



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

FACTORES DETERMINANTES ASOCIADOS A  
MAYOR SEVERIDAD DE AFECCIÓN  
CORONARIA EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD DE KAWASAKI

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DRA. LIA SARAVI CRUZ VIRAMONTES

TUTORES:

DRA. BEGOÑA SEGURA STANFORD  
DR. JULIO ERDMENGER ORELLANA  
DR. HORACIO MÁRQUEZ



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**HOJA DE FIRMAS**

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



**DRA. BEGOÑA SEGURA STANFORD**

**MEDICO ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA PEDIATRA**

**MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DR. JULIO ERDMENGER ORELLANA**

**MEDICO ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA PEDIATRA**

**JEFE DE DEPARTAMENTO CARDIOLOGÍA**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**DR. HORACIO MARQUEZ**

**MEDICO ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA PEDIATRA**

**DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS.**

**ADSCRITO AL SERVICIO DE OFICINA DE APOYO A LA INVESTIGACION,**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

## DEDICATORIA

A mi Familia y mi compañero de vida Emmanuelle....

Gracias por todo el sacrificio, comprensión y amor que me han dado; su cariño representa el más grande motivo que me ha impulsado a seguir luchando por alcanzar todas mis metas, y que sin su apoyo no sería una realidad.

Este logro también les pertenece, la fuerza que me inspiró a conseguirlo fue su apoyo; son la razón por la cual logre convertirme en lo que soy.

Con amor, admiración y la promesa de seguir siempre adelante

Lia Saravi Cruz Viramontes

# ÍNDICE

<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>1</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>11</b>
Compromiso cardiovascular .....	12
Cambios electrocardiográficos .....	15
Evaluación ecocardiográfica.....	16
Clasificación de las anomalías de las arterias coronarias.....	16
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>17</b>
Genética .....	19
Diagnóstico.....	19
Hallazgos clínicos .....	19
Paraclínicos .....	21
<b>KAWASAKI INCOMPLETO (ATÍPICO)</b> .....	<b>23</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>23</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>24</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>24</b>
<b>LIMITACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	<b>24</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>25</b>
Objetivo general.....	25
Objetivos específicos.....	25
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>25</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>26</b>
Diseño de estudio .....	26
Población de estudio .....	26
Ubicación temporo-espacial .....	26

Métodos y recolección de datos .....	26
Criteros de inclusión y exclusión .....	27
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>27</b>
<b>PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>28</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE VARIABLES .....</b>	<b>28</b>
<b>ANALISIS ESTADISTICO .....</b>	<b>30</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>31</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>42</b>
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>45</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>47</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>48</b>

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La Enfermedad de Kawasaki es una enfermedad aguda, febril, autolimitada de etiología desconocida que afecta principalmente a niños menores de 5 años. Se caracteriza por una vasculitis sistémica que afecta a vasos de tamaño pequeño y mediano, es potencialmente grave por las complicaciones cardíacas que se pueden producir, principalmente aneurismas coronarios así como otras alteraciones tales como miocarditis, pericarditis, lesiones valvulares e infarto del miocardio, constituyendo la principal causa de cardiopatía adquirida en la población pediátrica. El pronóstico a largo plazo está determinado por la estadificación inicial y final del compromiso a nivel de arterias coronarias, suponiendo una mayor o menor riesgo de isquemia miocárdica secundario a trombosis o estenosis coronaria. El objetivo de este estudio es determinar el papel pronóstico de las variables sociodemográficas y ecocardiográficas para el desarrollo de afección coronaria de mayor severidad en pacientes con Enfermedad de Kawasaki.

**Métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo para pronóstico, en pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki que presentaron lesión coronaria, de 0 meses a 18 años de edad hospitalizados en el HIMFG de enero 2009 a abril del 2019. Se realizó revisión de los expedientes médicos de estos pacientes, llevando a cabo la recopilación de sexo, edad, días entre el inicio de los síntomas y confirmación del diagnóstico, así como inicio de tratamiento, persistencia de fiebre tras inicio de manejo farmacológico, terapéutica empleada, fecha y hallazgos de ecocardiograma (tanto inicial como de valoraciones subsecuentes) especificando tamaño de arterias coronarias, score Z de Boston, parámetros de función ventricular e insuficiencias valvulares. En base a la lesión a nivel de coronarias, se realizó la estadificación de la afección coronaria de los pacientes según los criterios establecidos por la AHA (American Heart Association). Finalmente se identificó la sobrevida o muerte del paciente en los siguientes 2 años posteriores al inicio del cuadro. El registro de la información

obtenida se llevo a cabo en programa Excel 2013 y procesados con el sistema operativo SPSS v25.

**Resultados:** Se identificaron 128 pacientes con diagnostico de Enfermedad de Kawasaki de enero 2009 a abril 2019, de los cuales unicamente se incluyeron al estudio 53 (39.8%) que tuvieron algún grado de lesión coronaria. El promedio de días entre el inicio de síntomas y el diagnóstico/inicio de manejo farmacologico fue de 11 días; en relación al tipo de presentación clínica, 14 (27%) casos fueron catalogados como incompletos y 39 (73%) casos como completos, durante la evolución intrahospitalaria 10 (18%) casos fueron catalogados como refractarios a tratamiento, ameritando además de acido acetilsalicilico a 100mg/kg, 2 o mas dosis de inmunoglobulina a 2g/kg o anticuerpos monoclonales.

**Conclusión:** La enfermedad de Kawasaki es la principal causa de muerte súbita por cardiopatía isquémica adquirida en las edades pediátricas por lo que su adecuada detección puede conllevar a disminuir la incidencia de comorbilidades asociadas a esta enfermedad. La educación del médico de primer contacto es de suma importancia para la detección de presentaciones no solo típicas, que en sí mismas representan un reto para este nivel de atención, sino además extender el conocimiento sobre las presentaciones atípicas de la enfermedad incluyendo sus características y el mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares que conlleva, y que por ende deben ser diagnosticadas de forma oportuna para el inicio de un manejo adecuado dentro de los tiempos marcados por las guías internacionales para esta patología. Nuestro estudio sienta las bases para detectar aquellos niños que ameritan un mejor y más estrecho seguimiento posterior a la detección de los factores de riesgo asociados a una peor evolución dentro de nuestra población que se encontraron en este tesis como lo son el tiempo de inicio de tratamiento y las presentaciones atípicas de la enfermedad.



## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Kawasaki es una enfermedad aguda, febril, autolimitada de etiología desconocida que afecta principalmente a niños menores de 5 años; frecuentemente se asocia esta patología al antecedente de proceso infeccioso respiratorio reciente pero hasta el momento no hay evidencias concluyentes de esto<sup>(1)</sup>. Se caracteriza por una vasculitis sistémica que afecta a vasos de tamaño pequeño y mediano<sup>(3)</sup>, es potencialmente grave por las complicaciones cardiacas que se pueden producir, como aneurismas coronarios, miocarditis, pericarditis, lesiones valvulares e infarto del miocardio<sup>(5)</sup>, constituyendo la principal causa de cardiopatía adquirida en la población pediátrica<sup>(1)</sup>.

En ausencia de pruebas diagnosticas específicas, el diagnóstico continua dependiendo de la identificación de los principales datos clínicos y evolución característicos de la enfermedad así como de la exclusión de otras entidades clínicas similares de etiología conocida<sup>(1)</sup>. Los criterios clásicos son la fiebre persistente por cinco o más días, la inyección conjuntival bilateral, cambios en labios y cavidad oral, eritema polimorfo, cambios en extremidades y linfadenopatía cervical aguda no purulenta. Al menos cinco de estas manifestaciones deben estar presentes para realizar el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki. Algunos pacientes no reúnen los criterios clásicos y sola-mente muestran algunas de las características principales, condicionando en muchas ocasiones un retraso en el diagnostico u omisión del mismo<sup>(6)</sup>; esta baja presunción favorece el riesgo de complicaciones, entre estas, se ha observado el desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias en más del 25% de pacientes que no reciben tratamiento, comparado con solo el 5% de quienes reciben inmunoglobulina intravenosa en el curso de los primeros 10 días de evolución<sup>(6)</sup>.

Esta patología posee una mayor frecuencia en países asiáticos, actualmente tiene una distribución universal y está presente en todas las razas y etnias<sup>(2,8)</sup>, sin embargo en Japón tiene una incidencia anual de 243.1 por cada 100 000 niños menores de 5 años de edad, en Estados Unidos de América se reporta una alrededor de casos por cada 100 000 niños menores de 5 años<sup>(1)</sup>, otros países anglosajones y europeos poseen la menor incidencia de esta enfermedad, registrando 8 nuevos casos cada año; en países hispánicos se registran 11 casos por cada 100,000<sup>(5,8)</sup>.

La Enfermedad de Kawasaki es casi exclusiva de la infancia<sup>(6)</sup> en la mayoría de las series el 85% de los pacientes es menor de cinco años<sup>(2)</sup> y de estos, la mitad de los casos tienen lugar antes de los 2 años de edad. Es excepcional por encima de los 12 años<sup>(6)</sup>, sin embargo hay descritos casos en adultos e inclusive en el periodo neonatal<sup>(2)</sup>. Afecta predominantemente a niños, siendo la proporción hombre: mujer de 1,5-2,1:1<sup>(2)</sup>. Es mas frecuente durante el invierno y la primavera, con una menor incidencia durante el verano<sup>(1)</sup>. La mortalidad, aun que baja, se registra más en edades tempranas, oscilando entre el 1 y 4%<sup>(6)</sup>. Los pacientes sin afección cardiaca posterior a la fase aguda tienen una menor mortalidad, similar a la población general<sup>(1)</sup>. La mayor cantidad de muertes ocurren entre los primeros 15 a 45 días del inicio de la enfermedad, periodo durante el cual la inflamación de las arterias coronarias se establece, con una elevación marcada de la cuenta plaquetaria aunado a un estado de hipercoagulabilidad; sin embargo la muerte súbita tiende a presentarse muchos años posteriores, en niños y adultos (menores a 40 años) con aneurismas coronarios y estenosis<sup>(1,8)</sup>.

El inicio de tratamiento en la fase aguda con inmunoglobulina intravenosa en tiempo adecuado ha reducido la incidencia de aneurismas coronarios. El uso de otras estrategias terapéuticas no han demostrado reducción en el riesgo de dicha complicación<sup>(1)</sup>.

La piedra angular en el mantenimiento de estos pacientes es el uso cauteloso de trombo-profilaxis aunado a vigilancia estrecha con el objetivo de identificar las complicaciones previamente mencionadas. Procedimientos invasivos de revascularización deberá considerarse en algunos pacientes<sup>(1)</sup>.

El pronóstico a largo plazo está determinado por la estadificación inicial y final del compromiso a nivel de arterias coronarias, suponiendo una mayor o menor riesgo de isquemia miocárdica secundario a trombosis o estenosis coronaria<sup>(1)</sup>.

## MARCO TEÓRICO

Pese a más de 4 décadas de la descripción de la Enfermedad de Kawasaki, la etiología continúa siendo desconocida. Generalmente es aceptado que la Enfermedad de Kawasaki puede ser desencadenada por un agente infeccioso que ocasiona activación del sistema inmune e un individuo genéticamente susceptible<sup>(9)</sup>. Se ha sugerido la participación de agentes infecciosos (estreptococo, estafilococo, *Pro-pionibacterium* sp., *Yersinia* sp., virus de Epstein Barr, retrovirus, virus parainfluenza, *Candida* sp. y *Lactobacillus* sp., entre otros) como desencadenantes<sup>(14)</sup>.

