Arch Cardiol Mex.* 2013;83(3):214-222.
4. Quezada-Chavarría G, Ramírez-Serrallonga R, Quezada-Cuevas SE, Salazar-Salas J. Fernández-Gómez I, Esparza-Pérez RI. Enfermedad de Kawasaki. Análisis de 17 casos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009; 47 (1): 61-64.
5. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, Turner CL. Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics* 2000; 106: E27.
6. Harnden A, Tulloh R, Burgner D. Kawasaki disease. *BMJ.* 2014;349:g5336, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g5336>.
7. Chang WP, Wu SJ, Chang WC, Kuo HC. Population-based study of the association between urbanization and Kawasaki disease in Taiwan. *Sci World J.* 2013;2013:169365.
8. Yoshikawa H, Nomura Y, Masuda K, et al. Four cases of Kawasaki syndrome complicated with myocarditis. *Circ J.* 2006;70:202-5.
9. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al., Committee on Rheumatic Fever, endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. 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. *Circulation.* 2004;110:2747-71.
10. Rowley AH, Schulman ST. Recent advances in the understanding and management of Kawasaki disease. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12:96-102.
11. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurisms. *Nat Genet.* 2008;40:35-42.

12. Scuccimarri R. Kawasaki disease. *Pediatr Clin North Am.* 2012;59:425-45.
13. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, et al. Diagnosis, treatment and Long-Term management of Kawasaki disease. A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484.
14. Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF, Bradley DJ, Glode MP, Santa S, Newburger JW, Baker AL, Matsubara T, Burns JC. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:478-481.
15. Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, Ichikawa R, Fukuhara J, Abe O, Miyashita M, Kanamaru H, Ayusawa M, Harada K. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. *Circ J.* 2008;72:274-280.
16. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, Glode MP. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med.* 1991;324:1633-1639. doi: 10.1056/NEJM199106063242305.
17. Mori M, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kimura K, Yokota S. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol.* 2004;14:361-366. doi: 10.1007/s10165-004-0324-3.
18. Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki Disease. *Fron. Pediatr.* 2018; 6:198. doi: 10.3389/fped.2018.00198.
19. Fan Yan, Pan B, Sun H, Tian J, Li M. Risk factors of coronary artery abnormality in children with Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *Fron. Pediatr.* 2019. doi: 10.3389/fped.2019.00374.
20. Marchesi A, Tarissi JI, Rigante D, Rimini A, Malomi W, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I – definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Italian Journal of Pediatrics* (2018) 44:102. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0536-3>.
21. Chen WD, Huang YH, Guo MMH, Lin TY, Weng WT, Yang HY, Yang KD, Kuo HC. The human blood DNA methylome identifies crucial role of beta-catenin in the pathogenesis of Kawasaki disease. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 47), pp: 28337-28350.

22. Franchini M, Glungani C, Del Fante C, Capuzzo M, Di Stasi V, Rastrelli G, Vignozzi L, De Donno G, Perotti C. The protective effect of o blood type against SARS-CoV-2 infection. *Vox Sanguinis* (2021) 116, 249–250. DOI: 10.1111/vox.13003.
23. Franchini M, Mannuccio MP. ABO blood group and thrombotic vascular disease. <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-05-0457>. *Thromb Haemost* 2014; 112: 1103–1109.
24. Cabrales IC. Correlación de factores de riesgo para desarrollo de enfermedad coronaria en pacientes con enfermedad de Kawasaki, Estudio de 10 años del Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2020.
25. Technical Manual, 20th edition, Cohn CS, Delaney M, Johnson ST, Katz LM (Eds), AABB Press, Bethesda, MD 2020.
26. Rodríguez-Suárez S. Síndrome linfomucocutáneo. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1977;34:53-7.
27. Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition). *Pediatr Int*. 2005;47:232-4.
28. Garratty G, Glynn S, McEntire R. ABO and Rh(D) phenotype frequencies of different racial/ethnic groups in the United States. *Transfusion* 2004; 44: 703-706.
29. Chou J, Thomas P, Randolph. Immunology of SARS-CoV-2 infection in children. *Nat Immunol* 23, 177–185 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01123-9>

Consideraciones éticas

Esta investigación está realizada con base en los aspectos bioéticos de la Declaración de Helsinki, Adoptada por la 18a Asamblea Médica Mundial, en Finlandia en Junio 1964, y enmendada por la 29a Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre 1975, 35a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41a Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre 1989, 48a Asamblea General, Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000, y la Nota de clarificación sobre el párrafo 29 añadida por la Asamblea General, Washington 2002; al igual que las Normas de Buena Práctica Clínica (EC Good Clinical Practices).

Evaluated and approved by the research and teaching committee of the Hospital Infantil de México Federico Gómez, giving faith and authorization that in this study no one is harmed against the well-being of the patients involved in this investigation and in which the personal data and information of the same are not put in evidence.

Limitaciones del estudio

Our study has some important limitations because not all the population diagnosed with Kawasaki disease was included in the study because, as it is a retrospective study, we did not have the records of all the blood types of the patients, which also constitutes an area in which more interventions can be carried out by proposing a greater approach in these patients with the inclusion of this type of tests to patients with Kawasaki disease.

Also, at the moment of the administration of immunoglobulin, by modifying the course of the disease and the development of coronary affection, it could modify the possible relationship between the variables studied.

Anexos

No se necesitaron consentimientos, formatos o encuestas para esta investigación, por lo que no se agregaron anexos.