



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE ANEURISMAS**  
**CORONARIOS POR ENFERMEDAD DE KAWASAKI, REVISIÓN DE 15**  
**AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN CENTRO HOSPITALARIO DE LA CIUDAD**  
**DE MÉXICO.**

**TESIS DE POSGRADO**  
**PARA OBTENER EL TÍTULO EN**  
**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**  
**DR. EDGAR DIDIER MINGÜER FALCÓ**

**ASESOR**  
**MC. ARACELI NOEMÍ GAYOSSO DOMINGUEZ**

**CDMX, 2018**





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.



## **IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES**

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

Dra. Araceli Noemí Gayosso Domínguez

Especialidad: Pediatría médica.

Subespecialidad: Cardióloga pediatra.

Adscripción: Jefe de Servicio de Cardiología Pediátrica

Unidad Médica de Alta Especialidad: Centro Médico Nacional "La Raza". Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"

Matricula 99360869

E-mail: dragayosso@gmail.com

Teléfono: 55 91 99 35 63

### **INVESTIGADOR ASOCIADO**

Dr. Edgar Didier Mingüer Falcó

Especialidad: Pediatría médica.

Adscripción: Residente de cardiología pediátrica de segundo año.

Unidad Médica de Alta Especialidad: Centro Médico Nacional "La Raza". Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza"

Matricula 98386601

Teléfono: 55 20 68 20 28

Correo electrónico: dr\_minguer@hotmail.com



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD



---

DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES  
DIRECTORA DE LA DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN  
SALUD

---

DRA. ARACELI NOEMÍ GAYOSSO DOMINGUEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

---

DRA. ARACELI NOEMÍ GAYOSSO DOMINGUEZ  
ASESOR DE TESIS

---

  
DR. EDGAR DIDIER MINGÜER FALCÓ  
RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA



## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por brindarme la oportunidad de tener otro triunfo personal y darme salud, sabiduría y entendimiento para lograr esta meta.

A mi familia. Por aguantarme dos años más. Los amo de una manera infinita.

A Margarita Falcó por ser la base del éxito logrado, con su amor incondicional y su apoyo en todo momento (aunque no siempre esté de acuerdo).

A Fernando Mingüer que me ha guiado hacia la superación, sentó en mí las bases de responsabilidad, orden y perseverancia.

A Ulises, Fer y Zuri, que salen al rescate cuando lo he necesitado, saben condimentar de la mejor manera cualquier momento. Una salida, una película, un videojuego. Porque sus vidas siempre están llenas de grandes noticias.

A Antonia Aguilar por su cariño inmenso, por preocuparse por mi bienestar.

A Alejandra Trinidad, por hacer increíble esta etapa de mi vida, llenándola de amor y felicidad, por sacar lo mejor de mí e impulsarme a seguir adelante. Por ser mi motivo mejor. Porque ya espero entusiasmado que sea el siguiente viaje.

A la Dra. Araceli Gayosso, por su invaluable apoyo como mentora y como modelo a seguir, por apoyarme con mi labor científica, por preocuparse por la enseñanza teórica y de las destrezas necesarias para convertirnos en excelentes cardiólogos pediatras y principalmente por procurar el bienestar de sus alumnos con su gran calidez humana.

A los Dres. Fenni Noria, Francisco Cruz y Sandra Vázquez, por ayudar en la cimentación de esta investigación, sin su colaboración y conocimientos, este proyecto no se hubiera cristalizado.

A todos mis maestros del Servicio de Cardiología Pediátrica del CMN "La Raza", quienes velaron por mi aprendizaje, fomentaron la curiosidad científica necesaria para crecer en conocimiento, modelaron mi mente para servir de la mejor manera a nuestros niños y principalmente convirtieron esta fase de formación en una excelente y muy feliz etapa de mi vida.

No alcanzan las palabras para agradecer a todas aquellas personas que han contribuido en mi vida personal, académica y profesional... Gracias totales.



## RESUMEN:

### FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE ANEURISMAS CORONARIOS POR ENFERMEDAD DE KAWASAKI, REVISIÓN DE 15 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN CENTRO HOSPITALARIO DE LA CIUDAD DE MÉXICO.

**Marco teórico:** La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis generalizada que afecta predominantemente lactantes y niños (rango típico de 6 meses a 4 años de edad). Afecta con mayor frecuencia a los varones que las niñas con una relación 1.5 a 1.7: -1, de predominio en las estaciones de invierno y primavera con una mortalidad estimada en 0.05% con una tasa de recurrencia menor al 4%.

Generalmente tiene un curso agudo y autolimitado. Aunque la causa de la enfermedad continúa sin confirmarse, virus, bacterias, superantígenos e incluso polimorfismos genéticos se han sugerido como etiología probable. Así mismo se ha sugerido que la EK es una respuesta a un antígeno clásico, que confiere inmunidad en la infancia tardía, la cual en la mayoría de los pacientes es protectora contra futuras exposiciones.

Su diagnóstico se basa en la presencia de fiebre por lo menos durante 5 días y cuatro de otros cinco criterios principales: congestión conjuntival bilateral, exantema polimorfo, cambios en la mucosa oral, cambios en extremidades (eritema, edema y descamación) y linfadenopatía cervical. En pacientes que presentan fiebre prolongada, asociada con cualquiera de las características clínicas de la enfermedad, debe sospecharse EK como etiología.

Sin un tratamiento oportuno con Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) hasta el 25% de los casos de EK pueden desarrollar afección coronaria. Los cambios coronarios se presentan hasta la fase subaguda de la enfermedad.

Los pacientes con aneurismas coronarios requieren de seguimiento de por vida. Los objetivos del tratamiento para estos pacientes son prevenir la trombosis coronaria y tratar la isquemia miocárdica. La vigilancia ecocardiográfica va siendo menos confiable conforme el niño crece y la pared torácica aumenta, así como es menos confiable para detección de estenosis vascular o trombosis que para detección de dilatación, por lo que las técnicas avanzadas de imagen con RMN y AngioTAC son usadas con mayor frecuencia.

**Objetivos:** Describir y analizar las características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de niños diagnosticados con Enfermedad de Kawasaki, atendidos en la UMAE HG CM La Raza, del IMSS, en el periodo comprendido de enero de 2002 a diciembre 2017 con el fin de identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de aneurismas coronarios y de aneurismas coronarios gigantes.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico. Se recolectaron los datos a partir de expedientes de todos los pacientes menores de 16 años, con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, derecho-habientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), de nacionalidad mexicana, atendidos en la UMAE HG CM La Raza, del IMSS, en el periodo comprendido de enero de 2002 a diciembre de 2017. La información se presenta en gráficas y tablas de frecuencia. Para el análisis de los resultados se utilizaron los programas estadísticos "SPSS" versión 24.0 y "R", ambos para Windows. Se consideraron como resultados estadísticamente significativos aquellos con una  $p < 0.05$ , mediante regresión logística de las variables se determinaron aquellas que fueron factores de riesgo y mediante curvas ROC y método de Youden se establecieron los puntos de corte y se midieron la sensibilidad y especificidad de los mismos para los marcadores de laboratorio predictores de aneurismas coronarios.

**Recursos e infraestructura:** Médico residente de segundo año de Cardiología pediátrica, médico asesor de tesis y personal del archivo del Centro Médico Nacional “La Raza”. Base de datos de pacientes con enfermedad de Kawasaki del servicio. Hoja de recolección de datos, expedientes físicos y electrónicos de los pacientes, reportes de ecocardiograma y/o de angiogramografía de pacientes, computadora, software de base de datos Excel, Software para análisis estadístico SPSS versión 24 y R.

**Experiencia del grupo:** El servicio de cardiología pediátrica de la UMAE Hospital General, del Centro Médico “La Raza” realiza las valoraciones clínicas y ecocardiográficas de todos los pacientes referidos y atendidos en este hospital por Enfermedad de Kawasaki. Hasta ahora no se ha realizado una revisión exhaustiva de las características de dichos pacientes, sus lesiones coronarias y su evolución durante 15 años de experiencia. Es importante describir las características de nuestra población afectada con aneurismas gigantes para identificar de manera oportuna los factores de riesgo que se asocian con dicha complicación.

**Resultados.** Durante un período de 15 años, un total de 272 niños con EK fueron vistos en nuestra unidad. De ellos, 49 fueron excluidos y obtuvimos una cohorte final de 223 niños. La media de edad de estos pacientes fue de 28,6 meses, el predominio de presentación fue en varones (150 casos, 67,3%) que se tradujo en una relación hombre/mujer de 2.05:1. El 84.8% de los pacientes fueron casos completos de EK (189) mientras que los casos restantes tuvieron una presentación incompleta. De los pacientes diagnosticados inicialmente con otro padecimiento, la mayoría de las veces se confundió la EK con una infección de vías aéreas superiores (72%), por lo que recibieron antibióticos durante su evolución. La duración media de la fiebre antes del diagnóstico fue de 9 días. La afectación coronaria se detectó en 72 pacientes (32.2 %): en 15 fue solo dilatación y en 56 pacientes se trató de aneurismas CA.

El análisis de las diferencias entre los pacientes con y sin afectación coronaria (AC) reveló que los pacientes con AC, fueron niños de menor edad ( $p < 0.031$ ), presentaron períodos febriles más prolongados ( $p < 0.001$ ), tratamiento antimicrobiano previo (con consiguiente retraso en administración de IGIV) ( $p < 0.009$ ). Los marcadores de laboratorio más relevantes fueron hemoglobina ( $p < 0.001$ ), leucocitosis ( $p < 0.001$ ), recuento elevado de neutrófilos ( $p < 0.001$ ), linfocitosis ( $p < 0.001$ ), trombocitosis ( $p < 0.001$ ), proteína C reactiva (PCR) ( $p < 0.001$ ), velocidad de sedimentación globular (VSG) ( $p < 0.018$ ), glucosa ( $p < 0.004$ ), albúmina ( $p < 0.001$ ) y fibrinógeno ( $p < 0.001$ ).

**Conclusión.** La duración de la fiebre, el retraso en el tratamiento con IGIV y algunos valores paraclínicos como mayor leucocitosis, PCR y VSG se relacionaron con el desarrollo de aneurismas coronarios. Por lo que tener un alto índice de sospecha de la EK, conllevaría un tratamiento oportuno y reduciría el riesgo de desarrollar lesiones coronarias, las cuales aún tienen una frecuencia elevada en nuestro medio.

## **INDICE**

Identificación de investigadores.....	3
Hoja de firmas.....	5
Agradecimientos.....	7
Resumen .....	9
Índice. ....	11
Marco teórico.....	13
Justificación .....	24
Objetivos.....	25
Hipótesis.....	25
Material y métodos.....	28
Criterios de selección.....	27
Programa de trabajo.....	28
Variables de estudio.....	29
Descripción general del estudio.....	33
Aspectos éticos.....	34
Resultados.....	35
Discusión y conclusiones .....	41
Bibliografía.....	42
Anexos.....	45



## **MARCO TEÓRICO:**

### **Introducción.**

La enfermedad de Kawasaki (EK) fue descrita por primera vez por Tomisaku Kawasaki en 50 casos publicados en 1967 con el nombre de síndrome mucocutáneo-ganglionar. En 1968 el Dr., Takajiro Yamamoto publicó una serie de casos en donde el 48% de sus pacientes presentaban anomalías electrocardiográficas, estableciendo que las alteraciones cardíacas eran un hecho común en la enfermedad.<sup>1,2,3,4</sup> El primer caso reconocido de esta enfermedad en México fue informado por Rodríguez en 1977 posteriormente se han reportado diversas series de casos con hasta 210 pacientes cada una de ellas.<sup>7, 8,9</sup>

La EK es una arteritis aguda sistémica autolimitada que ocurre principalmente en lactantes y niños menores, 80% de los pacientes son menores de 5 años, siendo poco frecuente en menores de 3 meses. Su etiología aún no es conocida.

