



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL** Unidad  
Médica de Alta Especialidad - Hospital de Pediatría Centro  
Médico Nacional de Occidente



**TESIS**

**ALTERACIONES CORONARIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE  
KAWASAKI Y SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO  
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

**QUE PRESENTA**

**DR. DANIEL MAZARIEGO PEDRAZA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA SUBESPECIALIDAD EN  
CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. LORENZO GUTIÉRREZ COBIAN**

**CO-DIRECTOR DE TESIS**

**DRA. ROSA ORTEGA CORTÉS**

**Guadalajara, Jalisco. Enero 2024**



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.



GOBIERNO DE  
MÉXICO



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
División de Educación en Salud  
UMAE Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional de Occidente

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

R-2023-1302-058

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

**CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO

DR. DANIEL MAZARIEGO PEDRAZA

**"ALTERACIONES CORONARIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI Y SINDROME INFLAMATORIO MULTISISTEMICO PEDIATRICO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL"**

DIRECTOR DE TESIS

DR. LORENZO GUTIERREZ COBIAN

ENC. DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA. HORACIA CELINA VELARDE SCULL

## IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

### **ALUMNO (A):**

**Dr. Daniel Mazariego Pedraza**

Residente de Cardiología Pediátrica

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

**Matricula:** 991457239

**Teléfono** 8261410766

**Correo electrónico:** Daniel3092@hotmail.com

### **DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. Lorenzo Gutiérrez Cobian**

MNF Cardiología Pediátrica e Intervencionismo.

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

**Matricula:** 98361218

**Teléfono:** 36683000 **Extensión:** 31740

**Correo:** lozo777@hotmail.com

### **CO-DIRECTOR DE TESIS**

**Dra. Rosa Ortega Cortés**

MNF Médico Pediatra, Dra en Ciencias Médicas.

UMAE, Hospital de Pediatría, CMNO

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

**Matricula:** 9951873

**Teléfono:** 36683000 **Extensión:** 32696

**Correo:** rosa.ortegac@imss.gob.mx

## ABREVIATURAS

- AAC = Aneurismas de las arterias coronarias
- AAS = Ácido acetilsalicílico
- AHA = American Heart Association
- BCG = Bacilo Calmette-Guerin
- CDC = Centros para el Control y prevención de Enfermedades
- CAWS = Fracción hidrosoluble de *Cándida albicans*
- EK = Enfermedad de Kawasaki
- EKc = Enfermedad de Kawasaki completa
- EK<sub>i</sub> = Enfermedad de Kawasaki Incompleta
- ETT = Ecocardiograma Transtorácico
- HBPM = Heparina de Bajo Peso Molecular
- IGIV = Inmunoglobulina Intravenosa
- IRM = Imagen por Resonancia Magnética
- LCWE = Extracto de pared celular de *Lactobacillus casei*
- OMS = Organización Mundial de la Salud
- PIMS = Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico
- TAC = Tomografía Axial Computarizada

## ÍNDICE

I. Resumen estructurado	4
II. Marco teórico y antecedentes	6
III. Planteamiento del problema	28
IV. Pregunta de investigación	28
V. Justificación	29
VI. Objetivos	30
VII. Hipótesis	30
VIII. Material y métodos	31
IX. Aspectos éticos	37
X. Recursos financiamiento y factibilidad	41
XI. Cronograma de actividades	43
XII. Resultados	44
XIII. Discusión	57
XIV. Conclusiones	60
XV. Bibliografía	61
XVI. Anexos	67

## I. RESUMEN ESTRUCTURADO

**TÍTULO:** “ALTERACIONES CORONARIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI Y SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”.

**INTRODUCCION:** La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica de etiología aún desconocida, que afecta principalmente a los niños pequeños<sup>2</sup>. Conlleva un alto riesgo de desarrollar aneurismas en arterias coronarias (AAC), colocándose como su complicación más grave<sup>3</sup>. La incidencia de AAC es de alrededor de un 10% en pacientes diagnosticados con EK, la cual puede incrementar hasta un 25% en los menores que no reciben tratamiento<sup>4</sup>. Los niños con COVID-19, pueden presentar una enfermedad “similar” a EK llamada síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS). Se documenta afectación cardiaca hasta el 80% de los pacientes diagnosticados con PIMS<sup>6</sup>. Los estudios de imagen cardiovascular son de gran utilidad para la detección de AAC<sup>7</sup>. Los médicos deben hacer un diagnóstico y tratamiento temprano para prevenir el desarrollo de AAC<sup>5</sup>.

**JUSTIFICACIÓN:** EK es la causa principal de cardiopatía adquirida en los países industrializados<sup>2,7</sup>. Existe un alto riesgo de morbilidad por las complicaciones cardiovasculares que la patología conlleva y aún no se cuenta con cifras oficiales respecto a la incidencia de esta patología en nuestro país.

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:** ¿Cuál es la prevalencia de alteraciones coronarias en los pacientes diagnosticados con EK y PIMS en la UMAE Pediatría CMNO durante el periodo de enero 2020 a abril del 2023?

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se registraron todos los casos positivos de EK y/o PIMS a los cuales se les haya realizado valoración cardiológica durante el periodo antes mencionado, reportando a todos los pacientes con alteraciones coronarias.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se realizó estadística descriptiva de la población estudiada. La base de datos se llevó a cabo en Excel 2019 y los datos recabados fueron capturados en el paquete estadístico Statistal Packege for Social Sciences para Windows (SPSS VERSIÓN 25).

**ASPECTOS ÉTICOS:** Este trabajo se sometió previamente a revisión y aprobación ante el Comité de Investigación en Salud 1302 y Comité Local de Ética en Investigación 13028, de acuerdo a lo establecido en la Ley General de Salud y a las Pautas Éticas Internacionales del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

**RESULTADOS:** Se registraron un total de 62 pacientes durante el periodo previamente mencionado, los cuales contaron con el diagnóstico confirmatorio de EKc, EKi o PIMS. 36 menores fueron masculinos (58.1%) y 26 del sexo femenino (41.9%). La media de edad fue de 3 años. El grupo etario predominante correspondió a los lactantes mayores con 27 pacientes (43.5%). Se reportaron 40 casos de EKc (64.5%), 8 casos de EKi (12.9%) y 14 más de PIMS (22.6%). El 100% de los pacientes recibió tratamiento (intrahospitalario y ambulatorio) y se sometió a la valoración inicial ecocardiográfica. Se detectaron un total de 20 casos con AAC (32.2%). 12 de ellos fueron pacientes masculinos (60%) y los lactantes mayores predominaron con 10 casos (50%). Los aneurismas pequeños fueron lo más frecuentes con 12 reportes (19.4%), seguidos de las dilataciones o ectasias (4.8%). Se encontraron 3 aneurismas gigantes (4.8%) y 2 aneurismas medianos (3.2%). Se encontraron más AAC (62.5%) en los pacientes con EKi en comparación con los pacientes con EKc (27.5%). 12 pacientes reportaron alteraciones asociadas (19.2%), en donde predominaron la cardiopatías congénitas, carditis y disfunción ventricular. 50 pacientes acudieron a un segundo control ecocardiográfico (80.6%), reportando AAC similares a las descritas en la primera evaluación. Únicamente 7 pacientes se sometieron a TAC (11.3%) y 2 menores fueron estudiados mediante IRM (3.2%) confirmando en su mayoría las AAC registradas por ecocardiograma.

**DISCUSIÓN:** La susceptibilidad por género coincide con los predictores demográficos de EK para la formación de AAC<sup>7</sup>. Mientras que la vulnerabilidad por grupo etario coincide con las estadísticas establecidas a nivel global<sup>4,9</sup>.

**CONCLUSIONES:** Se logra establecer una prevalencia de AAC en pacientes con EK y PIMS, similar a los reportes a nivel mundial. Este trabajo busca sumar a las estadísticas ya establecidas en el país, con el fin de otorgar un diagnóstico puntual y un tratamiento oportuno a nuestros pacientes.



## II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

### 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK), fue descrita por primera vez en Japón, como un “nuevo síndrome mucocutáneo ganglionar agudo febril infantil” por el Dr. Tomisaku Kawasaki y colaboradores en 1974<sup>1</sup>. Se caracteriza como una enfermedad febril aguda y una vasculitis sistémica de etiología aún desconocida, que afecta principalmente a los niños pequeños<sup>2</sup>.

Al afectar predominantemente a los vasos de mediano calibre, la EK conlleva un alto riesgo de desarrollar aneurismas en arterias coronarias (AAC), colocándose como su complicación más grave<sup>3</sup>. Se ha registrado que hasta un 25% de los pacientes no tratados, desarrollan AAC<sup>4</sup>.

Los niños con COVID-19, pueden presentar una enfermedad “similar” a Kawasaki. Conocida como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS) o síndrome de activación de macrófagos, haciendo complicado el manejo de la EK debido a la superposición de COVID-19 y PIMS en los pacientes<sup>5</sup>. Se documenta una afección cardíaca de hasta un 80% en los pacientes diagnosticados con PIMS<sup>6</sup>.

Los estudios de imagen cardiovascular son de gran utilidad para la evaluación de las arterias coronarias. Proporcionando una evaluación del árbol coronario completo, el tamaño de los AAC, la estructura, la pared y las características del lumen, así como la visualización de otras alteraciones a nivel cardiovascular ocasionadas por la EK<sup>7</sup>.

Al convertirse en la principal causa de cardiopatía adquirida en niños del mundo industrializado<sup>2,7</sup>, una intervención temprana es indispensable para evitar complicaciones cardiovasculares. Motivo por el cual, los médicos deben hacer un diagnóstico y tratamiento temprano de la EK para prevenir el desarrollo de AAC<sup>5</sup>.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

Como es de esperarse, la incidencia de EK en los países del noroeste asiático es más alta al compararse con países de Europa o Norteamérica<sup>8</sup>. El 85% de los casos a nivel global sucede en menores de 5 años. Reflejando una máxima incidencia entre los 18 y 24 meses de vida<sup>4</sup>. Japón reporta 308 casos por cada 100,000 niños por debajo de los 5 años de edad. Estados Unidos reporta 20 y Europa entre 5 a 15 casos por cada 100,000 menores del mismo rango de edad en cuestión<sup>9</sup>. Los predictores demográficos de EK para la formación de AAC incluyen el sexo masculino y el inicio con menos de 1 o más de 9 años de edad<sup>7</sup>.

Desde la creación de REKAMLATINA (Red Latinoamericana para el estudio de la Enfermedad de Kawasaki) en el año 2013, cada vez existen mayores estadísticas de la enfermedad en la región<sup>10</sup>. Actualmente se reportan 3 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años<sup>11</sup>. En Argentina, la incidencia nacional promedio es de 5 casos por cada 10,000 egresos hospitalarios<sup>12</sup>. En México aún no se tiene calculada la incidencia de EK, por lo que se asume ser similar a la cifras reportadas en Latinoamérica<sup>11</sup>. Un estudio retrospectivo de 24 años realizado en un hospital pediátrico de tercer nivel en la Ciudad de México, documentó que de los 687 pacientes diagnosticados con EK en este intervalo de tiempo, 152 correspondieron a lactantes menores de 1 año de edad, equivalente a un 22.1%<sup>10</sup>.

Respecto a la tasa de mortalidad, esta ha disminuído considerablemente en Japón. En 1974 se reportaba hasta en un 1% y en 1995 se reportó un 0.10%. En México, a pesar de contar con un número muy bajo de casos diagnosticados con EK, la mortalidad de la enfermedad se registra hasta de de un 0.01%<sup>10</sup>. A pesar de la baja incidencia de EK fuera del este de Asia, el riesgo de desarrollar ACC es mucho mayor en poblaciones de occidente<sup>3</sup>. Como ya se mencionó, hasta un 25% de pacientes con EK no tratados, desarrollan AAC<sup>4</sup>. Riesgo que se reduce hasta entre un 3 a 5%, si se iniciara un tratamiento oportuno<sup>8</sup>. Beneficiando esta reducción de igual manera a las poblaciones japonesas<sup>3</sup>.

### 3. ETIOLOGÍA

A pesar del incremento en las investigaciones al respecto, se concluye que la etiología de la EK aún se desconoce o al menos no se conoce por completo<sup>7,13</sup>.

Se ha descrito una predisposición genética para el desarrollo de EK, misma que permanece incluso después mudarse a una nueva área geográfica<sup>3</sup>. Lo cual sugiere que el riesgo de padecer EK, está fuertemente relacionado con la herencia. El aumento de la susceptibilidad en los niños asiáticos, así como en los niños con ascendencia asiática que viven en América del Norte, indica que los componentes genéticos predisponen a la susceptibilidad a la enfermedad<sup>2</sup>. Se concluye como la probabilidad de que, a los pacientes genéticamente susceptibles, un desencadenante provoque una respuesta inmunológica que involucre al sistema inmunitario innato y adaptativo<sup>7</sup>.

Rigante investigó recientemente el papel potencial de los virus en el desencadenamiento de la inflamación que genera EK en niños genéticamente predispuestos<sup>14</sup>. Rowley publicó de igual manera una sospecha de que el desencadenante es de origen viral y que ingresa al cuerpo a través de las superficies mucosas del pulmón<sup>15</sup>. Esta hipótesis está respaldada por la estacionalidad de los brotes de la enfermedad de Kawasaki, que es similar a la de otras infecciones respiratorias. En Japón se han observado dos picos estacionales, uno en invierno y otro en verano. Mientras que en los Estados Unidos, los picos de incidencia se observan en primavera e invierno<sup>2</sup>.

La EK aguda se asocia con infiltración de células plasmáticas IgA en el tracto respiratorio, lo que implica que las vías respiratorias superiores actúan como puerta de entrada<sup>2</sup>. Una sugerencia es que el agente desencadenante podría ser una toxina ambiental o un antígeno transportado por las corrientes de aire, pero esta posibilidad no puede evaluarse con rigor hasta que se logre una identificación precisa de los agentes etiológicos.

La imposibilidad de identificar los agentes etiológicos específicos que desencadenan la enfermedad y la comprensión incompleta de los mecanismos moleculares y celulares que conducen a las secuelas cardiovasculares ha llevado a los investigadores buscar métodos de estudio alternativos que simulen la enfermedad.

Los modelos de vasculitis de la EK en ratones muestran características patológicas similares y han acelerado sustancialmente los descubrimientos en el campo<sup>2</sup>, los cuales se describirán más adelante.

#### **4. FISIOPATOLOGÍA**

La EK es desencadenada por una respuesta inmune innata que involucra la activación e infiltración de la pared de la arteria coronaria por parte de células inmunitarias tanto innatas como adaptativas<sup>2</sup> (figura 1).

La arteria coronaria en condiciones normales, se compone de tres capas generales: la túnica íntima, la túnica media y la túnica adventicia. Y cada una de ellas tiene su composición predominante:

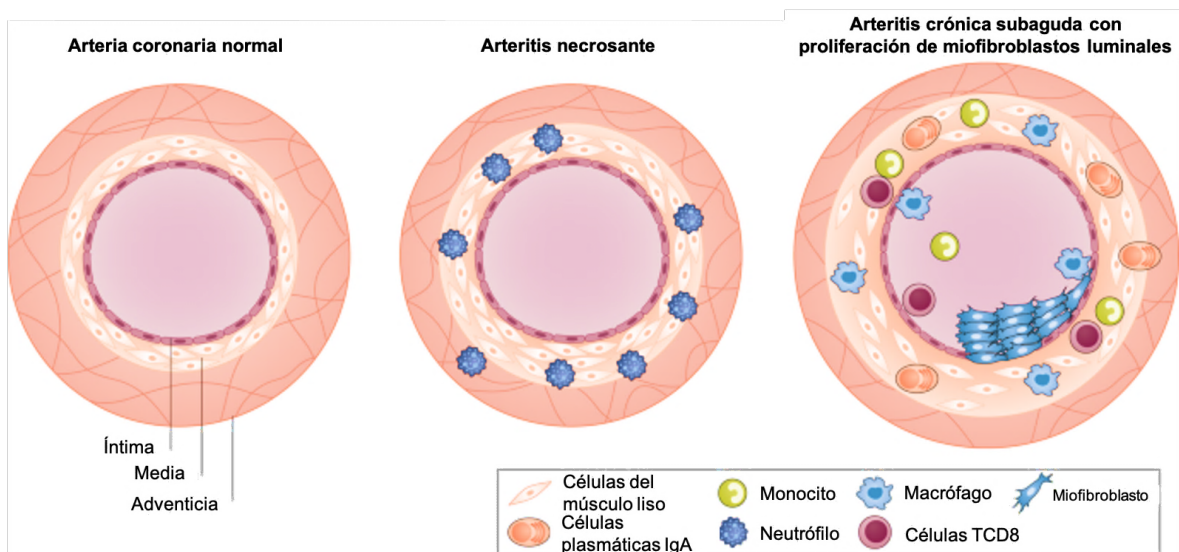
- La túnica íntima de células endoteliales.
- La túnica media de células de músculo liso.
- La túnica adventicia de tejido conjuntivo laxo.