Un factor que apoya esta teoría es la temporalidad de la enfermedad, que aumenta su incidencia en los meses de invierno y primavera, al igual que otras infecciones virales. Así mismo el hecho de que la mayor incidencia se presenta en lactantes mayores, siendo raro la presentación en menores de 3 meses, sugiere la existencia de anticuerpos tras-placentarios protectores contra procesos infecciosos, que se van perdiendo a medida que pasa el tiempo<sup>(9)</sup>.

Pese a que no se han identificado una bacteria/virus o superantígeno específicos en la EK, existen similitudes clínicas entre esta entidad patológica y otras enfermedades mediadas por toxinas como la fiebre escarlatina o síndrome de choque tóxico<sup>(14)</sup>, por lo tanto la tendencia actual está dirigida a los superantígenos bacterianos relacionados con la sobreproducción de citosinas pro-inflamatorias, células mononucleares, anticuerpos citotóxicos y células T activadas. Estas teorías pueden explicar alteraciones tan significativas como la aparición de eritema en el sitio de vacuna BCG secundario a un polimorfismo en el gen que codifica para la enzima ITPKC8<sup>(6,7)</sup>.

Por otro lado, el actual entendimiento de la respuesta inmune sugiere que hay una respuesta clásica en contra de algún antígeno a manera de protección a futuro contra ese mismo antígeno en la mayoría de los pacientes<sup>(1,7)</sup>. Otras líneas de investigación sugieren que la infección por un virus de ARN que entra

a través de trasto respiratorio, pueden ligarse a la presentación posterior de la Enfermedad de Kawasaki, ya que se han encontrado cuerpos de inclusión intracitoplásmica en el epitelio bronquial<sup>(1,7)</sup>.

Estudios recientes proveen evidencia de una respuesta inmune desencadenada por superantígenos. La activación del sistema inmune innato es un evento temprano en donde intervienen un gran numero circulante de neutrófilos y activación de interleucinas (IL-1, IL-6) y factor de necrosis tumoral<sup>(7)</sup>. Durante la primer semana posterior al inicio de la enfermedad se han demostrado que durante la respuesta adaptativa inmune existen células T tanto proinflamatorias como reguladoras<sup>(7,15)</sup>. La proliferación de las células T reguladoras posterior a la administración de inmunoglobulina, se correlaciona con el cese de cuadro febril, y mejoría clínica. La naturaleza autolimitada de la enfermedad sugiere aunado a la baja incidencia de recurrencia sugiere la emergencia de células T y B de memoria, lo que protege al individuo de futuros encuentro con ese mismo antígeno desencadénate de la Enfermedad de Kawasaki<sup>(1,7,15)</sup>.

### **COMPROMISO CARDIOVASCULAR**

Pese a que la inflamación de las arterias coronarias es la complicación clínica mas relevante, la Enfermedad de Kawasaki se caracteriza por una inflamación sistémica de todas las arterias de mediano calibre e involucra a muchos órganos y tejidos durante la fase aguda febril<sup>(2,7)</sup>, clínicamente ocasionando: hepatitis, neumonía intersticial, dolor abdominal, vomito, diarrea, hidrocolecisto, meningitis aséptica e irritabilidad, miocarditis, pericarditis, valvulitis, piuria estéril, pancreatitis, linfadenopatías<sup>(1,2,18)</sup>.

Las manifestaciones y complicaciones cardiovasculares representan los mayores contribuyentes a la morbilidad y mortalidad relacionada con la EK, tanto en la fase aguda como la crónica, por lo que su reconocimiento y manejo tempranos son esenciales<sup>(1)</sup>.

Se han descrito 3 fases patológicas en la arteriopatía secundaria a la enfermedad de Kawasaki; la primera es una fase de arteritis necrotizante que consiste en proliferación de neutrófilos que se completa en 2 semanas posterior al inicio de la fiebre. Es el único proceso que se autolimita y que progresivamente destruye la adventicia de las paredes arteriales ocasionando la formación de aneurismas<sup>(1)</sup>.

La segunda fase es una vasculitis subaguda/crónica que se caracteriza por una proliferación de linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas, y macrófagos, da inicio después de las primeras 2 semanas del inicio de la fiebre, pero puede continuarse por meses o años<sup>(1,18)</sup>.

La tercera fase es una proliferación luminal de miofibroblastos, se presenta a la par de la fase 2, 2 semanas posteriores al inicio de la fiebre, y también puede persistir durante meses o años, con el potencial de causar estenosis arterial de forma progresiva<sup>(1,7,18)</sup>.

Los hallazgos clínicos presentes durante la fase aguda de la enfermedad son un precordio hiperdinámico y taquicardia. Soplos sistólicos funcionales pueden acentuarse, y la presencia de un ritmo de galope sugiere una disminución en la distensibilidad, es decir disfunción diastólica ventricular, secundaria a inflamación miocárdica y edema<sup>(1)</sup>.

La presencia de frote pericárdico o signos de tamponade pericárdico, es poco frecuente, sin embargo la existencia de derrame pericárdico leve es un hallazgo común<sup>(10)</sup>.

La disfunción valvular ocurre en el 25% de los pacientes independientemente de que haya o no compromiso de arterias coronarias y con mayor frecuencia hay involucro de la válvula mitral<sup>(9,10)</sup>. Niños con insuficiencia mitral pueden presentar un soplo holosistólico a nivel de borde paraesternal izquierdo y el ápex. Un soplo diastólico es asociado a insuficiencia aortica, que suele ser poco frecuente.

Aproximadamente el 5% de los niños con EK presentan colapso cardiovascular e hipotensión requiriendo manejo con expansores de volumen e infusión de aminos vasoactivas e ingreso a unidad de terapia intensiva. La

presencia de trombocitopenia y coagulopatía, son hallazgos comunes en estos pacientes, existiendo alta sospecha de procesos sépticos concomitantes. Paciente con estado de choque tienen un mayor riesgo de resistencia a manejo con inmunoglobulina, anomalías coronarias, insuficiencia mitral y disfunción miocárdica<sup>(11)</sup>.

En la fase aguda de la EK frecuentemente ocurre miocarditis. Los cambios inflamatorios miocárdicos ocurren antes de que se genere daño a las arterias coronarias y sin que exista un daño isquémico secundario, solo presentan edema<sup>(12)</sup>. La miocarditis se desarrolla tempranamente, la disfunción ventricular suele ser transitoria y responde favorablemente al tratamiento antiinflamatorio<sup>(11)</sup>, este comportamiento difiere a lo observado en otras causas de endocarditis, debido a que en la EK, la disfunción esta dada por el proceso inflamatorio que ocasiona edema y muy raras veces por necrosis<sup>(12,18)</sup>.

Las anomalías coronarias son definidas con base a las dimensiones lumbales determinadas por ecocardiografía o angiografía. La presencia de alteraciones coronarias se considera un criterio específico en el diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki, particularmente cuando el paciente no cumple con todos los criterios para un Kawasaki completo<sup>(1)</sup>.

La prevalencia de anomalías coronarias es del 23% tras 4 semanas de inicio del cuadro, y puede presentarse desde una simple dilatación única hasta varios aneurismas de distintos tamaños y características; inicialmente se presentan en las regiones proximales a los ostium y posteriormente se extienden distales, es muy raro encontrar compromiso distal sin que exista alteración a nivel proximal<sup>(1,8)</sup>.

El pronóstico del daño coronario depende de la severidad de las lesiones. El mayor porcentaje de pacientes con anomalías coronarias, entre un 32 al 50% de los casos tendrán únicamente dilatación<sup>(13)</sup>, caracterizada por una dimensión luminal fuera de el rango normal pero con un score Z menor a 2.5. la dilatación tiende a resolverse en las 4-8 semanas siguientes en la mayoría de los casos<sup>(19)</sup>.

Una dilatación leve e inflamación pueden regresar a la normalidad. Los aneurismas sáculares grandes han perdido su capa íntima, media y elástica, las cuales no pueden regenerarse. El hecho de que solo permanece la capa adventicia puede provocar una ruptura del mismo o favorecer el desarrollo de trombos, que se organizan y calcifican. Los aneurismas fusiformes con la capa media parcialmente conservada, también pueden sufrir trombosis o estenosis de forma progresiva<sup>(7)</sup>.

Los aneurismas grandes pueden aparentar resolución, cuando el diámetro luminal decrece debido a la presencia de trombos intramurales. Los aneurismas gigantes habitualmente han perdido toda su capa media, manteniendo únicamente la capa adventicia, estos aneurismas desarrollan placas o trombos de forma sucesiva, con organización de los mismos y calcificación. Estos aneurismas pueden presentar ruptura en las primeras 2 a 3 semanas posteriores al inicio de la fiebre, pero rara vez ocurre esto, pasando ese periodo de tiempo<sup>(19)</sup>. Pacientes con compromiso coronario severo (aneurismas gigantes o grandes) no muestran síntomas cardíacos a menos de que exista isquemia miocárdica secundaria a las alteraciones en la circulación coronaria. Los síntomas de isquemia o infarto suelen ser inespecíficos especialmente en infantes. El infarto agudo al miocardio puede ocurrir secundario a un evento agudo o progresivo de trombosis o estenosis por placas de ateroma<sup>(1,7,18)</sup>.

### ***CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS***

Durante la fase aguda, el electrocardiograma puede mostrar arritmia, por disfunción tanto del nodo sinusal como del nodo atrioventricular, con prolongación del intervalo PR y cambios inespecíficos del intervalo ST y la onda T o voltajes bajos si hay afección miocárdica o pericárdica<sup>(20)</sup>.

Incremento en el QT, alteraciones en la repolarización ventricular y datos sugestivos de dilatación ventricular izquierda también pueden observarse<sup>(20)</sup>. Es raro que los pacientes desarrollen arritmias malignas, excepcionalmente se presentan en casos de miocarditis o isquemia miocárdica<sup>(18)</sup>.



## **EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA**

La primera evaluación ecocardiográfica debe hacerse al momento de la sospecha diagnóstica. Sin embargo el inicio del tratamiento no debe retrasarse en espera de su realización, ya que la presencia de un ecocardiograma normal, no descarta la enfermedad. Esta primera valoración establece un punto de base para un seguimiento longitudinal en la monitorización de la morfología de las arterias coronarias, así como la movilidad de la pared del ventrículo izquierdo, insuficiencias valvulares y derrame pericárdico<sup>(1)</sup>.

### **CLASIFICACIÓN DE LAS ANORMALIDADES DE LAS ARTERIAS CORONARIAS**

El uso de scores Z permite evaluar mejor la severidad de la dilatación coronaria, corrigiendo las medidas acorde a la superficie corporal del paciente<sup>(3,21)</sup>:

1. Normal: siempre  $<2$
2. dilatación: 2 a  $<2.5$ ; o inicialmente  $<2$ , con un decremento del Z durante el seguimiento a  $\geq 1$
3. aneurisma pequeño:  $\geq 2.5$  a  $<5$
4. aneurisma mediano:  $\geq 5$  a  $<10$ , y una dimensión absoluta  $<8$  mm
5. aneurisma grande o gigante:  $\geq 10$ , o una dimensión absoluta  $\geq 8$  mm

un error pequeño en la medición de las coronarias puede traducirse en una gran diferencia en el Z score, al grado de que la categoría de riesgo del paciente puede cambiar.

Otros parámetros a evaluar además de las alteraciones coronarias es el compromiso miocárdico, ya que la disfunción ventricular está presente hasta en el 20% de los casos<sup>(10)</sup>. La medición de volumen telediastólico y telesistólico, fracciones de acortamiento, fracción de eyección y motilidad segmentaria de la pared.

## ANTECEDENTES

La enfermedad fue descrita por Tomisaku Kawasaki en 1967, en 50 niños con un cuadro febril con afectación mucocutánea, adenopatías y descamación de los dedos<sup>(4)</sup> lo define inicialmente como “Síndrome agudo febril mucocutáneo linfonodular”, que después paso a denominarse síndrome o enfermedad de Kawasaki.

Kawasaki observo su primer caso en enero de 1961 mientras trabaja como pediatra en la Cruz Roja en Tokio y publico su primer reporte en 1967 en Japón. El paciente, un escolar masculino de 4 años de edad, se recupero espontáneamente, y fue egresado como diagnostico desconocido. No fue hasta que Kawasaki observo su segundo caso, 1 año después, que comenzó a sospechar de la emergencia de una enfermedad que no había sido previamente descrita en Japón. Inicialmente el creía que el síndrome clínico era un proceso autolimitado que no dejaba secuelas. Reporto los 7 primeros casos como “Síndrome febril no escarlatina con descamación” en una conferencia de pediatría en 1962; para 1964 ya había documentado 22 casos, a quienes presento como “Síndrome mucocutáneo ocular<sup>(4)</sup>. Pese a la cantidad de casos reportados, gran cantidad de médicos consideraban que no se trataba de una nueva entidad patológica, si no de una forma atípica del Síndrome de Steven-Johnson. En 1965 el Dr. Noboru Tanaka, jefe del departamento de patología en el Hospital de la Cruz Roja de Japón, practico la autopsia en un niño previamente diagnosticado con Enfermedad de Kawasaki (Síndrome febril no escarlatina con descamación), quien presento muerte de forma súbita e inesperada, identificando trombosis de las arterias coronarias, siendo así el primer patólogo en identificar complicaciones cardiacas e inclusive fatales de la enfermedad. pese a esta evidencia, el gremio medico continuo rechazando la afirmación de Tanaka en relación a que el síndrome febril no escarlatina con descamación podía asociarse con complicaciones cardiacas fatales<sup>(22)</sup>. Por orden del Dr. Fumio Kosaki, jefe del departamento de pediatría en la Cruz

Roja, Kawasaki publico su reporte de 50 casos, en una revista de alergología para evitar conflicto con individuos del área pediátrica que estaban en desacuerdo con su propuesta. Esta publicación engendro controversia y emoción entre la comunidad medica japonesa. El debate clínico mas significativo se desarrollo en torno a la posibilidad de una relación entre el rash y la fiebre que Kawasaki había descrito tan cuidadosamente, con la complicaciones cardiacas documentadas. El primer clínico en sospechar el involucro cardiaco en casos no fatales de la EK, fue el Dr. Takajiro Yamamoto, jefe del departamento de pediatría en el hospital St. Luke de Tokio; él al igual que Kawasaki, reunió casos de 1950 a 1960. En 1966 uno de sus pacientes se presento con los estigmas clásicos de la EK, manifestando un ritmo de galope asociado a insuficiencia cardiaca. En 1968, publico un reporte de 23 pacientes, de los cuales en 11 (48%) pacientes se detectaron alteraciones electrocardiográficas. Estos hallazgos, persuadieron a Yamamoto a considerar la presencia de complicaciones cardiacas como un factor común en este síndrome<sup>(23)</sup>.

Hasta 1970, se realizó el primer estudio epidemiológico a nivel nacional en Japón, dirigido por el Dr. Itsuzo Shigematsu, Jefe del departamento de epidemiología en el Instituto De Salud Pública, Tokio. Ante la insistencia de Tanaka en relación al cuestionamiento sobre las complicaciones cardiacas asociadas al síndrome clínico. Tras esta iniciativa, fue posible documentar una gran cantidad de casos, con obtención de información a otro nivel, confirmando así los argumentos de Tanaka y Yamamoto, esclareciendo el involucro cardiaco como secuela de una vasculitis severa, eran parte de el espectro de EK. Para ese entonces en 1974, Kawasaki publico su reporte de 50 casos, ya con el establecimiento de la relación entre la EK y la vasculitis de las arterias coronarias<sup>(4,22)</sup>.

En México el primer caso de EK fue comunicado por Rodríguez en 1975 y a partir de entonces empezaron a identificar a más pacientes, dando lugar a publicaciones de series y casos clínicos<sup>(5)</sup>.

## **GENÉTICA**

La evidencia de un componente genético de susceptibilidad para la Enfermedad de Kawasaki es la existencia de un riesgo incrementado en niños Japoneses y descendientes residiendo fuera de ese país así como hermanos o familiares de pacientes que padecieron la enfermedad<sup>(17)</sup>.

Estudios han implicado un polimorfismo de un nucleótido en 6 genes o regiones genéticas: FcγR2a, Caspasa 3 (CASP3), antígeno de leucocito humano clase II, cinasa linfoide de célula B (BLK), inositol 1,4,5-trisfosfato cinasa-C (ITPKC) y CD40<sup>(1,16,17)</sup>.

## **DIAGNOSTICO**

### **HALLAZGOS CLINICOS**

Se utilizan criterios clínicos para el diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki<sup>(1,3)</sup>. Los pacientes que cumplen con los criterios diagnósticos en base a los hallazgos clínicos principales, se catalogan como Kawasaki completo. Los pacientes que no presentan suficientes hallazgos clínicos principales, se catalogan como Kawasaki incompleto o en ocasiones referido como atípico<sup>(10)</sup>.

El diagnóstico de EK clásica se basa en la presencia de  $5 \geq$  días de fiebre (primer día considerado día 1 de la enfermedad es el primer día de fiebre), aunado a la presencia de  $\geq 4$  de los 5 síntomas principales; cuando dentro de esos 4 criterios se encuentran edema y eritema de las manos y pies, el diagnóstico puede realizarse con solo 4 días de fiebre.

Típicamente las manifestaciones clínicas no se encuentran presentes en un mismo momento, y no es posible muchas veces establecer el diagnóstico en las fases tempranas de la enfermedad<sup>(8)</sup>.

### **- Fiebre**

La fiebre es típicamente de alto grado (>39-40 grados) y de difícil control. En ausencia de un manejo adecuado, la fiebre se perpetúa de 1 a 3 semanas. La

remisión espontánea de la fiebre tras 7 días de su inicio, no debe excluir el diagnóstico de EK. Esta habitualmente cesa 36 horas posteriores a la administración de inmunoglobulina; de no ser así, se considera que el paciente presenta resistencia a esta última y deben considerarse otras opciones terapéuticas<sup>(2)</sup>.

- Cambios en las extremidades

Los cambios en las extremidades son distintivos. El eritema de palmas y plantas con induración a veces dolorosa de manos y pies, ocurre en la fase aguda. La descamación de los dedos usualmente comienza en la región periungueal 2-3 semanas posteriores al inicio de la enfermedad, y tiende a extenderse a plantas y palmas. Del mes a los 2 meses del inicio de la fiebre, aparecen surcos gruesos en las uñas, líneas de Beau<sup>(3)</sup>.

- Exantema

La erupción eritematosa usualmente aparece tras 5 días del inicio de la fiebre, se trata de una erupción maculo-papular difusa, así mismo son comunes la eritrodermia escarlatiforme y lesiones similares al eritema multiforme. El rash tiende a extenderse primariamente al tronco y extremidades<sup>(3)</sup>.

- Inyección conjuntival

La inyección conjuntival bilateral no exudativa inicia poco después de la fiebre. Frecuentemente se observa uveítis anterior durante la primera semana de fiebre<sup>(1,3)</sup>.

- Cambios mucocutáneos

Los cambios observados en los labios y cavidad oral son 1) eritema reseca, labios fisurados o sangrantes. 2) lengua en fresa con eritema y papilas fungiformes; 3) eritema difuso de la mucosa orofaríngea<sup>(3)</sup>.

- Adenopatía

La adenopatía cervical aparece también en la fase aguda, es generalmente unilateral y localizada en la parte anterior del triángulo cervical. Debe ser, como mínimo,  $\geq 1,5$  cm de diámetro (para ser aceptada como criterio diagnóstico), aunque en una ecografía cervical suelen verse múltiples ganglios adyacentes de menor tamaño. No va acompañada de eritema de la piel adyacente, y suele ser poco dolorosa. Ocasionalmente, la adenopatía cervical de la EK puede confundirse con una adenitis bacteriana<sup>(2)</sup>.

*PARACLÍNICOS*

No existe ninguna prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de la EK. De todas formas, algunos exámenes complementarios se pueden realizar para ayudar al diagnóstico.

- *Análisis de sangre:*

Encontraremos signos de inflamación con leucocitosis, elevación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular [frecuentemente  $>100$  mm la primera hora]), anemia normocítica y normocroma. En fases más avanzadas (a partir de la segunda semana de enfermedad), la trombocitosis es un hallazgo muy frecuente y puede llegar a valores  $>1$  millón/mm<sup>3</sup><sup>(1)</sup>.

Otras alteraciones posibles son elevación de las enzimas hepáticas, alteración del perfil lipídico (con disminución del colesterol y el HDL, y aumento de los triglicéridos), hipoalbuminemia, hiponatremia y, más raramente, hiperbilirrubinemia<sup>(6)</sup>.

- *Análisis de orina:*

Puede encontrarse una piuria estéril (presencia de leucocitos en el sedimento con urocultivo negativo), lo que puede ser un factor de confusión con una infección urinaria<sup>(6)</sup>.

- *Análisis de LCR:*

Puede observarse moderada pleocitosis, sin proteinorraquia y con una glucosa normal, pudiendo dar lugar a confusión con una meningitis vírica<sup>(1,6)</sup>.

### ***KAWASAKI INCOMPLETO (ATÍPICO)***

Aunque ya se ha establecido que para establecer el diagnóstico de EK la presencia de fiebre por más de 4 días aunado a más de 4 de los síntomas característicos, no todos los pacientes cumplen con estos criterios y las alteraciones ecocardiográficas de las arterias coronarias habitualmente son identificadas posterior a la primer semana de inicio de cuadro; por lo tanto paciente con una Enfermedad de Kawasaki incompleta, particularmente en menores de 6 meses y aquellos que no muestran alteraciones oculares o cambios mucocutáneos, experimentan retraso en el diagnóstico<sup>(13)</sup>.

El Kawasaki incompleto ocurre comúnmente en lactantes menores, quienes substancialmente son los que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar alteraciones coronarias y quienes suelen tener un periodo febril más prolongado<sup>(13)</sup>.

El diagnóstico de esta variedad deberá considerarse en cualquier lactante o escolar febril sin causa aparente, de más de 4 días de evolución y con datos de laboratorio o ecocardiográficos compatibles<sup>(1)</sup>.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La modificación en los criterios diagnósticos del Kawasaki han favorecido el establecimiento de un diagnóstico y tratamiento oportunos, sin embargo pese a ellos sigue habiendo un número considerable de pacientes con afección coronaria. En esos pacientes en quienes observamos dichas complicaciones, es necesario saber si existen y cuáles son las variables sociodemográficas y ecocardiográficas que al clínico le pronostican, en el primer encuentro, el desarrollo de aneurismas.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En *pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki* ¿Cuáles serán las variables sociodemográficas y ecocardiográficas que **determinan** el desarrollo de *afección coronaria de mayor severidad*?

## JUSTIFICACIÓN

Con los resultados que se esperan obtener de nuestro estudio, se podrán hacer modificaciones a los procesos de diagnóstico y detección oportuna de factores de riesgo para afección coronaria grave.

Las guías y consensos internacionales se han realizado en poblaciones con características raciales diferentes a la nuestra por lo que este estudio pretende sentar las bases para adaptar estos lineamientos acorde a nuestra población, recursos e infraestructura para un manejo óptimo de nuestros niños.



Actualmente en México se carece de información sobre la incidencia de las alteraciones a nivel de arterias coronarias secundarias a esta enfermedad, por lo que no existe una correlación con la información internacional disponible, ni una base de datos que permita corroborar la aplicabilidad de los factores de riesgo ya establecidos para el desarrollo de aneurismas coronarios a nuestra población mexicana.

## **LIMITACIÓN DEL ESTUDIO**

La institución donde se llevo a cabo la recolección de datos del presente estudio, al ser un hospital de 3er nivel la mayoría de los pacientes incluidos acudieron a valoración inicial en la fase subaguda de la enfermedad, en la cual los síntomas clásicos han cesado, condicionando un sesgo de información, enmascarando la presentación inicial del paciente, que en este estudio se esta tomando en cuenta para establecer factores pronostico en el desarrollo de aneurismas coronarios.

# OBJETIVOS

## Objetivo general

Determinar el papel pronóstico de las variables sociodemográficas y ecocardiográficas para el desarrollo de afección coronaria de mayor severidad en pacientes con Enfermedad de Kawasaki.

## Objetivos específicos

- Evaluar la correlación que existe entre el periodo de tiempo comprendido del inicio de la enfermedad al inicio de tratamiento, como predictor de mal pronóstico para desarrollar aneurismas coronarios de mayor severidad.
- Evaluar la correlación que existe entre la presentación clínica de enfermedad, Completo o Incompleto, como predictor de mal pronóstico para desarrollar aneurismas coronarios de mayor severidad.
- Evaluar si existe algún factor sociodemográfico o ecocardiográfico que constituya un factor común en el desarrollo de aneurismas gigantes.
- Evaluar la mortalidad de los pacientes con lesión coronaria secundaria a la Enfermedad de Kawasaki.

# HIPÓTESIS

El tiempo entre el diagnóstico de EK y el inicio del tratamiento  $>7$ , alteraciones ecocardiográficas al debut de la enfermedad, así como edad menor a 2 años, son factores que influyen para el desarrollo de lesión coronaria de mayor severidad en pacientes con Enfermedad de Kawasaki.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## **Diseño de estudio:**

Estudio de cohorte retrospectivo para pronóstico

## **Población en estudio:**

Todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki que presentaron lesión coronaria, de 0 meses a 18 años de edad hospitalizados en el HIMFG

## **Ubicación temporo-espacial:**

El estudio se realizó en el periodo comprendido de enero 2009 a abril del 2019 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## **Métodos y recolección de datos:**

Se realizó revisión de los expedientes médicos de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki del 2009 a 2019, llevando a cabo la recopilación de sexo, edad, días entre el inicio de los síntomas y confirmación del diagnóstico, así como inicio de tratamiento, persistencia de fiebre tras inicio de manejo farmacológico, terapéutica empleada, fecha y hallazgos de ecocardiograma (tanto inicial como de valoraciones subsecuentes) especificando tamaño de arterias coronarias, score Z de Boston, parámetros de función ventricular e insuficiencias valvulares.

En base a la lesión a nivel de coronarias, se realizó la estadificación de la afección coronaria de los pacientes según los criterios establecidos por la AHA (American Heart Association).

Finalmente se identificó la sobrevida o muerte del paciente en los siguientes 2 años posteriores al inicio del cuadro.

El registro de la información obtenida se llevó a cabo en programa Excel 2013 y procesados con el sistema operativo SPSS v25.

### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes entre 0 y 18 años de edad con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Kawasaki con alteración en arterias coronarias determinado por ecocardiograma

### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Kawasaki sin alteración en arterias coronarias por ecocardiograma
- Pacientes con enfermedad de Kawasaki, sin ecocardiograma al momento del diagnóstico.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

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

Evaluado y aprobado comité de investigación y enseñanza del Hospital Infantil de México Federico Gómez, dando fé y autorización de que en este estudio no se atenta contra el bienestar de los pacientes involucrados en esta investigación.

## PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

*Análisis Univariado:* Se utilizará para describir a la población medidas de resumen, de tendencia central y de dispersión según corresponda.

*Análisis bivariado:* Se utiliza para comparar las variables dependientes entre las variables independientes. Se realiza mediante medidas de asociación con cálculo de la razón de momios con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Para evaluar la significancia estadística de las asociaciones se utilizó la prueba de chi<sup>2</sup> para variables cualitativas y T de Student para variables cuantitativas.

Serán analizadas con el paquete estadístico SPSS v25.

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

### INDEPENDIENTES (FACTORES PRONÓSTICO)

**Edad:** independiente, cuantitativa, discontinua

- Definición conceptual: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento actual.
- Definición operacional: se obtiene mediante revisión del paciente en cuestión.
- Unidad de medición: meses

**Sexo:** independiente, cualitativa, nominal, dicotómica

- Definición conceptual: conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, haciendo posible una reproducción que se caracteriza por una diversificación genética
- Definición operacional: se obtiene mediante revisión de expediente clínico.
- Unidad de medición: femenino o masculino

**Tiempo de diagnóstico:** independiente, cuantitativa, continua

- Definición conceptual: intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad (fiebre) e inicio de tratamiento farmacológico.
- Definición operacional: se obtiene mediante revisión de expediente clínico.
- Unidad de medición: días

**Tipo clínico de Kawasaki:** independiente, cualitativa, nominal, dicotómica

- Definición conceptual: variedad clínica de presentación de la enfermedad de acuerdo a la presencia de fiebre  $\geq 4$  aunado a la existencia de  $>4$  síntomas principales de la EK (exantema, cambios en las extremidades, adenopatía, cambios mucocutáneos, inyección conjuntival) en el caso de la presentación Completa, o la ausencia de datos clínicos principales suficientes y menos de 4 días de fiebre, en el caso de la presentación Incompleta.
- Definición operacional: se obtiene mediante revisión de expediente clínico.
- Unidad de medición: Completo o Incompleto

**Fase clínica:** independiente, cualitativa, dicotómica, nominal

- Definición conceptual: tiempo comprendido entre el inicio de la fiebre hasta el día del establecimiento del diagnóstico. Fase aguda de 0 a 14 días, fase subaguda  $> 14$  días.
- Definición operacional: se obtiene mediante revisión de expediente clínico.
- Unidad de medición: Aguda o Subaguda

DEPENDIENTE (DESCENLACE)

**Lesión coronaria:** dependiente, cualitativa, ordinal

- Definición conceptual: presencia de aumento del diámetro de arterias coronarias de acuerdo a lo esperado para la edad y superficie corporal mediante
- Definición operacional: medición de diámetro en región proximal de arterias coronarias mediante ecocardiografía 2D y doppler color en eje paraesternal

corto y paraesternal largo, ingresando dichos valores a Score Z de Boston para obtención del valor Z, estableciendo como:

- a. Normal:  $Z < 2$
  - b. Dilatación:  $Z \geq 2$  a  $< 2.5$ ; o inicialmente  $< 2$ , con un decremento del Z durante el seguimiento a  $\geq 1$
  - c. Aneurisma pequeño:  $\geq 2.5$  a  $< 5$
  - d. Aneurisma mediano:  $\geq 5$  a  $< 10$ , y una dimensión absoluta  $< 8$  mm
  - e. Aneurisma grande o gigante:  $\geq 10$ , o una dimensión absoluta  $\geq 8$  mm
- Unidad de medición: Score Z de Boston

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recolectados se introdujeron en una base de datos mediante el programa Microsoft Excel 2013 y fueron analizados en el programa SPSS® 25.0 para Windows.

*Análisis univariado:* se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión de las variables cuantitativas, mientras que de las variables cualitativas se calcularon frecuencias relativas.

*Análisis bivariado:* Para la correlación entre el tiempo del inicio de la enfermedad e inicio del tratamiento y se correlaciona con la presencia de afección coronaria (aneurismas) se utilizó la correlación de T-Student y Chi<sup>2</sup>.

## RESULTADOS

Se identificaron 128 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki de enero 2009 a abril 2019, de los cuales únicamente se incluyeron al estudio 53 (39.8%) que tuvieron algún grado de lesión coronaria.

La media de edad fue de 13 meses. En relación a sus características demográficas, 16 pacientes fueron de sexo femenino (29%) y 37 del sexo masculino (71%).

El promedio de días entre el inicio de síntomas y el diagnóstico/inicio de manejo farmacológico fue de 11 días; en relación al tipo de presentación clínica, 14 (27%) casos fueron catalogados como incompletos y 39 (73%) casos como completos, durante la evolución intrahospitalaria 10 (18%) casos fueron catalogados como refractarios a tratamiento, ameritando además de ácido acetilsalicílico a 100mg/kg, 2 o más dosis de inmunoglobulina a 2g/kg o anticuerpos monoclonales.

45 (87%) pacientes desarrollaron alteraciones coronarias desde la fase aguda y 8 (13%) pacientes presentaron alteración coronaria en la fase subaguda. 3 (6%) pacientes presentaron otras alteraciones cardíacas evidenciadas en ecocardiograma durante la fase aguda, 1 insuficiencia mitral moderada, insuficiencia tricuspídea moderada y disfunción ventricular izquierda, mismo que en la fase subaguda también desarrollo aneurismas coronarios.

Como curso clínico final, 2 pacientes fallecieron por complicaciones secundarias a los aneurismas coronarios, y por otro lado 16 (31%) de los pacientes evolucionaron favorablemente con normalización de Z score de arterias coronarias.



**Tabla 1.** Clasificación de la muestra por edades vitales de acuerdo a la OMS.

Grupo etario	Edad
Lactantes	29 días a 2 años
Preescolares	2 años a 6 años
Escolares	6 años a 10 años
Adolescentes	10 años a 18 años

Fuente: Elaboración propia

Un 60% fueron lactantes (media de edad 13 meses; DE 6.5 meses), 32% preescolares (media de edad 44 meses; DE 12.9 meses) y un 8% escolares (media de edad de 98 meses; DE 15.6 meses).

**Tabla 2**

		Total		Típico		Atípico		Valor p
		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Sexo	Mujer	16	30.20%	13	33.30%	3	21.40%	0.4
	Hombre	37	69.80%	26	66.70%	11	78.60%	
Estación	Primavera	15	28.30%	11	28.20%	4	28.60%	0.6
	Verano	13	24.50%	11	28.20%	2	14.30%	
	Otoño	17	32.10%	11	28.20%	6	42.90%	
	Invierno	8	15.10%	6	15.40%	2	14.30%	
Aneurisma al diagnóstico	No	9	17.00%	7	17.90%	2	14.30%	0.7
	Sí	44	83.00%	32	82.10%	12	85.70%	
Riesgo cardiovascular	Normal	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0.3
	Ectasia	22	43.10%	17	45.90%	5	35.70%	
	Aneurismas pequeños	13	25.50%	11	29.70%	2	14.30%	
	Aneurismas medianos	11	21.60%	6	16.20%	5	35.70%	
	Aneurismas grandes	5	9.80%	3	8.10%	2	14.30%	
Otras alteraciones	No	49	92.50%	36	92.30%	13	92.90%	0.9
	Sí	4	7.50%	3	7.70%	1	7.10%	
Evaluación coronarias >2sem	No	46	86.80%	34	87.20%	12	85.70%	0.6
	Sí	7	13.20%	5	12.80%	2	14.30%	

Evaluación coronarias >3 meses	Se normalizó	35	68.60%	26	70.30%	9	64.30%	0.6
	Persistencia de la lesión	16	31.40%	11	29.70%	5	35.70%	
		0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	
Refractario a tratamiento inicial	No	43	81.10%	34	87.20%	9	64.30%	0.05
	Sí	10	18.90%	5	12.80%	5	35.70%	
Mantenimiento	Nada	18	34.00%	14	35.90%	4	28.60%	0.6
	Aa	24	45.30%	17	43.60%	7	50.00%	
	Doble Aa	3	5.70%	3	7.70%	0	0.00%	
	ACO	8	15.10%	5	12.80%	3	21.40%	
	Esteroides	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	
Segunda línea de tratamiento	NO	44	83.00%	32	82.10%	12	85.70%	0.7
	Sí	9	17.00%	7	17.90%	2	14.30%	
Sobrevivida	Vivo	51	96.20%	39	100.00%	12	85.70%	0.01
	Muerto	2	3.80%	0	0.00%	2	14.30%	
Revascularización	No	48	94.10%	36	97.30%	12	85.70%	0.1
	Sí	3	5.90%	1	2.70%	2	14.30%	

\*ACO: anticoagulante; \*\*ASA: ácido acetilsalicílico; \*\*\*Gmm: gammaglobulina; \*\*\*\* Aa: antiagregante

Se analizó la correlación entre el inicio de la enfermedad e inicio del tratamiento con la afectación coronaria aguda mediante el coeficiente de correlación de Spearman, para cada grupo etario. Se observó que existe una baja y moderada correlación para los lactantes y preescolares sin significancia estadística (Tabla 3).

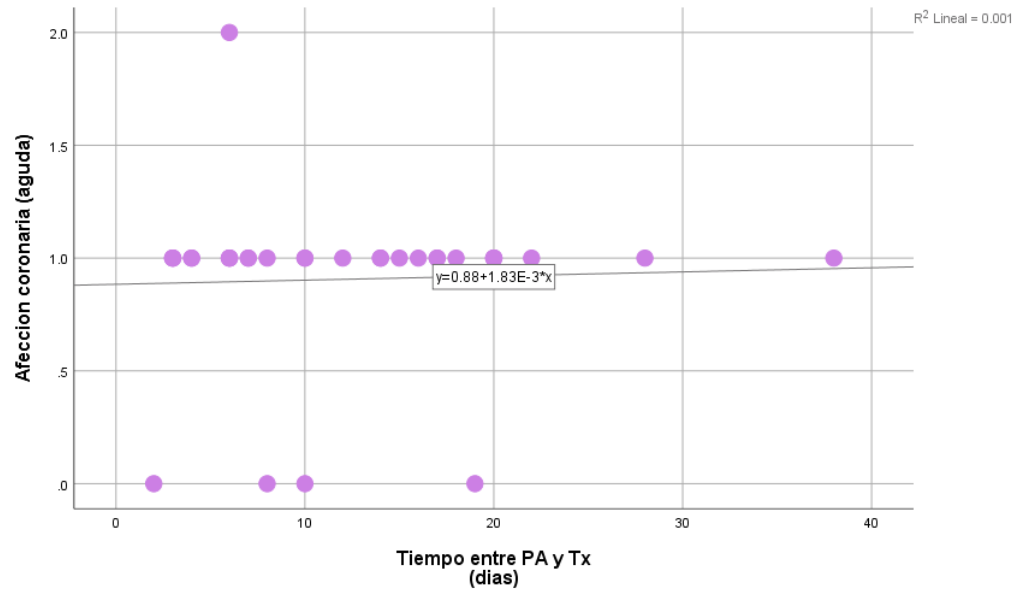
**Tabla 3**  
Correlación entre el inicio del PA-Tx y afectación coronaria por grupo etario

Tiempo entre PA y Tx	Grupo etario	
	Lactantes	Preescolares
Correlación de Spearman (Rho)	0.021	0.405
<b>p</b>	0.911	0.368

Fuente: Elaboración propia  
PA: padecimiento actual Tx: tratamiento

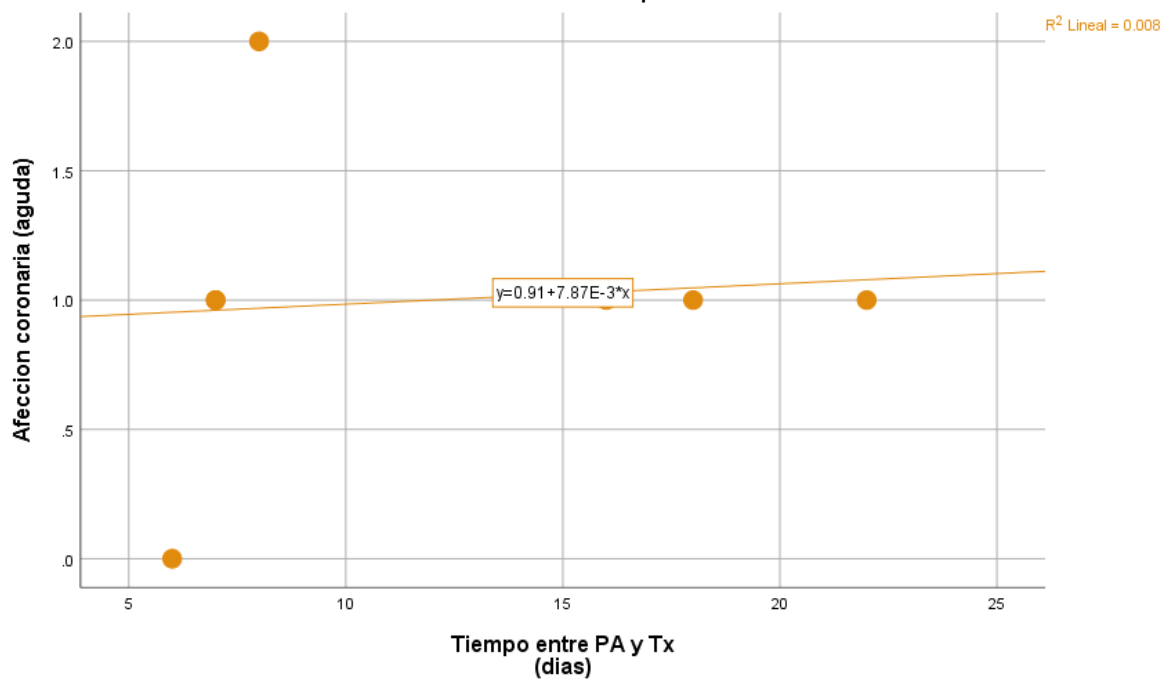
En las figuras 1 y 2 se observan la pendiente lineal para demostrar la correlación de la tabla 3.

**Figura 1**  
Correlación entre el inicio de la enfermedad e inicio del tratamiento con la afectación coronaria en lactantes



Fuente: Elaboración propia; PA: padecimiento actual; Tx: tratamiento

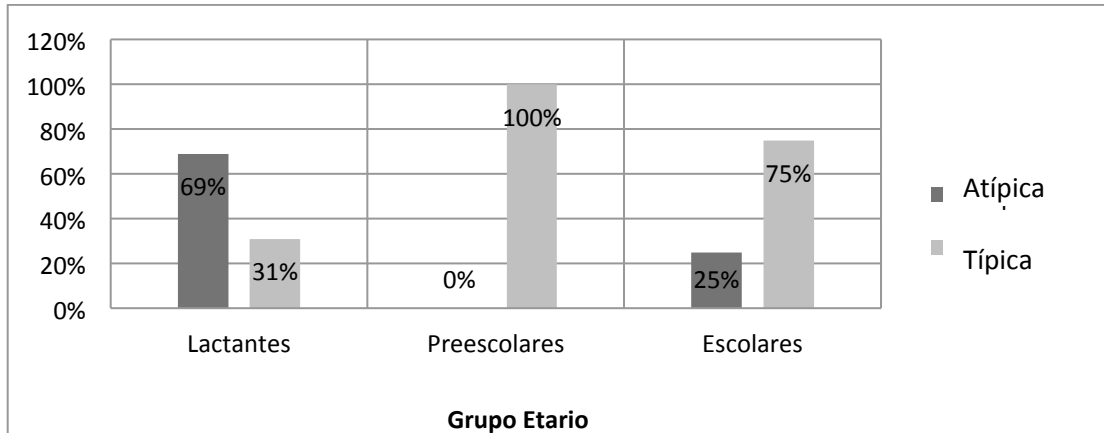
**Figura 2**  
Correlación entre el inicio de la enfermedad e inicio del tratamiento con la afectación coronaria en preescolares



Fuente: Elaboración propia; PA: padecimiento actual; Tx: tratamiento

La presentación clínica Típica se presentó en los tres grupos etarios, por su parte la Atípica no se presentó en el grupo de preescolares (Figura 3).

**Figura 3**  
Presentación clínica de acuerdo al grupo etario



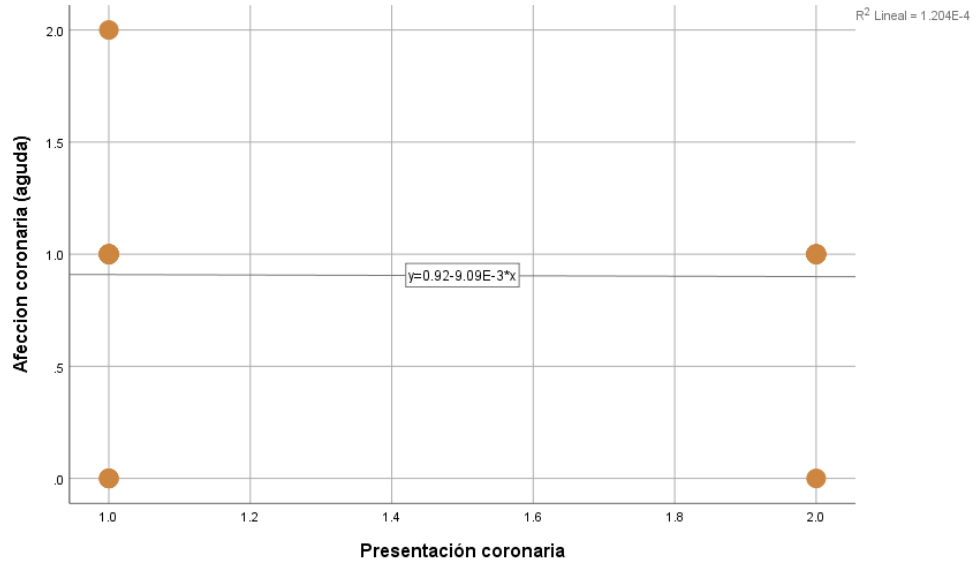
Fuente: Elaboración propia  
Correlación lineal baja

La correlación de entre la presentación clínica y el tipo de afectación clínica en los lactantes presenta un coeficiente Rho de Spearman de 0.241, lo que indica que se tiene una correlación positivamente baja, como se observa en figura 4.

Así mismo en los lactantes y escolares correlacionar la presentación clínica con el tipo de aneurisma encontramos que presentan una correlación baja (Rho 0.247 y 0.272 respectivamente), como se observan las figuras 5 y 6

**Figura 4**

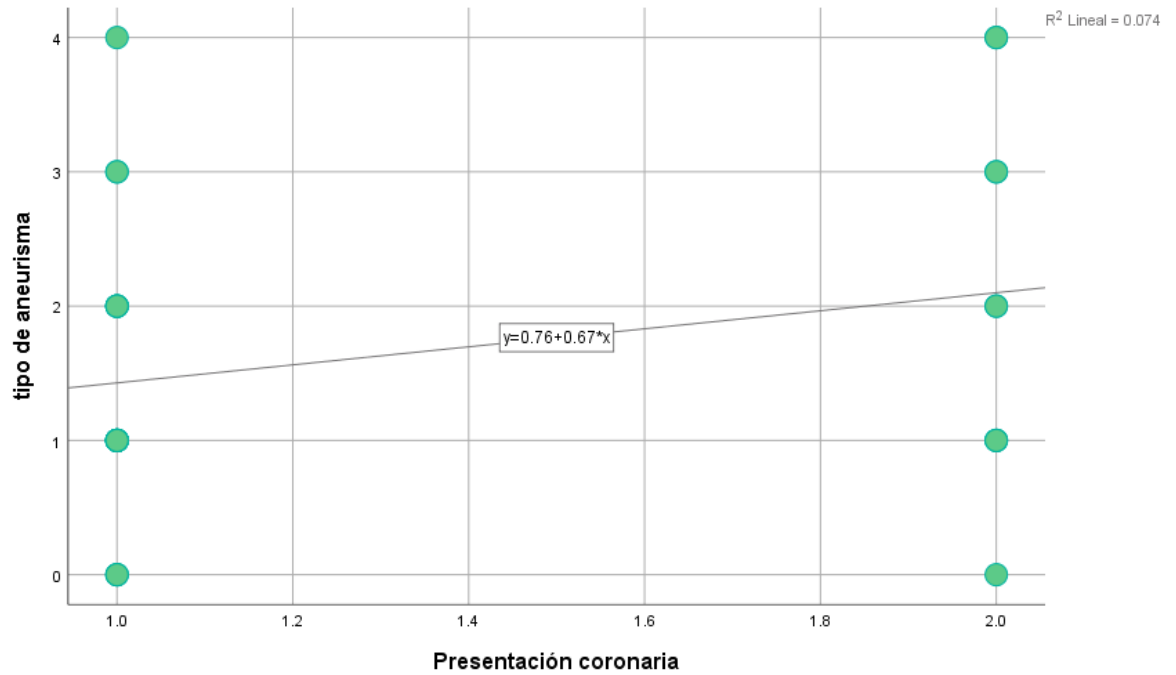
Correlación entre la presentación clínica y la afectación coronaria en lactantes



Fuente: Elaboración propia

**Figura 5**

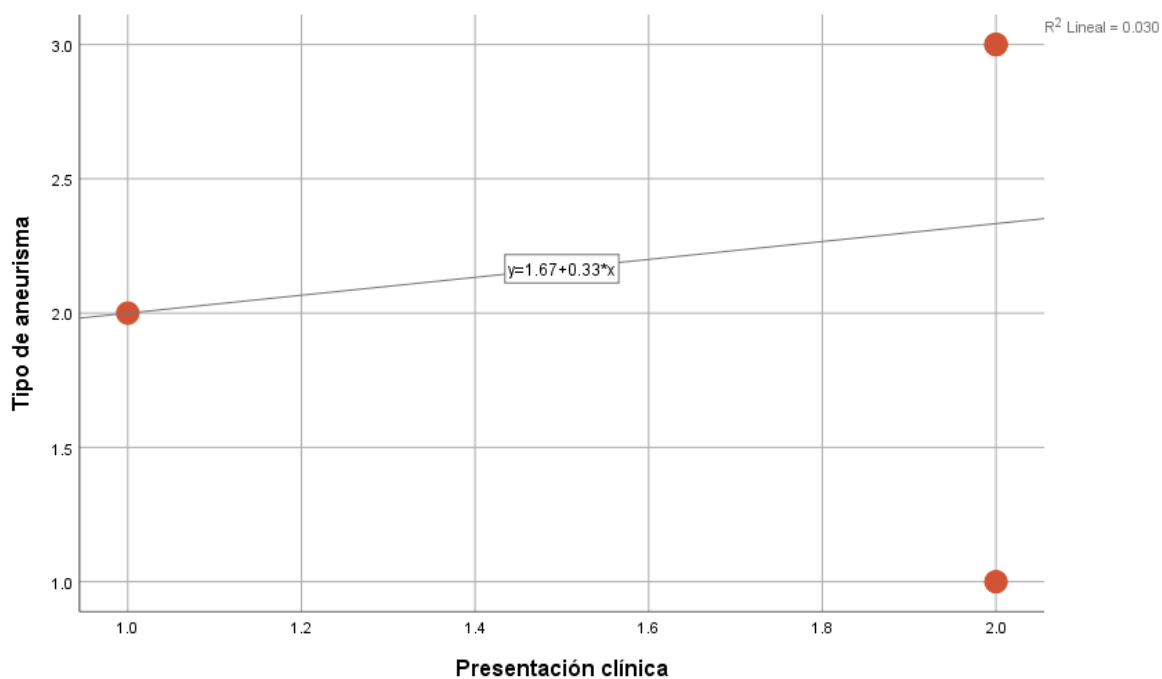
Correlación entre la presentación clínica y el tamaño de aneurisma en lactantes



Fuente: Elaboración propia

**Figura 6**

Correlación entre la presentación clínica y el tamaño de aneurisma en los escolares

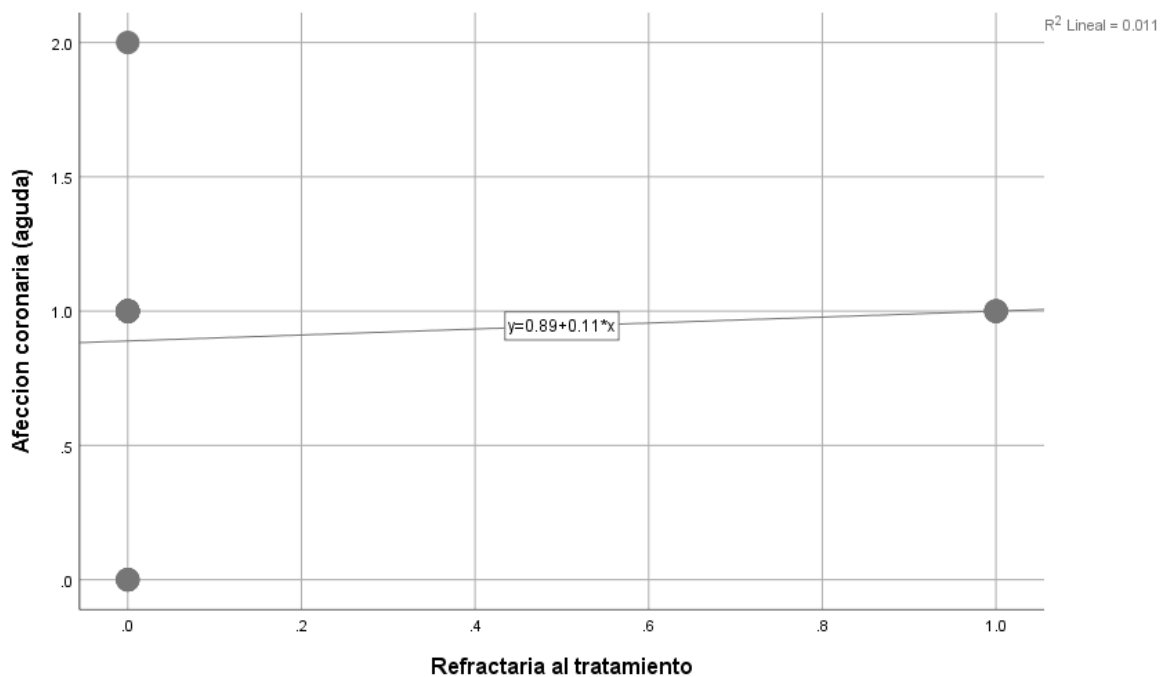


Fuente: Elaboración propia

Se analizó la refractariedad al tratamiento estándar de gamaglobulina y ASA del grupo de niños con Kawasaki atípico de los cuales se obtuvo un porcentaje del 35.7%, con respecto al 12.8% de los niños con casos clasificados como típicos encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos con una  $p=0.05$

**Figura 7**

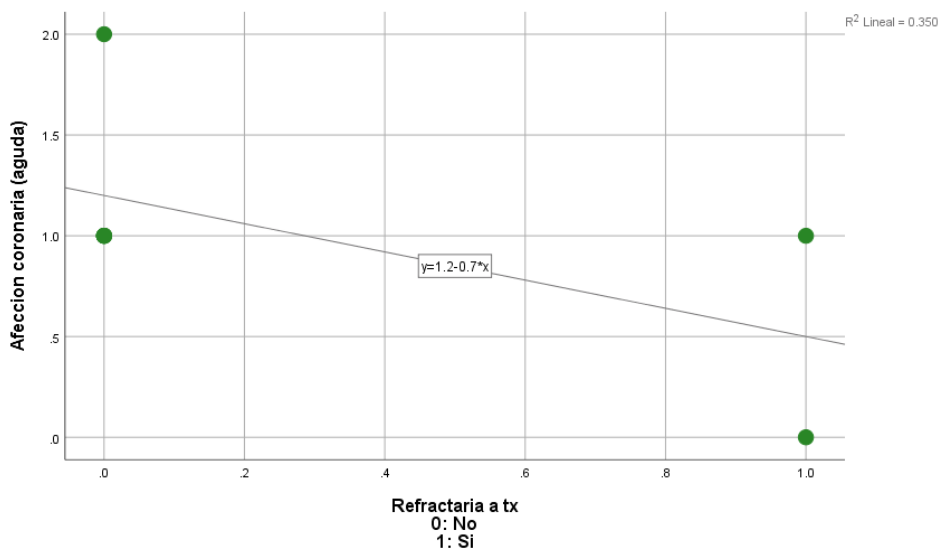
Correlación entre refractariedad al tratamiento y el riesgo de aneurisma en los Lactantes



Fuente: Elaboración propia

**Figura 8**

Correlación entre refractariedad al tratamiento y el riesgo de aneurisma en los Preescolares

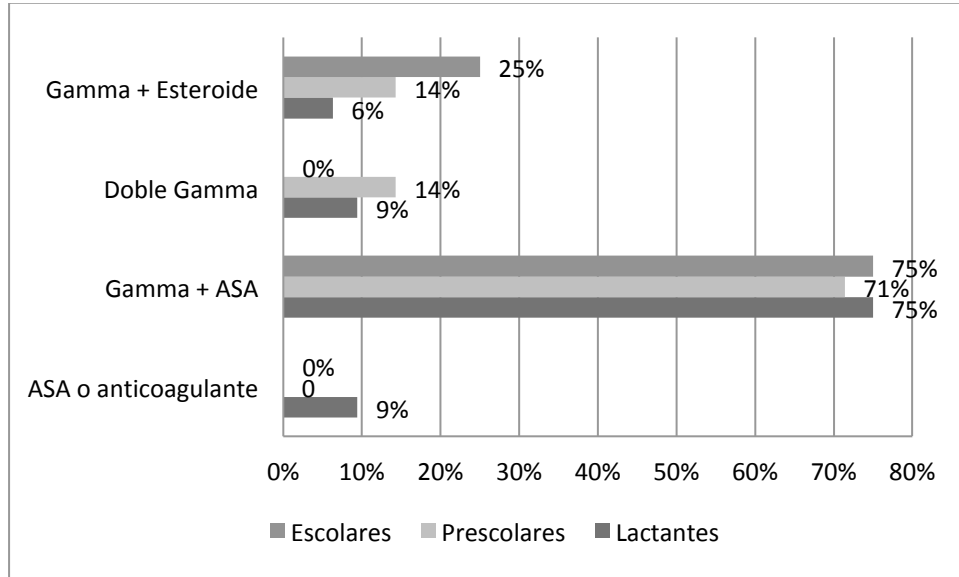


Fuente: Elaboración propia; Tx: tratamiento

En la figura 9 se observa que el tratamiento inicial que con más frecuencia se utiliza sin importa el grupo etario es la gammaglobulina con ASA.

**Figura 9**

Distribución de la muestra respecto al tratamiento de inicio por grupo etario.

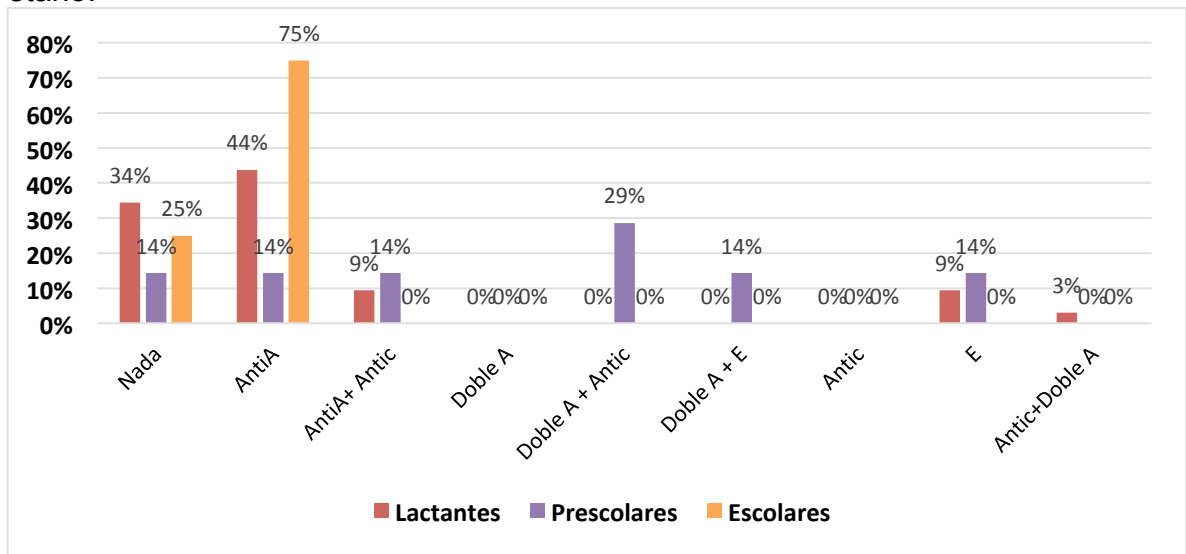


Fuente: Elaboración propia

Sin embargo este patrón cambia en el tratamiento de mantenimiento (figura 9)

**Figura 9**

Distribución de la muestra respecto al tratamiento de mantenimiento por grupo etario.



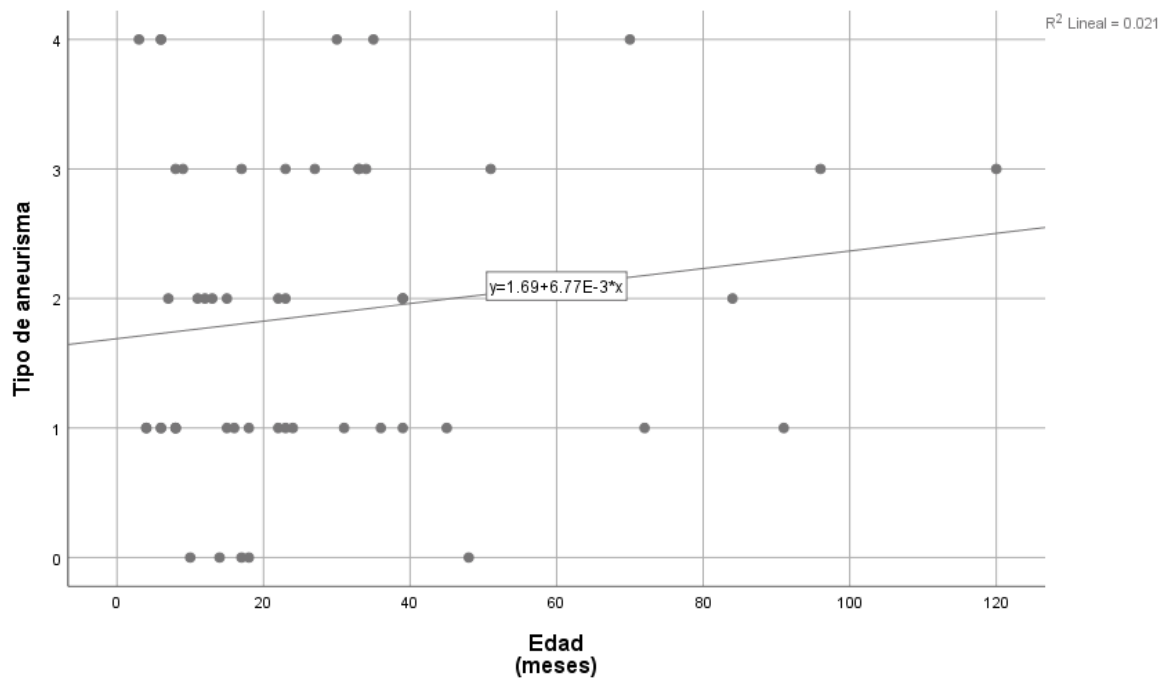
Fuente: Elaboración propia

AntiA: antiagregante; Antic: anticoagulante; Doble A: Doble antiagregante; E: esteroide.



En la muestra total se correlaciono la edad en meses con el tamaño de aneurisma y se observó un coeficiente de Rho de -0.191 ( $p$  0.303), esto nos indica que se tiene una correlación negativa baja, entre estas dos variables ( figura 10).

**Figura 10**  
Correlación entre la edad y el tamaño de aneurisma en la muestra.

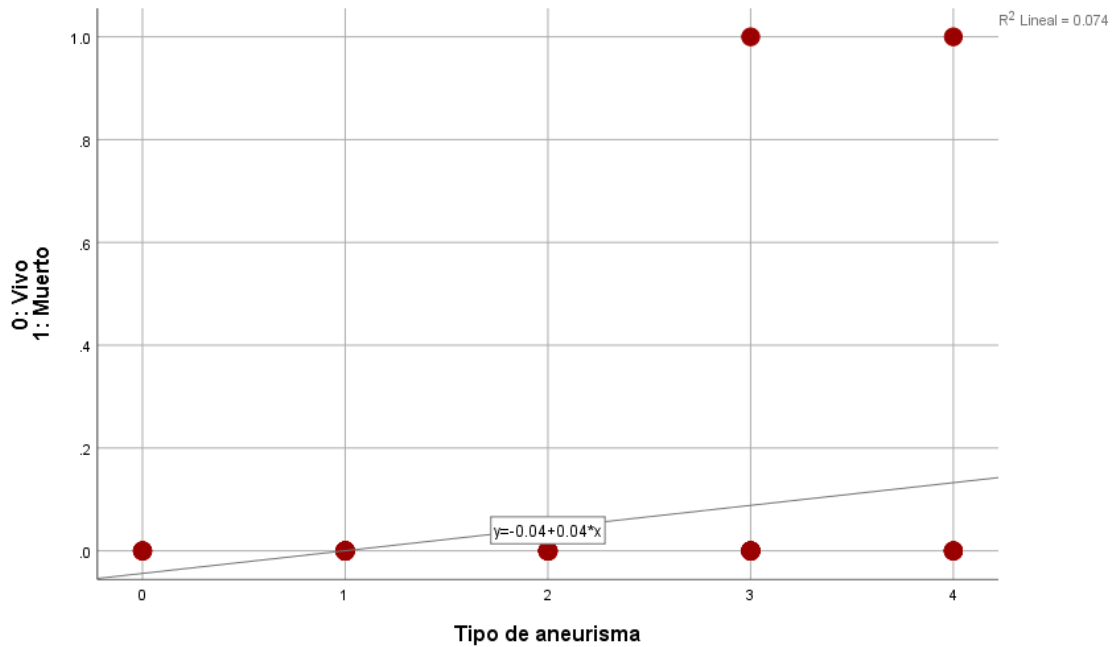


Fuente: Elaboración propia  
PA: padecimiento actual  
Tx: tratamiento

Así mismo se analizó si existía una correlación con el tamaño de aneurisma y la mortalidad, se observó una correlación positivamente baja (figura 11)

**Figura 11**

Correlación entre la edad y el tamaño de aneurisma en la muestra.



Fuente: Elaboración propia  
 Coeficiente de Rho: 0.260;  $p$  0.05

Para las variables sexo y presentación clínica las puntuaciones de *Wald* para el modelo propuesto indica que dichas variables no aportan significativamente a la predicción de la afectación coronaria aguda, como se menciona en la tabla 7.

**Tabla 7**  
 Puntuaciones de *Wald*

Variables	Estadística de ROA		
	<i>Wald</i>	$p$	Exp (B)
<b>Sexo</b>	0.232	0.630	0.571
<b>Presentación clínica</b>	0.152	0.696	1.576

Fuente: Elaboración propia

Dentro de los casos analizados se contó con 2 defunciones en el grupo de pacientes clasificados como Kawasaki atípico (14.3%), con una sobrevida global del 85.7% para este grupo de estudio, la diferencia entre la sobrevida del grupo de casos típicos y atípicos fue estadísticamente significativa con una  $p=0.01$

## DISCUSIÓN

A partir de la descripción del primer caso de Enfermedad de Kawasaki en México, en 1977, hubo un interés creciente por identificar la enfermedad, principalmente por la afección coronaria que provoca, particularmente en los hospitales pediátricos e instituciones dedicadas a la atención de pacientes cardiológicos, no siendo la excepción el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Esta enfermedad afecta sobre todo a niños menores de cinco años<sup>(1)</sup>, si bien es posible tanto en lactantes<sup>(2)</sup>, como en adolescentes. El 60% de nuestros pacientes tenían entre 0 y 24 meses de edad. Los niños menores de un año tienen mayor riesgo de complicaciones y de tener una deficiente respuesta al tratamiento<sup>(3,4,7,27)</sup>, así mismo como observamos en este estudio, existe una correlación baja con el tipo de presentación atípica de la enfermedad y el grupo etario de lactantes; respecto al sexo, predomina el masculino en razón de 2.3:1 (la proporción en México es de 3.3:12)<sup>(5)</sup>; no se logró determinar que el sexo del paciente, específicamente el sexo masculino, sea un factor de riesgo de mal pronóstico para el desarrollo de formas graves de la enfermedad, a diferencia de lo propuesto en la escala de Harada, la cual consiste en un puntaje para predicción de aneurismas coronarios, en donde se considera riesgo con 4 o más puntos entre el primero y noveno día; los parámetros son: sexo masculino, edad menor de un año, leucocitos > 12,000/mm<sup>3</sup>, proteína C reactiva > 3 mg/dl, hematocrito > 35, plaquetas > 350,000/mm<sup>3</sup> y albúmina > 3.5 g/dl<sup>(5)</sup>.

En la revisión de lo publicado se pudo evidenciar que, de acuerdo a estipulado en las guías internacionales (AHA), hasta ahora los elementos más importantes para el diagnóstico se basan en los hallazgos clínicos, aun en aquellos considerados incompletos o atípicos y por lo tanto dicho diagnóstico recae en gran medida del juicio clínico del médico de primer contacto, que en muchas de las ocasiones no pertenece al área pediátrica, siendo esta la posible razón de el retraso en la sospecha diagnóstica de la enfermedad y por lo tanto un retraso también en que el tratamiento no se inicie antes del día 10 de la

enfermedad<sup>(1,2,3,5)</sup>, como en gran parte de nuestros pacientes, quienes arribaron al hospital después del día 11 de la enfermedad. Esta situación favorece la aparición de aneurismas o que la severidad de éstos sea mayor<sup>(7)</sup>. En este estudio observamos la presencia de lesión coronaria en el 41%, esta cifra difiere de lo publicado en otros centros de referencia cardiológico como el hospital La Paz de Madrid, tiene una incidencia de lesión coronaria del 35%; mientras que en el hospital de San Juan de Dios de Barcelona no hubo ningún aneurisma coronario entre los 36 casos publicados<sup>(24,25)</sup>. Aunque las lesiones coronarias regresan en la mayoría de los casos, los niños con estas alteraciones tienen mayor riesgo de sufrir infarto de miocardio o muerte súbita<sup>(26)</sup>. Incluso se ha sugerido que pudieran estar relacionadas en la etiología de algunos infartos agudos de miocardio en adultos jóvenes; ya que tras padecer la enfermedad durante la infancia, pueden persistir alteraciones histológicas en la pared de los vasos<sup>(27)</sup>, aunque ecográficamente sean normales. Como consecuencia, con un diagnóstico precoz de la enfermedad y un tratamiento adecuado se podrían prevenir infartos en la edad adulta<sup>(2)</sup>.

En relación al tipo de presentación, típica o atípica, el 73.5 % de los pacientes con alteración coronaria presentaron la forma típica de la enfermedad, contra un 26.5% que presentaron la forma atípica, de los cuales la mayor cantidad de pacientes correspondió a menores de 24 meses, concordando con lo reportado en la literatura internacional donde se cataloga a este grupo etario el de mayor riesgo para presentación de Kawasaki incompleto<sup>(1)</sup>, el cual se caracteriza por fiebre durante más de 5 días y solo 2 de los principales signos (así sucedió en 14 pacientes de este reporte); en los casos que se catalogan como atípicos debemos tener presentes los siguientes datos útiles en el diagnóstico: fiebre que dura más de 9 días, exantema en piel por mayor tiempo, 3 o más signos básicos de la enfermedad, leucocitosis con neutrofilia, elevación de transaminasas, albúmina menor de 3.5 g/dl, trombocitosis y además la presencia de problema renal, hepático o de otra naturaleza<sup>(1,2,5,7,9,24,25)</sup>.

La incidencias de aneurismas gigantes y medianos entre los dos grupos fue de 23% en el grupo de pacientes con la forma típica la enfermedad, contra un 50% para el grupo de Kawasaki atípico, favoreciendo esta condición cuando tenemos pacientes en las categorías 3 y 4 de la AHA para la estadificación de riesgo<sup>(1)</sup>.

Es de resaltar que se acuerdo a las guías para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Kawasaki publicadas por la AHA, el tener aneurismas de medianos a grandes o gigantes se relaciona con un aumento de la mortalidad en los primeros 60 días de la enfermedad, pese a un adecuado manejo<sup>(1,2)</sup>; en nuestro estudio se observó una mortalidad del 14.3% para el grupo de presentación atípica con 0% de mortalidad para los casos típicos, relacionándose lo descrito en la literatura con nuestro estudio.

El 100% de los pacientes diagnosticados en nuestro hospital recibieron el manejo de primera línea correspondiente indicado por las guías de la AHA, de acuerdo a la fase evolutiva de la enfermedad, observando una refractariedad a dicho manejo en el 18.9% de los casos con lesión coronaria (10 pacientes), de los cuales el 35% correspondieron a pacientes con presentación atípica, con una diferencia estadística significativa ( $p=0.04$ ) con respecto a los casos de Kawasaki típicos, concordando con lo descrito en la literatura para refractariedad al tratamiento<sup>(1)</sup>.

## CONCLUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki es la principal causa de muerte súbita por cardiopatía isquémica adquirida en las edades pediátricas por lo que su adecuada detección puede conllevar a disminuir la incidencia de comorbilidades asociadas a esta enfermedad, hace falta sentar las bases de estudios prospectivos y observacionales para determinar la incidencia de la enfermedad y sus complicaciones en nuestra población, ya que hasta el momento queda la duda de una infra o sobrestimación de las estadísticas reales para la enfermedad de Kawasaki y sus complicaciones.

La educación del médico de primer contacto es de suma importancia para la detección de presentaciones no solo típicas, que en sí mismas representan un reto para este nivel de atención, sino además extender el conocimiento sobre las presentaciones atípicas de la enfermedad incluyendo sus características y el mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares que conlleva, y que por ende deben ser diagnosticadas de forma oportuna para el inicio de un manejo adecuado dentro de los tiempos marcados por las guías internacionales para esta patología, debido a que, como pudimos observar en nuestro estudio, estas presentaciones son las más asociadas a refractariedad del tratamiento, presencia de aneurismas medianos a gigantes y por lo tanto de un aumento de la mortalidad de una manera significativa con respecto a las presentaciones típicas que reciben manejo de manera adecuada, con base en lo anterior podemos concluir que a diferencia de lo que pasa en Japón cuya genética predispone a una mala evolución de la enfermedad, en nuestra población se debe al retraso en el diagnóstico y tratamiento.

Así mismo nuestro estudio sienta las bases para detectar aquellos niños que ameritan un mejor y más estrecho seguimiento posterior a la detección de los factores de riesgo asociados a una peor evolución dentro de nuestra población que se encontraron en esta tesis como lo son el tiempo de inicio de tratamiento y las presentaciones atípicas de la enfermedad.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Jun 2018		Jul 2018		Ago 2018	Sep 2018	Oct 2018	Nov 2018	Dic 2018	Feb 2019	Ene 2019	Abr 2019	Mar 2019	May 2019
Revisión de literatura	x	x	x	x	x	x								
Elaboración de protocolo	x	x	x	x	x	x	x							
Inclusión de pacientes	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Elaboración de base de datos			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
Análisis e interpretación de resultados													x	x
Redacción de manuscrito												x	x	x
Entrega														x

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MCCRINDLE B., Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association, *Circulation*. 2017;135 27-99 [DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484]
2. BOU R., Enfermedad de Kawasaki. Unidad de Reumatología Pediátrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona *Protoc diagn ter pediatr*. 2014, 117-29
3. OZEN R., EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:936-41
4. KAWASAKI T., Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Aurerugi* 1967, 178-222.
5. SOTELO N., Revisión de la enfermedad de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas (enero de 1977 a mayo de 2012), Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora; febrero de 2013, 33-62.
6. GARCIA F., Enfermedad de Kawasaki en un hospital pediátrico en México; Servicio de Reumatología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, enero de 2016.
7. ROWLEY A., RNA-containing cytoplasmic inclusion bodies in ciliated bronchial epithelium months to years after acute Kawasaki disease. *PLoS One*, 2008 [doi: 10.1371/journal].
8. YANAGAWA H., Results of 12 nationwide epidemiological incidence surveys of Kawasaki disease in Japan. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995; 149.
9. VICTORIA R., Kawasaki Disease: Pathophysiology, Clinical manifestations, and Management, *Curr Rheumatol Rep* (2014) 16.
10. PRINTZ B., Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *Journal Am Coll Cardiol*. 2011; 57 [doi: 10.1016/j. jacc.2010.08.619].
11. KANEGAYE J., Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009; 123 [doi: 10.1542/peds.2008-1871]
12. YUTANI C., Cardiac biopsy of Kawasaki disease. *Arch Pathol Lab Med*. 1981; 105.
13. MUÑIZ J., Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 239–244 [doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000159].



14. ROWLEY A., Kawasaki disease: novel Insights into etiology and genetic susceptibility. *Ann Rev Med.* 2011; 69–77
15. MATSUBARA T., Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2005; 381–387 [doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02821.x]
16. HOLMAN R., Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Med J.* 2010; 194–197
17. UEHARA R., Kawasaki disease in parents and children. *Acta Paediatr.* 2003; 694–697.
18. ORENSTEIN J., Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One.* 2012; 7 [doi: 10.1371/journal.pone.0038998]
19. DALLAIRE F., Marked variations in serial coronary artery diameter measures in Kawasaki disease: a new indicator of coronary involvement. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012; 859–865 [doi: 10.1016/j.echo.2012.05.019]
20. SUMITOMO N., Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. *Circ J.* 2008; 274–280.
21. MANLHIOT C., Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2010 242–249 [doi: 10.1007/s00246-009-9599-7]
22. JANE C., Kawasaki Disease: A Brief History. *PEDIATRICS* (ISSN 0031 4005), American Academy of Pediatrics, 2000.
23. YAMAMOTO T., Clinical features of Kawasaki disease [in Japanese]. *Shonika Rinsho (Jpn J Pediatr).* 1968; 291–297
24. CALVO R., Enfermedad de Kawasaki: complicaciones y evolución. A propósito de 38 casos. *An Esp Ped* 1993; 423-427
25. GONZÁLEZ P., Enfermedad de Kawasaki. Presentación de 36 casos. *Rev. Esp. Ped.* 1995; 137-142.
26. NAKAMURA Y., Mortality among children with Kawasaki disease in Japan, *N. Engl J. Med* 1992; 1246-1249.
27. PONGRATZ G., Miocardial infarction in an adult resulting from coronary aneurisms previously documented in childhood after an acute episode of Kawasaki Disease. *Eur Heart J* 1994; 1002-1004