Las vasculitis más frecuentes en pediatría son la púrpura de Henoch Schölein y EK, ambas de resolución espontánea y sin secuelas en la mayoría de casos<sup>11</sup>. La EK está caracterizada por fiebre, exantema y afectación mucocutánea, afecta vasos sanguíneos de mediano calibre y su principal complicación es la formación de aneurismas de las arterias coronarias hasta en 20% de los pacientes no tratados<sup>12</sup>

Actualmente se considera a la enfermedad de Kawasaki como la causa más frecuente de cardiopatía congénita adquirida en niños en los países industrializados, desplazando a la fiebre reumática, desde la década de los 90.<sup>3,4, 14, 15, 16 3</sup>

Sin tratamiento, hasta 25% de pacientes desarrollan aneurismas coronarios o ectasia. La administración de Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y Ácido acetilsalicílico (AAS) previo al décimo día de la enfermedad disminuye dicha incidencia al 5%.<sup>39</sup> Otras complicaciones de la enfermedad son infarto del miocardio y fístula arterial coronaria<sup>15</sup>. Así mismo estas manifestaciones pueden resultar en muerte súbita del paciente de manera secundaria a infarto, miocarditis o ruptura de aneurisma.<sup>6, 12, 15, 17</sup>

### **Epidemiología.**

Afecta con mayor frecuencia a los varones que las niñas con una relación 1.5 a 1.7: -1, de predominio en las estaciones de invierno y primavera con una mortalidad estimada en 0.05% con una tasa de recurrencia menor al 4%.<sup>1,10</sup>

La incidencia en niños menores de 5 años reportada en Japón es de 265 casos por cada 100,000 niños, mientras que en California es de 24.7 por cada 100,000 niños.<sup>38</sup> En otras publicaciones de EEUU reportan una incidencia en niños de descendencia asiática 32.5 /100 000 niños <5 años, en los afroamericanos 16,9/100 000 niños<5 años, hispanos 11.1/100 000 niños<5años, blancos 9.1/100 000 niños <5 años.<sup>1,12,13</sup>

Tiene una recurrencia de hasta el 3%, ocurriendo principalmente en los primeros 2 años después del episodio inicial. Y mostrando un riesgo aumentado de secuelas coronarias con el episodio recurrente.<sup>1</sup>

En cuanto a los casos familiares, el riesgo de presentación en gemelos idénticos es de 13%, este hallazgo al igual que la mayor incidencia entre los hermanos del caso índice es compatible con una predisposición genética para presentar la enfermedad. La tasa de mortalidad reportada en Japón es del 0.015%.<sup>1</sup>

El pico de mortalidad es a los 15-45 días después del inicio de la fiebre, cuando ya está bien establecida la vasculitis y de manera concomitante se incrementa el recuento plaquetario y hay un estado de hipercoagulabilidad marcado.<sup>1</sup>

Desde la primera publicación de EK en México, por Rodríguez en 1977, su diagnóstico se ha ido incrementando a través de los años en nuestro país<sup>40-41</sup>. Aunque ya no se considera una enfermedad rara, sigue habiendo casos con retardo en el diagnóstico lo cual incrementa el riesgo de complicaciones.<sup>41</sup> Actualmente ha ido aumentando el conocimiento de todos los aspectos de EK, aunque no se conoce la incidencia de EK en nuestro país

### **Etiología.**

Aunque la causa de la enfermedad continúa sin confirmarse, virus, bacterias, superantígenos e incluso polimorfismos genéticos se han sugerido como etiología probable. Así mismo se ha sugerido que la EK es una respuesta a un antígeno clásico, que confiere inmunidad en la infancia tardía, la cual en la mayoría de los pacientes es protectora contra futuras exposiciones.<sup>1,11</sup>

Se sospecha que alguna infección pudiera ser la causa debido a los síntomas, su predominio de presentación en invierno y primavera y la edad de presentación (menores de 5 años son la población más susceptible, con promedio a los 2 años; su incidencia después de la niñez es rara). También se ha encontrado asociación temporal con virus del sarampión, Epstein-Barr, virus del grupo herpes, protozoos de *Streptococcus pyogenes* y algunos otros, sin embargo, no se ha establecido causalidad.<sup>1,2</sup>

Una línea de investigación actual sugiere que la infección con un nuevo virus RNA que entra al tracto respiratoria es el patógeno causante de EK. Se han encontrado inclusiones citoplasmáticas en las células epiteliales bronquiales. (el hecho de no poder estudiar otros tejidos más representativos como las arterias coronarias, excepto en los receptores de trasplante cardíaco y la activación policlonal de células B hacen que este tipo de estudios sea un reto).<sup>1</sup>

Por todo lo comentado, dos posibles etiologías han sido postuladas: 1) Un agente infeccioso que se replica en las células superficiales epiteliales de las vías aéreas superiores. 2) Un antígeno ampliamente dispersado en el ambiente.<sup>39</sup>

En cuanto a la influencia genética, se ha demostrado que hasta el 65% del riesgo genético de susceptibilidad para EK se debe a polimorfismos de las vías de señalización del calcio, en la vía de TGF $\beta$  y en los antígenos leucocitarios humanos.

### **Fisiopatología.**

En esta enfermedad ocurre una respuesta inmune compleja del sistema innato, tanto como del adaptativo, en esta respuesta se han visto involucrados los siguientes elementos:

Hay activación de NFAT que promueve la expresión de genes relacionados con la inmunidad (IL2, IL4, IL5, IL13, CD40L, FasL) jugando una amplia gama de roles en el proceso inflamatorio, la respuesta inmune y la remodelación del tejido vascular.

Los Neutrófilos son de las primeras células en responder e invadir la pared arterial, seguidos de linfocitos TCD8, células dendríticas y monocitos/macrófagos. La activación inmune descontrolada es lo que favorece el daño endotelial, que a su vez va acompañado de un incremento de la expresión de moléculas

de adhesión que permite un mayor flujo de neutrófilos hacia la media de las arterias de mediano y pequeño calibre de toda la economía y particularmente de las arterias coronarias <sup>38</sup>.

Disregulación: La activación de la interleucina 1 (IL-1) deriva en una transcripción aumentada de genes relacionados a IL-1 y niveles incrementados de proteínas plasmáticas de la vía de la IL-1. También existe una respuesta inmune anormal con aumento de linfocitos CD4 activados y depresión de células reguladoras y de CD8. Esto deriva en sobreproducción de citocinas inflamatorias, quimiocinas, metaloproteinasas y de óxido nítrico, sobreproducción de anticuerpos y sobreexpresión de moléculas de adhesión facilitando la inflamación endotelial vascular. <sup>18, 38</sup>

Se ha visto además aumento de la fibrinólisis con degradación de fibrinógeno, laminina y fibronectina y activación de metaloproteinasas en la superficie celular, reflejado en un aumento de la remodelación de la matriz extracelular con proliferación y engrosamiento de la íntima vascular. <sup>19</sup>

En cuanto a la patogénesis de aneurismas coronarios se han encontrado 2 grupos de citosinas dominantes: El eje de IL-6/Células cooperadoras Th-17 y el eje de IL-12/IFN $\gamma$ . IL-6 en combinación con TGF $\beta$ , polariza las células T vírgenes hacia un fenotipo Th-17, resultando en la invasión de estas células a la pared del vaso y la elaboración de un perfil de citocinas proinflamatorias. En pacientes con aneurismas coronarios, la activación del eje de IL-12/IFN $\gamma$  y las citosinas proinflamatorias podrían participar induciendo la activación de las células Th-1 en la pared vascular. <sup>38</sup>.

### **Procesos patológicos y aneurismas coronarios.**

Los cambios patológicos de la EK afectan principalmente a las arterias de mediano calibre extraparenquimatosas, con mayor frecuencia las arterias coronarias, para lo cual, se han descrito 3 procesos patológicos vasculares: <sup>38</sup>.

- Arteritis necrotizante que consiste en un proceso neutrofílico sincronizado que se completa en las 2 semanas posteriores al inicio de la fiebre. Este es el único proceso autolimitado y progresivamente destruye la pared arterial al interior de la adventicia, causando aneurismas.
- Vasculitis subaguda/crónica, se caracteriza por una infiltración de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y pocos macrófagos, la cual continúa por meses e incluso años y está muy ligada al tercer proceso.
- Proliferación miofibroblástica luminal, caracterizada por un proceso miofibroblástico derivado de las células musculares lisas de la media vascular, este proceso empieza en las dos primeras semanas y persiste por meses hasta años, causando estenosis arterial progresiva. <sup>1,38</sup>

Las arterias inflamadas y con dilatación leve serán capaces de regresar a la normalidad. Los aneurismas saculares grandes han perdido su íntima, media y elástica que no podrán ser regeneradas. El borde de la adventicia residual puede romperse y conllevar a la formación de trombos, los cuales se pueden organizar, recanalizar y calcificar. <sup>1</sup>

Los aneurismas fusiformes con capa media parcialmente preservada pueden generar trombos o desarrollar estenosis progresiva por PML. Los aneurismas grandes evolucionan con aparente resolución cuando disminuye el diámetro del lumen secundario a la formación de trombos murales en capas o PML. <sup>1, 38</sup>

Los aneurismas gigantes generalmente tienen pérdida de toda la capa media, con solo un borde de remanente de adventicia. Estos aneurismas desarrollan trombos murales en capas sucesivas, con organización y calcificación de los más antiguos y cercanos a la adventicia. Estos pueden romperse en las primeras 3 semanas del inicio de la fiebre, pero rara vez lo hacen después. <sup>1,38</sup>

## Presentación clínica.

En cuanto a sus manifestaciones, se distinguen 3 fases clínicas de la EK: aguda, con duración de hasta 2 semanas; subaguda, hasta el día 30 y de convalecencia, que generalmente está presente hasta 8 semanas después del inicio de los síntomas.<sup>42</sup>

La fase aguda de la enfermedad dura de 1 a 2 semanas, se inicia en forma súbita con fiebre, no modificable por antimicrobianos ni antipiréticos, la cual, a falta de intervenciones terapéuticas específicas, puede llegar hasta 40°C y durar más de 11 días; después se agrega congestión conjuntival bilateral. La conjuntivitis no es exudativa ni purulenta. Además, aparecen otros datos clínicos después de la fiebre: sequedad de labios con fisuras, lengua en fresa y eritema en mucosas (incluyendo faringe sin presencia de exudado). Otros hallazgos en esta fase son: eritema en palmas, en dorso de manos y pies se acompañan con edema duro doloroso con la piel con aspecto de quemadura.<sup>5, 6, 10, 12</sup>

El exantema en EK se presenta al final de la fase aguda, es uno de los datos de confusión si no se toma el cuadro clínico integralmente, el exantema más frecuente es de tipo polimorfo se distribuye en cara, tronco y extremidades en algunos niños lactantes el exantema es en el área genital o perianal el cual puede descamar al final de la segunda fase de la EK. La adenitis es un dato prominente y se presenta después del inicio de la fiebre.<sup>5, 6, 8, 20</sup>

La fase subaguda dura habitualmente hasta las 4 semanas de iniciada la enfermedad, comienza cuando retrocede la fiebre, la erupción cutánea y la adenopatía cervical, persistiendo la irritabilidad, anorexia y la hiperemia conjuntival. En la segunda a tercera semana se inicia descamación de los dedos la cual es característica. Otro dato que puede presentarse y fortalece el diagnóstico son líneas transversales en las uñas que reciben el nombre de líneas de Beau's y se presentan entre la 4 a 6 semana de la EK.<sup>5, 6, 10, 12</sup> Los aneurismas de las arterias coronarias se presentan en esta fase y el riesgo de muerte súbita es elevado.

La fase de convalecencia dura de 6 a 8 semanas de iniciada la enfermedad, en esta etapa retrocede toda la sintomatología y finaliza cuando se normaliza el valor de la VSG.<sup>2</sup>

La EK puede manifestar gran variedad de síntomas y signos, no incluidos en los criterios diagnósticos; la presencia de irritabilidad es un signo de gran valor y que habitualmente se encuentra presente, es intensa a diferencia de otras enfermedades exantemáticas y se observa sobre todo en lactantes. Aproximadamente un 25% de los pacientes presenta meningitis aséptica, otro signo importante es la presencia de eritema e induración en sitio de inoculación de la vacuna BCG el cual se encuentra en un 36% de los pacientes.<sup>1, 2, 21</sup>

Es frecuente la presencia de artralgia y artritis que afecta manos, rodillas, codos y ocasionalmente la cadera, las alteraciones a nivel hepático, se manifiestan por elevación de las transaminasas y en ocasiones ictericia, puede presentar dolor en hipocondrio derecho por presencia de hidrocolecisto.<sup>1, 2</sup>

Otras manifestaciones menos frecuentes son diarrea, neumonitis, otitis media, uretritis con piuria estéril, a nivel neurológico presenta afectación a nivel del sistema nervioso central como convulsiones, alteraciones del estado de conciencia, hemiplejia, ataxia, parálisis facial, sordera neurosensorial.<sup>1, 2</sup>

Los datos cardiológicos más frecuentes son: Arterias coronarias anormales (75%) aneurisma coronario (31%), miocarditis (37%), Infarto (6%), aneurisma aórtico (6%).<sup>8</sup> Aproximadamente del 15 al 25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, las cuales son las lesiones más graves de la enfermedad.

Virtualmente toda la mortalidad atribuida a la enfermedad está relacionada con la afectación del sistema cardiovascular, que se puede acompañar de derrame pericárdico, insuficiencia cardiaca, miocarditis, insuficiencia valvular, arritmias cardiacas e infarto agudo al miocardio. La frecuencia en la formación de aneurismas coronarios se describe con similar frecuencia en todas las series, a pesar de que la mayor incidencia ocurre en Japón se presenta hasta un 20-25% de los casos no tratados y del 10-15% que recibieron tratamiento con gammaglobulina. <sup>1, 2, 22</sup>

## **Diagnóstico.**

El diagnóstico está fundamentado en la presencia de  $\geq 5$  días de fiebre y  $\geq 4$  de 5 criterios clínicos. En el caso de tener 4 criterios, incluyendo eritema y edema en pies y manos, el diagnóstico puede hacerse con tan solo 3-4 días de fiebre. Por lo general las características clínicas no están presentes de manera simultánea en un mismo momento, además de que en pacientes después de 1 a 2 semanas con fiebre, esas pueden ya no encontrarse por lo que es de vital importancia la anamnesis.