En la EK, la arteritis necrosante se desarrolla en las primeras 2 semanas de la enfermedad y se asocia con infiltración neutrofílica, que destruye gradualmente la túnica íntima, la túnica media y algunas porciones de la túnica adventicia de la arteria coronaria. Las células plasmáticas, células TCD8, IgA, monocitos y macrófagos participan en este proceso de infiltrado inflamatorio<sup>16</sup>. Estas células liberan citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$  y TNF, que contribuyen a la proliferación de miofibroblastos luminales, en los que los miofibroblastos, principalmente derivados de células de músculo liso, y sus productos de matriz obstruyen progresivamente la luz coronaria<sup>2</sup>.

Análisis inmunohistoquímicos en tejidos humanos post-mortem muestran una acumulación en la pared arterial de monocitos, macrófagos y neutrófilos, y la presencia de células TCD 8 activadas, así como células plasmáticas IgA. La liberación de citocinas proinflamatorias, como TNF e IL-1 $\beta$ , al infiltrarse en las células inmunitarias promueve el daño de las células endoteliales vasculares y el desarrollo de AAC<sup>17</sup>.

Se ha demostrado una mayor expresión y actividad de un conjunto diverso de metaloproteinasas de la matriz en la EK aguda. Los niveles circulantes de estas metaloproteinasas se correlacionan con el desarrollo de AAC en estos pacientes<sup>2</sup>.

Varios estudios que intentan descubrir biomarcadores de la EK, han encontrado que los perfiles de microARN's (una clase de pequeños ARN no codificantes que regulan la expresión del ARNm) del exosoma sérico o los tejidos de las arterias coronarias, están asociados con la EK aguda<sup>2,18,19</sup>. Dentro de estos microARNs se incluyen miR-23a, miR-27b, miR-223 y miR-145<sup>2</sup>. Por ejemplo, niveles elevados de miR-23a contribuyen a la apoptosis de los cardiomiocitos y pueden promover respuestas inflamatorias al bloquear la actividad de autofagocitosis de los macrófagos<sup>20,21</sup>.



**Figura 1.** Fisiopatología de la vasculitis por EK<sup>2</sup>.

La inflamación subaguda y crónica de la EK también se asocia con el desarrollo de miocarditis<sup>22,23</sup>. La miocarditis se ha descrito como la “cara oculta de la luna” en la EK<sup>2</sup>. Se reporta que la miocarditis ocurre frecuentemente durante la fase aguda de la EK<sup>23</sup>. Y esta afectación clínica, es una de las que con mayor frecuencia se manifiesta en la superposición de COVID-19 y PIMS, haciendo aún más complejo el diagnóstico de EK<sup>5</sup>.

Estudios seriados de biopsia miocárdica han documentado que la miocarditis histológica se desarrolla en la mayoría de los pacientes con EK, incluso en ausencia de AAC<sup>2</sup>. De igual forma se ha demostrado que los cambios inflamatorios miocárdicos, así como el edema miocárdico en la EK puede llegar a ocurrir incluso antes que las AAC y sin causar daño isquémico concurrente<sup>2</sup>.

La miocarditis en la EK tiende a desarrollarse de forma temprana, y la disfunción ventricular izquierda aguda es generalmente transitoria, respondiendo rápidamente a los tratamientos antiinflamatorios. De igual forma, la miocarditis podría estar asociada con arritmias mortales en los lactantes y, en ciertos casos, podría provocar complicaciones a largo plazo, incluida la fibrosis miocárdica<sup>2</sup>.

Es importante saber, que los aneurismas se pueden presentar en forma sistémica. Es decir, no se confinan solo a las arterias coronarias. Se han reportado aneurismas en las arterias axilar, subclavia, braquial, renal e ilíaca, así como en la aorta abdominal<sup>2,17</sup>. Los hallazgos post mortem han revelado que el 73% de los pacientes con EK tienen afectación de la arteria renal y daño renal agudo<sup>2</sup>.

Se han informado concentraciones aumentadas de IgA circulante e IgA secretora en el suero de niños con EK durante la fase aguda. Las células plasmáticas IgA que se encuentran en la pared de la arteria coronaria, también se ven en tejidos no vasculares como el riñón, la tráquea y el páncreas de pacientes con EK. Esta respuesta de IgA es oligoclonal, parece estar impulsada por antígenos y podría ser causada por los agentes desencadenantes de la EK<sup>2</sup>.

Análisis específicos realizados en sangre total de pacientes con EK durante la fase aguda o convaleciente demuestra la participación de las células inmunitarias innatas y la sobreactivación del inflammasoma durante la fase aguda fase de la enfermedad. Se han informado infiltraciones de células dendríticas maduras así como células T CD8 + citotóxicas activadas en capas arteriales de aneurismas coronarios, así como células mononucleares de sangre periférica cultivadas in vitro en pacientes con EK, liberan espontáneamente IL-1 $\beta$ , proceso reducido sustancialmente después del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV)<sup>2</sup>.

Se ha demostrado que las concentraciones séricas tanto de IL-1 $\beta$  como de IL-18 también son más altas en niños con EK aguda, si esta se comparan con pacientes en control con de enfermedades febriles, y que estas concentraciones séricas disminuyen notablemente durante la fase de convalecencia<sup>24</sup>. Un estudio concluyó que la expresión diferencial de IL-1 $\beta$  en pacientes con EK juega un papel importante para identificar las diferencias sexuales y los genes asociados a la enfermedad<sup>25</sup>.

Otro factor importante a considerar en este estudio es la permeabilidad del tracto gastrointestinal. La barrera intestinal tiene un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis, previniendo la entrada de organismos nocivos a la circulación. Una barrera intestinal disfuncional, caracterizada por el aumento de su permeabilidad, se ha reconocido como factor precursor de muchas enfermedades inflamatorias<sup>2</sup>.

En la EK se observan a menudo signos y síntomas como dolor abdominal, diarrea y vómitos durante su fase aguda. Este tipo afecciones se reportan hasta en un 60% de los pacientes diagnosticados<sup>26</sup>. Concluyendo que el tracto gastrointestinal también se ve afectado en esta patología y que la activación inmunitaria de la mucosa podría compensar y proteger de las barreras intestinales defectuosas<sup>2</sup>.

Un estudio multicéntrico retrospectivo de 15 años realizado en el norte de Italia, en el cual se involucró a más de 300 pacientes, reveló que las manifestaciones gastrointestinales al inicio de la enfermedad complican el diagnóstico de EK, retrasan su tratamiento, asociándose con la resistencia a la IGIV y la gravedad de los AAC<sup>27</sup>.

En individuos sanos, las células epiteliales intestinales se encuentran selladas entre sí por uniones estrechas. El epitelio intestinal actúa como barrera, impidiendo el paso de bacterias comensales y patógenos, permitiendo también el flujo intercelular de iones, moléculas y metabolitos. En la vasculitis inducida por EK, al asociarse con un incremento en la producción de IL-1 $\beta$ , ocurre una disminución de la expresión en las uniones estrechas intestinales previamente descritas, traduciendo en una mayor permeabilidad intestinal. Todo lo anterior favorece el desarrollo de disbiosis intestinal, la cual contribuye más al proceso inflamatorio en los pacientes afectados<sup>2</sup>.

Los lactobacilos juegan un papel importante en el sistema de defensa en nuestro organismo, encargados de estimular funciones innatas e inmunológicas contra una variedad de infecciones bacterianas. Diversos estudios han demostrado que su desaparición en la etapa aguda de la EK podría conducir a la proliferación de patógenos agregados, promoviendo aún más la disfunción de la barrera intestinal e incrementando aún más el proceso inflamatorio<sup>28-30</sup>.

Como ya se mencionó anteriormente, la necesidad de comprender con mayor profundidad la etiología EK ha orillado a investigar vías alternativas similares a las de los humanos que simulen la anatomía patológica de esta vasculitis. Si bien se sabe que ningún modelo animal recapitula perfectamente la enfermedad humana, se ha demostrado que la vasculitis de la EK se puede inducir en ratones mediante la inyección de componentes de la pared celular de *Lactobacillus casei*, *Candida albicans* o un dominio de oligomerización de unión que contiene ligando Nod1, los cuales han demostrado el papel crítico inflamatorio de la IL-1 $\beta$  en la enfermedad<sup>2</sup>.



En el modelo de ratón inducido por extracto de pared celular de *Lactobacillus casei* (LCWE), se ha demostrado un aumento en la permeabilidad intestinal y una respuesta inmunitaria intestinal desregulada, caracterizada por un aumento en el número de células IgA en las placas de Peyer, evidenciando la vulnerabilidad del tracto gastrointestinal en la vasculitis ocasionada por EK<sup>2</sup>.

En el sistema cardiovascular, apartado de principal importancia de este estudio, se ha obtenido evidencia valiosa respecto a las afecciones demostradas en ratones. Se ha podido demostrar que las lesiones cardiovasculares inducidas en los ratones por LCWE son histológicamente similares a las observadas en la enfermedad humana, describiéndose que la vasculitis por EK inducida por LCWE se caracterizó por la infiltración de células inflamatorias en la raíz aórtica, el desarrollo de arteritis necrosante en la arteria coronaria y una obstrucción luminal<sup>2</sup>.

Lo descrito anteriormente, se desarrolló posterior a la inyección intraperitoneal única del extracto de pared celular, induciendo arteritis coronaria focal y ocasionando a largo plazo, la cicatrización crónica de las arterias coronarias con la formación de fragmentos estenóticos. Pero este no es el único fenómeno que se manifiesta, sino que afectaciones cardiovasculares agregadas como la miocarditis aguda también se observa en la vasculitis por EK inducida por LCWE<sup>2</sup>.

La relevancia clínica en niños que presentan EK, radica en que la oclusión trombótica de la arteria coronaria inflamada conduce a cardiopatía isquémica en el futuro. Se logró observar de manera similar, trombos organizados que ocluyen las arterias coronarias en ratones inyectados con LCWE<sup>2</sup>. Manifestando así la misma evolución clínica que pudieran llegar a desarrollar los seres humanos.

Estas alteraciones cardiovasculares han podido ser evidenciadas mediante estudios de imagen como la resonancia magnética y la ecocardiografía en ratones inyectados con LCWE. Demostrando presencia de cambios electrocardiográficos y disfunción miocárdica, mismos se observan en la EK humana<sup>31</sup>.

Estos fenómenos ampliamente mencionados, también se han estudiado en otros modelos de ratones a los cuales se les inyectó fracción hidrosoluble de *Cándida albicans* (CAWS). Se concluyó que este modelo de igual manera comparte propiedades histológicas similares la EK humana. Afectando en específico a la raíz aórtica y a las regiones proximales de las arterias coronarias<sup>2</sup>.

La vasculitis inducida por CAWS también se asocia con la producción rápida de factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos en el corazón, provocando posteriormente miocarditis inflamatoria al activar los macrófagos tisulares y promover el reclutamiento de neutrófilos y monocitos<sup>2</sup>. La ecocardiografía en ratones inyectados con CAWS indica una marcada disminución de la función cardíaca, la cual se ha demostrado puede ser restaurada con suplementos de IL-10<sup>32</sup>.

Respecto al PIMS, se sabe que es un diagnóstico de reciente integración durante los primeros meses la pandemia por COVID19, cuyos casos comenzaron a publicarse a mediados de abril 2020<sup>33</sup>. Se describe como una afección postinfecciosa que se desarrolla por lo general de 4 a 6 semanas después de la infección por SARS-CoV-2<sup>34</sup>.

El daño ocasionado por SARS-CoV-2 provoca una afección cardiovascular a través de un daño directo a los cardiomiocitos por la invasión viral. El mecanismo principal se cree que es de forma indirecta, debido a la respuesta inflamatoria inmune exagerada que se asocia a una “tormenta de citoquinas”, en la cual juegan un rol importante los linfocitos T Helper tipo 1 y tipo 2<sup>6</sup>.

Se describe que los pacientes graves en estado de shock, habitualmente presentan un patrón de disfunción sistólica ventricular izquierda transitoria asociado a grados variables de vasodilatación (conocido coloquialmente como choque caliente), así como derrame pericárdico leve<sup>6</sup>.

En el contexto del PIMS, la elevación de las troponinas séricas es mayor a la reportada en la EK. La lesión miocárdica en este síndrome, se acompaña de un aumento significativo de biomarcadores como las troponinas séricas I y T, BNP o NT-ProBNP, dando como consecuencia diversos grados de disfunción ventricular, pericarditis, valvulitis y arritmias<sup>6</sup>.

Como nos podemos dar cuenta, si bien las historias naturales de ambas patologías pueden iniciar de manera distinta, la repercusión en el sistema cardiovascular es similar. Se describe que hasta un 23% de los casos con PIMS presentan AAC, yendo desde dilataciones hasta aneurismas. Reportando mejoría a corto plazo de la función miocárdica (entre 2 y 5 días) con un soporte vasoactivo y manejo inmunomodulador/antiinflamatorio eficiente<sup>6</sup>.

Es aquí donde la detección temprana y el tratamiento oportuno cobran gran valor. Ya que se ha descrito que la administración de IGIV bloquea la permeabilidad intestinal, y que agentes inmoduladores antagonistas de IL-1 como la anakinra pueden llegar a revertir complicaciones cardiovasculares, reduciendo de forma significativa el desarrollo de la enfermedad y sus secuelas<sup>35-36</sup>.

## 5. CUADRO CLÍNICO

La liberación de sustancias inflamatorias descritas y desarrolladas en el apartado anterior, dan pie a las características clínicas presentadas en la EK, las cuales se desarrollan en 3 fases de vital importancia<sup>5</sup>:

- **Fase febril aguda:** 1 a 2 semanas, con fiebre y otras características agudas como miocarditis y derrame pericárdico.
- **Fase subaguda:** Hasta el día 30 de enfermedad, con resolución de la fiebre, persistencia de inyección e irritabilidad conjuntival, descamación de dedos en manos y pies, trombocitosis, arteritis coronaria y riesgo de muerte súbita.
- **Fase de convalecencia:** 6-8 semanas después del inicio de la enfermedad. Los signos clínicos de la enfermedad se resuelven y termina hasta que la tasa de sedimentación se normaliza.

## 6. CLASIFICACIÓN

En 2017, la American Heart Association (AHA) publicó los criterios diagnósticos para la EK (tabla 1)<sup>22</sup>. En primera instancia, esta clasificación se subdivide en enfermedad de Kawasaki completa (EKc) y en enfermedad de Kawasaki incompleta (EKi).

Las características clínicas de cada una de ellas se describen a continuación:

### a) Enfermedad de Kawasaki completa o típica (EKc):

Estos niños cuentan con fiebre de  $\geq 5$  días, aunada a  $\geq 4$  de las siguientes 5 manifestaciones clínicas<sup>5,22</sup>:

- **Hiperemia y/o edema de manos y pies:** En la fase aguda, hay hiperemia y edema doloroso de palmas de las manos y plantas de los pies. La cual progresa a descamación en la etapa convaleciente. La descamación membranosa de las yemas de los dedos, la descamación en la unión de la uña y la piel de los dedos de las manos y los pies puede presentarse con un surco transversal en las uñas de los dedos de las manos y los pies. En casos graves, durante la fase de convalecencia, se puede observar el desprendimiento de las uñas.
- **Erupciones polimorfas:** Caracterizado como un exantema polimorfo, sin vesículas, ampollas o costras. Esto ocurre en los primeros días, involucrando el tronco y las extremidades. Las erupciones pueden tener presentaciones variables como del tipo urticaria, morbiliforme, maculopapular o similar a la escarlatina. La erupción aparece en la primera semana, y posteriormente se produce enrojecimiento o descamación de la piel perianal.
- **Conjuntivitis:** Esta es bilateral, seca, no purulenta, indolora, de distribución preferentemente bulbar. Se ve dentro de los 3 a 4 días posteriores al inicio de la enfermedad. La descarga purulenta se disipa después de la remisión del calor.
- **Hiperemia de los labios y de la mucosa oral (lengua de fresa):** La hiperemia intensa del labio provoca congestión, labios rojos, agrietados y/o eritema difuso de la orofaringe. La lengua de fresa a menudo sobresale fuera de la boca debido a la congestión.