Es importante el diagnóstico temprano e inicio de tratamiento para evitar las complicaciones más graves de la enfermedad como son el desarrollo de aneurismas coronarios. <sup>1,2,4</sup>

•**Fiebre:** elevada, de 39 a 40°C o mayor, la duración de esta en ausencia de tratamiento es de 1-3 semanas y con el tratamiento adecuado (IGIV y AAS) la fiebre remite en las primeras 36 h de instaurado; si esto no sucediera se considera como Resistencia a IGIV. <sup>1</sup>

•**Cambios en extremidades:** en la fase aguda se observa inflamación con enrojecimiento, principalmente en palmas y plantas. En la fase subaguda descamación periungueal y en la de convalecencia se pueden observar las líneas de Beau.

•**Exantema:** Generalmente aparece los primeros 5 días de fiebre y es de tipo maculo-papular eritematoso, en ocasiones puede ser escarlatiniforme o polimorfo; un exantema vesicular, pustular, buloso o petequial casi nunca se ven por lo que se deberá considerar otro diagnóstico. El exantema se distribuye en cara, tronco y extremidades en algunos niños lactantes el exantema es en el área genital o peri anal el cual puede descamar al final de la segunda fase de la EK.

•**Conjuntivitis:** Se observa hiperemia conjuntival, que no se acompaña de exudado por lo que se considera "conjuntivitis seca" se debe a la presencia de pequeños vasos sanguíneos dilatados. Puede acompañarse de uveítis anterior, hemorragia subconjuntival y queratitis puntata.

•**Cambios en la mucosa oral:** labios con eritema, fisurados, secos y sangrado al mínimo tacto, mucosa bucal eritematosa, faringe con eritema, lengua en fresa con papilas prominentes eritematosas. La presencia de úlceras orales o exudado faríngeo no es consistente con EK.

•**Adenopatía cervical:** Es el signo menos frecuente, se presenta después del inicio de la fiebre, las adenopatías deben tener como mínimo 1.5 cm de diámetro, son de consistencia dura, no supurativa, frecuentemente unilateral, puede acompañarse de eritema y se localiza en área cervical o submandibular, la adenitis se resuelve espontáneamente al controlarse la fiebre. <sup>1,2,4</sup>

## **Presentación incompleta de Enfermedad de Kawasaki.**

En pacientes que presentan fiebre prolongada sin origen determinado, asociada con cualquiera de las características clínicas de la enfermedad, debe sospecharse EK como etiología; hay ocasiones en que no se cumplen con todos los criterios clínicos, pero se confirma el diagnóstico identificando la presencia

de alteraciones coronarias en estos pacientes, considerándose este tipo de casos como una presentación incompleta de la EK; sin embargo, los cambios coronarios se presentan hasta la fase subaguda de la enfermedad y un ecocardiograma normal durante la primera fase no excluye el diagnóstico de EK.

Al ser más difícil el diagnóstico, puede haber retraso en el tratamiento y mayor posibilidad de alteraciones cardíacas.<sup>8,9</sup> Se estima que aproximadamente el 10% de los casos con EK cursan con presentación atípica y el 40% llegan a desarrollar aneurismas coronarios. Esta presentación es más frecuente en lactantes donde la probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios es mayor y el diagnóstico puede más ser difícil.<sup>1,2</sup>

En la última revisión de la enfermedad, realizada por el comité de expertos de la AHA, se propone para el diagnóstico de Presentación incompleta de EK la siguiente definición operativa: Fiebre persistente sin etiología determinada, la presencia de menos de 4 criterios para EK y el hallazgo ecocardiográfico de alteraciones coronarias y/o al menos 3 de las siguientes alteraciones paraclínicas:

- Anemia.
- Plaquetas >450,000 posterior al día 7 de iniciada la fiebre.
- Albumina  $\leq 3.0$  g/dL.
- Leucocitosis  $\geq 15000/\text{mm}^3$ .
- Piuria >10 leucocitos/campo<sup>1</sup>

### **Laboratorio y gabinete.**

En la fase aguda los estudios de laboratorio tienden a mostrar: Leucocitosis con predominio de granulocitos maduros e inmaduros, anemia normocítica normocrómica y elevación de los reactantes de fase aguda.<sup>1, 38\_</sup>

Puede ocurrir trombocitopenia en caso de consumo con la formación y degradación de coágulos intravasculares, evidenciados por un Dímero D elevado.

La trombocitosis es una característica de la fase subaguda de la EK, De manera menos frecuente puede ocurrir elevación leve de transaminasas y/o bilirrubina. La hipoalbuminemia se asocia con mayor severidad de la enfermedad. El EGO puede mostrar piuria estéril hasta en 80% de los niños.<sup>1, 38\_</sup>

La biopsia de ganglios linfáticos afectados es inespecífica y no diagnóstica.<sup>1, 38\_</sup>

La ecocardiografía es el principal estudio imagenológico cardíaco. Las guías japonesas clasifican a los AC de acuerdo a las dimensiones de la luz del vaso en: Pequeños  $\leq 4\text{mm}$ ; medianos  $>4$  hasta  $\leq 8$  mm; y gigantes,  $>8\text{mm}$ . Las guías norteamericanas estandarizan el tamaño de los segmentos coronarios en base a la superficie corporal. Los AC se consideran pequeños si el puntaje Z es  $\geq 2.5$  a  $<5$ , mediano si es de  $\geq 5$  a  $<10$  y AG si se cuantifica el puntaje Z  $\geq 10$  o  $>8$  mm de diámetro.

Cuando el estudio es anormal, es un muy útil complemento diagnóstico; sin embargo, la normalidad no excluye el diagnóstico. Se sugiere repetir el estudio ecocardiográfico a los 7-14 días y a las 4-6 semanas posterior al tratamiento. Aquellos con puntajes Z coronarios basales  $>2$  o con alto riesgo por las características clínicas de la enfermedad (fiebre persistente, resistencia a inmunoglobulina, etc.) se deberá realizar con mayor frecuencia.

El ecocardiograma así mismo puede mostrar dilatación transitoria del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica, derrame pericárdico o insuficiencia valvular, especialmente mitral. El hallazgo de disfunción sistólica en el estudio basal es un factor de riesgo para AC.<sup>1, 38</sup>

## **Diagnóstico diferencial.**

Se realiza con enfermedades febriles que presenten exantema entre las cuales encontramos a la escarlatina, síndrome de piel escaldada, síndrome de shock toxico, síndrome de Stevens-Johnson, reacción a drogas, artritis reumatoide juvenil, infecciones virales(adenovirus), sarampión, leptospirosis, infección por rickettsias. Habitualmente estas enfermedades suelen diferenciarse por medio de la clínica.  
2, 4

## **Tratamiento inicial.**

El objetivo es suprimir la inflamación sistémica y tisular lo más rápido posible y prevenir la trombosis en los AC emergentes.

Desde 1980 se estableció que una dosis alta de IGIV más AAS administrados dentro de los primeros 10 días después de la aparición de la fiebre, pueden reducir la tasa de aparición de AC de 25% a un 5%. Diversos estudios han demostrado la utilidad de la gammaglobulina para disminuir la posibilidad de afección cardiaca. La dosis de la gammaglobulina es de 2 gr/kg en una dosis única, debiéndose de monitorear los efectos adversos durante su infusión como pueden ser, la reacción anafiláctica e hipertensión arterial entre las más comunes.<sup>1, 23, 24</sup> Se han encontrado 2 mecanismos de acción de IGIV. El primero es la estimulación de una población de células dendríticas mieloides para secretar IL-10 y estimular la diferenciación de células T a un fenotipo regulador. El segundo mecanismo es la presentación de péptidos Fc a un subtipo de células T reguladoras que prolifera y produce IL-10. Así mismo tiene efectos sobre el cese de la fiebre y de los signos mucocutáneos, por lo que otros mecanismos de acción aún desconocidos como la provisión de anticuerpos anticitocinas y antiidiotipo.

Adicionalmente a la IGIV durante la fase aguda se debe de administrar AAS, en un inicio se recomiendan dosis altas para tener un efecto antiinflamatorio adicional (80 a 100 mg/kg/día en 4 dosis), en lo general esta dosis se mantiene hasta que el paciente esta afebril al menos 48 a 72 horas, posteriormente se utiliza una dosis más baja para tener efecto de antiagregante plaquetario (3-5mgkgdía en 4 dosis), utilizando estas dosis hasta realizar un ecocardiograma de control en donde se documente la ausencia de secuelas cardiacas a las 6-8 semanas de iniciado el cuadro clínico.

## **Resistencia a la IGIV.**

Hay hasta un 10-20% de pacientes en los que la fiebre recrudece y requieren tratamiento antiinflamatorio adicional. Se define como la presencia de fiebre o reaparición de la misma 36 horas. después de que termino de infundirse la gammaglobulina. Los expertos sugieren la administración de una nueva dosis de 2 gr/kg. Los esteroides se han utilizado también para estos casos, sin embargo, la experiencia es limitada y la sugerencia actual por expertos es utilizarlos cuando hay falla a la segunda dosis de gamaglobulina<sup>1, 9</sup>. Se sugiere utilizar metilprednisolona 30mgkg en una infusión de 2-3 horas. Por 2 o 3 días.<sup>1</sup>

En los pacientes que muestran resistencia a la IGIV, se pueden usar otras alternativas terapéuticas como el Infliximab, con el cual muestran resolución de la fiebre y de los marcadores inflamatorios con mayor rapidez, menor estancia intrahospitalaria y menores costos de atención. Sin embargo, las consecuencias arteriales coronarias son similares con ambos tratamientos. Así mismo en series de casos se ha propuesto la eficacia de la ciclosporina, apoyando la teoría que la terapia dirigida contra las vías de señalización del Calcio puede prevenir la destrucción de la pared arterial coronaria por las células T. El agente citotóxico ciclofosfamida, en conjunto con esteroides, es usado en raras ocasiones en pacientes con aneurismas gravemente progresivos, refractarios a otros tratamientos.

Actualmente se llevan a cabo ensayos clínicos con el antagonista del receptor de IL-1 Anakrina en pacientes con aneurismas en desarrollo; y otros con estatinas como la atorvastatina para comprobar si se puede inhibir la transición endotelial a mesenquimatoso y promover la regulación de células T.

### **Determinación de riesgo de alteraciones coronarias.**

Existen varios sistemas de puntuación para identificar a los niños con mayor riesgo de presentar alteraciones en las arterias coronarias, la duración de la fiebre probablemente refleja la gravedad de la vasculitis y ha sido confirmado como un potente predictor del desarrollo de aneurismas coronarios en varios estudios. Harada desarrollo un score para determinar el riesgo futuro de desarrollo de aneurismas coronarios en la enfermedad de Kawasaki, en algunos centros de Japón se utiliza el Score de Harada para determinar si es necesario utilizar el tratamiento con gammaglobulina intravenosa la cual se le administra a niños que cumplan con 4 de los siguientes criterios, evaluados dentro de los primeros 9 días del inicio de la enfermedad. <sup>1</sup>

- 1.- Recuento de glóbulos blancos  $12\ 000/\text{mm}^3$
- 2.- Plaquetas de  $350\ 000/\text{mm}^3$
- 3.- PCR  $>3$
- 4.- Hematocrito  $< 35\%$
- 5.- Albumina  $<3.5\ \text{g/dl}$
- 6.- Edad igual o menor a 12 meses
- 7.- Sexo masculino.

### **Aneurismas coronarios e historia natural de la enfermedad.**

Hasta un 25% de los niños afectados pueden desarrollar afectación coronaria, manifestada por ectasia o aneurismas que se pueden complicar con trombosis, obstrucción coronaria e incluso ruptura del aneurisma, lo cual conlleva un riesgo latente de muerte súbita. Aun cuando las arterias coronarias son aparentemente normales, el proceso patológico resulta en daño endotelial y alteraciones en su función que pueden evidenciarse con pruebas de estimulación aún mucho tiempo después de la etapa aguda de la enfermedad.

Las alteraciones en la función endotelial, en la activación plaquetaria, en la fibrinólisis y en la dinámica del flujo sanguíneo de las arterias afectadas, pueden persistir durante años después del evento agudo de EK y en conjunto predisponen a estos pacientes a desarrollar trombosis arterial coronaria e infarto de miocardio. Lo anterior hace necesaria la administración de terapia antiplaquetaria en la fase aguda de la enfermedad y la instauración de anticoagulación de manera agresiva en los pacientes que llegan a desarrollar AG.

El ácido acetil salicílico sigue siendo la principal terapéutica a largo plazo en EK, agregándose warfarina en aquellos pacientes con AG. La terapia trombolítica puede ser usada en los pacientes con trombosis arterial coronaria. Algunas variables demográficas se han encontrado asociadas al desarrollo de AC: sexo masculino, edad menor a 6 meses en quienes además es más probable encontrar la presentación incompleta de EK. Mayores de 8 años. Evidencia mediante laboratorio de empeoramiento de la inflamación sistémica (PCR más elevada, empeoramiento de la anemia, disminución del recuento plaquetario, mayor porcentaje de neutrófilos y menor NA sérico). Y resistencia a la IGIV. En los pacientes con dimensiones pequeñas de las arterias coronarias al momento de la presentación, es menos probable el desarrollo de AC.