- **Linfadenopatía cervical:** Son ganglios linfáticos cervicales agudos no supurativos, comúnmente unilaterales, dolorosos, generalmente mayores a 15 mm, duros y sin enrojecimiento. Los ganglios aparecen al comienzo de la enfermedad, disminuyendo de tamaño cuando cede la fiebre.

**b) Enfermedad de Kawasaki incompleta o atípica (EKi):**

Los niños que no cumplan con al menos 4 de los criterios anteriores, se debe sospechar de EKi si ocurre alguno de los siguientes escenarios:

- Niño con fiebre  $\geq 5$  días, mas 2 o 3 de los criterios clínicos clásicos.
- Niño con fiebre  $\geq 7$  días sin otra explicación, acompañado de reactantes de fase aguda positivos (velocidad de sedimentación globular (VSG)  $\geq 40$  mm/hr y Proteína C Reactiva (PCR)  $\geq 3.0$ mg/dL) y al menos 3 alteraciones de laboratoriales específicas agregadas (tabla 1).
- Ecocardiograma positivo: Hallazgo de AAC sin algún otro factor agregado.

Se ha descrito que estos escenarios se presentan con mayor frecuencia en los extremos de edad destinados a esta patología. Es decir, en lactantes menores de 1 año y en niños mayores de los 8 años<sup>37</sup>.

<b>Kawasaki Completo (EKc)</b>	<b>Kawasaki Incompleto (EKi)</b>
<b>Fiebre por 5 días + 4 de las siguientes:</b> <b>1. Cambios en extremidades:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritema palmas y plantas</li> <li>• Edema manos y pies</li> <li>• Descamación</li> </ul> <b>2. Erupción polimorfa</b> <b>3. Inyección conjuntival bilateral sin exudado</b> <b>4. Cambios en cavidad oral:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Labios agrietados</li> <li>• Lengua aframbuesada</li> <li>• Mucositis</li> </ul> <b>5. Adenopatías cervicales (&gt;15 mm).</b>	<b>Fiebre por 5 días + 2 o 3 signos de EKc</b> o <b>Fiebre por 7 días + PCR <math>\geq 3</math> mg/dL + VSG <math>\geq 40</math> mm/hr + 3 o más de los siguientes laboratorios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia para la edad</li> <li>• Plaquetas <math>\geq 750,000/uL</math></li> <li>• Albúmina <math>\leq 3</math> g/dL</li> <li>• Leucocitosis <math>\geq 15,000/mm^3</math></li> <li>• ALT incrementada</li> <li>• EGO con <math>\geq 10</math> leu/campo</li> </ul> o <b>Ecocardiograma positivo (AAC)</b>

**Tabla 1.** Criterios de la AHA para el diagnóstico de la EK<sup>22</sup>.

Respecto a PIMS, se cuenta con las publicaciones realizadas tanto por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y por los Centros para el control y la Prevención de Enfermedades (CDC), clasificadas como “definición de caso” y las cuales se desglosan a continuación (tabla 2)<sup>38</sup>:

Definición de caso OMS	Definición de caso CDC
<p><b>1. Los siguientes 4 hallazgos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre <math>\geq 38^{\circ}</math> C o subjetiva <math>\geq</math> a 24 horas.</li> <li>• Inflamación documentada por laboratorios (PCR, VSG, fibrinógeno, deshidrogenasa láctica [DHL], dímero D, ferritina, IL-6, neutrofilia e hipoalbuminemia).</li> <li>• Enfermedad severa que requiera hospitalización.</li> <li>• <math>\geq 2</math> sistemas involucrados (cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, neurológico, gastrointestinal, y dermatológico).</li> </ul> <p><b>2. Ningún otro diagnóstico probable.</b></p> <p><b>3. Infección o exposición a SARS-COV-2 definida como:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR, antígeno o serología positiva.</li> <li>• Exposición a COVID-19 durante las 4 semanas previas al inicio de los síntomas.</li> </ul>	<p><b>1. Fiebre por <math>\geq 3</math> días</b></p> <p><b>2. Elevación de marcadores inflamatorios</b> (por ejemplo PCR, VSG o procalcitonina).</p> <p><b>3. Ninguna otra causa microbiana evidente de inflamación.</b></p> <p><b>4. Compromiso multisistémico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupción cutánea</li> <li>• Conjuntivitis purulenta bilateral</li> <li>• Inflamación mucocutánea</li> <li>• Hipotensión o shock</li> <li>• Disfunción cardíaca (pericarditis, valvulitis, anomalías coronarias observadas en ecocardiograma).</li> <li>• Coagulopatía (elevación de TP, TTP y dímero D).</li> <li>• Síntomas agudos gastrointestinales (diarrea, vómito y dolor abdominal).</li> </ul>

**Tabla 2.** Definiciones de caso PIMS de publicados por la OMS y CDC<sup>38</sup>.

En cuanto al apartado que este estudio compete respecto al estudio de pacientes afectados a nivel cardiovascular por PIMS, en Santiago de Chile durante el año 2020, Álvarez y colaboradores propusieron una clasificación para valoración cardiovascular en los pacientes afectados por PIMS. Dicha clasificación engloba a los pacientes con PIMS en 4 grupos clínicos de presentación. Dichos grupos se basan en los signos clínicos que con mayor frecuencia se reportan en la literatura hasta el momento y se enlistan enseguida<sup>6</sup>:

- **Grupo inflamatorio:** Constituye un grupo de evolución clínica especial que no manifiesta datos clínicos típicos de la EK. Estos pacientes pueden evolucionar a un compromiso más grave o, por el contrario, descender sus parámetros inflamatorios y su clínica en forma rápida hasta llegar a sus valores normales.
- **Grupo de injuria cardiaca:** Pacientes con el diagnóstico de PIMS que de igual manera desarrollan afectaciones cardiovasculares puntuales, tales como la miocarditis, pericarditis o valvulitis.
- **Grupo shock:** Paciente con presentación clínica de shock ya sea cardiogénico o distributivo.
- **Grupo EK / “EK like”:** Pacientes con signos y síntomas similares a la EK o similar a esta, con o sin compromiso coronario.

Esta publicación no sólo clasifica a pacientes en los 4 grupos mencionados a manera descriptiva, sino que también propone un plan de tratamiento y seguimiento correspondiente para cada uno de estos grupos (ver apartado tratamiento), dedicando un apartado específico para pacientes que presentan la superposición previamente descrita, que tiene PIMS con EK.

Recordando la complejidad que puede causar en ocasiones conseguir un diagnóstico oportuno, se considera esta propuesta como uno apoyo de relevancia clínica positiva para la comunidad latinoamericana.

Respecto a la medición cuantitativa de las dimensiones lumbales de la arteria coronaria para diferenciar los diferentes tipos de afectación en las arterias coronarias (incluidos los AAC), se cuenta con una clasificación internacional basada en las puntuaciones Z<sup>5</sup>.

Se menciona que las puntuaciones Z cada vez cobran más valor en el ámbito de la cardiología pediátrica. Esto debido a que se encuentran normalizadas y ajustadas para el área de superficie corporal, mismas se presentan a continuación:

- **Sin alteración:** Siempre puntuación  $Z < 2$ .
- **Dilatación o ectasia:** Puntuación  $Z$  de 2 a  $< 2.5$  (o si inicialmente se contaba con una puntuación  $Z < 2$ , que exista un cambio de puntuación  $Z \geq 1$  durante el seguimiento).
- **Aneurisma pequeño:** Puntuación  $Z$  de 2.5 a  $< 5$ .
- **Aneurisma mediano:** Puntuación  $Z$  de 5 a  $< 10$  (dimensión absoluta  $< 8$  mm).
- **Aneurisma grande o gigante:**  $Z \geq 10$ , (dimensión absoluta  $\geq 8$  mm).

Existen varias fórmulas para determinar las puntuaciones  $Z$  en la literatura mundial. Sin embargo, en la última publicación hasta la fecha de la Revista de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, respecto a los métodos y recomendaciones para la cuantificación de cavidades cardíacas en edad pediátrica, se concluye que la fórmula de Haycock ( $SC = 0.024265 \times \text{peso [kg]}^{0.5378} \times \text{talla [cm]}^{0.3964}$ ) es la que mejor correlación tiene entre la superficie corporal de los pacientes, con las estructuras cardiovasculares<sup>39</sup>.

## 7. AUXILIARES DIAGNÓSTICOS

Se ha mencionado a detalle en apartados anteriores, los criterios diagnósticos para la EK. Dentro de los cuales se incluyen, sobre todo en la EK<sub>i</sub>, auxiliares diagnósticos de los que el personal de la salud puede apoyarse para clasificar el tipo de vasculitis presentada en el menor.

Igualmente se ha comentado un panorama clínico que del PIMS respecto a su categorización clínica y los grados que esta patología puede presentar, auxiliado en estudios de laboratorio que orientan o confirman el diagnóstico. Motivo por el cual, este apartado pretende profundizar puntualmente los estudios de imagen cardiovascular que se pueden utilizar para dar la impresión diagnóstica de las diferentes alteraciones que presentan las arterias coronarias en paciente expuestos a EK y/o PIMS.



De acuerdo a la AHA, los sitios en donde mayormente se encuentran los AAC son la arteria descendente anterior en su porción proximal, así como el tronco de la arteria coronaria derecha. Continuando en orden de frecuencia, se encuentra la porción media de la coronaria derecha, seguida de la arteria circunfleja, la porción distal de la coronaria derecha y la unión de esta última con la arteria descendente posterior<sup>22</sup>.

El recurso más práctico y menos invasivo utilizado por los cardiólogos pediátricos para la valoración de las arterias coronarias es el ecocardiograma transtorácico (ETT). Se ha descrito en niños, que la especificidad del ETT en comparación a la angiografía convencional para la detección de AAC es del 93 al 97% para todo el árbol coronario. Sin embargo, es importante saber, que su sensibilidad disminuye hasta entre un 50 y 80%, sobre todo en las regiones distales de las arterias coronarias<sup>7</sup>. Motivo cual, en ocasiones es necesario tomar en cuenta otros estudios de imagen cardiovascular avanzados que se describen a continuación.

La angiografía coronaria por tomografía axial computarizada (TAC) ha demostrado ser una opción viable para la evaluación de condiciones patológicas coronarias. Ya que evalúa con precisión el aneurisma, la estenosis y la oclusión del vaso en cuestión. Sin embargo, la exposición a la radiación ha limitado su uso y sigue siendo una preocupación particular en la población pediátrica.

Otro problema con la TAC en niños es, que las frecuencias cardíacas elevadas en los grupos etarios más pequeños ameritan por lo general terapia con beta bloqueadores. Por último y no menos importante, para la realización del estudio se requiere la participación del paciente cuando sea necesaria la técnica de contención de la respiración. Situación que, por lo general, a los pacientes menores de 5 años no se les puede enseñar. Razón por la cual es necesaria la sedación, con el motivo de minimizar artefactos respiratorios en pacientes que no puedan cooperar.

A pesar de las limitaciones previamente descritas, se concluye que la TAC proporciona información de todo el árbol coronario, incluidas las ubicaciones distales, el tamaño y la estructura del aneurisma en cuestión. De igual manera, proporciona información valiosa respecto a la luz, la estenosis y las características particulares de la pared del vaso, incluidas sus dimensiones, el trombo y la calcificación, en caso de que estos dos últimos se presenten. La TAC ha demostrado una excelente concordancia con la angiografía coronaria invasiva en la detección de estenosis, aneurisma y oclusión de la arteria coronaria en el seguimiento de pacientes con EK<sup>7</sup>.

A pesar de que, con el paso del tiempo se ha disminuido de manera significativa la invasión angiográfica para el diagnóstico de AAC, esta aún puede ser utilizada en la fase aguda de la vasculitis con el objetivo de aclarar las características patológicas de las alteraciones coronarias. Y de igual manera es importante saber, que se puede echar mano de este recurso como mecanismo de intervención coronaria percutánea, en el contexto de una trombosis aguda<sup>7</sup>.

Finalmente, se cuenta con la angiografía coronaria por imagen de resonancia magnética (IRM) de corazón. Este estudio permite obtener imágenes de todo el árbol coronario. La activación de la respiración a través del seguimiento diafragmático elimina la necesidad de contener la respiración, lo cual es un punto importante en los niños más pequeños. Se ha reportado una sensibilidad de la IRM coronaria para documentar AAC hasta en un 93%<sup>7</sup>. La IRM proporciona información importante sobre las características del miocardio en pacientes con EK. Ayudando a detectar miocarditis, una característica universal durante las primeras etapas de la EK, la cual se desarrolla antes de la arteritis coronaria y alcanza su punto máximo en el día 10.

Es importante conocer los diagnósticos diferenciales de los AAC. Dentro de estos se incluye a la aterosclerosis, otros procesos vasculíticos, trastornos del tejido conectivo, fístulas, aneurismas micóticos y secuelas de procedimientos previos.

## 8. TRATAMIENTO

El tratamiento de elección establecido por la AHA para la EK es la IGIV a dosis de 1-2 g/kg de peso corporal en infusión única durante 10 a 12 horas, con la adición de ácido acetil salicílico (AAS) a dosis moderada, la cual va de 30 a 50 mg/kg/día. Instaurándose esta dosis hasta que el paciente se reporte afebril<sup>22</sup>.

Estudios recientes avalan el tratamiento con IGIV. Ya que, al administrarse de manera oportuna, este manejo reduce de manera importante las complicaciones cardiovasculares ocasionadas por la EK<sup>40,41</sup>.

Existen distintos esquemas de IGIV documentados para los pacientes con EK. Sin embargo, se ha descrito que las dosis más altas de IGIV preferidas principalmente en los países de América del Norte, no muestran una eficacia clínica adicional sobre la dosis de 1 g establecida en la mayoría de los países asiáticos<sup>5</sup>.

Se ha llegado a la conclusión de que el manejo con IGIV puede ser catalogado como un tratamiento seguro. Aunque se han informado efectos secundarios extraños tras su administración como escalofríos, reacciones anafilácticas, anemia hemolítica, trombocitopenia, insuficiencia renal aguda, entre otros<sup>5</sup>.

Respecto a los esquemas recomendados con AAS, es importante distinguir la dosis antiagregante (5 mg/kg/dosis) de la dosis antiinflamatoria (iniciando en 50 mg/kg/día), siendo esta última la que se emplea para el manejo de EK y PIMS.

Si bien una dosis moderada se considera beneficiosa, estudios concluyen que una dosis alta (80-100 mg/kg/día) se ha asociado con anemia y en raras ocasiones con el síndrome de Reye. No encontrando beneficio importante en los resultados de la enfermedad si se incrementa la dosis<sup>5,42</sup>. Un estudio de cohorte retrospectivo no aleatorizado reciente en Japón, el cual evaluó a 587 pacientes, encontró que la administración de AAS a 50 mg/kg/día no mejora significativamente la incidencia de AAC en comparación a la dosis de 30 mg/kg/día<sup>43</sup>.

A pesar de los esquemas ya mencionados con IGIV y AAS en los que se ha reportado efectividad si se administran en el momento correcto, existen cuadros de EK que son refractarios a estas terapias. Publicaciones actuales llegan a considerar como una posibilidad, que los niños que presentan estos episodios, seguramente albergan genes resistentes al tratamiento<sup>44,45</sup>.

Por este motivo, se han considerado alternativas de tratamiento que acompañen o sustituyan al esquema inicial ya mencionado, con el propósito de optimizar la terapia en los pacientes. Se puede agregar la terapia de pulso a dosis única de metilprednisolona. Y en ocasiones se puede requerir un curso más prolongado de corticosteroides, sumados al manejo con IGIV y AAS para los cuadros de EK refractarios de alto riesgo<sup>5</sup>. La ciclofosfamida, el metotrexato y la terapia de intercambio plasmático también se han utilizado en casos de EK resistentes al tratamiento<sup>43</sup>.

En relación al manejo para PIMS, las recomendaciones establecidas por Álvarez y asociados para la comunidad Latinoamericana sugieren realizar lo siguiente<sup>6</sup>:

- **Grupo inflamatorio:** El manejo se va a determinar acorde al monitoreo de marcadores inflamatorios y marcadores cardíacos. Si estos van en ascenso, se puede plantear el uso de corticoides a bajas dosis.
- **Grupo de injuria cardiaca y grupo shock:** IGIV y AAS en dosis antiinflamatoria, así como corticoides a dosis intermedias. Si no hay respuesta, se recomienda aumentar la dosis de corticoides y considerar el uso de terapia biológica con tocilizumab o anakinra. Disminuir dosis de AAS a terapia antiagregante a las 48-72 hrs de que el paciente permanezca afebril y dejar corticoides en dosis de mantenimiento por 3-4 semanas.
- **Grupo EK / “EK like”:** IGIV en dosis de 2 grs/kg/día y ASA en dosis antiinflamatoria. En caso de evidenciar aneurismas gigantes, se debe agregar heparina de bajo peso molecular (HBPM). De igual manera, se recomienda disminuir AAS a dosis antiagregante a las 48-72 hrs de que el paciente se mantenga afebril.

## 9. SEGUIMIENTO

Tanto para EK como para PIMS, una vez documentado el hallazgo de AAC, se debe establecer una monitorización continua de los pacientes diagnosticados. Esto con el objetivo de prevenir el desarrollo de nuevas eventualidades adversas. Está descrito que los niños con EK recién diagnosticada o nuevamente diagnosticada después un tratamiento inicial requieren de un seguimiento regular por ecocardiografía<sup>5</sup>. Motivo por el cual se debe formular un plan razonable para llevar esto a cabo.

Los niños con arterias coronarias normales en la fase aguda de la EK se deben someter a una valoración integral por el servicio de cardiología. Esto incluye el examen físico, la realización de un electrocardiograma y finalmente una ecocardiografía de control. Se recomienda realizar este seguimiento al mes, 3 meses, 6 meses y al año después del alta<sup>5</sup>.

Lo recomendado a realizar durante los primeros 3 meses de seguimiento, aunado a los mencionado anteriormente, es revisar que los reactantes de fase aguda (VSG, PCR) y las enzimas miocárdicas se encuentren normales. Está documentado que, los aneurismas coronarios ocurren en el 15% al 25% de los niños con EK que no han sido tratados de manera efectiva.

El seguimiento a largo plazo se recomienda hacer una vez cada 6 a 12 meses, y en caso de encontrar alguna anormalidad, es necesaria una revisión mensual, así como plantearse la realización de una angiografía coronaria<sup>5</sup>.

Si bien se documenta que, por lo general los AAC desaparecen de forma espontánea 2 años después de la enfermedad, a menudo se presentan anomalías como engrosamiento de la pared y disminución de la elasticidad. Los aneurismas grandes pueden no desaparecer por completo, causando trombosis y estenosis. Por lo que con mayor razón se debe llevar un seguimiento estrecho en el caso de estos pacientes.

Estudios muestran que un enfoque conservador de evaluación ecocardiográfica de las arterias coronarias en la presentación inicial, y un seguimiento a las 6-8 semanas y a los 6-12 meses es suficiente en niños que no tuvieron compromiso en sus arterias coronarias durante la fase aguda de la enfermedad, o que este compromiso solo fue transitorio<sup>5,22</sup>.

## **10. PREVENCIÓN**

Como parte del desarrollo de la historia natural de cualquier enfermedad, las medidas preventivas toman un papel importante para evitar complicaciones antes, durante y después de la patología en cuestión.

Se documenta que, la suplementación con vitamina D, así como la lactancia materna tienen un efecto protector sobre la EK<sup>46</sup>. Por lo contrario, la deficiencia de vitamina D se considera un factor de riesgo para la falta de respuesta al tratamiento con IGIV<sup>47</sup>.

Para todos los grupos clínicos, ampliamente mencionados en apartados anteriores para la EK y PIMS, se deben tener presentes las siguientes precauciones<sup>6</sup>:

- Previo al inicio de corticoides se debe descartar infección aguda por COVID-19 y bacteriana.
- Evitar utilizar AAS en pacientes con plaquetas  $< 80.000 \times \text{mm}^3$ . Por el contrario, su uso se encuentra indicado en todo paciente con recuento  $> 450.000 \times \text{mm}^3$ .
- En caso de Dímero D cuatro o cinco veces sobre el valor normal, se debe utilizar HBPM como profilaxis. Si se sospecha trombosis, cambiar a dosis terapéutica.
- Los pacientes con trombosis documentada, FEVI en disfunción severa ( $< 35\%$ ) o aneurismas gigantes, deberán recibir HBPM al menos dos semanas después del alta. Suspender o mantener tal tratamiento después de ese tiempo, se decide según la evaluación clínica y los hallazgos ecocardiográficos.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La EK se ha convertido en la principal causa de cardiopatía adquirida en niños de países desarrollados<sup>2,7</sup>. En países asiáticos reportan hasta 308, Europa de 5 a 15 y Estados Unidos 20 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años<sup>9</sup>. A pesar de las secuelas cardiovasculares que ocasiona esta vasculitis, ampliamente reportadas en la literatura mundial, aún no se cuenta con un reporte oficial de la incidencia y prevalencia de la EK en México<sup>11</sup>.

En la variante incompleta de la EK, al no juntarse todos los criterios clásicos de la enfermedad, el diagnóstico clínico y el inicio del tratamiento se retrasa con facilidad. Se ha reportado que la EK<sub>i</sub> se caracteriza por un periodo de fiebre más prolongado, una tasa de incidencia mayor para los lactantes menores de 6 meses, alta incidencia de AAC y mayor resistencia a la IGIV<sup>13</sup>.

Aunque el ecocardiograma se ha propuesto como una herramienta útil para establecer diagnósticos, se desconoce la relación entre los pacientes que cuentan con EK y/o PIMS con el desarrollo de AAC en nuestra institución (UMAE Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente). Aunado a que, tampoco existe un protocolo estandarizado respecto al seguimiento ecocardiográfico y/o por angiotomografía cardiaca interinstitucional.

### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de alteraciones coronarias en los pacientes diagnosticados con EK y PIMS en la UMAE Pediatría CMNO durante el periodo de enero 2020 a abril del 2023?

## V. JUSTIFICACIÓN

**1. MAGNITUD:** La EK, si bien se puede considerar aún como una patología poco frecuente en nuestro medio, es actualmente la causa principal de cardiopatía adquirida en los países de primer mundo. A esto anterior se suma el riesgo de morbilidad que conlleva la enfermedad a corto y largo plazo.

Esto debido a que, como ya se ha mencionado, hasta un 25% de pacientes no tratados con IGIV desarrollan AAC. Al obstruir la luz coronaria, se desarrollan también estenosis importantes que culminan en los episodios de infarto agudo al miocardio.

**2. TRASCENDENCIA:** El diagnóstico oportuno de AAC mediante los estudios de imagen cardiovascular, trae consigo un tratamiento oportuno también. Al conseguir estos dos objetivos, se consigue evitar secuelas importantes a nivel cardiovascular en nuestros pacientes.

**3. VULNERABILIDAD:** Al ser un estudio retrospectivo, el estudio puede ser vulnerable. Esto debido a sesgos en la recolección de datos o incorporar expedientes sin la adecuada información para su inclusión dentro del estudio.

**4. FACTIBILIDAD:** La realización del presente estudio fue factible, ya que se contó con el recurso humano para su realización, así como el material necesario para la inclusión de variables requeridas en el estudio. Se contó con el espacio físico en las diferentes áreas del servicio de Cardiología Pediátrica y se cuenta con una población de estudio suficiente para la realización del protocolo de investigación. Ya que, a pesar de que la EK se considere una enfermedad infrecuente en nuestro país y que el PIMS se cataloga como una patología nueva, en nuestra institución se nos solicita valoración cardiológica a pacientes con diagnóstico confirmado de ambas alteraciones con un promedio de 20 casos de confirmados de EK y 8 casos con diagnóstico de PIMS al año.



## **VI. OBJETIVOS**

### **1. OBJETIVO GENERAL**

Establecer la prevalencia de alteraciones coronarias en los pacientes con diagnóstico de EK y PIMS en la UMAE Pediatría CMNO durante el periodo de enero 2020 a abril 2023.

### **2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir la prevalencia de pacientes con diagnóstico de EK y PIMS en nuestra institución.
- Establecer grupos de edad y género con mayor susceptibilidad al desarrollo de AAC.
- Diferenciar a los pacientes con EKc, de los pacientes con EK<sub>i</sub> para determinar cuál es grupo de pacientes que cuenta con la mayor prevalencia de AAC.
- Describir las alteraciones cardiovasculares agregadas en los pacientes con EK y PIMS.

## **VII. HIPÓTESIS**

Se encontró una prevalencia de alteraciones coronarias similar a la literatura mundial en los pacientes con diagnóstico de EK y PIMS de la UMAE Pediatría del CMNO durante el periodo de enero 2020 a abril 2023.

Ho: No se encontró una prevalencia de alteraciones coronarias similar a la literatura mundial en los pacientes con diagnóstico de EK y PIMS de la UMAE Pediatría del CMNO durante el periodo de enero 2020 a abril 2023.

## **VIII. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio descriptivo retrospectivo.

### **2. UNIVERSO DE ESTUDIO**

Expedientes de pacientes atendidos en la UMAE Pediatría CMNO durante el periodo descrito en la que se establezca el diagnóstico de EK y/o PIMS.

### **3. POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

Expedientes de pacientes atendidos en la UMAE Pediatría CMNO durante el periodo descrito, en la que se establezca el diagnóstico de EK y/o PIMS y que se haya realizado valoración cardiológica inicial mediante ecocardiograma.

### **4. LUGAR DONDE SE DESARROLLARÁ EL ESTUDIO**

Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, Jalisco, México.

### **5. MUESTREO**

No probabilístico de casos consecutivos.

## 6. TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluyen todos los expedientes de pacientes que cuenten con diagnóstico de EK y/o PIMS, a los cuales se les haya realizado una valoración por cardiología pediátrica mediante estudios de imagen durante el periodo de enero 2020 a abril del 2023, dando un total de 62 pacientes.

## 7. CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **Inclusión:** Todos los expedientes de pacientes pediátricos con impresión diagnóstica de EK o PIMS de la UMAE Pediatría CMNO a los que se les haya solicitado valoración por cardiología pediátrica durante el periodo de enero 2020 a abril 2023.
- **Exclusión:** Expedientes de pacientes con EK o PIMS descartado después de la evaluación clínica inicial o de los exámenes complementarios correspondientes.

## 8. VARIABLES

- **Variable independiente:** La enfermedad de Kawasaki y el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico.
- **Variable dependiente:** Alteraciones en arterias coronarias.

## 9. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala</b>	<b>Estadística</b>	<b>Indicador</b>
Edad	Número de meses o años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de EK y/o PIMS.	Cuantitativa discreta.	Media y desviación estándar o mediana y rangos.	Años del 0 al 17.
Sexo	Género del paciente aceptado como hombre y mujer.	Cualitativa nominal.	Frecuencia y porcentaje.	1 = Femenino 2 = Masculino
Tratamiento hospitalario	Fármacos administrados en el paciente con diagnóstico de EK y/o PIMS durante su estancia en hospital.	Cualitativa nominal.	Frecuencia y porcentaje.	1 = IGIV + AAS 2 = IGIV/AAS + esteroides 3 = IGIV/AAS + otros tratamientos
Tratamiento ambulatorio	Fármacos prescritos en el paciente con diagnóstico de EK y/o PIMS para continuar recibiendo en casa una vez otorgada su alta.	Cualitativa nominal.	Frecuencia y porcentaje.	1 = AAS 2 = AAS + esteroide 3 = AAS + otros tratamientos

Hallazgos coronarios en primera valoración cardiovascular	Datos obtenidos tras la primera valoración ecocardiográfica en el paciente con EK y/o PIMS.	Cualitativa nominal.	Frecuencia y porcentaje	<p>0 = Sin alteraciones coronarias</p> <p>1 = Dilatación o ectasia coronaria</p> <p>2 = Aneurisma coronario pequeño</p> <p>3 = Aneurisma coronario mediano</p> <p>4 = Aneurisma coronario gigante</p>
Hallazgos coronarios en segunda valoración cardiovascular	Datos obtenidos tras la segunda valoración ecocardiográfica en el paciente con EK y/o PIMS.	Cualitativa nominal.	Frecuencia y porcentaje	<p>0 = Sin alteraciones coronarias</p> <p>1 = Dilatación o ectasia coronaria</p> <p>2 = Aneurisma coronario pequeño</p> <p>3 = Aneurisma coronario mediano</p> <p>4 = Aneurisma coronario gigante</p>

Estudios de extensión cardiovascular	Descripción de los estudios agregados al ecocardiograma realizados para el complemento diagnóstico de AAC los pacientes estudiados.	Cualitativa nominal.	Frecuencia y porcentaje	1 = Sin estudios de extensión 2 = TAC 3 = IRM
Hallazgos en estudios de extensión cardiovascular	Datos obtenidos tras realizar los estudios de imagen cardíaca complementarios en los pacientes estudiados.	Cualitativa nominal.	Frecuencia y porcentaje	0 = Sin alteraciones coronarias 1 = Dilatación o ectasia coronaria 2 = Aneurisma coronario pequeño 3 = Aneurisma coronario mediano 4 = Aneurisma coronario gigante
Hallazgos cardíacos agregados	Alteraciones vistas por ecocardiografía agregadas a los AAC en los pacientes estudiados.	Cualitativa nominal	Frecuencia y porcentaje	1 = Carditis 2 = Disfunción ventricular 3 = Cardiopatías congénitas 4 = Insuficiencias valvulares 5 = Derrame pericárdico 6 = Dilatación de cavidades

## **10. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

- El presente estudio fue presentado al Comité de Investigación en Salud 1302 y Comité Local de Ética en Investigación 13028 del CMNO y posterior a su aprobación se inició el presente trabajo de investigación.
- Se buscó en la base de datos de nuestra institución el registro de todos los pacientes diagnosticados con EK y/o PIMS y que fueron valorados por el servicio de cardiología pediátrica por medio de ecocardiografía durante el periodo de enero de 2020 a abril del 2023.
- Se identificaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de AAC por ecocardiografía y se realizó investigación respecto a que si estos pacientes ameritaron estudios de extensión cardiovascular (TAC y/o IRM de corazón) para una integración diagnóstica, recopilando todos los datos que se requeridos para el estudio.
- Los datos obtenidos se registraron en la hoja de recolección de datos y posteriormente se elaborará una base de datos en el programa Excel 2019 para su posterior análisis en el programa SPSS 25.
- Se redactaron los resultados acorde a los objetivos para emitir conclusiones y su posterior presentación en formato de tesis.

## **11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó una estadística descriptiva de la población estudiada. Para variables cuantitativas, se calcularon mediana y rangos, en caso de curva no simétrica de los datos o bien media y desviación estándar. En caso de curva simétrica de los datos y para las variables cualitativas se reportaron frecuencia y porcentaje.

La base de datos se llevará a cabo en Excel 2019. Los datos recabados serán capturados en el paquete estadístico Statistal Packege for Social Sciences para Windows, (SPSS VERSIÓN 25.0)

## IX. ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo de investigación fue sometido para su revisión y aprobación ante el Comité de Investigación en Salud 1302 y Comité Local de Ética en Investigación 13028, y está de acuerdo con las normas éticas; además, se apega a las consideraciones formuladas en la investigación para la salud de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos; que en el artículo tercero establece “La protección de los derechos de niñas, niños y adolescentes, tiene como objetivo asegurarles un desarrollo pleno e integral, lo que implica la oportunidad de formarse física, mental, emocional, social y moralmente en condiciones de igualdad”; al instructivo para la operación de la comisión de investigación científica y de los comités locales de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social, a las buenas prácticas clínicas y a las Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con los seres humanos elaborada por el Consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

Este trabajo de investigación está sujeto a los artículos y pautas presentados a continuación:

### **1. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud**

**a) ARTÍCULO 13:** En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Este protocolo de investigación cumplió de manera adecuada durante su elaboración y la ejecución el apartado previamente descrito.



**b) ARTÍCULO 14:** La Investigación que se realice en seres humanos deberá ajustarse a los principios éticos que la justifiquen, debiendo prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos. Deberá ser realizada por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención en salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios. Este estudio fue llevado a cabo una vez se obtuvo autorización por parte del Comité de Investigación en Salud 1302 y Comité Local de Ética en Investigación 13028, cumpliendo con los criterios mencionados en este artículo, ya que tanto el investigador principal, el director y la co-directora de tesis son profesionales de la salud que contaron con la profesionalidad y responsabilidad que este trabajo requiere.

**c) ARTÍCULO 16.** En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran. La forma de identificación de los datos y de información se realizará mediante código alfanumérico, cuidando la privacidad de los pacientes al no exponer sus datos personales. La información recopilada de este estudio será resguardada durante un periodo comprendido de 5 años a partir del término de su utilización para futuras aclaraciones, posterior a este tiempo la información se plantea que el trabajo sea depurado.

**d) ARTÍCULO 17.** Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este reglamento, este trabajo de investigación se clasifica dentro de la siguiente categoría:

**Investigación sin riesgo:** Ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Al ser un tipo de investigación de esta naturaleza, se solicitó al Comité de Ética en Investigación la solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado (anexo 2).