La arquitectura de los AC evoluciona de manera dinámica en el tiempo. Pueden incrementar de tamaño en los primeros 2 meses de la enfermedad. Su regresión a un diámetro luminal normal generalmente

ocurre en 2 años de la aparición de la enfermedad, mientras que la estenosis es progresiva a través de muchos años. La historia natural de los aneurismas está muy relacionada a al mayor grado de crecimiento coronario en los primeros meses, así como al número de arterias coronarias afectadas.

Prácticamente toda la morbilidad y mortalidad asociada a EK ocurre en pacientes con AG. En los segmentos arteriales afectados, ya sea por aneurismas, PML o por trombosis mural en capas, puede haber reducción de la luz del aneurisma. Dichos mecanismos pueden causar una estenosis coronaria progresiva, particularmente en la entrada o la salida del aneurisma, incluso una oclusión completa.

La baja prevalencia de isquemia miocárdica en lactantes y niños menores con AC y trombosis puede deberse a la neoangiogénesis y la rápida recanalización de los aneurismas trombosados, así como al crecimiento de arterias colaterales.

En estudios de seguimiento a 30 años, se ha reportado una tasa de supervivencia del 90%, con peor pronóstico en los pacientes con AC bilateral (87%) en comparación con unilateral (96%). En contraste, el porcentaje libre de eventos cardiacos fue solo 36%, con peores resultados en los pacientes con AC bilateral (21%) versus unilateral (59%). El bypass coronario mediante injerto (BCI) fue realizado en 50% de pacientes con AG. El 26% de pacientes sufrieron al menos un evento de infarto agudo de miocardio.

El infarto miocárdico ocurre más comúnmente en el primer año después del establecimiento de la enfermedad, considerándose como el periodo de mayor riesgo desde el día 15 al 45. La formación de coágulos intravasculares y su degradación es consecuencia de inflamación vascular severa durante las fases iniciales de EK y de alteración hemodinámica en el aneurisma.

La regresión al diámetro luminal interno normal es común en niños con aneurismas pequeños a medianos, pero se han asociado a engrosamiento tardío de la íntima coronaria tanto en ecografía como en TAC. En tales segmentos, la reactividad vascular esta alterada y el flujo sanguíneo miocárdico y la reserva de flujo coronario pueden estar disminuidos.

### **Estadificación de lesiones coronarias.**

Se realiza al momento de la detección y durante el seguimiento de las lesiones coronarias de los pacientes. Las cuales pueden evolucionar hacia la regresión, mantenerse sin cambio o excepcionalmente hacia el incremento en dimensiones. Se estadifica acorde a su puntaje Z de la siguiente manera:

1 - Sin afectación.

2 – Solo dilatación: aumento de diámetro con respecto a rangos normales para la edad ( $z < 2.5$ )

3 - AC pequeños ( $z \geq 2.5 < 5$ )

3.1- Persistente

3.2 - Regresión a normal

4- AC medianos ( $z \geq 5 < 10$ )

4.1 – Persistente

4.2- Regresión a pequeño

4.3- Reg. a normal o solo dilatación

5- AC Gigantes

5.1 – Persistente

5.2 - Regresión a mediano.

5.3 - Reg. a pequeño.

5.4 - Reg. a normal o solo dilatación.

## Tratamiento y seguimiento a largo plazo.

El pronóstico y seguimiento dependen de la afectación cardíaca. En lo general se requiere de un ecocardiograma de control a las 6-8 semanas del inicio del cuadro clínico, de acuerdo a los hallazgos en este ecocardiograma se decidirá si requiere tratamiento antiplaquetario y/o anticoagulante, restricción de la actividad física y el monitoreo a largo plazo. <sup>1</sup>

En caso de que haya dilatación coronaria o un aneurisma al momento del control ecocardiográfico, el tratamiento farmacológico y el seguimiento clínico se continúan de manera indefinida. <sup>1,2,4,25</sup> El objetivo del tratamiento en la fase crónica es prevenir la oclusión arterial coronaria y el infarto del miocardio al reducir la agregación plaquetaria e inhibir la trombogénesis. <sup>25</sup>

Los pacientes con AC requieren de seguimiento de por vida. Los objetivos del tratamiento son prevenir la trombosis coronaria y tratar la isquemia miocárdica. La vigilancia ecocardiográfica va siendo menos confiable conforme el niño crece y la pared torácica aumenta, así como es menos confiable para detección de estenosis vascular o trombosis que para detección de dilatación, por lo que las técnicas avanzadas de imagen con RMN y AngioTAC son usadas con mayor frecuencia. <sup>38\_</sup>

La prueba de isquemia inducible puede elegirse de acuerdo a la edad del paciente y a las prácticas institucionales, es útil en determinar la necesidad de intervenciones coronarias. Dentro de lo posible, la prueba de estrés debe minimizar los riesgos de la anestesia y la radiación ionizante. En los niños que son muy jóvenes para realizar ejercicio se puede realizar la prueba de estrés farmacológico (eco estrés con dobutamina o RMN estrés con adenosina). Para niños mayores, la prueba de ejercicio es preferible.

Entre los pacientes con infarto de miocardio, incluyendo aquellos que lo desencadenaron durante la prueba, una evaluación con Holter se debe realizar anualmente para la vigilancia de taquicardia ventricular.

Con respecto a los medicamentos, la terapia con  $\beta$ bloqueadores es usada a menudo en los pacientes con más alto riesgo con AG y algunos expertos sugieren que las estatinas pueden ser de beneficio por sus efectos antiinflamatorios pleiotrópicos. Para pacientes con AG, una combinación de terapia antiplaquetaria y anticoagulante se debe de usar para prevenir la trombosis coronaria. De hecho los pacientes con AG e historia de trombosis son tratados con anticoagulación y doble terapia antiplaquetaria. <sup>38\_</sup>

Los pacientes deben de ser alentados a evitar el estilo de vida sedentario. Para pacientes con AG persistente en pacientes con aneurismas múltiples o complejos que no tienen obstrucción, o pacientes con obstrucción que no tienen síntomas, arritmia o isquemia inducida por prueba de estrés y aquellos con FEVI normal, es razonable permitir su participación en deportes de no contacto de leve a moderada intensidad. <sup>38\_</sup>

Pacientes con isquemia miocárdica o revascularización coronaria deben seguir las recomendaciones de ejercicio para adultos con aterosclerosis coronaria. Pacientes con AC pequeños a medianos únicos en quienes no se desencadena isquemia ni arritmia en pruebas de esfuerzo cada o 2 años, no requieren de restricción en el ejercicio.

Por último, los pacientes sin antecedente de aneurismas coronarios no requieren pruebas de estrés ni restricción de ejercicio.

La trombosis coronaria suele ser no oclusiva y puede detectarse en niños asintomáticos durante la vigilancia ecocardiográfica. Si un nuevo trombo aparece en los primeros meses, cuando hay mayor riesgo de progresión a oclusión y de infarto, está indicado tratamiento trombolítico,

generalmente con activador de plasminógeno tisular. El tratamiento con anticoagulación y doble terapia antiagregante es administrada generalmente por algunos meses posterior a la terapia trombolítica

La revascularización coronaria es realizada para pacientes con síntomas de angina o evidencia de un territorio importante de isquemia inducible en la prueba de estrés.

Los pacientes con dimensiones de arterias coronarias siempre normales o solo dilataciones transitorias menores a puntaje Z de 2.5, la terapia con AAS puede suspenderse a las 4 a 8 semanas de la normalización de los marcadores de inflamación. Un perfil de lípidos debe realizarse al año posterior a la aparición de la EK. <sup>38</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

La enfermedad de Kawasaki (EK) es la principal causa de cardiopatía adquirida en edad pediátrica en los países industrializados. Es importante conocer los predictores asociados al desarrollo de esta afectación cardíaca para identificar estos factores de riesgo de manera oportuna y realizar medidas terapéuticas oportunas en estos niños, evitando el desarrollo de aneurismas coronarios.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En nuestro país hay deficiencia de información acerca de la Enfermedad de Kawasaki, no contamos con datos epidemiológicos nacionales sobre esta enfermedad y hay pocos estudios que busquen predictores asociados con el desarrollo de lesiones coronarias, por lo que no están bien establecidos los factores de riesgo que presenta nuestra población para el desarrollo de aneurismas coronarios.

Lo anterior nos hace plantear la siguiente pregunta de investigación con respecto a los pacientes atendidos en la UMAE HG CM La Raza del IMSS, en el periodo comprendido de enero de 2002 a diciembre de 2017 con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki: ¿Cuáles son las características epidemiológicas, clínicas y los marcadores de laboratorio que se asociaron al desarrollo de aneurismas coronarios en estos niños?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de aneurismas coronarios a partir del análisis de las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de los niños diagnosticados con Enfermedad de Kawasaki, atendidos en la UMAE HG CM La Raza del IMSS, en el periodo comprendido de enero de 2002 a diciembre de 2017.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

Con respecto a los niños con Aneurismas Coronarios Gigantes secundarios a Enfermedad de Kawasaki, atendidos en la UMAE HG CM La Raza, del IMSS, en el periodo comprendido de enero de 2002 a diciembre de 2017:

1. Buscar factores epidemiológicos, clínicos y analíticos paraclínicos que se relacionaron a la aparición de aneurismas coronarios gigantes.
2. Describir la evolución de las lesiones coronarias de todos los pacientes que presentaron alteraciones a este nivel.
3. Establecer la utilidad y el valor de cada variable predictora del desarrollo de lesiones coronarias.

### **HIPÓTESIS:**

No se requiere por el tipo de diseño del estudio.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL ESTUDIO:**

Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

### **DISEÑO DE ESTUDIO:**

Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico del periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre de 2017.

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

Pacientes menores de 16 años, con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, derecho-habientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), de nacionalidad mexicana. Atendidos en la UMAE HG CM La Raza, del IMSS, en el periodo comprendido de enero de 2002 a diciembre de 2017

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- A. Pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Kawasaki con base a los criterios de la Asociación americana del Corazón (AHA) atendidos en la consulta externa en la UMAE HG CMN la Raza, que cuenten con expediente clínico y autorización por medio de consentimiento informado y carta de asentimiento en aquellos niños mayores de 6 años.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki que no cuenten con registros médicos completos.
- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki mayores de 16 años.

### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- A. No aplica dado que se trata de un estudio transversal.

## **PROGRAMA DE TRABAJO:**

Se elaboró el protocolo de investigación fundamentándolo en la bibliografía internacional con artículos científicos publicados desde 2007 hasta 2018.

De las libretas de registro del servicio de Cardiología pediátrica y las bases de datos de pacientes, se obtuvo la relación de pacientes con enfermedad de Kawasaki en el periodo comprendido de enero de 2002 a diciembre de 2017.

En los archivos clínico y electrónico se revisaron los expedientes de los pacientes incluidos en la relación previamente citada y se recabaron las variables de investigación en cada expediente clínico y/o electrónico.

Se registraron las variables de investigación siguientes: Nombre, número de afiliación, edad al momento de diagnóstico de EK, género, número de días con fiebre, uso de antimicrobianos previos al ingreso hospitalario, características clínicas acompañantes, reportes de analítica paraclínica al momento de ingreso hospitalario (hemoglobina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, monocitos, plaquetas, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, creatinina, TGO, TGP, albúmina, fibrinógeno, piuria estéril), presencia o ausencia de aneurismas coronarios, momento de detección de lesiones coronarias con respecto al inicio de la enfermedad y estadio de las lesiones coronarias al momento de su detección.

Los datos obtenidos se concentraron en una hoja de trabajo. Para analizar los resultados se utilizaron los programas estadísticos "R" y "Statistical Product for the Social Science" (SPSS) versión 24.0 para Windows, donde se obtuvieron las medidas de tendencia central y dispersión, así mismo se realizó el análisis de las diferencias entre las variables independientes y la presencia de alteración coronaria mediante  $X^2$  y t de Student; mediante modelos de regresión multivariada de las variables se determinaron aquellas que fueron factores de riesgo mediante la estimación de Odds ratio y sus respectivos Intervalos de confianza 95%. Por último, se realizaron las curvas ROC de las variables con mayor valor OR. Para medir la especificidad y sensibilidad de cada predictor se utilizó el método de Youden en el programa estadístico R.

## **VARIABLES DE ESTUDIO**

Se estudiaron las siguientes variables para su posterior análisis:

### **INDEPENDIENTES**

- Enfermedad de Kawasaki.
- Genero.
- Edad.
- Peso.
- Talla.
- Superficie corporal.
- Esquemas antimicrobianos previos.
- Días con fiebre.
- Presentación incompleta de la Enfermedad de Kawasaki.
- Hemoglobina.
- Hematocrito.
- Leucocitos.
- Neutrófilos.
- Linfocitos
- Plaquetas.
- Velocidad de sedimentación globular.
- Proteína C reactiva
- Creatinina
- Alanina amino transaminasa (TGP).
- Aspartato amino transaminasa (TGO).
- Albúmina.
- Fibrinógeno.
- Piuria estéril.

### **DEPENDIENTES**

- Lesiones coronarias (“Afectación coronaria”)
- Estadio de las lesiones coronarias

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICIÓN
<b>ENFERMEDAD DE KAWASAKI</b>	Afección aguda, febril, mucocutánea que se presenta en niños y jóvenes. Los síntomas principales son fiebre, congestión de la conjuntiva ocular, enrojecimiento de los labios y de la cavidad oral, crecimiento de tejido linfático, y edema o eritema de las extremidades. <sup>1</sup>	Diagnóstico de Kawasaki, documentado por la presencia de fiebre >5 días y 4 de los siguientes criterios: afección ocular, cambios en la mucosa oral, cambios en extremidades, exantema cutáneo y/o adenopatía cervical.	Cualitativa.	Nominal dicotómica.	Presente o ausente.
<b>EDAD.</b>	Tiempo que ha vivido una persona. <sup>27</sup>	Edad en años y meses referida por el paciente, padre o tutor y/o lo referido en el expediente clínico.	Demográfica Cuantitativa discreta.	Razón	Años y meses
<b>GÉNERO.</b>	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo. <sup>27</sup>	Género fenotípicamente descrito en el expediente clínico.	Demográfica Cualitativa	Nominal dicotómica.	Hombre o mujer
<b>PESO</b>	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo. <sup>27</sup>	Registro antropométrico del paciente al momento de su ingreso, en el expediente médico.	Cuantitativa continua	Razón	Kilogramos (Kg) y gramos (g)
<b>TALLA</b>	Estatura o altura de las personas. <sup>27</sup>	Registro antropométrico del paciente al momento de su ingreso en el expediente médico	Cuantitativa continua	Razón	Centímetros (cm)
<b>SUPERFICIE CORPORAL (SC)</b>	Medida o cálculo de la superficie del cuerpo humano <sup>27</sup>	SC (m <sup>2</sup> ) = (0.0001) (71.84) (peso kg) x 0.425) (talla cm) x 0.725)	Cuantitativa continua	Razón	Metros cuadrados (m <sup>2</sup> )
<b>TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO PREVIO.</b>	Conjunto de medicamentos antibióticos o antivirales que hayan recibido los pacientes con EK previo a su diagnóstico.	Medicación de uno o más antimicrobianos, previo a la detección de la EK.	Cualitativa.	Nominal dicotómica.	Presente o ausente.
<b>DÍAS CON FIEBRE</b>	Tiempo durante el cual el paciente presentó elevación de la temperatura corporal central sobre 38°C	Número de días consecutivos que el paciente presentó temperatura axilar de ≥38°C.	Cuantitativa discreta	Razón	Número de días con fiebre
<b>PRESENTACIÓN ATÍPICA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI</b>	Pacientes con fiebre prolongada de manera no explicada por otras razones, además de presentar menos de 4 de los criterios de definición de EK (vide supra) y hallazgos ecocardiográficos o de laboratorio compatibles con la enfermedad. <sup>1</sup>	Fiebre persistente, menos de 4 criterios para EK y además hallazgo ecocardiográfico de alteraciones coronarias y/o al menos 3 de los siguientes: Anemia, Plaquetas >450,000 posterior al día 7 con fiebre, Albumina ≤3.0 g/dL, leucocitosis ≥15000/mm <sup>3</sup> , Piuria >10 leucocitos/campo <sup>1</sup>	Cualitativa.	Nominal dicotómica.	Presente o ausente.
<b>HEMOGLOBINA</b>	Componente proteico del eritrocito, encargado de transportar O <sub>2</sub> y CO <sub>2</sub> <sup>36</sup>	Cantidad de hemoglobina registrada en el hemograma	Cuantitativa continua	Razón	g/dL
<b>HEMATOCRITO</b>	Proporción de elementos figurados para 100 mL de sangre y se determina por centrifugación <sup>36</sup>	Porcentaje de hematocrito registrado en el hemograma	Cuantitativa continua	Razón	Porcentaje (%)
<b>LEUCOCITOS</b>	Glóbulos blancos que defienden al organismo de infecciones y cuerpos extraños. <sup>36</sup>	Cantidad de leucocitos registrados en el hemograma	Cuantitativa continua	Razón	Número de leucocitos /dL
<b>NEUTRÓFILOS</b>	Granulocito con función fagocitaria propio de la sangre. <sup>36</sup>	Cantidad de neutrófilos registrados en el hemograma	Cuantitativa continua	Razón	Número de leucocitos /dL

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
<b>LINFOCITOS</b>	Tipo de célula inmunitaria que se encuentra en la sangre y el tejido linfático. Los dos tipos de linfocitos son B y T. <sup>36</sup>	Cantidad de linfocitos registrados en el hemograma	Cuantitativa continua	Razón	Número de leucocitos /dL
<b>PLAQUETAS.</b>	Célula de la sangre, pequeña y sin núcleo, que tiene forma de disco e interviene en la coagulación. <sup>36</sup>	Cantidad de plaquetas registradas en el hemograma	Cuantitativa continua	Razón	Número de plaquetas /mm <sup>3</sup>
<b>VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR. (VSG)</b>	Tasa que mide cuán rápido ocurre la precipitación de los eritrocitos inmersos en el plasma por acción de la gravedad. <sup>36</sup>	Velocidad de las partículas sólidas de la sangre registrada durante una hora de precipitación y reportada en el hemograma.	Cuantitativa continua	Razón	mm/h.
<b>PROTEÍNA REACTIVA (PCR)</b>	Proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda) <sup>36</sup>	Cuantificación de PCR reportada en la prueba de química sanguínea	Cuantitativa continua	Razón	mg/dL
<b>CREATININA (Cr)</b>	Producto terminal del metabolismo muscular cuya concentración depende de la masa muscular y de su eliminación renal. <sup>36</sup>	Cuantificación de Cr reportada en la prueba de química sanguínea. La cual es una prueba muy específica y muy sensible de la función renal.	Cuantitativa continua	Razón	mg/dL
<b>ALANINA AMINO TRANSAMINASA (AST) / TRANSAMINASA GLUTÁMICO PIRÚVICA (TGP).</b>	Enzima citoplasmática del hepatocito que se libera cuando existe alteración celular en todo proceso inflamatorio necrótico del hígado. <sup>36</sup>	Cuantificación de TGP reportada en la prueba de química sanguínea	Cuantitativa continua	Razón	UI/L
<b>ASPARTATO AMINO TRANSAMINASA (AST) / T. GLUTÁMICO OXALACÉTICA (TGO)</b>	Enzima localizada en el citoplasma del hepatocito y en las mitocondrias, está presente en piel, músculo (estriado y cardíaco), páncreas y riñones <sup>36</sup>	Cuantificación de TGO reportada en la prueba de química sanguínea	Cuantitativa continua	Razón	UI/L
<b>ALBÚMINA (Alb)</b>	Proteína que se forma en el hígado y cuyas funciones primordiales son el transporte de diferentes elementos y moléculas y el mantenimiento de la presión oncótica intravascular. <sup>36</sup>	Cuantificación de albúmina reportada en la prueba de química sanguínea	Cuantitativa continua	Razón	mg/dL
<b>PIURIA ESTÉRIL.</b>	Presencia de más de 10 glóbulos blancos por campo, cuantificados mediante examen general de orina, sin otros datos positivos de infección urinaria. <sup>36</sup>	Reporte de >10 leucocitos/campo, con reporte negativo para: esterasa leucocitaria, nitritos, bacteriuria en el examen general de orina documentado en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Positivo o negativo

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICIÓN
<b>FIBRINÓGENO</b>	Proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina, tiene una longitud de 46 nm y peso molecular de 340 KDa	Cuantificación de fibrinógeno reportada en las pruebas de coagulación.	Cuantitativa continua	Razón	mg/dL
<b>LESIONES CORONARIAS</b>	Dilatación anormal, en forma sacular o globulosa, de la pared de los vasos coronarios. <sup>1</sup>	Acorde a los valores de referencia estandarizados para la superficie corporal, publicados por Kobayashi et al. Consideramos lesión coronaria a un puntaje $Z \geq 2$ en el diámetro máximo de dichas arterias, medido mediante ecocardiograma, angiografía o angiotomografía de alta resolución.	Cualitativa	Nominal dicotómica.	Positivo o negativo
<b>ESTADIO DE LAS LESIONES CORONARIAS</b>	Estadificación de las lesiones coronarias, de acuerdo al diámetro máximo medido en algún segmento de su trayecto vascular.	Nivel en el que se estadificaron las lesiones coronarias del paciente al momento de su detección, categorizándolas acorde a su puntaje Z de la siguiente manera:  0 - Sin afectación. 1 - Solo dilatación ( $z < 2$ ) 2 - AC pequeños ( $z \geq 2 < 5$ ) 3- AC medianos ( $z \geq 5 < 10$ ) 4- AC Gigantes	Cualitativa	Ordinal	1 2 3 4

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

### TAMAÑO DE MUESTRA

Muestra no probabilística, de casos consecutivos, por convenir así al estudio.

### ANALISIS ESTADISTICO

La estadística descriptiva se llevará a cabo mediante media, moda y mediana, la información se presentará en graficas de pastel y tablas de frecuencia. Para el análisis de los resultados se utilizaron los programas estadísticos “SPSS” versión 24.0 y “R”, ambos para Windows. Se obtuvieron las medidas de tendencia central y dispersión, Así mismo se analizaron las diferencias entre las variables independientes y la presencia de lesiones de las arterias coronarias de estas alteraciones mediante  $X^2$ , t de Student, consideramos resultados estadísticamente significativos aquellos con una  $p < 0.05$ . Así mismo se realizaron modelos de regresión multivariada para analizar los factores de riesgo. Por último, se restudiaron las curvas ROC de las variables con mayor valor OR. Para medir la especificidad y sensibilidad de cada predictor se utilizó el método de Youden en el programa estadístico R.

### RECURSOS HUMANOS

Médico residente de segundo año de Cardiología pediátrica, médico asesor de tesis y personal del archivo del Centro Médico Nacional “La Raza”.

### RECURSOS MATERIALES

Hoja de recolección de datos, expedientes físicos y electrónicos de los pacientes, reportes de ecocardiograma y/o de angiotomografía de pacientes, computadora, software de base de datos Excel, Software para análisis estadístico “SPSS” versión 24 y “R”.

### RECURSOS FINANCIEROS

No requeridos

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El protocolo se someterá para su aprobación al comité local de investigación en salud.

Este trabajo de investigación se realizará a través de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes, la información e identidad de pacientes será conservada bajo confidencialidad.

Por el tipo de metodología ningún paciente sufrirá algún daño como consecuencia del estudio.

Se solicitará el consentimiento informado de los pacientes y/o de los familiares responsables de los pacientes para realizar la revisión de los expedientes; así mismo, en caso de pacientes mayores de 6 años, se solicitará su aprobación mediante carta de asentimiento.

### **Confidencialidad.**

A cada paciente se le será asignado un número de identificación y con ese será capturado en una base de datos. La base de datos solo estará a disposición de los investigadores o de las instancias legalmente autorizadas en caso de ser así requerido. Los investigadores se comprometen a mantener de manera confidencial la identidad y datos de los pacientes participantes y a hacer un buen uso de las bases de datos que resulten de la investigación omitiendo los datos como nombre y número de seguridad social de cada uno de los pacientes.

### **Consentimiento informado.**

De acuerdo a lo estipulado en el Artículo 17.1 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, el presente trabajo de investigación se clasifica sin riesgo, tratándose de investigación documental retrospectiva, donde no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Nüremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con Seres Humanos; en México, cumple con lo establecido en la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y la protección de datos personales.

## RESULTADOS

En el periodo de 15 años que comprendió nuestro estudio (desde enero de 2002 a diciembre 2017) un total de 272 niños fueron atendidos en nuestra institución por Enfermedad de Kawasaki. De los cuales fueron excluidos para esta investigación 49 pacientes debido a que no tenían registros médicos completos, así obtuvimos una cohorte final de 223 pacientes.

Los pacientes se encontraron en un rango de edad de 3 a 101 meses, con una media de 28.7 meses al momento del diagnóstico (Gráfico 1). La mayoría de pacientes fueron del sexo masculino (150 pacientes, 67.3%), con una relación hombre: mujer de 2.05:1 (Gráfico 2). En cuanto a la presentación clínica de la enfermedad 150 pacientes desarrollaron EK completo, mientras que 73 pacientes (32.7%) cursaron con la variedad incompleta de la enfermedad (Gráfico 3). Cabe señalar que a 150 pacientes se les diagnosticó de manera alterna alguna otra enfermedad, por lo que ellos recibieron algún tratamiento antimicrobiano previo al diagnóstico de enfermedad de Kawasaki (Gráfico 4). La mayor parte de los casos se dio en invierno y enero fue el mes con mayor prevalencia de EK (Gráfico 5). Estos datos demográficos de todos los pacientes con EK se resumen en la tabla 1. Los diagnósticos alternos más frecuentes se exponen en la tabla 2.

### Tablas 1 y 2. Características de los pacientes con EK y Tabla 3. Clasificación de lesiones coronarias.

CARACTERÍSTICAS	FRECUENCIA
Edad	Media: 28.7 meses. (mínimo 3, máximo 101 meses).
Sexo masculino	150 pacientes (67.3%).
EK completo	189 pacientes (84.8%).
Diagnóstico alterno previo	150 pacientes (67.3%).
Mes de presentación	Enero: 30 pacientes (13.5%).

Tabla 1. Valores expresados en media y rangos o en frecuencia y porcentajes según corresponda. EK = Enfermedad de Kawasaki

DIAGNÓSTICOS ALTERNOS MÁS FRECUENTES. n = 150	
Infección de vías aéreas superiores	62%
Infección urinaria	12%
Infección gastrointestinal	11%
Escarlatina	8%
Otros	7%

Tabla 2. Valores expresados en porcentajes.

### Gráfico 1. Edad de los pacientes.

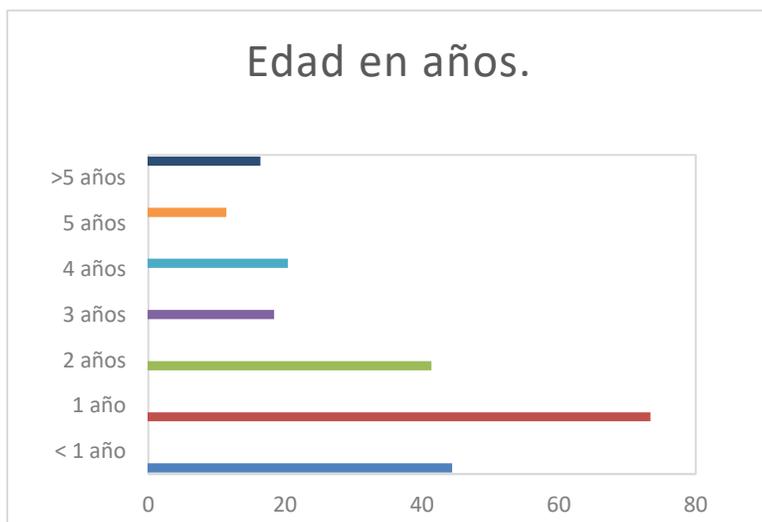
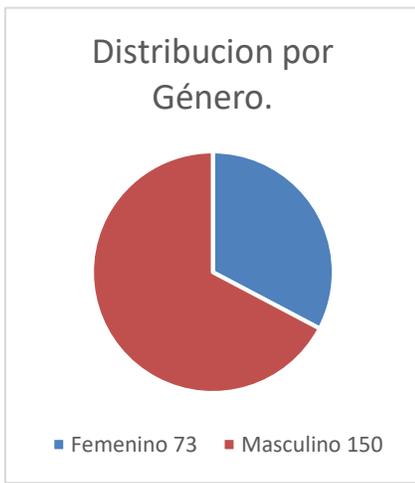


Gráfico 1. Edad de presentación de la EK. n = 223.

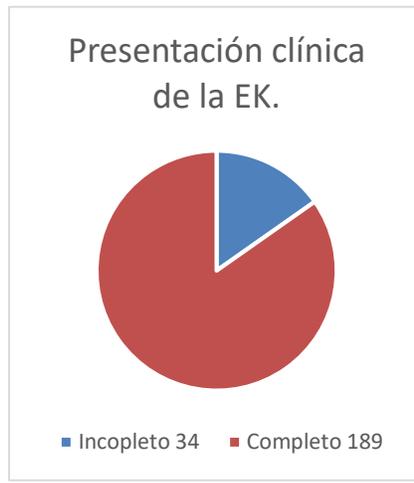
ESTADIO DE LESIONES CORONARIAS. n= 72	
Solo dilatación (z <2)	15 (20%)
AAC pequeños (z ≥2 <5)	19 (26%)
AAC medianos (z ≥5 <10)	23 (32%)
AAC Gigantes (>10)	15 (20%)

Tabla 3. Valores expresados en frecuencia y porcentaje. AC = Aneurismas arteriales coronarios.

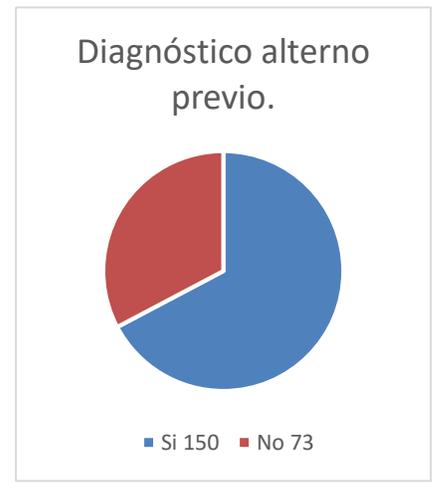
**Gráficos 2, 3 y 4. Sexo, tipo de presentación y antecedente de diagnósticos alternos.**



**Gráfico 2. Sexo de pacientes con EK.**

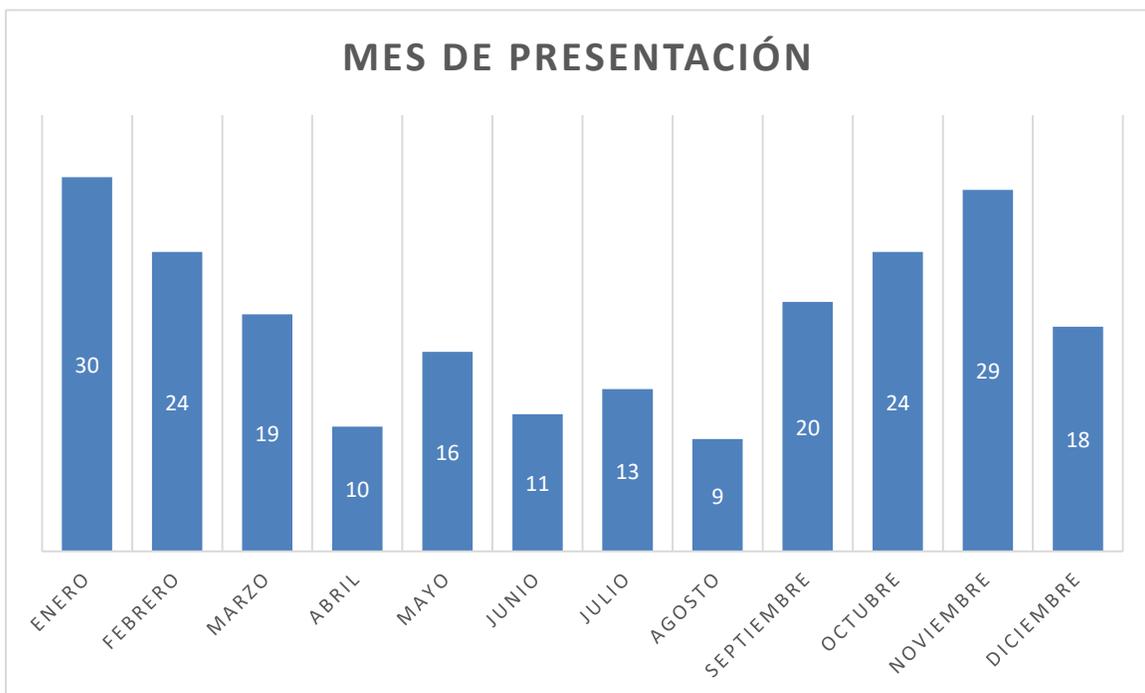


**Gráfico 3. Variedad de presentación.**



**Gráfico 4. Otro diagnóstico previo a EK.**

**Gráfico 5. Distribución de los casos de EK por mes de presentación.**



**Gráfico 5. Número de casos de EK por mes.**

La fiebre se encontró en el 100% de pacientes, la duración media de esta fue 9.92 días. Los síntomas considerados como criterios diagnósticos de la enfermedad se encontraron con frecuencia variable, el más prevalente fue la presencia de cambios en mucosa oral y labios; otros síntomas frecuentes fueron dolor abdominal, induración en el sitio de aplicación de la vacuna BCG, cefalea y artritis. Los resultados de laboratorio con mayor alteración con respecto a los valores de referencia fueron la biometría hemática, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), albúmina y fibrinógeno; 74 pacientes cursaron con piuria estéril.

La tabla 4 resume las diferencias demográficas, clínicas y de resultados de laboratorio entre los niños con presentación completa e incompleta de la EK. Entre estos grupos encontramos diferencias estadísticamente significativas en la edad, la duración de la fiebre, el antecedente de tratamiento antimicrobiano (y por ende retraso en el tratamiento con Inmunoglobulina intravenosa), la presencia de alteraciones coronarias y los valores de laboratorio: hemoglobina, leucocitos, linfocitos, proteína C reactiva (PCR), deshidrogenasa láctica (DHL) y piuria estéril.

Tabla 4. Características de los pacientes de acuerdo a la presentación.

CARACTERÍSTICAS	EK COMPLETO. N=189	EK INCOMPLETO N= 34	P
Sexo masculino <sup>+</sup>	129 (68%)	21 (61%)	0.458
Edad en meses*	29.9 (3-101)	21.6 (4-96)	0.046
Antimicrobiano previo (Retraso IGIV) <sup>+</sup>	122 (64%)	28 (82%)	0.042
Días con fiebre*	9.34 (5-30)	13.24(6-30)	< 0.001
Inyección conjuntival no purulenta <sup>+</sup>	180 (95%)	22 (64%)	-
Cambios orales <sup>+</sup>	181 (96%)	23 (67%)	-
Exantema cutáneo <sup>+</sup>	178 (94%)	20 (58%)	-
Cambios en extremidades <sup>+</sup>	177 (93%)	22 (64%)	-
Adenopatía cervical <sup>+</sup>	135 (71%)	7 (20%)	-
Alteraciones en arterias coronarias <sup>+</sup>	45 (23%)	27 (44%)	< 0.001
Hemoglobina (g/L)*	11.3 (7.6-16.5)	10.6 (8-14)	0.008
Leucocitos (×103/mm3)*	15.49 (2.9-41.2)	20.6 (4.1-51.8)	0.001
Neutrófilos (×103/mm3)*	9.28 (0.9-28.3)	11.53 (1.5-34.2)	0.055
Linfocitos (×103/mm3)*	4.5 (0.6-16.1)	6.55 (0.9-17.2)	< 0.001
Plaquetas (×103/mm3)*	596.7 (118-1122)	640.5 (117-1233)	0.261
VSG (mm/h)*	30.8 (5-71)	10.6 (6-78)	0.577
PCR (mg/L)*	38.1 (0-174)	40.8 (0-198)	0.014
Glucosa (mg/dL)*	85.7 (58-120)	83.9 (60-213)	0.619
Urea (mg/dL)*	22.2 (3-60)	21.3 (5-50)	0.665
Creatinina (mg/dL)*	0.29 (0.11-0.9)	0.27 (0.11-0.78)	0.375
AST (U/L)*	57.9 (11-408)	73.7 (19-409)	0.278
ASL (U/L)*	52.3 (6-353)	54.4 (77-322)	0.868
DHL (U/L)*	539.3 (160-2100)	626.2 (257-1732)	0.049
BT (mg/dL)*	0.5 (0.05-5.1)	0.43 (0.1-2)	0.557
Albumina (g/L)*	3.28 (1.9-4.7)	3.24 (2.1-4.6)	0.692
Fibrinógeno (mg/dL)*	475.7 (197-1002)	518.1 (210-1015)	0.289
Piuria esteril <sup>+</sup>	57 (30%)	17 (50%)	0.024

Tabla 4. EK = Enfermedad de Kawasaki. P = Valor de p. Retraso IGIV = Retraso en la administración de Inmunoglobulina intravenosa, PCR = Proteína C reactiva. VSG = Velocidad de sedimentación globular. AST = Aspartato-amino transaminasa. ALT= Alanina-amino transaminasa. DHL = Deshidrogenasa láctica. BT = Bilirrubina total. + Valores expresados en frecuencias y porcentajes. \*Valores expresados en medias y rango (mínimo-máximo).

72 pacientes cursaron con alteraciones coronarias, de los cuales, 15 cursaron con ectasia y 57 pacientes desarrollaron aneurismas coronarios (19 presentaron aneurismas pequeños, 23 aneurismas medianos y 15 aneurismas coronarios gigantes), estas frecuencias son revisadas en la tabla 3. En el análisis estadístico, las características clínicas y paraclínicas con valor p más significativo fueron: Presentación incompleta de la enfermedad, duración de la fiebre, PCR, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, albúmina y fibrinógeno. Se encontraron además diferencias estadísticamente significativas en otras variables como el antecedente de tratamiento antimicrobiano y los valores de laboratorio: plaquetas, VSG y glucosa. El análisis estadístico y la regresión lineal de estos pacientes se muestran en la tabla 5.

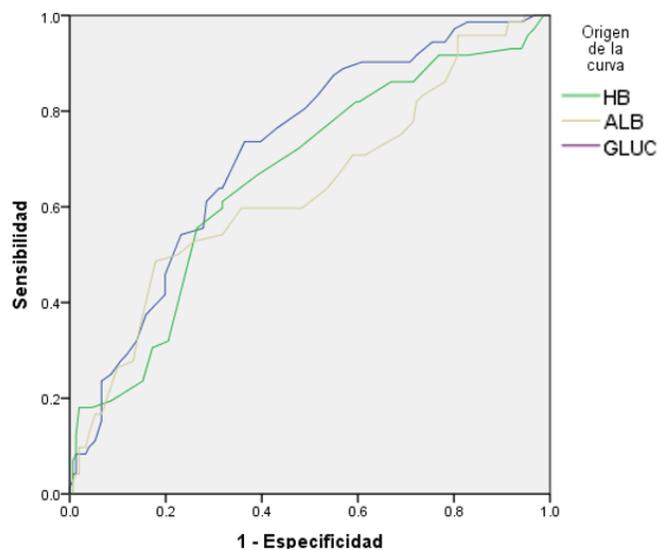
**Tabla 5. Características de los pacientes con alteraciones coronarias.**

CARACTERÍSTICAS	AC (+) n = 72	AC (-) n = 151	P	OR	IC 95%
Sexo masculino <sup>+</sup>	51 (70%)	99 (65%)	0.433	0.789	0.426-1.441
Edad en meses*	24 (19-29)	31 (27-34)	0.031	1.019	0.989-1.051
Menores de 1 año <sup>+</sup>	20 (27%)	24 (16%)	0.037	2.035	1.039-3.999
Mayores de 5 años <sup>+</sup>	5 (7%)	22 (14%)	0.126	0.438	0.159-1.207
Tratamiento antimicrobiano previo <sup>+</sup>	57 (79%)	93 (61%)	0.009	2.37	1.229-4.569
Días con fiebre*	12.9 (11.7-14.2)	8.4 (7.9-9)	<0.001	1.363	1.163-1.596
EK incompleta. <sup>+</sup>	27 (37%)	7 (5%)	<0.001	12.343	5.03-30.242
Hemoglobina (g/L)*	10.5 (10.2-10.7)	11.5 (11.3-11.7)	<0.001	0.504	0.302-0.841
Leucocitos (×103/mm3)*	20.73 (18.4-22.9)	14.15 (13.1-15.1)	<0.001	1	0.999-1.0000
Neutrófilos (×103/mm3)*	12.69 (10.9-14.4)	8.15 (7.3-8.9)	<0.001	1	1.000-1.001
Linfocitos (×103/mm3)*	6.11 (5.3-6.8)	4.20 (3.8-4.6)	<0.001	1.001	1.000-1.001
Plaquetas (×103/mm3)*	670.3 (622-717)	571.6 (538-604)	0.001	1	1.000-1.000
VSG (mm/h)*	33.71 (30.6-36.7)	29.86 (28.1-31.5)	0.018	1.048	0.993-1.106
PCR (mg/L)*	66.67 (55.3-78.0)	30.3 (24.3-36.3)	<0.001	1.026	1.011-1.041
Glucosa (mg/dL)*	80.1 (77.5-82.8)	87.9 (84.5-91.3)	0.004	0.905	0.862-0.950
Urea (mg/dL)*	20.53 (18.2-22.8)	22.93 (21.0-24.83)	0.136	0.959	0.913-1.008
Creatinina (mg/dL)*	0.27 (0.24-0.30)	0.29 (0.27-0.31)	0.146	0.421	0.270-0.647
AST (U/L)*	62.11 (43.1-81.1)	59.6 (47.2-71.8)	0.819	0.969	0.951-0.987
ASL (U/L)*	60.9 (44.4-77.4)	48.7 (38.3-59.2)	0.205	1.035	1.015-1.055
DHL (U/L)*	596.5 (557-635)	532.3 (488-576)	0.067	1.001	0.998-1.003
BT (mg/dL)*	0.48 (0.37-0.58)	0.49 (0.37-0.61)	0.874	0.538	0.200-1.448
Albumina (g/L)*	3.0 (2.9-3.2)	3.3 (3.2-3.4)	<0.001	0.277	0.101-0.776
Fibrinógeno (mg/dL)*	574.5 (526-622)	438.1 (405-471)	<0.001	1.005	1.002-1.008
Piuria esteril <sup>+</sup>	29 (40%)	45 (30%)	0.12	1.501	0.884-2.854

Tabla 5. AC = Alteración coronaria (incluye ectasia y aneurismas). P = Valor de p. OR = Odds ratio. IC 95% = Intervalo de confianza 95%. EK = Enfermedad de Kawasaki. PCR = Proteína C reactiva. VSG = Velocidad de sedimentación globular. AST = Aspartato-amino transaminasa. ALT= Alanina-amino transaminasa. DHL = Deshidrogenasa láctica. BT = Bilirrubina total. <sup>+</sup> Valores expresados en frecuencias y porcentajes. \*Valores expresados en medias y desviación estándar.

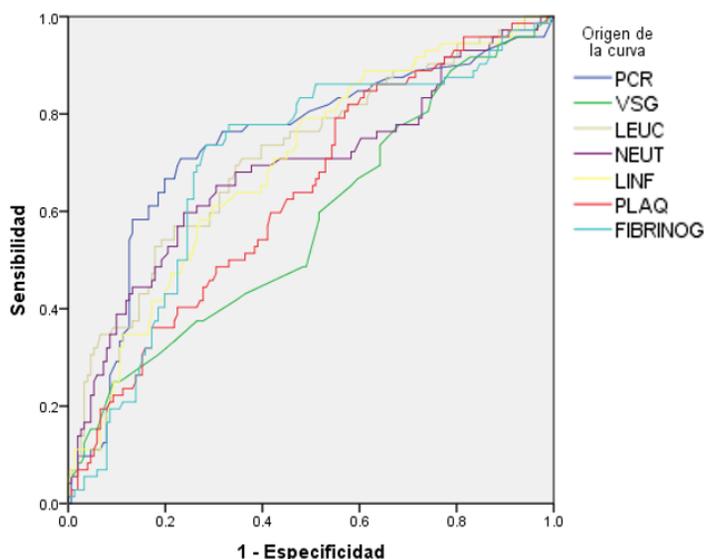
Se realizó la identificación de factores de riesgo analizando mediante regresión logística las variables con significancia estadística, encontramos que los factores con mayor valor de Odds ratio (OR) y por lo tanto con mayor asociación fueron: Presentación incompleta de la enfermedad (OR 12.343), antecedente de antimicrobiano previo (OR 2.370), edad menor a 1 año (OR 2.035), duración de la fiebre (OR 1.363), VSG (OR 1.048), PCR (OR 1.026), edad en meses (OR 1.019) y fibrinógeno (OR 1.005). Otras variables que tuvieron asociación importante pero inversamente proporcional a su valor cuantitativo fueron: Albúmina (OR 0.277), Hb (OR 0.504) y por último glucosa (OR 0.905). Los valores de OR y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se exponen en la tabla 5.

Determinamos la curva ROC y su respectiva área bajo la curva de cada prueba de laboratorio, con el objetivo de analizar la sensibilidad y especificidad de cada marcador como predictor del desarrollo de alteraciones coronarias, estos cálculos se esquematizan en las figuras 1 y 2, mostrándose también el área bajo la curva de las variables en la tabla 6.



**Tabla 6. Área bajo la curva**

PRUEBA	AUC
HB	0.719
ALB	0.664
GLUC	0.637
PCR	0.738
VSG	0.575
LEUC	0.716
NEUT	0.685
LINF	0.694
PLAQ	0.637
FIBRINOG	0.698



**Figura 1. Curva ROC de las variables de laboratorio con relación inversamente proporcional al riesgo de desarrollar afección coronaria (HB, ALB, GLUC).**

**Figura 2. Curva ROC de las variables de laboratorio con relación directamente proporcional al riesgo de desarrollar afección coronaria (PCR, VSG, LEUC, NEUT, LINF, PLAQ, FIBRINOG).**

**Tabla 6. Área bajo la curva de cada marcador paraclínico.**

Abreviaturas: HB = Hemoglobina, ALB = Albúmina, GLUC = Glucosa, PCR = Proteína C reactiva, VSG = Velocidad de sedimentación globular, LEUC, = Leucocitos, NEUT = Neutrófilos, LINF = Linfocitos, PLAQ = Plaquetas, FIBRINOG = Fibrinógeno, ABC = Área bajo la curva.

Aplicamos el método de Youden para obtener de las variables de laboratorio con significancia estadística, los valores que sirvieran como puntos de corte a partir de los cuales se pudiera determinar la presencia o no de afectación coronaria; esto reportado en los 2 grupos de presentación de la EK (completa o incompleta), identificando el valor cuantitativo que tuviera mayor sensibilidad y especificidad como predictor de alteraciones coronarias. En la tabla 7 desglosamos el valor de corte de cada variable.

**Tabla 7. Valor de corte de los resultados de laboratorio, acorde a la presentación de EK.**

EK	VARIABLE	COMPLETA			INCOMPLETA		
		V. CORTE	SENS	ESPECIF	V. CORTE	SEN	ESPECIF
	Hemoglobina (g/L)	<11	75	35	<10.3	66	28
	Albúmina (mg/dL)	<3	65	39	<3	55	44
	Glucosa (mg/dL)	<81	60	39	<80	59	40
	PCR (mg/L)	34	71	24	18	74	14
	VSG (mm/h)	32	52	53	34	55	42
	Leucocitos (×103/mm3)	15.1	75	34	10.6	89	43
	Neutrófilos (×103/mm3)	9.9	71	30	9.4	55	43
	Linfocitos (×103/mm3)	4.2	60	41	5.2	70	28
	Plaquetas (×103/mm3)	609	58	41	615	55	43
	Fibrinógeno (mg/dL)	460	77	33	388	74	28

Tabla 7. EK = Enfermedad de Kawasaki. V.CORTE = Valor de corte (expresado en las unidades descritas para cada variable), SENS = Sensibilidad, ESPECIF = Especificidad, PCR = Proteína C reactiva, VSG = Velocidad de sedimentación globular.

En la tabla 8 se resumen aquellas variables con mayor significancia estadística y mayor valor OR.

**Tabla 8. Factores de riesgo de afectación coronaria.**

FACTORES DE RIESGO	P	OR
Edad en meses	0.031	1.019
Menores de 1 año	0.037	2.035
Retraso en el diagnóstico (e IGIV)	0.009	2.37
Duración de la fiebre	<0.001	1.363
Presentación incompleta de la EK	<0.001	12.343
Hemoglobina (g/L)	<0.001	0.504
Leucocitos (×103/mm3)	<0.001	1
Neutrófilos (×103/mm3)	<0.001	1
Linfocitos (×103/mm3)	<0.001	1.001
Plaquetas (×103/mm3)	0.001	1
VSG (mm/h)	0.018	1.048
PCR (mg/L)	<0.001	1.026
Glucosa (mg/dL)	0.004	0.905
Albumina (g/L)	<0.001	0.277
Fibrinógeno (mg/dL)	<0.001	1.005

Tabla 8. P = Valor de p. OR = Odds ratio. IGIV = Inmunoglobulina intravenosa, EK = Enfermedad de Kawasaki. PCR = Proteína C reactiva. VSG = Velocidad de sedimentación globular.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos de en este estudio, se observó el predominio de afectación de la enfermedad de Kawasaki en el género masculino (67.3%) y una relación hombre: mujer de 2.05:1, en concordancia con lo reportado en la literatura. La mayoría de casos sucedieron en la temporada de invierno. La presentación clínica más frecuente de la EK fue la completa. Llama la atención el número elevado de pacientes que tuvieron un diagnóstico erróneo previo (principalmente procesos infecciosos del tracto respiratorio) y una administración previa e innecesaria de antimicrobianos, ambas circunstancias tuvieron como desenlace el retraso en la aplicación del tratamiento con IGIV.

La EK actualmente es la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en niños en países desarrollados. En nuestro hospital esta cardiopatía adquirida, manifestada como afectación coronaria, se detectó en 72 pacientes, de ellos, 56 desarrollaron aneurismas coronarios. 7 pacientes (3%) requirieron de una segunda dosis de IGIV y tres pacientes (1%) de abciximab. No encontramos diferencias en estos últimos con respecto al grupo que desarrollo AAC.

El tratamiento en la fase aguda de la enfermedad (IGIV en los primeros 10 días de evolución) reduce la frecuencia de aneurismas del 25 al 3%, esto solo es posible al realizar un diagnóstico oportuno. En este estudio al analizar las diferencias de los pacientes con y sin afectación coronaria (AC) encontramos que los pacientes que desarrollaron aneurismas coronarios fueron niños: de menor edad ( $p$  0.031), que presentaron períodos febriles más prolongados ( $p$  <0.001) y con antecedente de tratamiento antimicrobiano previo ( $p$  0.009), (por lo tanto, retraso en administración de IGIV).

Los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios, identificados en nuestros pacientes, se describen a continuación: Edad menor a 1 año, retraso en el diagnóstico y en el tratamiento con IGIV, mayor duración de la fiebre, presentación incompleta de EK; recuento elevado de leucocitos, neutrófilos, linfocitos y plaquetas, concentraciones séricas aumentadas de PCR, y fibrinógeno, VSG incrementada, y niveles disminuidos de hemoglobina, albúmina y glucosa. Cabe señalar que la capacidad de estas pruebas para detectar el desenlace de afectación coronaria es baja, ya que su sensibilidad y especificidad son limitadas, como para considerarlas pruebas diagnósticas.

Las variables categóricas demostraron mayor asociación con el riesgo de lesiones coronarias, así mismo, los puntos de corte obtenidos de las variables de laboratorio, podrían ser de utilidad para identificar a niños con riesgo de desarrollar aneurismas coronarios, sin embargo se necesitaran estudios posteriores para poder determinar dicha afirmación.

El presente estudio tiene varias limitaciones: Al ser este hospital un centro de referencia, hay pacientes que llegan mucho tiempo después del inicio de la fiebre e incluso en fases avanzada de la enfermedad. De igual modo, al no disponer en el país de datos epidemiológicos de la enfermedad, no podemos extrapolar los datos ni comprobar la validez externa del estudio.

Por último, subrayamos la importancia de hacer extensivo el conocimiento acerca de la EK a los profesionales de la salud para aumentar la sospecha de la enfermedad; esto aumentará el índice de diagnóstico y reducirá el tiempo que transcurre hasta la administración de IGIV (en este estudio el retraso terapéutico fue de hasta 30 días). Con esta medida disminuiríamos el riesgo de desarrollar aneurismas coronarios, los cuales aún tienen una frecuencia elevada en nuestro medio (25% en nuestro estudio).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics*. 2004; 114: 1708–1733.
2. Prego PJ, Enfermedad de Kawasaki. *Arch Pediatr Urg*. 2003:99-113
3. Burns CJ, Kushner IH, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Mastsubara T, et al. Kawasaki Disease: A Brief History. *Pediatrics*. 2000; 106 (2): E27. Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e27>
4. Brogan PA, Bose A, Burgner A, Shingadia D, Tulloh R, Michie C, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposals for future research. *Arch Dis Child*. 2002; 86: 286–90.
5. Kawasaki T, Kosaki F. Febrile oculo-oro-cutaneous acrodesquamatus syndrome with or without acute non suppurative cervical lymphadenitis in infancy and childhood: Clinical observations of 50 cases. *Allergy*. 1967; 16: 178
6. Kawasaki T, Kosai F, Akawa S. New infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan: *Pediatrics*. 1974; 54: 2271-76.
7. Rodríguez RS. Síndrome linfomucocutáneo. *Bol Méd Hosp Infant Méx*. 1977; 34: 53-7.
8. Viscaino AA, Arevalo AS, Rodriguez ANL, Sadowinski SP. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos: *Bol Hosp Infan Mex*. 1994; 48:398-408.
9. Coria JL, Parra VP, Jerónimo FU, López AR, Coria AG. Kawasaki Atípico: Análisis de casos observados durante enero de 1999 a diciembre Del 2005. *Saludarte*. 2008;6: 5-15.
10. Nakamura Y, Yanawa H, The Worldwide Epidemiology of Kawasaki Disease. *Prog in Pediatr Cardio* [Internet]. 2004 [citado 19 Nov 2015] Disponible en: <http://www.elsevier.com/located/ppedcard>.
11. Sundel RP. Kawasaki Disease. *Rheum Dis Clin N Am*. 2015; 41: 63-73.
12. Rodriguez HR, Carbajal RL, Reynes MJ, Barrios FR, Zarco RJ. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2006; 27(1): 36-49.
13. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Nation wide survey of Kawasaki disease and cute rheumatic fever. *J Pediatr* 1991; 119 (2): 279-82.
14. Tanaka N, Nace S, Kawasaki T. Pathological study on autopsy cases of MCLS. *Japan Red Croos Central Hospital*. 1971; 2: 85-94.
15. Kuo HC, Chang WC, Yang KD. Kawasaki disease and subsequent risk of allergic diseases: a population-based matched cohort study. *BMC Pediatrics* [Internet] 2013 [citado 16

Nov 2015]; 13: 38. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3614461/pdf/1471-2431-13-38.pdf>

16. Wang CL, Wu YT, Liu CA. Kawasaki disease infection, immunity and genetics. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24:998-1004.

17. Nathan J, Davinder SG. Kawasaki disease: A Clinicians update. *International J Pediatr*. [Internet]. 2013 [citado 24 Nov 2015]: 2013; Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2013/645391/>

18. Yu-wen LV, Jing Wang. Understanding the Pathogenesis of Kawasaki Disease by Network and Pathway Analysis. *Computacional and Mathematical Methods in Medicine*, [Internet]. 2013 [citado 24 Nov 2015]: 989307. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/236085078\\_Understanding\\_the\\_Pathogenesis\\_of\\_Kawasaki\\_Disease\\_by\\_Network\\_and\\_Pathway\\_Analysis](https://www.researchgate.net/publication/236085078_Understanding_the_Pathogenesis_of_Kawasaki_Disease_by_Network_and_Pathway_Analysis).

19. K. Sakata, Hamaoka K, Ozawa S, Niboshi A, Yahata T, Fujii M, et al. Matrix metalloproteinase-9 in vascular lesions and endothelial regulation in Kawasaki disease, *Circulation J*. 2010 74, (8). 1670-5.

20. Mason HW, Takahashi M Kawasaki Syndrome. State-of-the art clinical article. *Clin Infect Dis*. 1999; 28:169-187.

21. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics*. 1995; 96: 1057-61.

22. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 2002;131:888-93.

23. Freeman AF, Shulman TS. Issues in the diagnosis of Kawasaki Disease. *Journal Academic Pediatrics*, 2004; 19: 123-28

24. Han RK, Sinclair B, Newman A, Silverman ED, Taylor GW, Walsh P, et al. Recognition and management of Kawasaki disease. *CMAJ*. 2000; 162 (6):807-12.

25. Nathan J, Davinder SG. Kawasaki disease: A Clinicians update. *International J Pediatr*. [Internet]. 2013 [citado 24 Nov 2015]: 2013; Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2013/645391/>

26. Webster RJ, Carter KW, Warrington NM, et al. Hospitalization with infection, asthma and allergy in Kawasaki disease patients and their families: genealogical analysis using linked population data. *PLoS One* [Internet]. 2011 [citado 24 Nov 2015]: 2011; Disponible en <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0028004>

27. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. [Internet]. 23ª Edición. Madrid, España. Publicado 2016. [citado 4 Feb 2015]: Disponible en Consultado en <http://dle.rae.es/?w=diccionario>.

28. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. [Internet]. USA: National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, World Health Organization. 2015 [actualizado Marzo 2016, citado 24 Nov 2015]: Disponible en <http://www.ginasthma.org>.
29. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.
30. Simpson EL, Hanifin JM. Atopic dermatitis. *Med Clin North Am.* 2006 Jan;90(1):149-67
31. Hwang CY, Hwang YY, Chen YJ, Chen CC, Lin MW, Chen TJ, et al. Atopic Diathesis in Patients with Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2013; 163: 811-5.
32. Liew VK, Lim CWT, Tan TH, Wong KY, Tai BC, Quej SC, Bever HV. The effect of Kawasaki disease on childhood allergies – a sibling control study. *Pediatric Allergy Immunology* 2011; 22: 488-93.
33. López PG, Morfin MB, Huerta LJ, Mejía FC, López LJ, Aguilar G, et al. Prevalencia de las enfermedades alérgicas en la Ciudad de México. *Rev Alerg Mex* 2009; 56 (3):72 – 79.
34. Bayers S, Shulman ST, Paller AS. Kawasaki disease. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69: 513: e1-8
35. Arcos R, Cerón M, Ruiz GL, Gracia SF, Valle CG, Elizondo VJ, Urbina MH. Fiebre en Pediatría. *Rev Mex Pediatr* 2010; 77 )Supl I=; S3-S8
36. Gómez Gutierrez. Interpretación clínica del laboratorio: 8ª edición. Bogotá; editorial Panamericana; 2014.
37. Shike H, Kanegaye J, Best , Brookie M, et al. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 May ; 28(5): 440–443
38. Newburger J, Takahashi, Masato B, Jane C. Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (14): 1738-49.
39. Williams R, Tchong L, Luann M. Anticoagulation in the acute and long-term management of Kawasaki disease. *Ppedcard.* 2009; 19 (2): 179-88.
40. Gámez G, Namazaki-Nakashimada. Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara?. *Alergia e Inmunol. Pediatr.* 2012; 21 (1)
41. Sotelo-Cruz N. [A review of Kawasaki disease, a perspective from the articles published in Mexico since January 1977 to May 2012]. *Arch Cardiol Mex.* 2013;83:214-22
42. Mejía M, Correa S, Ariza C, Salinas S, Quiñones C, et al. Enfermedad de Kawasaki. *Rev. Colomb. Cardiol.* 2017; 24 (3): 307.e1-307.e6.

**ANEXOS**  
 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS  
**FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE ANEURISMAS CORONARIOS POR ENFERMEDAD DE KAWASAKI, REVISIÓN DE 15 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN CENTRO HOSPITALARIO DE LA CIUDAD DE MÉXICO.**

NOMBRE \_\_\_\_\_ NO.AFILIACION \_\_\_\_\_  
 EDAD: \_\_\_\_\_ GENERO: a. Hombre b. Mujer  
 PESO: \_\_\_\_\_ TALLA: \_\_\_\_\_ SUPERFICIE CORPORAL: \_\_\_\_\_  
 NÚMERO DE DÍAS CON FIEBRE \_\_\_\_\_  
 CANTIDAD DE ESQUEMAS ANTIMICROBIANOS PREVIOS AL INGRESO: \_\_\_\_\_

MANIFESTACIÓN	SI / NO
AFECCIÓN OCULAR	
CAMBIOS EN LA MUCOSA ORAL	
CAMBIOS EN EXTREMIDADES	
EXANTEMA CUTÁNEO	
ADENOPATÍA CERVICAL	

TOTAL DE CRITERIOS REUNIDOS \_\_\_\_\_ (≥4)=EK COMPLETA ( )  
 (<4)=EK INCOMPLETA ( )

ESTUDIOS DE LABORATORIO	RESULTADO
HEMOGLOBINA	
HEMATOCRITO	
LEUCOCITOS	
NEUTRÓFILOS	
LINFOCITOS	
EOSINÓFILOS	
MONOCITOS	
PLAQUETAS	
VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR	
PROTEÍNA C REACTIVA	
CREATININA	
TGO	
TGP	
ALBÚMINA	
PIURIA ESTÉRIL (SI / NO)	

ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS SI ( ) NO ( )

ESPECIFICAR:

ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS SI ( ) NO ( )

ESPECIFICAR:

ANEURIMAS CORONARIOS SI ( ) NO ( )

MOMENTO DE DETECCIÓN: \_\_\_\_\_

ESTADIFICACIÓN DE LAS LESIONES CORONARIAS \_\_\_\_\_

ESTADIFICACIÓN EN LOS PRIMEROS 12 MESES DE SEGUIMIENTO \_\_\_\_\_



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del estudio:	FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE ANEURISMAS CORONARIOS POR ENFERMEDAD DE KAWASAKI, REVISIÓN DE 15 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN CENTRO HOSPITALARIO DE LA CIUDAD DE MÉXICO.						
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica						
Lugar y fecha:	Ciudad de México, Julio 2018						
Número de registro:	Pendiente						
Justificación y objetivo del estudio:	La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad de niños que puede provocar complicaciones graves en el corazón y sus arterias. Estudiaremos los factores de riesgo que se asocian a estas complicaciones para dar tratamiento oportuno y evitar el daño en el corazón de niños que presenten Enfermedad de Kawasaki.						
Procedimientos:	Solicitamos su autorización para revisar el expediente de su hijo(a). Se revisarán los datos clínicos, resultados de laboratorio y de estudios de imagen. Todos los datos serán confidenciales.						
Posibles riesgos y molestias:	Esta es una Investigación sin riesgo. Solo se va a revisar el expediente clínico.						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados del estudio podrán ser solicitados vía correo electrónico. Solo se va a revisar el expediente médico por lo que no se plantea ningún cambio o alternativa de tratamiento.						
Participación o retiro:	Usted es libre de no participar o de retirarse en cualquier momento y esto no causara cambio alguno o problemas futuros para su atención médica.						
Privacidad y confidencialidad:	Ningún dato personal será publicado. Todos los datos recolectados son de uso exclusivo del personal que participa en la investigación, por lo que estos permanecerán privados y confidenciales.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1"><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>No autoriza que se tome la muestra.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td></tr><tr><td><input type="checkbox"/></td><td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.</td></tr></table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Contribuir a la identificación de pacientes en riesgo de daño al corazón.						
Beneficios al término del estudio:							
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	<u>Dra. Araceli Noemí Gayosso Domínguez</u>						
Colaboradores:	<u>Dr. Edgar Didier Mingüer Falcó</u>						
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx y/o al Comité de Etica en Investigación en Salud de UMAE Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza, CMN La Raza. Av. Jacarandas s/n, col La Raza. Delegación Azcapotzalco, CdMx. Y a la Dirección de Educación e Investigación en Salud. Tel 57245900 ext 24428							

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

### ANEXO 3. CARTA DE ASENTIMIENTO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**Título de la investigación:** FACTORES ASOCIADOS AL DESARROLLO DE ANEURISMAS CORONARIOS POR ENFERMEDAD DE KAWASAKI, REVISIÓN DE 15 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN CENTRO HOSPITALARIO DE LA CIUDAD DE MÉXICO.

Lugar: Ciudad de México, México.

Fecha: Julio 2018

Tus papás previamente han autorizado tu participación en este estudio, pero nos gustaría saber tu qué opinas.

Esta investigación consiste en usar información de tu expediente, incluyendo los resultados de estudios de imagen que se te realizaron hace algún tiempo, no será necesario realizarte nuevas pruebas.

Tu participación no te causara ninguna molestia y ayudara a tener más información sobre tu enfermedad llamada: “Enfermedad de Kawasaki” y así ayudarte a ti y otros niños.

¿Aceptas participar?

Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Si aceptas escribirte en la siguiente línea tu nombre completo y edad:

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_