**2. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con los seres humanos elaborada por el Consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.**

**a) PAUTA 10 - MODIFICACIONES Y DISPENSAS DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO:** Durante la realización de este estudio se requirió de revisión de expedientes clínicos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, como ya se mencionó, fue realizada una carta de dispensa de consentimiento. La dispensa de consentimiento es necesaria debido a que este trabajo no sería viable sin dicho documento, cuenta con un valor social importante (ver apartado “justificación”) y no conlleva riesgos en su elaboración. Aunado a lo anterior, esta dispensa está apegada a las características establecidas en la pauta 10 del CIOMS.

El tema central del presente protocolo de estudio, es establecer la prevalencia de AAC en los pacientes con diagnóstico de EK y PIMS en la UMAE Pediatría CMNO durante el periodo de enero 2020 a abril 2023. Los investigadores del presente protocolo de estudio solo describen los hallazgos encontrados y de ninguna forma intervienen ni tienen contacto con el paciente, sino con su expediente clínico. En ningún momento se somete a los pacientes a un estudio experimental. No fue necesaria la participación activa de ningún paciente, sino que únicamente se analizaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de EK y/o PIMS en el periodo previamente descrito. Una razón más por la que se solicitó la dispensa de consentimiento informado obedece al objetivo de evitar ciertas circunstancias de sesgo en los pacientes involucrados en el estudio que no permitan concluir nuestra investigación. Por citar ejemplos, los pacientes en cuestión pudieron haber perdido derechohabencia, realizado cambio de domicilio o verse inmuscuídos en alguna otra circunstancia desde las fechas establecidas en el estudio y el inicio de recopilación de datos.

Los resultados conservan la confidencialidad de los datos y en ningún momento son revelados en los mismos, ni el nombre ni otras características que pudieran permitir la identificación del paciente en específico. La base de datos utilizada para la realización del presente estudio se encuentra resguardada en computadora personal, con contraseña, a la cual solo tendrán acceso el investigador principal, el director y co-director de este trabajo. Finalmente, los resultados se dan a conocer ante la comunidad médica en formato de tesis.

**b) PAUTA 17 - INVESTIGACIÓN CON NIÑOS Y ADOLESCENTES:** Este trabajo, al ser realizado en una Unidad Médica de Alta Especialidad Pediátrica, evidentemente está elaborado en base a pacientes menores de edad, sean estos niños o adolescentes. Los estudios de imagen cardiovascular implementados durante el periodo establecido para esta investigación, fueron realizados con el permiso de uno de los padres o el representante legal del menor y con el asentimiento del niño o adolescente en cuestión una vez que este último recibió la información adaptada a su madurez.

La participación de niños y adolescentes es imprescindible para la investigación de enfermedades de la infancia. En el caso de este trabajo, para documentar la prevalencia de AAC en pacientes con diagnóstico EK y PIMS de nuestra institución. El involucrar a estos grupos etarios, dará armas al personal de salud para otorgar un diagnóstico y un tratamiento oportuno en esta población sensible.

**c) PAUTA 20 - INVESTIGACIÓN EN SITUACIONES DE DESASTRE Y BROTES DE ENFERMEDADES:** Una parte importante de este trabajo radica en que el PIMS es un síndrome de reciente aparición a principios del 2020, causado por la pandemia de COVID-19. Esta situación condujo a un desequilibrio físico y emocional en la población mundial, desestabilizando a las instituciones de salud en todos los aspectos. Existe la obligación de realizar investigación en salud posterior a un brote de enfermedad, para prevenir o mitigar el impacto en la población. En el caso de este trabajo, dejar evidencia de las alteraciones coronarias ocasionadas por PIMS y la súperposición con EK de nuestra institución

## X. RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

### 1. RECURSOS HUMANOS

**Tesista:** El Dr. Daniel Mazariego Pedraza, residente del segundo año de la especialidad de Cardiología Pediátrica, en el Hospital de Pediatría de CMNO, fue el encargado de la elaboración del protocolo de estudio, búsqueda registros de pacientes, búsqueda de expedientes, recopilación de datos, análisis estadístico y el reporte de los resultados correspondientes.

**Director de tesis:** El Dr. Lorenzo Gutiérrez Cobian, Cardiólogo e Intervencionista Pediatra adscrito al servicio de Cardiología Pediátrica del CMNO, fue el encargado del asesoramiento clínico, así como la verificación de que los procesos se realicen en tiempo y forma dictaminada. Revisando la captura de datos, los resultados del análisis estadístico y el reporte de los resultados.

**Co-director de tesis:** La Dra. Rosa Ortega Cortés, Médico Pediatra y doctora en Ciencias Médicas adscrita a la División de Educación en Salud de la Unidad médica de alta especialidad CMNO HP, fue la encargada del asesoramiento metodológico del diseño del estudio, así como la verificación de que los procesos se realicen en tiempo y forma dictaminada. Revisando igualmente, la captura de datos, el análisis estadístico y el reporte de los resultados.

### 2. RECURSOS FÍSICOS

- Servicio de Cardiología Pediátrica.
- Biblioteca del Hospital de pediatría del CMNO. Lugar utilizado para recopilación de datos, análisis estadístico y búsqueda de información actualizada.
- Archivo físico y electrónico del Hospital de Pediatría del CMNO.

### **3. RECURSOS MATERIALES**

- Programas estadísticos requeridos para la metodología del estudio.
- Computadora del investigador principal.
- Hojas e impresora para los formatos y documentos requeridos.

### **4. FINANCIAMIENTO**

El presente estudio no requiere de financiamiento, ya que el IMSS cuenta con los recursos físicos, materiales y humanos necesarios para la realización del estudio. Cualquier costo extra requerido en el estudio, corrió a cargo de los investigadores.

### **5. FACTIBILIDAD**

El presente trabajo tuvo una adecuada disponibilidad en los recursos para llevar a cabo sus objetivos y metas señaladas, por lo tanto, si es posible cumplir con las metas, tomando en cuenta los recursos económicos para su realización son mínimos y no implicaron un problema en su realización y sus beneficios a obtener son superiores a sus costos, así también se contó en nuestra institución con el número de pacientes, área física y personal capacitado para su realización.

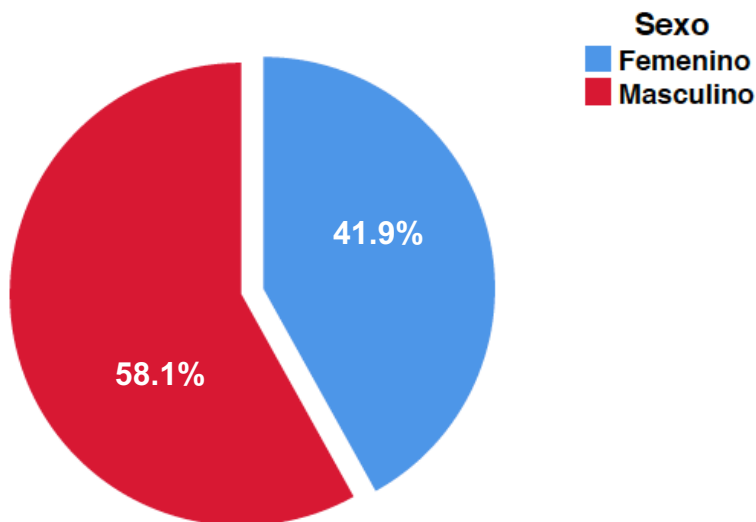
## XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>ACTIVIDAD</b>	Marzo a abril 2023	Mayo a junio 2023	Julio a septiembre 2023	octubre 2023	Noviembre a diciembre 2023	Enero a febrero 2024
Revisión bibliográfica	<b>X</b>					
Elaboración de protocolo		<b>X</b>				
Revisión por el comité			<b>X</b>			
Recopilación de datos o trabajo de campo				<b>X</b>		
Codificación, procesamiento y análisis de información					<b>X</b>	
Entrega del trabajo final y/o publicación de resultados						<b>X</b>

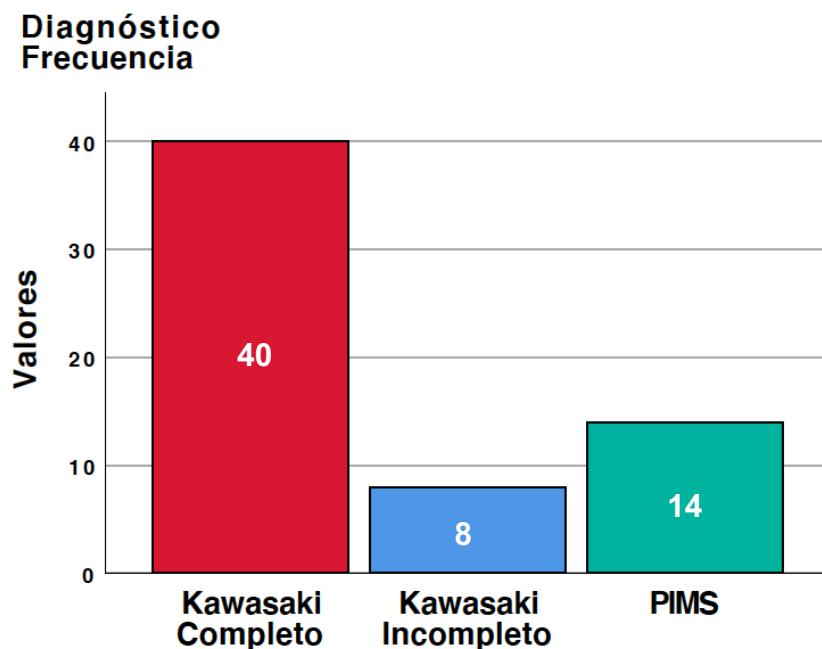
## XII. RESULTADOS

Se registraron un total de 62 pacientes en el periodo de enero 2020 a abril del 2023, los cuales contaron con el diagnóstico confirmatorio de EKc, EKi o PIMS.

De los cuales, 36 menores fueron del sexo masculino (58.1%) y 26 del sexo femenino (41.9%).



Del total de pacientes (n = 62), se reportaron 40 casos de EKc (64.5%), 8 casos de EKi (12.9%) y 14 más integraron los criterios diagnósticos de PIMS (22.6%).



El género predominante para las tres patologías fue el masculino. 21 niños fueron diagnosticados con EKc (52.5%), 6 con EKi (75%) y finalmente 9 con PIMS (64.2%). Mientras que en el sexo femenino se documentaron 19 (47.5%), 2 (25%) y 5 (35.8%) casos respectivamente.

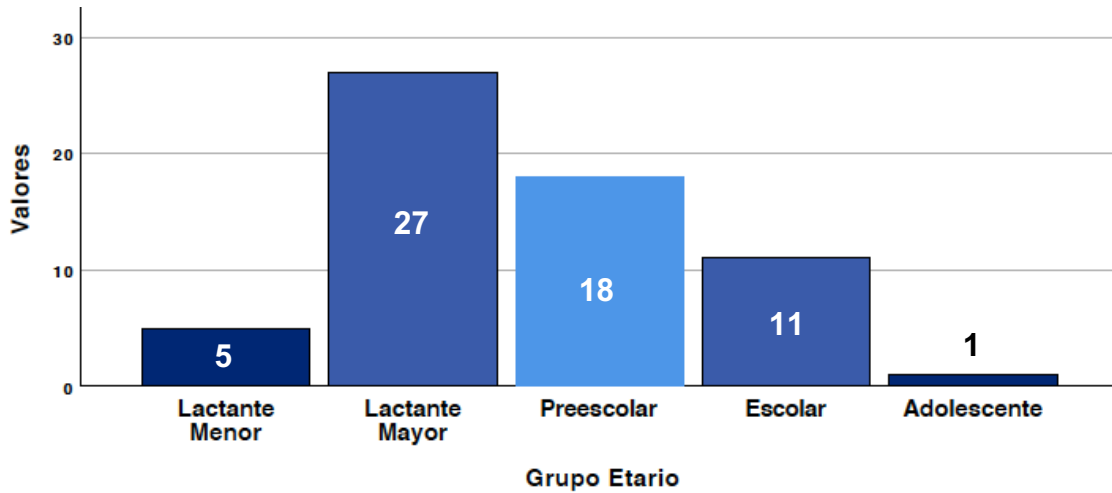
	<b>Kawasaki Completo</b>	<b>Kawasaki Incompleto</b>	<b>PIMS</b>	<b>Total</b>
<b>Femenino</b>	<b>19</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>26</b>
<b>Masculino</b>	<b>21</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>36</b>
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>62</b>

La media de edad de todos los menores estudiados fue de 3 años. Sin embargo, se decidió distribuir al total de pacientes en grupos etarios, clasificándose a los mismos de la siguiente manera:

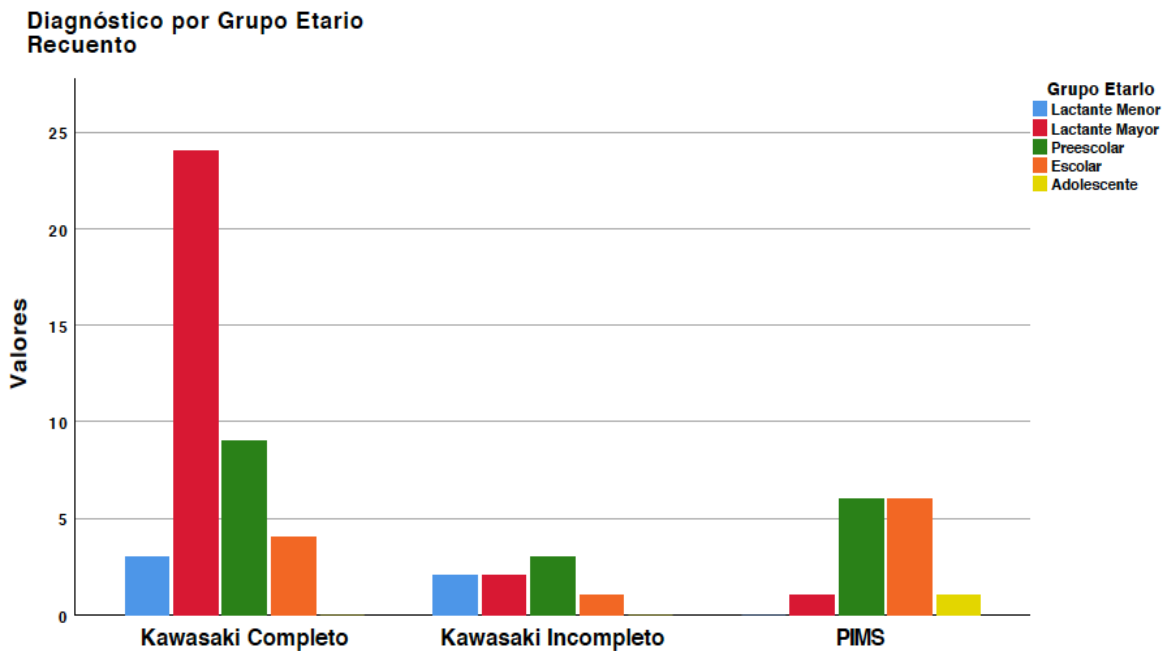
- Lactante menor: 1 a 11 meses
- Lactante mayor: 1 a 2 años
- Preescolar: 3 a 5 años
- Escolar: 6 a 11 años
- Puberto: 12 a 14 años
- Adolescente 15 a 17 años

El grupo etario predominante en nuestro estudio correspondió a los lactantes mayores con 27 pacientes (43.5%), seguido de los preescolares con 18 registros (29%), posteriormente 11 casos en edad escolar (17.8%), 5 lactantes menores (8.1%) y finalmente 1 adolescente (1.6%) ya que no hubo registro de pacientes en edad de pubertad.

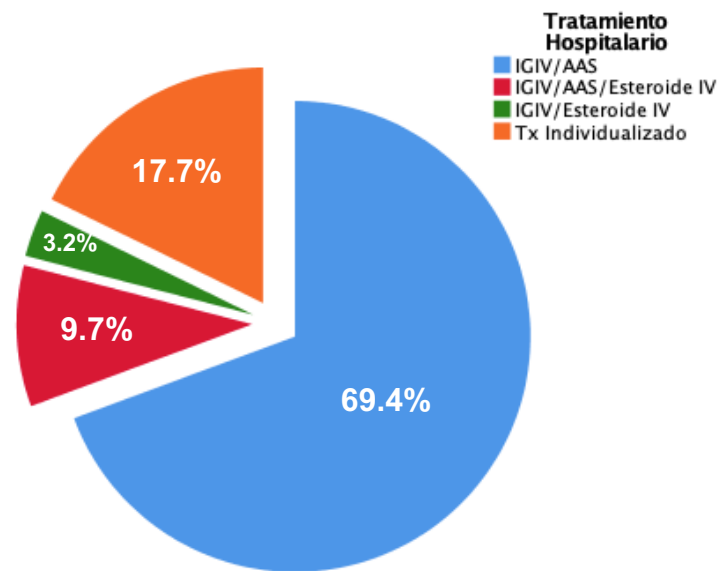




Del total de 40 pacientes diagnosticados con EKc, 24 se trataron de lactantes mayores (60%), 9 preescolares (22.5%), 4 escolares (10%) y 3 lactantes menores (7.5%). De los 8 pacientes con EKi, 3 fueron preescolares (37.5%), 2 lactantes mayores (25%), 2 lactantes menores (25%) y 1 escolar (12.5%). Finalmente, de los 14 pacientes con diagnóstico de PIMS, hubieron 6 preescolares (43%), 6 escolares (43%), 1 lactante mayor (7%) y 1 adolescente (7%).



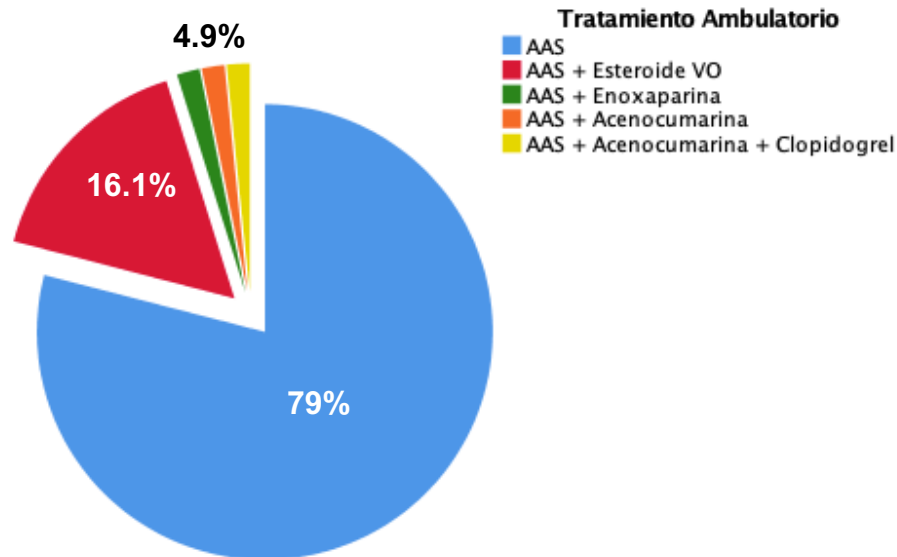
El 100% de los pacientes recibió tratamiento intrahospitalario una vez establecido el diagnóstico de EK o PIMS. Del total de pacientes que recibieron tratamiento intrahospitalario, 43 llevaron la terapia establecida por la AHA para EK mediante IGIV + AAS (69.4%)<sup>22</sup>, a 6 de los pacientes se les dio este mismo manejo, agregándose esteroide intravenoso (9.7%). 2 de los menores recibieron IGIV con esteroide intravenoso, prescindiendo del AAS (3.2%). Finalmente, por comorbilidades asociadas que incrementaron la gravedad de los casos, existieron 11 pacientes que recibieron terapia intrahospitalaria individualizada (17.7%), la cual se desglosa a continuación:



**Tratamientos Individualizados**

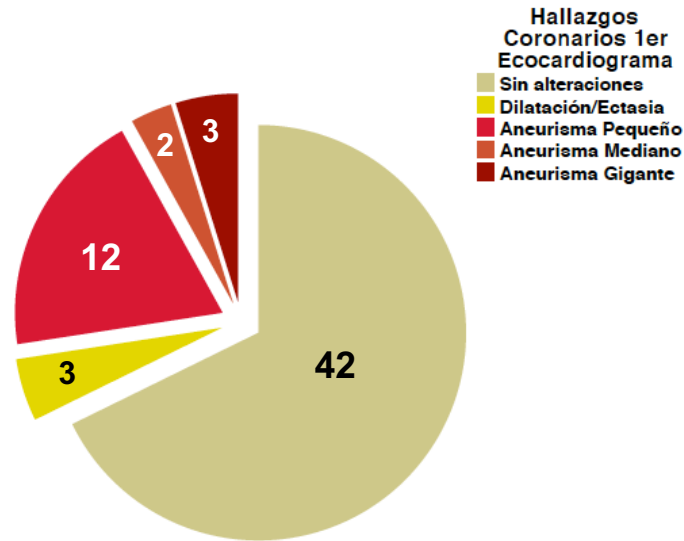
	Frecuencia	Porcentaje
IGIV/Levosimendan	1	1.6
IGIV/AAS/Esteroides IV/Levosimendan	1	1.6
IGIV/Esteroides IV/Levosimendan/Enoxaparina/Acenocumarina	1	1.6
AAS/Esteroides IV/Dobutamina	1	1.6
IGIV/AAS/Esteroides VO	1	1.6
IGIV/Esteroides VO/Levosimendan	1	1.6
AAS/Esteroides IV/Enoxaparina	1	1.6
IGIV/AAS/Esteroides IV/Enoxaparina	1	1.6
IGIV/AAS/Clopidogrel	1	1.6
IGIV/AAS/Esteroides IV/Clopidogrel	1	1.6
IGIV/AAS/Clopidogrel/Acenocumarina	1	1.6
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>17.7</b>

Respecto al tratamiento ambulatorio, 49 pacientes recibieron la terapia establecida por la AHA para EK y PIMS mediante AAS, lo cual representó el 79%. 10 pacientes llevaron el mismo manejo previo, agregándose esteroide vía oral (16.1%). Finalmente, 3 pacientes más llevaron manejo individualizado (4.9%), mismo que consistió en agregar tratamiento con enoxaparina, acenocumarina o clopidogrel al basalmente establecido con AAS.

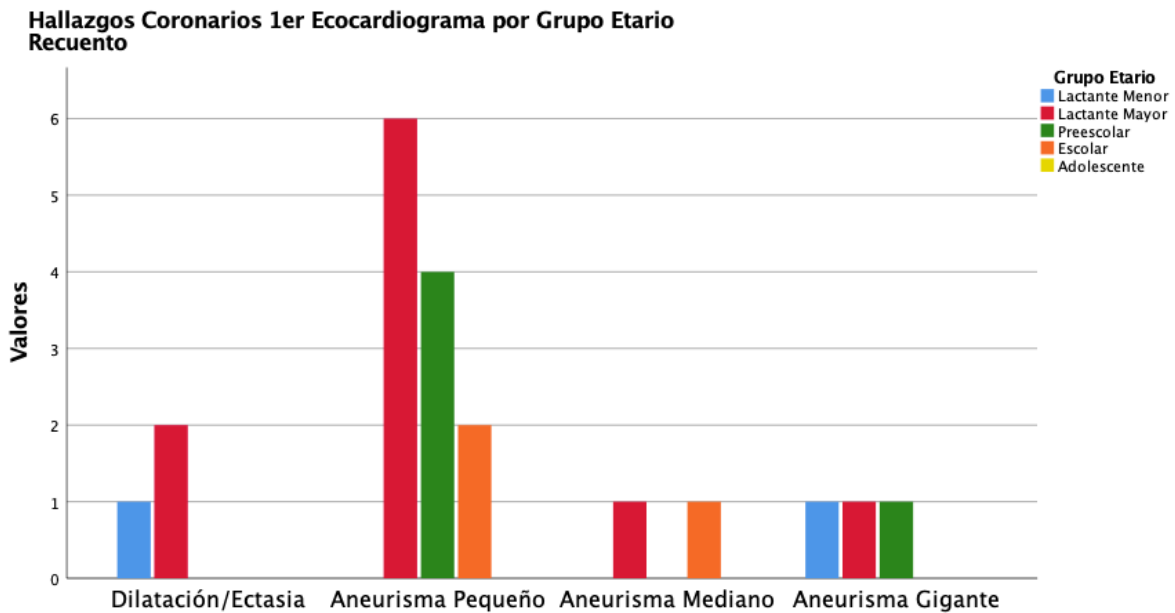


Como se mencionó en el apartado metodológico, únicamente se registraron a todos los menores que hayan integrado el diagnóstico de EK o PIMS y a su vez hayan tenido valoración por cardiología pediátrica. Por lo tanto, a los 62 pacientes registrados en nuestro estudio (100%), se les realizó un ecocardiograma inicial.

Se detectaron un total de 20 pacientes con AAC (32.2%), mientras que los 42 menores restantes (67.8%) se reportaron sin alteraciones coronarias tras su primera valoración. Acorde a la clasificación internacional por puntuaciones Z<sub>5</sub>, las AAC más frecuentes en este estudio fueron los aneurismas pequeños con 12 casos documentados (19.4%), seguidos de las dilataciones o ectasias con 3 reportes (4.8%). Se encontraron 3 casos de aneurismas gigantes (4.8%) y finalmente 2 pacientes con aneurismas medianos (3.2%).



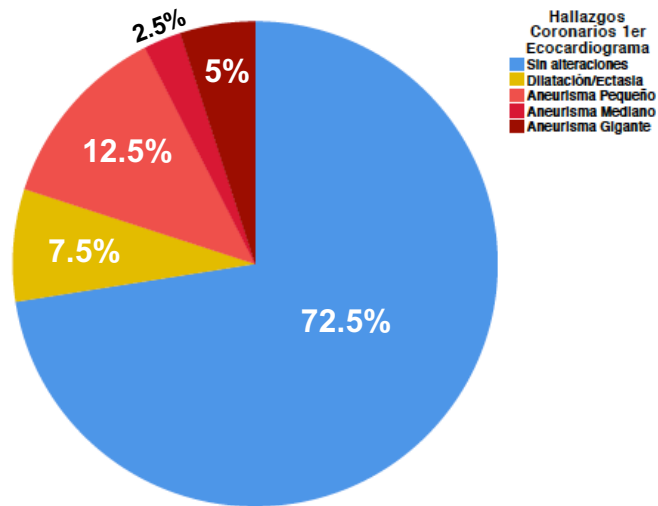
De los 20 casos detectados con alteraciones en el árbol coronario, el grupo etario que más AAC sufrió fue el de los lactantes mayores con 10 pacientes (50%), donde 6 de estos, se trataron de aneurismas pequeños. También se detectaron 5 pacientes preescolares (25%), 3 escolares (15%) y finalmente 2 lactantes menores (10%).



De los 20 casos detectados con AAC, 12 correspondieron a pacientes masculinos (60%), mientras que 8 se trataron de pacientes del género femenino (40%).

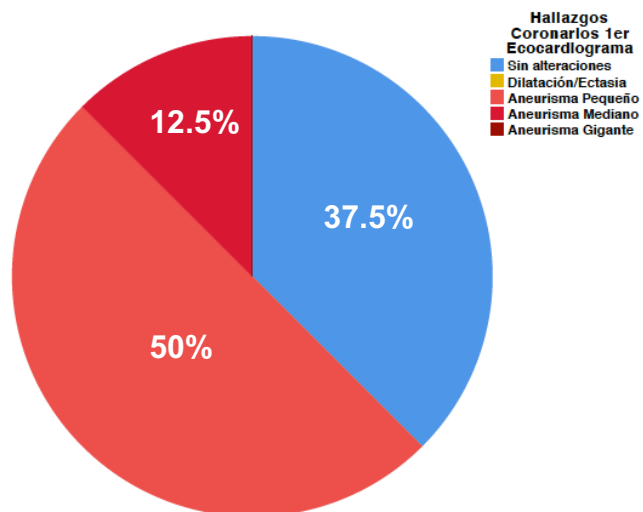
De los 40 menores diagnosticados con EKc, 29 resultaron sin AAC (72.5%). Sin embargo, se logró detectar 3 dilataciones o ectasias (7.5%), 5 aneurismas pequeños (12.5%), 1 aneurisma mediano (2.5%) y 2 aneurismas gigantes (5%).

**Diagnóstico Clínico y Hallazgos Coronarios - 1er Ecocardiograma Kawasaki Completo**



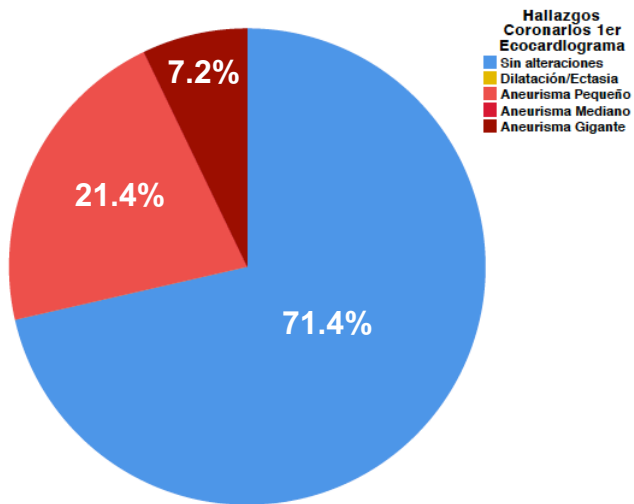
De los 8 pacientes diagnosticados con EKi, solo 3 resultaron sin AAC (37.5%), detectándose 4 aneurismas pequeños (50%) y 1 aneurisma mediano (12.5%).

**Diagnóstico Clínico y Hallazgos Coronarios - 1er Ecocardiograma Kawasaki Incompleto**



De los 14 pacientes diagnosticados con PIMS, 10 resultaron sin AAC (71.4%), detectándose 3 aneurismas pequeños (21.4%) y 1 aneurisma gigante (7.2%).

**Diagnóstico Clínico y Hallazgos Coronarios - 1er Ecocardiograma PIMS**



Respecto a los tipos de AAC reportadas, los aneurismas pequeños predominaron en las 3 patologías clínicas de nuestro estudio. Reportándose 5 casos en pacientes con EKc, 4 más en menores con EKi y 3 niños diagnosticados con PIMS. El recuento total de todos nuestros pacientes se muestra a continuación:

### Diagnóstico y Hallazgos Coronarios - 1er Ecocardiograma

#### Recuento

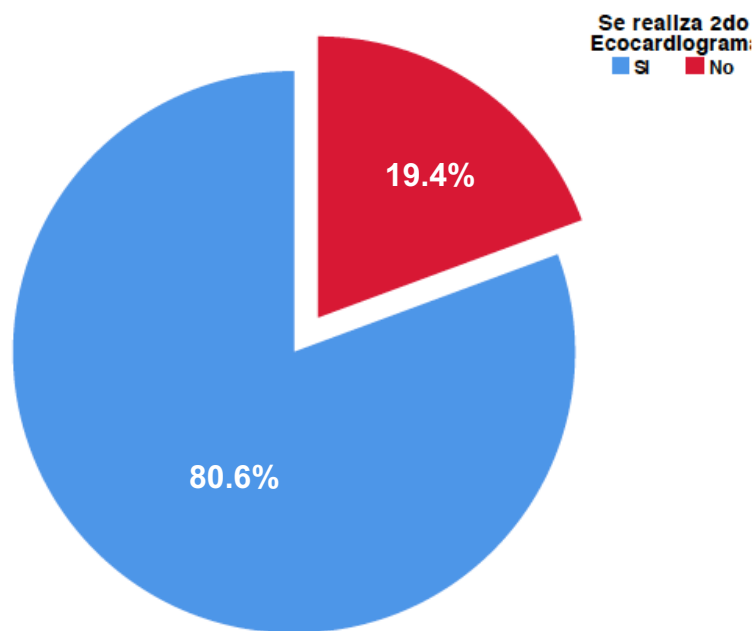
	Kawasaki Completo	Kawasaki Incompleto	PIMS	Total
Sin alteraciones	29	3	10	42
Dilatación/Ectasia	3	0	0	3
Aneurisma Pequeño	5	4	3	12
Aneurisma Mediano	1	1	0	2
Aneurisma Gigante	2	0	1	3
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>62</b>

Respecto a los hallazgos asociados encontrados en el primer ecocardiograma, se encontraron un total de 12 pacientes con dichas alteraciones (19.2%), mismas que se describen a continuación en frecuencia y porcentaje.

### Otros Hallazgos 1er Ecocardiograma

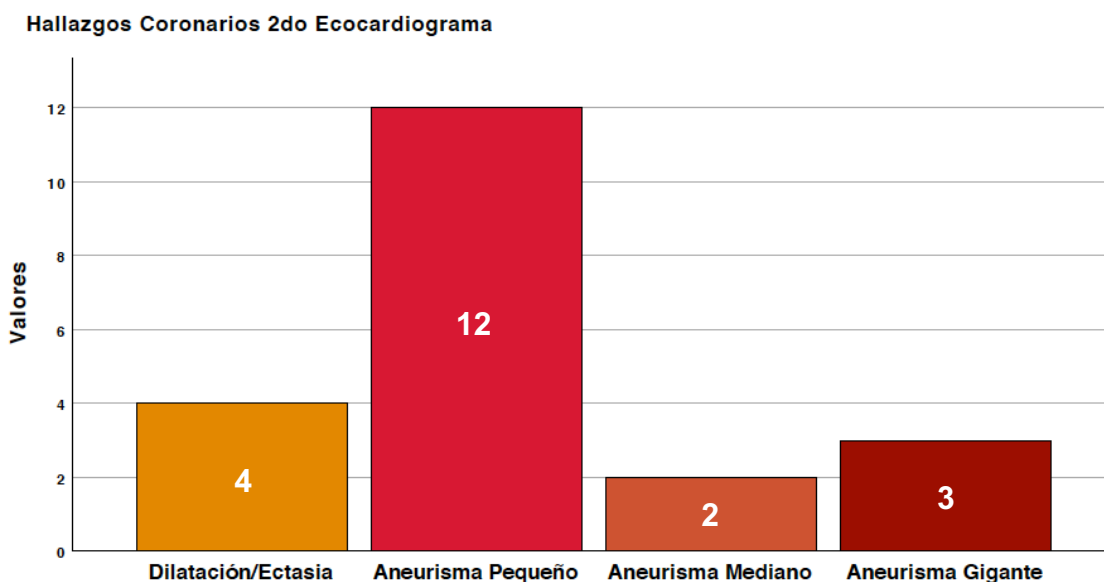
	Frecuencia	Porcentaje válido
Cardiopatías Congénitas	3	4.8
Carditis	2	3.2
Disfunción Ventricular	2	3.2
Insuficiencias Valulares	2	3.2
Dilatación de Cavidades	1	1.6
Derrame Pericárdico	2	3.2
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>19.2</b>

Del total de 62 pacientes valorados, únicamente 50 acudieron a realizarse un segundo control ecocardiográfico posterior al tratamiento establecido, representando un 80.6% de todos los menores inicialmente estudiados.



Respecto a los hallazgos coronarios encontrados en los 50 pacientes sometidos a segundo control por ecocardiograma, se encontraron un total de 21 ACC (42%).

Los aneurismas pequeños predominaron nuevamente en frecuencia con 12 casos reportados (24%), seguido de las dilataciones o ectasias con 4 pacientes (8%). Se hallaron también 3 casos de aneurismas gigantes (6%) y 2 de aneurismas medianos (4%). Finalmente, un total de 29 pacientes se documentaron sin evidencia de alteraciones coronarias (58%).



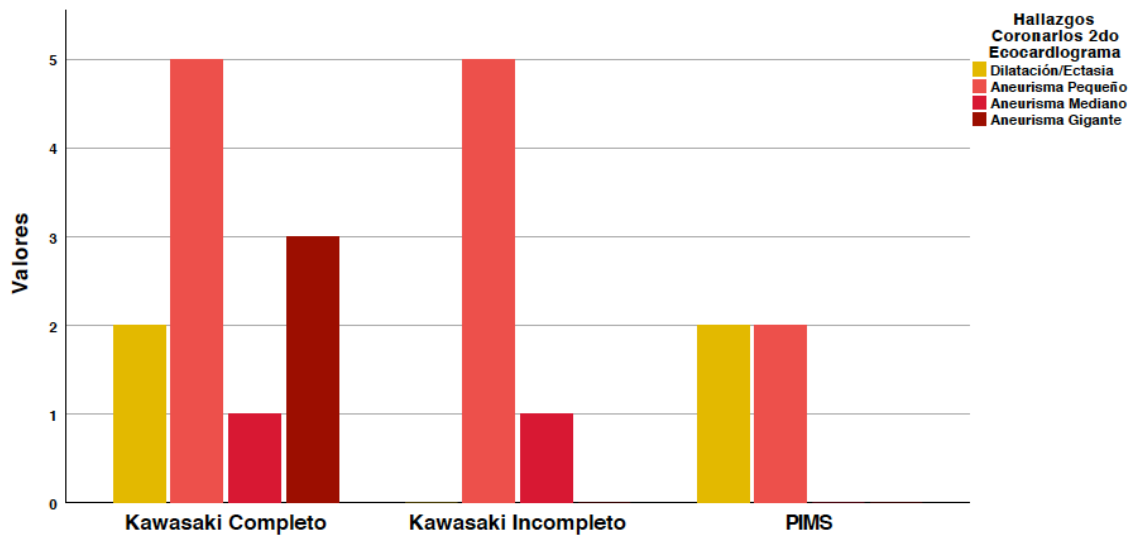
Nuevamente la EKc es la que reportó más AAC con 11 casos registrados (52.4%). Dentro de los cuales, 5 se trataron de aneurismas pequeños (45.5%), 3 dilataciones o ectasias (27.3%), 1 aneurisma mediano (9%) y 2 aneurismas gigantes (18.2%).

Respecto a la EKi, se reportaron en este segundo control un total del 6 casos (28.6%). Donde se destaca una vez más el predominio de los aneurismas pequeños con 5 reportes (83.3%), documentándose también un aneurisma mediano (16.7%).

En lo que concierne al PIMS, se encontró un total de 4 pacientes con AAC (19%). Evidenciando 2 dilataciones o ectasias (50%) y 2 aneurismas pequeños (50%).



**Diagnóstico y Hallazgos Coronarios - 2do Ecocardiograma**  
Recuento

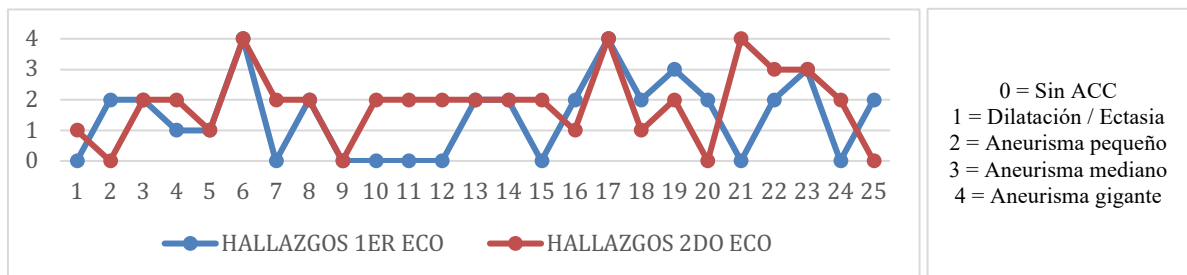


**Diagnóstico y Hallazgos Coronarios - 2do Ecocardiograma**

Recuento

	Kawasaki Completo	Kawasaki Incompleto	PIMS	Total
Sin alteraciones	21	2	6	29
Dilatación/Ectasia	2	0	2	4
Aneurisma Pequeño	5	5	2	12
Aneurisma Mediano	1	1	0	2
Aneurisma Gigante	3	0	0	3
No se realizó 2do Ecocardiograma	8	0	4	12
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>62</b>

Un total de 25 pacientes fueron los que se sometieron a los 2 controles ecocardiográficos (40.3%) y que en alguno o ambos de ellos se detectaron alteraciones coronarias. El progreso diagnóstico de estos menores es reportado en el siguiente gráfico:

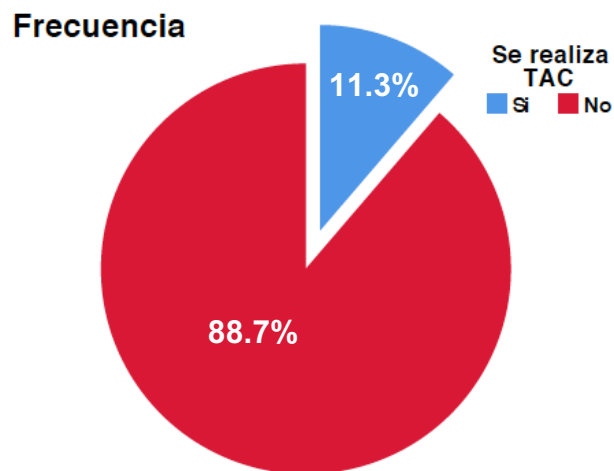


Solo 3 menores se reportaron con hallazgos asociados en el segundo reporte ecocardiográfico, representando el 6% de los 50 pacientes evaluados por segunda vez y el 4.8% del total de los pacientes.

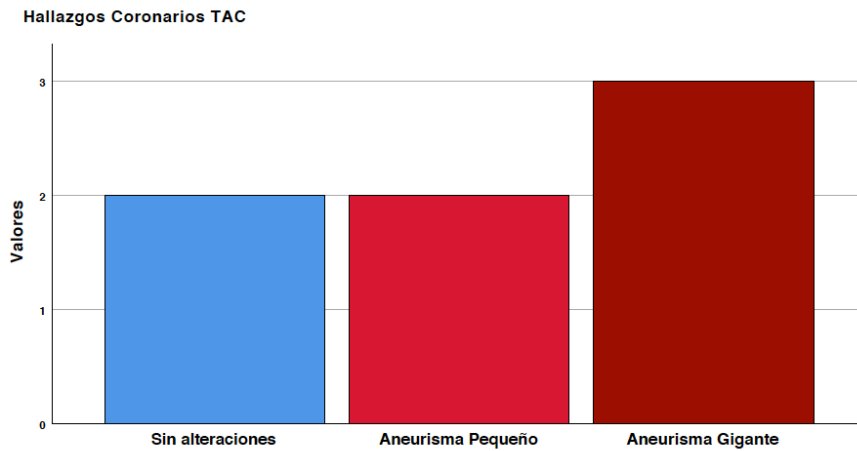
#### Otros Hallazgos 2do Ecocardiograma

	Frecuencia	Porcentaje válido
Carditis	1	1.6
Dilatación de Cavidades	1	1.6
Derrame Pericárdico	1	1.6
Total	3	4.8

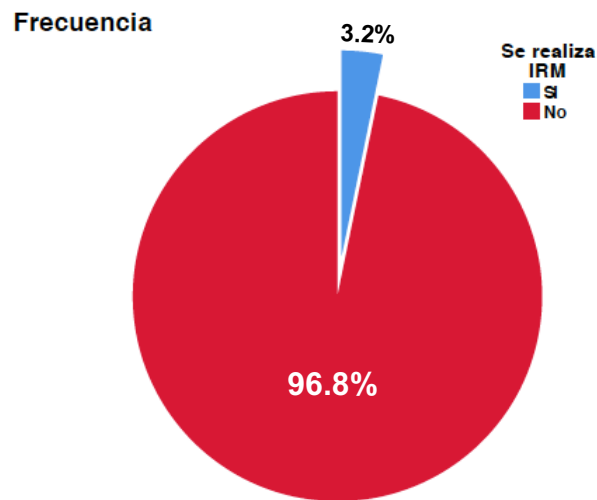
En cuanto a estudios de extensión se refiere. 7 pacientes fueron sometidos a TAC de corazón para confirmación diagnóstica posterior a las impresiones reportadas en ecocardiograma. Esto representó el 11.3% del total de 62 pacientes evaluados.



Los hallazgos coronarios encontrados por TAC fueron 2 casos de aneurismas pequeños. Lo cual trajo un 3.2% de todos nuestros pacientes y un 28.6% de los 7 niños estudiados por TAC. De igual manera se documentaron 3 menores con reporte de aneurismas gigantes. Representando el 42.8% de los 7 pacientes sometidos a tomografía y un 4.8% del total de los pacientes incluidos en el estudio.



Finalmente, solo 2 pacientes fueron sometidos a IRM de corazón (3.2%). Reportándose 1 caso de aneurisma gigante, mientras que el otro menor se registró sin ACC.



**Hallazgos Coronarios IRM**

	Frecuencia	Porcentaje válido
Sin alteraciones	1	1.6
Aneurisma Gigante	1	1.6
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>3.2</b>

### XIII. DISCUSIÓN

La EK se ha convertido la principal causa de cardiopatía adquirida en pacientes pediátricos en mundo industrializado<sup>2</sup>, reemplazando desde años atrás a la fiebre reumática<sup>7</sup>. Con la reciente adhesión del PIMS, posterior a la pandemia sufrida en 2019 por SARS-CoV-2. El realizar hincapié en la prevención cardiovascular en nuestros menores, ha cobrado valor en estos últimos años.

Si bien en México no existe un reporte oficial de la incidencia de EK, existen publicaciones donde se asevera una afección coronaria alrededor de un 20% en los pacientes que cursan con esta patología<sup>11</sup>. Siendo los menores de 5 años, con predominio en los lactantes, el grupo de edad más afectado en Latinoamérica<sup>10</sup>.

En este estudio se pudo demostrar un promedio de 12 casos diagnosticados al año de EKc y 2.4 casos anuales de EKi. Aunado a 14 casos reportados de PIMS, los cuales tuvieron su pico más alto en los años 2021-2022, meses en los que aún nos encontrábamos en pandemia por COVID-19, declarándose el fin de la misma hasta en el mes de mayo 2023. Es importante documentar esta cifras, con el fin de contribuir a las estadísticas descritas en nuestro país y en Latinoamérica. Esto con el fin de sumar al censo que se encuentra en desarrollo en los de habla hispana, así establecer estadísticas de prevalencia cada vez más precisas y compararlas con nuestra población general.

A pesar de contar con una baja incidencia en el mundo occidental de EK, los casos han ido creciendo con el paso de los años y las AAC en los pacientes que cursan con esta enfermedad, ascienden hasta en un 25% si no reciben tratamiento<sup>4</sup>.

El género masculino fue más susceptible en nuestro estudio tanto en reporte de casos de diagnóstico clínico (58.1%), así como los hallazgos de AAC (60%). Y el grupo etario que más diagnósticos y AAC reportó fueron los lactantes mayores, representando el 43.5% y el 50% respectivamente.

La susceptibilidad por género, coincide con los predictores demográficos de EK para la formación de AAC<sup>7</sup>. Mientras que la vulnerabilidad por grupo etario coincide con las estadísticas establecidas a nivel global en cuanto a reporte de casos<sup>4,9</sup>.

Existe un dato importante en nuestro estudio, el cual no se puede pasar por alto y es respecto a la forma incompleta de EK. A pesar de la baja frecuencia de casos reportados con EK<sub>i</sub> (n=8), en razón a porcentaje se encontraron más AAC (62.5%) en comparación a las alteraciones coronarias que se reportaron en los pacientes con EK<sub>c</sub> (27.5%).

Estos datos de poca frecuencia diagnóstica, pero con mayor incidencia de AAC en la variante incompleta de EK tiene similitud a lo establecido en investigaciones reportadas en Norteamérica y Europa<sup>3,13</sup>. Es muy importante tomar en cuenta las particularidades de la EK<sub>i</sub> (tiempo febril prolongado, tasa de incidencia mayor en lactantes, alta incidencia de AAC y mayor resistencia al tratamiento) ya que la baja estadística de pacientes reportados obedece a que el diagnóstico de esta patología, puede pasar desapercibida. Si aún con la escasa cantidad de casos registrados se pudo obtener una mayor prevalencia en nuestro estudio, será interesante conocer si el porcentaje de AAC aumentará si cada vez se registran más casos de EK<sub>i</sub>.

Respecto a PIMS, a pesar de ser un diagnóstico de reciente descubrimiento, se ha documentado una afectación cardíaca de hasta un 80% de los pacientes diagnosticados con este síndrome<sup>6</sup>. En este trabajo, aunado a la evidencia de AAC, de igual manera se logró obtener datos relevantes respecto a anomalías asociadas a nivel cardiovascular.

Afectación en función ventricular, insuficiencias valvulares, derrame pericárdico pero sobre todo miocarditis son signos de que la población pediátrica cada vez más se encuentra susceptible en comparación a años pasados en donde se consideraba que dichas alteraciones únicamente ocurrirán hasta la edad adulta. Con la integración de nuevos síndromes multisistémicos, el criterio clínico del personal de salud encargado de atender pacientes pediátricos debe ser cada vez más preciso con el fin de evitar estas complicaciones cardiovasculares que pudieran ser letales.

En nuestro estudio se pudo documentar hasta un 32.2% de alteraciones en el árbol coronario, siendo un 27.4% correspondientes a AAC. A pesar de que la mayoría de los reportes se trataron de aneurismas pequeños, también se documentó una serie de casos de aneurismas gigantes (4.8%). Esta última lleva una similar proporción de porcentaje con la que fue realizada en una institución de tercer nivel en nuestro país donde se concluye que el hallazgo de estos aneurismas gigantes no se puede pasar por alto, ya que existe un importante índice de mortalidad durante el primer año posterior establecimiento diagnóstico<sup>11</sup>.

Este estudio también destaca el descubrimiento de áreas de oportunidad en nuestro medio. La primera es formar y fortalecer la cultura de seguimiento clínico y terapéutico en nuestros pacientes. Se pudo evidenciar, que dicha cultura aún se encuentra en desarrollo en nuestra población al revisar que no todos los pacientes diagnosticados con AAC en la primera evaluación, acudieron a un segundo control de ETT. Como profesionales de la salud, debemos comunicarle a la comunidad los riesgos y complicaciones que pudiesen llegar a ocurrir en caso de no llevar un tratamiento y/o seguimiento de las patologías inicialmente diagnosticadas.

La segunda área de oportunidad encontrada en nuestro estudio corresponde a una elaboración minuciosa y completa por parte del médico respecto a las AAC encontradas en nuestro pacientes con EK/PIMS. Ya que en algunas ocasiones únicamente se logró obtener un reporte cualitativo del árbol coronario en nuestros pacientes, lejos de uno cuantitativo que permitiera clasificar el grado de afectación coronaria mediante puntuación Z.

Finalmente, se reconoce que el 100% los pacientes diagnosticados en nuestra institución, recibieron tratamiento intrahospitalario, obtuvieron su valoración cardiológica para la realización de un ETT basal y recibieron un manejo ambulatorio adecuado posterior a su egreso. Esto refuerza el objetivo de atender las necesidades de nuestra comunidad y motiva a continuar reduciendo la prevalencia de afectación cardiovascular en nuestra población infantil mediante un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno.

## XIV. CONCLUSIONES

La EK es actualmente la principal cardiopatía congénita adquirida en nuestra comunidad pediátrica, la cual presenta como una de sus complicaciones importantes el desarrollo de AAC. Siendo en su forma más grave, la formación de aneurismas gigantes que pueden comprometer la vida de nuestro pacientes.

Dentro de las complicaciones multisistémicas que dejó la última pandemia sufrida por COVID19, las cardiovasculares fueron las más importantes al reportarse una afectación de hasta el 80% en pacientes con PIMS no detectados a tiempo.

En este estudio se pudo reportar un comportamiento similar de nuestra población en comparación a los registros publicados a nivel mundial. Al poder detectar susceptibilidad del género masculino, grupo etario predominante en menores de 5 años y hasta un 32.2% de alteraciones coronarias en el total de nuestro pacientes con EK y PIMS, donde se incluye un 27.5% correspondiente a aneurismas.

La etiología de EK no se encuentra completamente establecida y la superposición cardiovascular establecida por PIMS aún se trata de una patología de descubrimiento reciente. Es posible que estas situaciones puedan impedir la aplicación de medidas preventivas eficientes y que la labor del personal de salud se enfoque en el reporte de casos y la administración de tratamiento eficaz para evitar complicaciones. Sin embargo, los reportes de casos continúan existiendo en nuestras instituciones y es de vital importancia trabajar en el estudio de los factores de riesgo relacionados a estas patologías para poder conseguir en forma cada vez más temprana un diagnóstico certero, así como un tratamiento puntal.

Este trabajo busca sumar a los reportes ya establecidos de prevalencia en nuestro país, así como también motivar a realizar investigaciones futuras con mayor población para poder dar seguimiento al comportamiento en nuestra región y apartir del mismo, lograr fortalecer nuestra visión de estudio en favor de nuestros pacientes.

## XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974;54(3):271–6.
2. Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):391–405.
3. Mossberg M, Mohammad AJ, Kahn F, Segelmark M, Kahn R. High risk of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1910–4.
4. Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J, et al. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018;89(3):188.e1-188.e22.
5. Wang L, Zhang S, Ma J, Ni J, Wang J, Li X, et al. Kawasaki disease- management strategies given symptoms overlap to COVID-19: A review. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2021;59(236):417–24.
6. Álvarez Z P, Larios G G, Toro R L, Acevedo A V, Arancibia G F, Cárdenas M L, et al. Recommendation for the recognition, management and follow up of cardiovascular compromise in patients with Pediatric Multisystemic Inflammatory Syndrome associated with COVID-19 (PIMS-CT). Position statement of Chilean Scientific Societies. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(6):982–90.
7. Thangathurai J, Kalashnikova M, Takahashi M, Shinbane JS. Coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: Coronary CT angiography through the lens of pathophysiology and differential diagnosis. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3(5):e200550.



8. Sharma K, Vignesh P, Srivastava P, Sharma J, Chaudhary H, Mondal S, et al. Epigenetics in Kawasaki disease. *Front Pediatr*. 2021;9:673294.
9. Geli G, Eymann A, Pérez L, De Cunto C. Clinical characteristics and course of patients with Kawasaki disease at a general hospital. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(1):e202102364.
10. Garrido-García LM, Gaffare-Aranda S, Cravioto P, Galván F, Ulloa-Gutierrez R, Yamazaki-Nakashimada MA. Enfermedad de Kawasaki en lactantes bajo un año de edad. Un reto para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Experiencia en un centro hospitalario en México. *Rev Chilena Infectol*. 2020;37(5):584–90.
11. Hernández L. Desarrollo de lesiones coronarias en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo 2014-2016. Tesis para obtener el título de Especialista en Cardiología Pediátrica. UNAM, 2018.
12. Melonari P, Abate H, Llano López LH, Cutlca RJ, Apaz MT, Battagliotti C, et al. Características clínico-epidemiológicas y predictores de complicaciones coronarias en niños de Argentina con enfermedad de Kawasaki. *Rev Chilena Infectol*. 2019;36(5):636–41.
13. Li T, Feng J, Li N, Liu T. Correct identification of incomplete Kawasaki disease. *J Int Med Res*. 2021;49(3):3000605211001712.
14. Rigante D. Kawasaki Disease as the Immune-Mediated Echo of a Viral Infection. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020; 12: e2020039.
15. Rowley AH. Is Kawasaki disease an infectious disorder? *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):20–5.
16. Austermann J, Spiekermann C, Roth J. S100 proteins in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(9):528–41.
17. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(1):31–5.

18. Tahamtan A, Teymoori-Rad M, Nakstad B, Salimi V. Anti-inflammatory MicroRNAs and their potential for inflammatory diseases treatment. *Front Immunol.* 2018;9:1377.
19. Chu M, Wu R, Qin S, Hua W, Shan Z, Rong X, et al. Bone marrow-derived MicroRNA-223 works as an endocrine genetic signal in vascular endothelial cells and participates in vascular injury from Kawasaki disease. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(2).
20. Long B, Gan T-Y, Zhang R-C, Zhang Y-H. MiR-23a regulates cardiomyocyte apoptosis by targeting manganese superoxide dismutase. *Mol Cells.* 2017;40(8):542–9.
21. Si X, Cao D, Chen J, Nie Y, Jiang Z, Chen M-Y, et al. miR-23a downregulation modulates the inflammatory response by targeting ATG12-mediated autophagy. *Mol Med Rep.* 2018;18(2):1524–30.
22. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(17):e927–99.
23. Dionne A, Dahdah N. Myocarditis and Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):45–9.
24. Alphonse MP, Duong TT, Shumitsu C, Hoang TL, McCrindle BW, Franco A, et al. Inositol-triphosphate 3-kinase C mediates inflammasome activation and treatment response in Kawasaki disease. *J Immunol.* 2016;197(9):3481–9.
25. Porritt RA, Markman JL, Maruyama D, Kocaturk B, Chen S, Lehman TJA, et al. Interleukin-1 beta-mediated sex differences in Kawasaki disease vasculitis development and response to treatment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(3):802–18.

26. Colomba C, La Placa S, Saporito L, Corsello G, Ciccia F, Medaglia A, et al. Intestinal involvement in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2018;202:186–93.
27. Fabi M, Corinaldesi E, Pierantoni L, Mazzoni E, Landini C, Bigucci B, et al. Gastrointestinal presentation of Kawasaki disease: A red flag for severe disease? *PLoS One.* 2018;13(9):e0202658.
28. Belkacem N, Serafini N, Wheeler R, Derrien M, Boucinha L, Couesnon A, et al. *Lactobacillus paracasei* feeding improves immune control of influenza infection in mice. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184976.
29. Belkacem N, Bourdet-Sicard R, Taha M-K. *Lactobacillus paracasei* feeding improves the control of secondary experimental meningococcal infection in flu-infected mice. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):167.
30. Gebremariam HG, Qazi KR, Somiah T, Pathak SK, Sjölander H, Sverremark Ekström E, et al. *Lactobacillus gasseri* suppresses the production of proinflammatory cytokines in *Helicobacter pylori*-infected macrophages by inhibiting the expression of ADAM17. *Front Immunol.* 2019;10:2326.
31. Abe M, Rastelli DD, Gomez AC, Cingolani E, Lee Y, Soni PR, et al. IL-1-dependent electrophysiological changes and cardiac neural remodeling in a mouse model of Kawasaki disease vasculitis. *Clin Exp Immunol.* 2020;199(3):303–13.
32. Nakamura J, Watanabe S, Kimura H, Kobayashi M, Karasawa T, Kamata R, et al. Adeno-associated virus vector-mediated interleukin-10 induction prevents vascular inflammation in a Murine model of Kawasaki disease. *Sci Rep.* 2018;8(1):7601.
33. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur J Pediatr.* 2021;180(2):307–22.

34. Manchola Narváez KD, Ortíz NDPD, Ardila Gómez IJ, López PP, Rivera Ortíz MF. Giant partially thrombosed coronary aneurysm in multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 in children. 2022:3785103.
35. Noval Rivas M, Wakita D, Franklin MK, Carvalho TT, Abolhesn A, Gomez AC, et al. Intestinal permeability and IgA provoke immune vasculitis linked to cardiovascular inflammation. *Immunity*. 2019;51(3):508-521.e6.
36. Gorelik M, Lee Y, Abe M, Andrews T, Davis L, Patterson J, et al. IL-1 receptor antagonist, anakinra, prevents myocardial dysfunction in a mouse model of Kawasaki disease vasculitis and myocarditis. *Clin Exp Immunol*. 2019;198(1):101–10.
37. Medeiros R de Magalhães C, Coutinho de Almeida F, Gandolfi L, Pratesi R, Ribeiro de M Alves N, Selleski N, et al. Clinical manifestations of Kawasaki disease at different age spectrum: A ten-year study. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(4):145.
38. Alsaied, T., Tremoulet, A. H., Burns, J. C., Saidi, A., Dionne, A., Lang, S. M., Newburger, J. W., de Ferranti, S., & Friedman, K. G. (2021). Review of cardiac involvement in multisystem inflammatory syndrome in children. *Circulation*, 143(1), 78–88.
39. Lopez L, Colan SD, Frommelt PC, Ensing GJ, Kendall K, Younoszai AK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(5):465–95;quiz 576–7.
40. Yan F, 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. *Front Pediatr*. 2019 Sep 26;7:374.
41. Choi J-W. Can we get a clue for the etiology of Kawasaki disease in the COVID-19 pandemic? *Clin Exp Pediatr*. 2020 Jul 13;63(9):335–6.

42. Kwon JE, Roh DE, Kim YH. The impact of moderate-dose acetylsalicylic acid in the reduction of inflammatory cytokine and prevention of complication in acute phase of Kawasaki disease: The benefit of moderate-dose acetylsalicylic acid. *Children (Basel)*. 2020;7(10).
43. Ito Y, Matsui T, Abe K, Honda T, Yasukawa K, Takanashi J-I, et al. Aspirin dose and treatment outcomes in Kawasaki disease: A historical control study in Japan. *Front Pediatr*. 2020;8:249.
44. Zhang RL, Lo HH, Lei C, Ip N, Chen J, Law BY-K. Current pharmacological intervention and development of targeting IVIG resistance in Kawasaki disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2020;54:72–81.
45. Duignan S, Doyle SL, McMahon CJ. Refractory Kawasaki disease: diagnostic and management challenges. *Pediatric Health Med Ther*. 2019 Oct 30;10:131–139.
46. Meyer K, Volkmann A, Hufnagel M, Schachinger E, Klau S, Horstmann J, et al. Breastfeeding and vitamin d supplementation reduce the risk of Kawasaki disease in a german population-based case-control study. *BMC Pediatr*. 2019 Feb 26;19(1):66.
47. Jun JS, Jung YK, Lee DW. Relationship between vitamin D levels and intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2017 Jul 31;60(7):216–20.

## XVI. ANEXOS

### ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

**“ALTERACIONES CORONARIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE  
KAWASAKI Y SINDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIATRICO  
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”**




Identificación alfanumérica: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ SC: \_\_\_\_\_ m2

Sexo: Masculino ( ) Femenino ( ) Fecha Dx: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

<b>Diagnóstico</b>	EK ____ en caso positivo: EKc ____ o EKi ____  PIMS ____  Ambos (superposición) ____
<b>Tratamiento recibido en hospital</b>	IGIV / AAS ____  IGIV/AAS + esteroide IV ____  IGIV/AAS + otros tratamientos ____ cuales: _____
<b>Tratamiento recibido en casa tras el alta</b>	AAS ____  AAS + esteroide VO ____  AAS + otros tratamientos ____ cuales: _____
<b>Fecha de primer ecocardiograma</b>	___/___/___
<b>Hallazgos primer ecocardiograma</b>	Sin alteraciones coronarias ____  Dilatación o ectasia coronaria ____  Aneurismas coronarios ____
<b>Fecha de segundo ecocardiograma</b>	___/___/___

<b>Hallazgos segundo ecocardiograma</b>	Sin alteraciones coronarias ____ Dilatación o ectasia coronaria ____ Aneurismas coronarios ____
<b>¿Requirió estudios de extensión cardiovascular?</b>	Si ____ No ____ Si es el caso, ¿cual?: TAC __ IRM __ ambos __
<b>Hallazgos en estudios de extensión cardiovascular</b>	Sin alteraciones coronarias ____ Dilatación o ectasia coronaria ____ Aneurismas coronarios ____
<b>¿Cuenta con alteraciones agregadas a tras valoración cardiovascular?</b>	Si ____ No ____ Si es el caso, ¿cual?: Miocarditis ____ Falla ventricular ____ Cardiopatía congénita ____ Otras (describir) ____

## ANEXO 2. SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO CON MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS.

 **GOBIERNO DE MÉXICO**  

Fecha: 26 de junio del 2023


**SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Centro Médico Nacional de Occidente, UMAE Pediatría que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación “Alteraciones coronarias en pacientes con Enfermedad de Kawasaki y Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico en un hospital de tercer nivel” es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- Edad
- Sexo
- Superficie corporal
- Diagnóstico establecido
- Fecha del diagnóstico establecido
- Tratamiento intrahospitalario establecido
- Tratamiento ambulatorio prescrito
- Hallazgos coronarios por ecocardiografía (con puntuación z)
- Hallazgos coronarios por estudios de extensión (con puntuación z)
- Hallazgos de alteraciones cardiovasculares agregadas

**MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS**

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

 **2023**  
Francisco VILLA





GOBIERNO DE  
MÉXICO



La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "Alteraciones coronarias en pacientes con Enfermedad de Kawasaki y Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico en un hospital de tercer nivel" cuyo propósito es producto comprometido para presentación de tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

**Dr. Daniel Mazariego Pedraza**  
Residente de Segundo Año - Cardiología Pediátrica – CMNO UMAE Pediatría  
Investigador responsable

**Dr. Lorenzo Gutiérrez Cobian**  
Cardiólogo e Intervencionista Pediatra adscrito al servicio de Cardiología Pediátrica  
CMNO UMAE Pediatría  
Director de Tesis

**Dra. Rosa Ortega Cortés**  
Médico Pediatra adscrita a la División de Educación en Salud  
CMNO UMAE Pediatría  
Co-Director de Tesis

# ANEXO 3. DICTAMEN DE APROBACIÓN - COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN 13028



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



## Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación 13028.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCÍA TELLEZ, GUAGALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS 17 CE 14 039 045

Registro CONASECÉTICA CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022

FECHA Miércoles, 19 de julio de 2023

Doctor (a) Lorenzo Gutiérrez Cobián

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ALTERACIONES CORONARIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI Y SINDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un Informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) ANA BERTHA RODRIGUEZ LOPEZ  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 13028

Imprimir

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

# ANEXO 4. DICTAMEN DE APROBACIÓN - COMITÉ DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 1302

14/8/23, 8:28

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



## Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1302.  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCÍA TELLEZ, GUADALAJARA MEXICO

Registro COTEPRIIS 17 CI 14 039 046  
Registro CONBOÉTICA CONBOÉTICA 14 CEI 001 2018022

FECHA Lunes, 14 de agosto de 2023

Doctor (a) Lorenzo Gutiérrez Cobián

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **ALTERACIONES CORONARIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI Y SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-1302-050

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Ruth Alejandrina Castillo Sánchez  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

Imprimió

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD