



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TÍTULO DE TESIS**

**SEGUIMIENTO CARDIACO EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD DE  
KAWASAKI MAYORES DE 8 AÑOS AL DIAGNÓSTICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA DE LA CIUDAD DE MÉXICO (1995-2019)**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DRA. ITZEL ESTEFANI RIOS OLIVARES**

TUTOR DE TESIS:

**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA**

ASESORES METODOLÓGICOS:

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA**

**FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



CIUDAD DE MÉXICO

2020.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



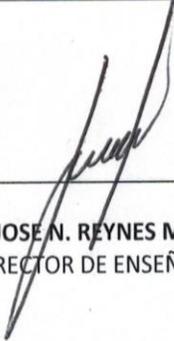
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

"SEGUIMIENTO CARDIACO EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI MAYORES DE 8 AÑOS AL DIAGNÓSTICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE LA CIUDAD DE MÉXICO (1995-2019)"



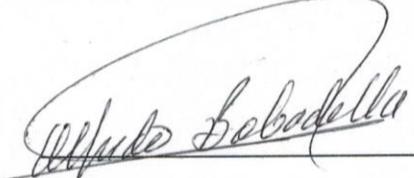
---

**DR. JOSE N. REYNES MANZUR**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



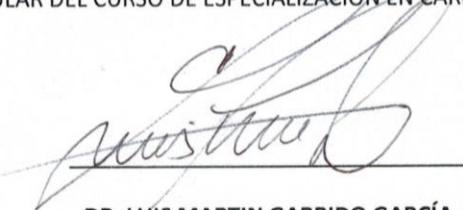
---

**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



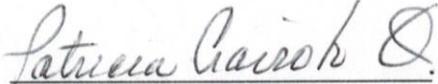
---

**DR. ALFREDO BOBADILLA AGUIRRE**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA



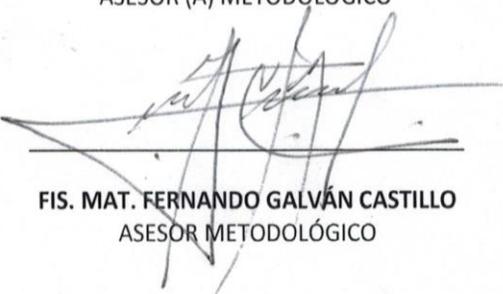
---

**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA**  
TUTOR DE TESIS



---

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA**  
ASESOR (A) METODOLÓGICO



---

**FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**  
ASESOR METODOLÓGICO

## **INDICE**

		<b>Página</b>
<b>1.</b>	Agradecimientos	5
1.1	Resumen	6
<b>2.</b>	Marco teórico y Antecedentes	10
2.1.	Definición	10
2.2.	Historia de la Enfermedad de Kawasaki	11
2.3.	Epidemiología	15
2.4.	Etiología	16
2.5.	Presentación Clínica	20
	2.5.1. Aneurismas coronarios	29
2.6.	Tratamiento	32
2.7.	Enfermedad de Kawasaki en niños mayores de 8 años.	34
2.8.	Seguimiento	36
<b>3.</b>	Planteamiento del problema	39
<b>4.</b>	Pregunta de investigación	39
<b>5.</b>	Justificación	39
<b>6.</b>	Objetivos	40
	6.1 Objetivo general	
	6.2 Objetivos específicos	
<b>7.</b>	Material y métodos	40

7.1.	Tipo de estudio	40
7.2.	Población objetivo	41
7.3.	Población elegible	41
7.4.	Criterios de inclusión	41
7.5.	Criterios de exclusión	42
7.6.	Ubicación del estudio	42
7.7.	Descripción General del Estudio	42
7.8.	Recursos materiales y humanos	43
<b>8.</b>	Tamaño de la muestra	44
<b>9.</b>	Análisis estadístico	44
<b>10.</b>	Consideraciones éticas	44
	10.1 Estimación de riesgo del protocolo	
<b>11.</b>	Resultados	45
<b>12.</b>	Discusión	50
<b>13.</b>	Conclusión	54
<b>14.</b>	Referencias Bibliográficas	55
<b>15.</b>	Anexos	59
	Definición operacional de variables	

## **1. AGRADECIMIENTOS**

Cuando llegue tu momento, VENCERÁS...

Con esta frase comenzó esta aventura llamada Residencia. Agradezco primero a Dios por permitirme vivir y crecer día a día, a mis maravillosos padres Mirian Estefanía Olivares Gómez y José Luis Leonel Ríos López por ser mis miocitos y fuerza en todo momento, sin ellos no habría luz en mi camino; continúo con mi extraordinaria hermana, Viridiana Ríos Olivares, mi compañera, amiga y guía cuando estoy en la cima o en el valle, siempre para mí con las palabras más certeras y el corazón listo para escuchar, otro gracias va hasta el cielo para mis dos ángeles que se adelantaron a explorar el siguiente paso. A cada miembro de mi familia que con una palabra, un abrazo o pensamiento me acompañó en la odisea.

Un ¡Gracias!, que no es suficiente con palabras para mi maestro, para mi ejemplo, para mi amigo, el Dr. Garrido, que ha sido inspiración y admiración a lo largo de mi formación, espero algún día ser un gramo de lo que él representa. Otras gracias, para la Dra. Mirella Vázquez, Dra. Cravioto y Físico Galván por su apoyo, entrega y cuidado para mi persona como profesionalista y como ser humano, los admiro, estimo y respeto mucho.

Mi agradecimiento y admiración por siempre para el Dr. Bobadilla, Dr. Osnaya, Dr. Corona, Dr. Colín, Dr. González Rebeles, Dra. Camacho, Dr. De Rubens, Dra. Fabiola, Dr. Mier, Dr. Sánchez por formar parte de mi formación y mi crecimiento personal, me llevo lo mejor de cada uno, son admirables y verdaderos guerreros. Gracias a cada enfermera y personal INP que me tendió la mano en la lucha.

Gracias a mis amigos del alma que sin ellos nunca lo habría logrado: Irais, Gabriel, Omar, Lulú e Iliana. Gracias a mis nuevos hermanos Alex, Harold, Amanda, Joel, Cecy, Alicia que fueron mis compañeros en este juego de ajedrez y la luz en los días más duros. Gracias a cada uno de mis colegas más chiquitos (Ale, Jorge, William, Ceilan, Yoli, Pao) y grandes (Carlos, Eve, Diana, Marlenne, Jair, Andrés) por sus enseñanzas y duelos.

Y gracias, a nuestros pacientes y sus familias que sin ellos no tendría motivo nuestra existencia, por ellos y para ellos siempre... ¡ALIIS VIVERE!

ITZEL ESTEFANI RIOS OLIVARES  
DICIEMBRE 2019.

## **1.1 RESUMEN**

### ***INTRODUCCIÓN***

La Enfermedad de Kawasaki (EK), es una vasculitis sistémica de etiología aún desconocida. El diagnóstico predomina en niños entre 6 meses y 5 años, siendo menos frecuente en grupos mayores de 8 años. El seguimiento en grupos mayores de 8 años aún no está completamente definido debido a que es un grupo sub diagnosticado.

### ***OBJETIVO***

Evaluar la evolución cardiovascular (miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico, lesiones coronarias) y complicaciones en pacientes con EK mayores de 8 años diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, durante agosto de 1995 a agosto de 2019.

### ***MATERIAL Y MÉTODOS***

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, comparativo para seguimiento de pacientes con diagnóstico de EK completo, incompleto, típico o atípico, con o sin afección cardiovascular (miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico, lesiones coronarias, isquemia) mayores de 8 años en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México. Se dividió a los pacientes en 2 grupos con base en afección coronaria al diagnóstico y sin afección coronaria, se realizó seguimiento de la evolución de ambos grupos. Se recolectaron datos clínicos y gabinete, el tratamiento empleado y la evolución coronaria.

### ***ANÁLISIS ESTADÍSTICO***

Una vez revisados los expedientes de pacientes mayores de 8 años con EK, se completó una base de datos en Excel con todas las variables; se agruparon los pacientes en aquellos con afección cardiovascular y sin ella. Los datos de Excel, se exportaron al programa estadístico SPSS versión 21 para su análisis a través de medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Para comparar las diferencias, se utilizó una prueba T de Student para muestras independientes. Para las variables categóricas se utilizó una prueba de  $X^2$  de Pearson y el valor de significancia estadística se consideró con un valor de  $p < 0.05$ .

## **RESULTADOS**

A lo largo de 24 años, se diagnosticaron un total de 52 casos de EK en pacientes mayores de 8 años. La edad media de presentación al diagnóstico de la enfermedad fue de  $136 \pm 28.6$  meses. La edad mínima fue de 96 meses (8 años) y la máxima de 200 meses (16.6 años). Al diagnóstico 15 casos (28.8%) tuvieron presentación incompleta, 13 casos tuvieron presentación atípica (25%). De los casos con presentación incompleta, 2 tuvieron lesiones coronarias y de los casos con presentación atípica, 2 desarrollaron lesiones coronarias; del total de pacientes 9 pacientes (17.3%) presentaron datos de miocarditis, 9 pacientes (17.3%) derrame pericárdico sin datos de tamponade, 18 pacientes (34.6%) presentaron pericarditis, se documentó hipocinesia ventricular en 1 caso (1.9%). A los 52 pacientes se realizó estudio ecocardiográfico al diagnóstico de los cuales, 9 paciente (17.3%) desarrollaron aneurismas coronarios, uno de ellos un aneurisma gigante y 41 pacientes (78.8%) sin lesiones coronarias. Durante el seguimiento se perdieron 12 pacientes (23%). De los 40 pacientes que se mantuvieron en seguimiento, el tiempo mínimo fue de 1 mes y el máximo de 112 meses (10.1 años) con una media de  $30.9 \pm 28.09$  meses. De los 9 pacientes que presentaron aneurismas coronarios, 7 pacientes (77.7%) regresaron a lo normal con una media de  $17.1 \pm 36.7$  meses con un tiempo mínimo de 1 mes y máximo de 100 meses (8.3 años). Actualmente de los 40 pacientes en seguimiento, 33 no presentan lesiones coronarias (63.5 %), uno persiste con aneurisma coronario (1.9 %) y 6 presentaron regresión de lesiones coronarias (11.5 %).

## **CONCLUSIONES**

El diagnóstico y tratamiento de Enfermedad de Kawasaki en niños mayores se retarda por ser un grupo poco afectado y por tanto poco reconocido, debido a que la muestra es pequeña no es posible establecer un tiempo óptimo de seguimiento ni establecer el comportamiento de este grupo de edad por lo que consideramos, al igual que la literatura internacional, que los pacientes que presentaron EK deben tener un seguimiento cardiaco de por vida debido a la afección endotelial que puede manifestarse incluso en la edad adulta.

## ***ABSTRACT***

### ***INTRODUCTION***

Kawasaki Disease (KD) is a systemic vasculitis of unknown etiology. The diagnosis predominates between 6 months and 5 years being less frequent in children older than 8 years. Follow-up in groups older than 8 years is not yet fully defined because it's a sub-diagnosed group.

### ***OBJECTIVE***

To assess cardiovascular evolution (myocarditis, pericarditis, pericardial effusion, coronary lesions) and complications in patients with Kawasaki disease older than 8 years diagnosed at the Instituto Nacional de Pediatría of Mexico City, from August 1995 to August 2019.

### ***MATERIAL AND METHODS:***

A retrospective, observational, comparative study was carried out to follow up patients diagnosed with complete, incomplete, typical or atypical KD, with or without cardiovascular disease (myocarditis, pericarditis, pericardial effusion, coronary lesions and ischemia) over 8 years of age at the Instituto Nacional de Pediatría. Patients were divided into 2 groups based on coronary disease at diagnosis and without coronary disease, the evolution of both groups was monitored. Clinical and cabinet data, the treatment used and the coronary evolution were collected.

### ***STATISTICAL ANALYSIS***

Once the records of patients older than 8 years with KD were reviewed, an Excel database was completed with all the variables; patients were grouped in those with and without cardiovascular disease. Excel data were exported to the statistical program SPSS version 21 for analysis through measures of central tendency and dispersion for quantitative variables. To compare the differences, a Student's T-test was used for independent samples. For the categorical variables, a Pearson's X<sup>2</sup> test was used, a two-tailed *p* value less than 0.05 was considered statistically significant.

## **RESULTS**

Over 24 years, a total of 52 cases of KD were diagnosed in patients older than 8 years. The average age of presentation at diagnosis of the disease was  $136 \pm 28.6$  months. The minimum age was 96 months (8 years) and the maximum was 200 months (16.6 years). At diagnosis 15 cases (28.8%) had incomplete presentation, 13 cases had atypical presentation (25%). Of the cases with incomplete presentation, 2 had coronary lesions and of the cases with atypical presentation, 2 developed coronary lesions; of the total of patients 9 patients (17.3%) presented myocarditis, 9 patients (17.3%) pericardial effusion without tamponade, 18 patients (34.6%) presented pericarditis, ventricular hypokinesia was documented in 1 case (1.9%). At 52 patients, an echocardiographic study was performed at diagnosis of which 9 patients (17.3%) developed coronary aneurysms, one of them a giant aneurysm and 41 patients (78.8%) without coronary lesions. During the follow-up, 12 patients were lost (23%). Of the 40 patients who were followed up, the minimum time was 1 month and the maximum time was 112 months (10.1 years) with an average of  $30.9 \pm 28.09$  months. Of the 9 patients who presented coronary aneurysms, 7 patients (77.7%) returned to normal with a mean of  $17.1 \pm 36.7$  months with a minimum time of 1 month and a maximum of 100 months (8.3 years). Currently, of the 40 patients undergoing follow-up, 33 continue without coronary lesions (63.5%), one persists with coronary aneurysm (1.9%) and 6 present with regression of coronary lesions (11.5%).

## **CONCLUSIONS**

Diagnosis and treatment of Kawasaki disease in older children is delayed because it is a poorly affected group and therefore less recognized, because the sample is small it is not possible to establish an optimal follow-up time or establish the behavior of this age group. We consider, like the international literature, that patients who presented KD should have a cardiac follow-up for life due to the endothelial condition that can manifest even in adulthood.

## **2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES**

### **2.1. DEFINICIÓN**

La Enfermedad de Kawasaki (EK) también conocida como Síndrome linfomucocutáneo, fue descrita por primera vez por el Dr. Tomisaku Kawasaki, pediatra Japonés, en 1967. Es una enfermedad mundial cuya mayor incidencia se registra en Japón y Asia, sin embargo en occidente comienza a ser una enfermedad cada vez más reconocida.<sup>1</sup>

Es la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en países desarrollados generando una vasculitis aguda auto limitada cuya principal complicación son las lesiones coronarias.<sup>1,3</sup> Actualmente se sabe que los niños que padecieron EK tienen secuelas que pueden manifestarse varios años después de la enfermedad, de ahí la importancia de seguir a todos estos pacientes hasta que se conozca el alcance que puede tener la misma.<sup>10</sup>

Mientras que el espectro cardiovascular de la EK en la infancia es bien entendida, apenas estamos comenzando a comprender las implicaciones a largo plazo de un diagnóstico de EK en la niñez.<sup>10</sup>

## **2.2. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI**

El primer caso en la literatura fue un niño de 4 años 3 meses con fiebre y exantema; lo reportó el Dr. Kawasaki en 1961, <sup>10,12</sup> desde entonces el número de casos publicados se ha incrementado exponencialmente.<sup>5</sup> Previo a la descripción por el Dr. Kawasaki, se habían descrito casos similares desde los años 50`s sin embargo eran catalogados como Poliarteritis infantil. <sup>13</sup>

En la década de los 60`s, en el Hospital de la Cruz Roja de Tokyo, trabajaba el Dr. Tomisaku Kawasaki.<sup>7</sup> El primer niño de 4 años que identificó con la enfermedad, presentó fiebre alta persistente durante 2 semanas, hiperemia conjuntival bilateral, labios fisurados, eritema difuso de la cavidad oral, lengua en fresa, linfadenopatía cervical izquierda y otra posterior derecha así como eritema polimorfo en todo el cuerpo, palmas y plantas eritematosas con edema indurado en manos y pies. Después de 10 a 14 días presentó descamación en manos y pies. En ese periodo no logró establecer un diagnóstico, discutió el caso con colegas de su mismo Hospital los cuales argumentaban se trataba de un caso de escarlatina atípico o Stevens Johnson incompleto sin embargo, él estaba convencido de que se trataba de otra enfermedad; pensamiento que confirmó el siguiente año al valorar el caso de un niño de 2 años hospitalizado con el diagnóstico de sepsis que presentaba las mismas características del niño previo. <sup>12</sup>

Informó los siguientes 7 casos, que incluían los dos previos, bajo el título de "No es Escarlatina. Síndrome de fiebre con descamación" en una reunión de 1962 del Grupo Pediátrico del Distrito de Chiba de la Asociación Pediátrica Japonesa y para 1964, tenía recopilados 22 casos similares que presentó como Síndrome mucocutáneo ocular (MCOS) en la reunión anual del Grupo Pediátrico de Oriente Japón / Chubu. <sup>8</sup> Detalló se trataba de una enfermedad diferente a la Escarlatina y al Síndrome de Stevens Johnson. <sup>7</sup> Sin embargo, sus observaciones fueron muy cuestionadas ya que se consideraba las descripciones presentadas correspondían a Enfermedad de Still o Síndrome de Stevens Johnson y no una enfermedad nueva.<sup>10</sup> A pesar de la negativa para aceptar el nuevo diagnóstico, el Dr. Kawasaki se mantuvo firme y convencido de que se trataba de una entidad diferente por lo cual continuó registrando casos y sus observaciones.<sup>10</sup>

En un comienzo, el Dr. Kawasaki, consideró se trataba de un síndrome benigno sin secuelas.<sup>8,9</sup> Para 1965, el Dr. Noboru Tanaka, jefe del Departamento de Patología del Hospital de la Cruz Roja, realizó una autopsia en un niño diagnosticado por Kawasaki con Síndrome ocular mucocutáneo con muerte súbita; el niño había muerto de forma repentina e inesperada. En la autopsia, el Dr. Tanaka descubrió trombosis en una arteria coronaria, lo que le sugirió el síndrome se acompañaba de afección cardiovascular fatal sin embargo la mayoría de clínicos rechazaron la afirmación de Tanaka sobre esta asociación.<sup>8, 13</sup>

Debido al conflicto con algunos contemporáneos que continuaban rechazando la existencia de la enfermedad, en 1967 el Dr. Kawasaki decidió publicar en el Journal Japonés de Alergia su primer manuscrito haciendo referencia a la enfermedad bajo el título de “Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children”. El artículo describe las características clínicas de 50 niños con esta "nueva" entidad que identificó entre 1961 y 1967.<sup>7</sup> El manuscrito no hace referencia alguna al daño cardiovascular.<sup>10</sup>

## 指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性 皮膚粘膜リンパ腺症候群

(自験例50例の臨床的観察)

日本赤十字社中央病院小児科 (部長: 神前章雄博士)

川崎 富作

(受付: 1月19日, 1967)

Figura 1. Título en Japonés del primer escrito del Dr. Kawasaki en 1967.<sup>12</sup>

El primer clínico en sospechar afectación cardíaca en casos no fatales de EK fue el Dr. Takajiro Yamamoto, jefe del Departamento de Pediatría del Hospital de San Lucas en Tokio. En diciembre de 1966; uno de sus pacientes con características de EK típica presentó ritmo de galope asociado con insuficiencia cardíaca congestiva y para 1968, Yamamoto y Kimura, publicaron un informe de 23 pacientes de los cuales 11 (48%) presentaron anomalías en el electrocardiograma. Estos resultados confirmaron al Dr. Yamamoto que la afección cardíaca estaba relacionada y era característica común en el síndrome.<sup>8,13</sup>

Debido al creciente número de casos, en Japón se llevó a cabo el primer registro nacional del Síndrome mucocutáneo ocular en 1970, en el mismo se mantuvo el pensamiento de que la enfermedad tenía un comportamiento benigno sin embargo se interrogaron intencionadamente alteraciones cardiovasculares y desenlaces fatales por las aseveraciones presentadas previamente.<sup>13</sup> El censo lo dirigió el Dr. Itsuzo Shigematsu, Jefe del Departamento de Epidemiología del Instituto de Salud Pública de Tokyo.<sup>8</sup> Con los resultados de 10 autopsias de niños que presentaron muerte súbita después de presentar EK se identifican aneurismas coronarios y trombosis<sup>9,10</sup> con lo que se confirmaron las declaraciones de los médicos Tanaka y Yamamoto de que la afección cardíaca era una secuela de vasculitis severa y por tanto parte del espectro del síndrome.<sup>8</sup> Desde entonces se realizan censos cada 2 años en este país y se han registrado tres brotes en 1979, 1982 y 1986.<sup>5</sup>

En 1974, se publicó el primer artículo del Dr. Kawasaki en inglés. En el mismo se exponían los 50 casos originales y se vinculaba a la enfermedad con afección cardiovascular.<sup>8</sup> El artículo se publicó en el *Journal of Pediatrics*.<sup>12</sup> Se describieron las manifestaciones clínicas, la epidemiología en Japón hasta esa fecha y se hizo referencia a un pequeño grupo de pacientes que habían fallecido de un infarto al miocardio.<sup>10</sup>

Continuaron las descripciones a lo largo del planeta. En la década de los 70`s en Hawaii, Estados Unidos ya se identificaban casos de EK. Dos jóvenes médicos, la Dra. Marian Melish, infectóloga pediatra y Raquel Hicks, reumatóloga pediatra del Departamento de Pediatría de la Universidad de Hawaii, comenzaron a ver niños predominantemente de origen asiático con fiebre, exantema y enrojecimiento de mucosas. No pudieron establecer un diagnóstico y establecieron presentaban fiebre de etiología desconocida que remitía de forma espontánea;<sup>8</sup> mantuvieron gran interés por lo que habían descrito sin poder establecer una etiología o nombre hasta 1973 cuando reciben la visita de un pediatra japonés que les mostró fotos de pacientes japoneses con las mismas características observadas por ellas, lo que confirmó que se trataba de la misma enfermedad.<sup>9</sup>

El primero en cambiar el nombre de Síndrome Mucocutáneo ocular a Enfermedad de Kawasaki fue el Dr. David Morens en 1974. El Dr. Morens era el responsable del Servicio de Información Epidemiológica del Centro para el Control de Enfermedades (CDC). Creía que nombrarla

enfermedad en lugar de síndrome, daría al nuevo diagnóstico mayor validez en la comunidad médica y por tanto mayor aceptación. <sup>13</sup>

La identificación y detección temprana de lesiones coronarias tardó algunas décadas debido a que a la par del mayor conocimiento de la enfermedad, el desarrollo de la ecocardiografía comenzaba. <sup>10</sup> En 1973, el Dr. Hirohisa Kato realizó angiografía coronaria a 20 pacientes que se habían recuperado de la fase aguda. De los 20 pacientes, doce presentaron múltiples aneurismas coronarios. Este estudio representó la primera descripción de aneurismas coronarios en pacientes vivos, y el primer reconocimiento de que estos aneurismas podían presentarse en pacientes completamente asintomáticos. <sup>10</sup>

En 1976 comienza a estar disponible el ecocardiograma bidimensional implementando su uso para estudio de pacientes con EK. <sup>12</sup>

Para 1978, en el famoso libro de base para médicos pediatras *“Nelson’s Textbook of Pediatrics”*, se describe la enfermedad como *“Síndrome Linfomucocutáneo”* o *“Enfermedad de Kawasaki”*. <sup>10</sup> Los reportes y reconocimiento de la enfermedad a nivel mundial han sido paulatinos; en India el primer caso diagnosticado se remonta a 1977 y en Filipinas, el primer reporte de EK data de 1982. Para 1980 ya había un caso reportado en cada continente. <sup>9</sup>

En México, el primer caso de EK fue publicado en 1977 en el *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, por el doctor Romeo S. Rodríguez el cual reportó el caso de una paciente de 9 años de edad con diagnóstico de síndrome linfomucocutáneo, posteriormente estudió 10 casos del Instituto Nacional de Pediatría desde 1972 hasta el año 2000. <sup>11,25</sup> De acuerdo con Gámez y Yamasaki en 1988, se publicó el segundo caso en México por Castañeda et al. <sup>25</sup> sin embargo en acta Pediátrica de México de 1984, se encuentran dos casos reportados en el Instituto Nacional de Pediatría en la ciudad de México por el Dr. Marte Hernández que correspondían a una niña de 12 años con historia de fiebre de 5 días de evolución, edema palpebral, lengua en “fresa”, exantema maculopapular, edema en palmas, VSG aumentada y electrocardiograma con reporte de isquemia subepicárdica difusa compatible con miocarditis, presentó descamación fina 8 días posteriores y evolución favorable, el segundo caso corresponde a una niña de 7 años con historia de fiebre de 6 días de evolución, exantema disseminado, tinte icterico, náusea, vómito, lengua en “fresa”, afección del estado general,

conjuntivitis bilateral, adenopatía cervical indolora, descamación palmar y plantar, pruebas de función hepática, bilirrubinas levemente aumentadas, PCR positiva, recibió manejo sintomático con ECG normal. <sup>38</sup> En las últimas 2 décadas su estudio se ha extendido notablemente debido al mayor reconocimiento y difusión de la enfermedad. <sup>18</sup>

En la serie original de 50 pacientes, el Dr. Kawasaki empleó diferentes antibióticos (penicilina, cloranfenicol y tetraciclina) y esteroide. Tratamiento que se mantuvo hasta los 80`s cuando surge un cambio radical después de la publicación del éxito de la terapia de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) para púrpura trombocitopénica idiopática en 1981.<sup>8</sup> El tratamiento con Inmunoglobulina intravenosa para EK comenzó en 1984 por parte del Dr. Furusho.<sup>5</sup>

Los investigadores japoneses, el Dr. Kensi Furusho y el Dr. Susumu Furukawa trataron pacientes con EK con dosis altas de IGIV y se formó un grupo de estudio multicéntrico en Estados Unidos. Los resultados de estos estudios en Japón y EUA, establecieron que la IGIV más aspirina reducían la tasa de aneurismas de las arterias coronarias de un 20% al 5%. <sup>8</sup>

Actualmente la historia continúa con la búsqueda de la etiología de la enfermedad que permanece oculta, también con el estudio de nuevas opciones de tratamiento y seguimiento de pacientes con esta enfermedad relativamente joven.

### **2.3. EPIDEMIOLOGÍA**

La enfermedad de Kawasaki es común en niños pequeños. El 80% de los casos se presenta en niños entre 6 meses y 5 años, y el 50% de estos son menores de 2 años con un pico de incidencia entre 10 y 11 meses aunque hay casos descritos en niños menores y mayores de ese grupo e incluso adultos.<sup>3, 6</sup> En el censo más reciente de Japón, la incidencia en niños mayores de 10 años se reportó en 0.7%.<sup>6</sup> La incidencia varía notablemente entre grupos étnicos.<sup>1</sup>

La incidencia en estudios Europeos es de 5 a 10 por cada 100,000 niños menores de 5 años con la mayor incidencia reportada en Asia, principalmente Japón con 308 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años hasta 2014. En Japón 1 de cada 65 niños presentará EK a

los 5 años, <sup>(6)</sup> Corea y Taiwan ocupan el segundo y tercer puesto respectivamente de mayor incidencia a nivel mundial.<sup>2</sup> En Corea del Sur se registra una incidencia de 199.7 por cada 100,000 niños menores de 5 años hasta 2014 mientras que en Taiwan se reportan 82.8 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años en 2010.<sup>6</sup> En Estados Unidos se reporta una incidencia de 19 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años en todo el país,<sup>3</sup> sin embargo en sitios como Hawaii se incrementa hasta 50.3 por cada 100,000 niños menores de 5 años y para niños Japoneses en Hawaii la incidencia es de 210.5 casos por cada 100,000 niños.<sup>6</sup> En México como América Latina al no considerarse una enfermedad de notificación obligatoria, se desconoce la incidencia real de la enfermedad. Hasta el momento la serie más grande publicada en México por Garrido y cols. A lo largo de 8 años, corresponde a 338 casos de enfermedad de Kawasaki en 322 pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.<sup>16</sup> Algunos registros refieren en Hispanoamérica 11 casos por cada 100,000 habitantes.<sup>11</sup> Habrá que esperar resultados de la nueva red de Centroamérica para el estudio de EK (REKAMLATINA) con sus primeros resultados para identificar el comportamiento de la enfermedad en estas regiones.<sup>16</sup>

La proporción hombre-mujer es aproximadamente de 1.5 a 1. <sup>6</sup> Se ha estudiado si hay algún predominio estacional con reportes de mayor incidencia en invierno en Japón, principalmente en enero, junio y julio con un nadir en octubre, mientras en Estados Unidos de América predomina en invierno y comienzos de primavera; en países al sur se reporta predominio en invierno. <sup>6,19</sup>

## **2.4. ETIOLOGÍA**

La etiología continúa siendo desconocida. Dentro de las teorías que se han propuesto para explicar la causa o desencadenante encontramos la teoría de la vasculitis pos infecciosa, teoría de auto antígenos, teoría de súper antígenos y teoría de un virus RNA. <sup>2</sup> La fuerte correlación con la afección inmunológica se relaciona con la edad de presentación pues se estima que la mayor presentación en los primeros años de la vida se asocia con mayor inmadurez del sistema inmunológico. <sup>3</sup>

Otro punto que sugiere un factor desencadenante en común son las epidemias que se presentaron en Japón y que se atribuyen a las corrientes de agua del océano pacífico principalmente.<sup>3</sup>

La **teoría de vasculitis pos infecciosa** se refiere a una respuesta inmune anormal tanto inflamatoria como anti inflamatoria en un individuo genéticamente predispuesto que se desencadena por una infección. <sup>1</sup> La idea de que un microorganismo está involucrado proviene de las epidemias presentes en el pasado y las estaciones en las que predomina.<sup>2</sup>

En la vasculitis posinfecciosa que se observa en la imagen A del esquema, un patógeno se reconoce por un antígeno presentador (APC), produciendo factores como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina (IL-6), Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y activación de macrófagos y/o células T que generan y prolongan la vasculitis. <sup>2</sup>

La segunda teoría se ejemplifica en la imagen B con la generación de **autoanticuerpos**, en la cual algunos investigadores asumen que algunos autoantígenos aún no determinados son el puente que desencadena y prolonga la respuesta en vasos de pequeño y mediano calibre.<sup>2</sup> Otros autores sugieren una respuesta oligoclonal de IgA más que una respuesta policlonal.<sup>16</sup>

**Superantígenos bacterianos** también se han sugerido como desencadenantes de EK, debido a que éstos pueden estimular de forma masiva linfocitos T con la producción de citosinas inflamatorias, como en la imagen C.<sup>1, 16</sup>

Las bacterias que se han descrito como desencadenantes son la familia de estafilococos, esterococo, mycoplasma y clamidia. <sup>2</sup>

En un estudio de muestras fecales, se identificaron cinco superantígenos de estreptococo (exotoxina pirogénica estreptocócica (SPE) A, C, G, y J, y la toxina del síndrome de choque tóxico 1 (TSST-1), en el 70% de las muestras recolectadas de pacientes con EK a diferencia de 27% en controles sanos. Otro estudio encontró aumento de anticuerpos IgM contra cinco superantígenos de estafilococos (enterotoxina A, B y C, TSST-1 y SPE-A). Sin embargo, el papel de los superantígenos en la EK sigue sin estar claro.<sup>1</sup>

Se ha postulado que la infección se genera en un comienzo por cocos grampositivos con actividad superantigénica que infectan al huésped por la boca, éstos estimulan bacterias gram negativas en el tracto gastrointestinal superior y promueven la producción de HSP60 (proteína de choque térmico 60) específica de la bacteria que se disemina por vía hematológica.

El superantígeno estimula las células Th1 causando inflamación y activación de células B y células T citotóxicas que secretan citosinas pro inflamatorias (TNF  $\alpha$ , IL-6, VEGF) en células vasculares endoteliales produciendo inflamación.<sup>2</sup>

**Múltiples virus** se han propuesto como los desencadenantes sobre todo RNA virus respiratorios sin embargo aún no se confirma uno o unos específicos.<sup>1</sup> Virus como adenovirus, parvovirus, norovirus o virus de Epstein-Barr se han relacionado, su mecanismo de acción se observa en la imagen D. <sup>2, 5</sup> Hasta la fecha no se ha confirmado transmisión persona a persona.<sup>3</sup>

Actualmente se están estudiando algunos polimorfismos genéticos que se han encontrado asociados con una mayor susceptibilidad a desarrollar EK, lesiones coronarias y resistencia a la inmunoglobulina. <sup>1</sup>

Se han aislado más de 67 genes asociados con la EK que se relacionan con el funcionamiento de células endoteliales, metabolismo de los lípidos, adhesión de plaquetas y activación de la inmunidad sin embargo aún no hay relaciones directas y claras con la entidad. <sup>23</sup>

Otras corrientes explican la mayor incidencia de EK en determinadas poblaciones secundaria a la afinidad entre el sitio de unión de las moléculas de histocompatibilidad II (MHC de clase II) en HSP60 bacteriana y los HLA-DR4. La frecuencia de tener esta afinidad varía entre razas y ha sido reportada alta en japoneses. <sup>2</sup>

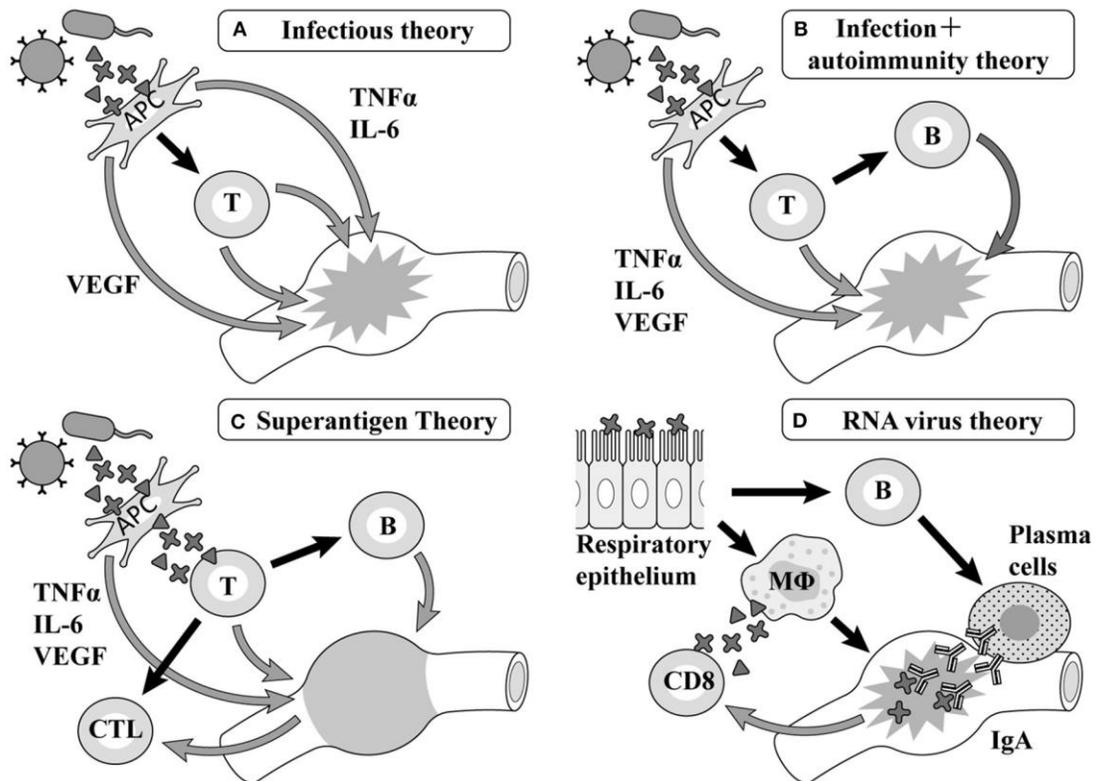


Figura 2. Esquema que muestra la etiología de las hipótesis y mecanismos de acción. TNF, factor de necrosis tumoral; IL, interleucina; VEGF, Factor de crecimiento endotelial vascular; APC, Células presentadoras de antígeno; M $\Phi$ , macrófagos. <sup>2</sup>

Otras citosinas y factores de transcripción involucrados son IL-1 e interferón  $\beta$ , que son potentes pirógenos probablemente responsables de la duración de la fiebre. El aumento de IL-17 y proteasas de serina producidas por leucocitos T CD4+, inducen IL-6 que a su vez estimula células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas lo que favorece la trombocitosis. <sup>11</sup>

De manera general se entiende que un estímulo desconocido provoca en individuos genéticamente predispuestos una reacción inflamatoria que inicia con la activación de células mononucleares y plaquetas con expresión de moléculas de adhesión y producción de proteínas quimiotrayentes de monocitos para unirlos a la pared. Las plaquetas se unen de forma progresiva a la pared del vaso favoreciendo la trombosis y lesionando la pared arterial. Las células inflamatorias atraviesan la íntima del vaso liberando moléculas proinflamatorias como IL1, 6 y 8, TNF-alfa y metaloproteasas de la matriz, mencionadas previamente. Los neutrófilos liberan elastasa que daña la lámina elástica interna. Los macrófagos activados liberan la sintetasa inducida de óxido nítrico (iNOS) con producción de óxido nítrico. Las células

plasmáticas infiltran la capa media y liberan IgA oligoclonal. Tanto la infiltración como la proliferación de células musculares lisas adelgazan la íntima del vaso produciendo los cambios observados.<sup>23</sup>

## **2.5. PRESENTACIÓN CLÍNICA**

Se caracteriza por fiebre persistente en combinación con exantema polimorfo, adenopatía cervical, eritema conjuntival no purulento, cambios en boca incluyendo labios, cambios en extremidades (hinchazón y enrojecimientos tanto de palmas como plantas y descamación en la fase subaguda).<sup>1</sup>

El diagnóstico es principalmente clínico, No existen hallazgos clínicos patognomónicos ni pruebas diagnósticas específicas para el diagnóstico de la enfermedad, los criterios apoyan al clínico en el diagnóstico.<sup>14</sup> De acuerdo con la Asociación Americana del Corazón (AHA) los criterios incluyen fiebre persistente que se define como aquella que persiste o es mayor a 5 días con la presencia de 4 o más de los otros signos. Los signos se pueden presentar de forma simultánea o de manera sucesiva.<sup>1</sup>

Los criterios se han modificado a lo largo de los años, actualmente los que más se utilizan son la Guía del Comité de Investigación de la enfermedad de Kawasaki (Guías japonesas 2002) y la Guía para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki de la Sociedad Americana del Corazón (*American Heart Association - AHA*).<sup>24</sup>

<b>Tabla 1. Guía japonesa para el diagnóstico de EK (2002).</b>
---

Cinco de los siguientes seis criterios:
---

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Fiebre persistente mayor de cinco días</li><li>2. Congestión conjuntival bilateral</li><li>3. Cambios en labios y cavidad oral</li><li>4. Exantema polimorfo</li><li>5. Cambios en región distal de extremidades</li><li>6. Linfodenopatía cervical no purulenta</li></ol> |
|---|

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de la Enfermedad de Kawasaki (Academia Americana de Pediatría y Asociación Americana del Corazón, 2017).**

1. Fiebre persistente mayor de 38.5°C de al menos 5 días de duración.
2. Presencia de al menos 4 de los 5 criterios principales:
  - i. Inyección conjuntival bilateral bulbar sin exudados
  - ii. Cambios en labios y en cavidad oral:  
Eritema difuso de mucosa orofaríngea, eritema y/o fisuras labiales, lengua aframbuesada, enantema.
  - iii. Exantema polimorfo máculo-papular difuso, urticarial, eritrodermia, eritema multiforme, no vesicular o buloso.
  - iv. Cambios en extremidades agudos:  
Eritema de palmas y plantas; Edema de pies y manos.  
Cambios subagudos:  
Descamación periungueal de dedos de las manos y pies.
  - v. Linfadenopatía cervical (1.5 cm de diámetro) generalmente unilateral.
3. Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares (escarlatina, infecciones virales como sarampión, adenovirus, síndrome de Stevens-Johnson, Síndrome de shock tóxico).

Para su estudio y por la evolución que presenta, la EK presenta 3 fases clínicas: aguda, subaguda y de convalecencia. La primera fase dura entre una y 2 semanas, se caracteriza por fiebre, erupción cutánea, adenopatía cervical, queilosis, lengua «aframbuesada» e hiperemia conjuntival. La fase subaguda comienza cuando remite la fiebre, se caracteriza por descamación de dedos en manos y pies; dura entre 3 y 6 semanas de iniciada la enfermedad. En esta fase es cuando se presenta mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios. La última etapa es la de convalecencia que se prolonga hasta que desaparece la sintomatología y finaliza cuando se normalizan los reactantes de fase aguda, entre las 6 a 8 semanas de iniciado el cuadro. <sup>15, 23</sup>

La **fiebre** se presenta en el 99% de los casos, generalmente es de alto grado y con frecuencia resistente a antipiréticos. <sup>19</sup> Se considera como día 1 de la enfermedad el primer día de fiebre. De los cambios entre los criterios de la AHA 2004 y 2017, se encuentra que en presencia de

cuatro o más características clínicas principales, sobre todo cuando hay enrojecimiento y edema de manos y pies, es válido el diagnóstico de EK con cuatro días de fiebre. <sup>24</sup>

La **manifestación oftalmológica** se presenta hasta en el 90% de los casos, lo más común es que se manifieste como inyección conjuntival bilateral autolimitada no purulenta y no dolorosa, con predominio de la afección en la conjuntiva bulbar sobre la tarsal. La uveítis anterior también es frecuente, se presenta en un 80% de los casos cuando se realiza revisión al paciente con lámpara de hendidura dentro de la primera semana de enfermedad, la misma es leve a moderada, asintomática y remite espontáneamente en 2 a 8 semanas.<sup>15</sup>

Entre otras manifestaciones del segmento anterior se encuentran las alteraciones corneales como queratitis punteada o marginal acompañada de infiltrados perilimbares, precipitados endoteliales postuveíticos, queratitis ulcerativa periférica, hemorragia subconjuntival, exudados conjuntivales y cicatrices conjuntivales.<sup>15</sup> Todos estos con una menor frecuencia.

Imágenes 1 a 4 de pacientes del servicio de cardiología del INP con Enfermedad de Kawasaki y eritema conjuntival bilateral no purulento.



Los **cambios en labios y cavidad oral** se presentan en el 93% de los casos y se caracterizan por labios eritematosos, secos y en ocasiones fisurados; también se presenta eritema difuso orofaríngeo, la lengua presenta cambios que semejan lengua en fresa con papilas prominentes. La presencia de úlceras o exudado faríngeo no son sugerentes de EK.<sup>19</sup>

Imágenes no. 5 a 14 de pacientes del servicio de cardiología del INP con Enfermedad de Kawasaki.





El **exantema polimorfo** se reporta en el 95% de los pacientes. Puede ser eritematoso, maculo papular, escarlatiniforme y en algunos casos se puede presentar eritrodermia. No existe un sitio específico de afección sin embargo generalmente predomina en tronco.<sup>19</sup> Imagen no.15 de un paciente del servicio de cardiología del INP con Enfermedad de Kawasaki.



Los ***cambios en extremidades***, se presentan en el 93% de los casos; en la fase aguda se caracterizan por eritema y edema de manos y pies, en algunas ocasiones asociadas a dolor. En la fase subaguda se caracteriza por descamación periungüel. <sup>19</sup>

Imágenes no. 16 a 23 de pacientes del servicio de cardiología del INP con Enfermedad de Kawasaki.



### ***Etapa subaguda***



La **linfadenopatía** generalmente es unilateral y mide más de 1.5 cm para ser considerado como criterio. <sup>23</sup>

La enfermedad de Kawasaki se puede presentar de forma completa o incompleta. Se define como EK completa cuando se presenta con fiebre y 4 o más de los 5 criterios principales. <sup>1</sup> La forma incompleta de acuerdo con el comité de la Asociación Americana del Corazón se caracteriza por fiebre no explicada por más de 5 días y 3 o menos de los criterios básicos.<sup>22</sup>

El porcentaje de pacientes con curso atípico o incompleto se reportó en el 2016 entre el 20% y 30% en México, mientras que en el resto del mundo se ha registrado su presentación entre el 9% y el 20%.<sup>18</sup> Se denomina presentación atípica cuando los pacientes con EK se presentan con manifestaciones clínicas que no se incluyen en los criterios de la enfermedad como son:

18,19, 23

Tabla 3. Manifestaciones atípicas de pacientes con EK.	
Sistema o Aparato	Manifestación atípica
Gastrointestinal y Hepático	Dolor abdominal, vómito, diarrea, hepatitis, hidrops de vesícula biliar, colangitis, pancreatitis, ictericia por hiperbilirrubinemia, pseudo obstrucción intestinal, ascitis
Renal	Nefritis, insuficiencia renal aguda
Pulmonar	Neumonía, derrames pleurales.
Neurológico	parálisis de nervios faciales, meningitis aséptica, irritabilidad extrema, pérdida auditiva transitoria (4),
Oftálmico	Uveítis anterior
Musculo esquelético	Artritis aséptica de grandes articulaciones, artralgias
Genital y urinario	Priapismo, epididimitis, vulvitis, uretritis. Eritema perineal.
Otros	Induración o eritema en el sitio de aplicación de BCG

El eritema o induración en el sitio de la BCG fue descrito en un inicio por el Dr. Tomisaku Kawasaki. Cuando se presenta, es una manifestación específica y temprana de la enfermedad, se presenta entre el día 1 y 4 de comienzo de la fiebre. El enrojecimiento y formación de costra en el sitio de la vacuna se explica por una reacción cruzada de la proteína de choque de micobacterias (HSP65) y su homólogo humano HSP63.<sup>20</sup> En algunos reportes como el de Sadegh y Shahmohammadi, se reportó en el 49% de sus pacientes y la mayoría con edad comprendida entre 0 y 120 meses.<sup>20</sup>

Desde 2010 en Japón, Uehara y colaboradores establecieron que los cambios en el sitio de la aplicación de la BCG son más frecuentes en los niños pequeños que la linfadenopatía; reportaron que el 70% de sus pacientes entre 3 y 20 meses presentaron cambios en el sitio de la vacuna,<sup>22</sup> la misma observación se reportó en 2014 por Sadegh en Irán en una revisión de 15 artículos con un total de 15,995 pacientes entre 0 y 120 meses con EK y antecedente de aplicación de vacuna BCG. Encontraron reportes de eritema en el sitio de la BCG en 49.8% de

los casos.<sup>14</sup> De los últimos reportes en 2019, Loh y colaboradores en Singapore reportaron que el 69.7% de 100 niños menores de 5 años presentaron eritema e induración en el sitio de la BCG mientras que de 180 niños mayores se presentó en 27.8% de los casos.<sup>22</sup>

Imagen 24 en la que se observa eritema e induración en el sitio de aplicación de la BCG.



Otro signo clínico que se ha reportado de forma mínima es el eritema o descamación perineal que es muy útil y específico para apoyar el diagnóstico sobre todo en niños menores.<sup>25</sup>

La evaluación de los valores de laboratorio clínico a lo largo de las fases aguda y subaguda orientan al diagnóstico y desarrollo de lesiones coronarias.<sup>21</sup> En la fase aguda, se espera leucocitosis con predominio de granulocitos inmaduros (neutrófilos) generalmente mayor a 15,000 siendo la leucopenia rara; grupos menores y mayores presentan anemia normocítica, normocrómica y reactantes de fase aguda elevados.<sup>3, 11</sup> La trombocitopenia puede presentarse durante la formación del coágulo intravascular con aumento en el nivel de dímero D sin embargo es poco frecuente el recuento bajo de plaquetas y puede ser un signo de presentación grave de la enfermedad.<sup>23</sup> La trombocitosis es característica de la fase subaguda, puede persistir elevada entre 3 y 6 semanas; la elevación de transaminasas y gamma glutamil transpeptidasa se presenta en el 35-40% de los casos, la hiperbilirrubinemia leve se presenta en aproximadamente el 10% de los casos al igual que la hipoalbuminemia; esta última se asocia con un curso más grave de la enfermedad. La elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva en concentraciones mayores de 6 mg/l es casi constante de la enfermedad;<sup>23</sup> el análisis de orina puede mostrar piuria estéril hasta en 80% de los niños.<sup>3,11</sup>

La radiografía de tórax puede mostrar infiltrado bronconeumónico sobre todo en pacientes que presentan tos y dificultad respiratoria (15% de los casos) o pueden ser secundarios a neumonitis, derrames y nódulos pulmonares por vasculitis.<sup>11</sup>

La sospecha clínica apoyada en pruebas de laboratorio e imagen ayudan en la evaluación inicial de estos pacientes.<sup>14</sup>

### **2.5.1. ANEURISMAS CORONARIOS**

El estudio no invasivo empleado para el diagnóstico agudo de lesiones coronarias, función miocárdica y seguimiento es el ecocardiograma, sin embargo este estudio no permite visualizar de forma distal las coronarias; el estándar de oro para visualizar completamente las coronarias es la angiografía sin embargo es un método invasivo. Otro método menos invasivo que permiten evaluar la función y anatomía coronaria es la resonancia magnética sin embargo la necesidad de anestesia en la edad pediátricas limita su empleo.<sup>1</sup> Se debe realizar un ecocardiograma al diagnóstico, a las 2 semanas y 4 a 6 semanas después del tratamiento, periodo en el cual pueden presentarse las lesiones coronarias.<sup>3</sup>

Las lesiones coronarias se presentan en 1 de cada 5 niños que no reciben IGIV en la fase aguda, lo que representa el 25% de los casos sin tratamiento<sup>3</sup> con riesgo incrementado de infarto agudo al miocardio y muerte súbita.<sup>14</sup> De la afección coronaria, predomina la izquierda sin embargo la derecha también se ve afectada e incluso hay reporte de ambas con sus ramificaciones.<sup>23</sup> Dentro de los factores de riesgo para desarrollar lesiones coronarias se encuentra el género masculino, edad menor a 6 meses, presentación incompleta, niños mayores de 8 años, resistencia a la IGIV y duración de la fiebre.<sup>1,3</sup> También se han asociado algunas pruebas bioquímicas como niveles elevados de PCR, anemia, trombocitopenia, neutrofilia e hiponatremia.<sup>3</sup>

Se han descrito tres procesos a nivel de la pared arterial: Arteritis necrotizante, vasculitis subaguda y/o crónica y proliferación miofibroblástica. La arteritis aguda se caracteriza por un infiltrado de neutrófilos a partir de la luz del vaso y puede asociarse con necrosis extensa de todas las capas de la pared del vaso. Las elastinas de neutrófilos también desempeñan un papel en la destrucción de la pared interna y externa que culmina contribuyendo a la formación

de aneurismas.<sup>3</sup> El infiltrado inflamatorio es predominantemente linfocítico y se origina en la adventicia.<sup>3</sup>

Para la medición de las coronarias, se recomienda utilizar sondas con la frecuencia más alta posible, disminuir la profundidad y reducir el sector del área a estudiar con foco situado en la zona interesada con compresión entre 50 a 60 y ganancias entre 60 y 65%. La medición se recomienda en los bordes internos de la coronaria evitando zonas de bifurcación.<sup>37</sup>

A lo largo de la historia, se han establecido diversos criterios para definir las lesiones coronarias; la Sociedad de Circulación Japonesa (JSC) establece que un aneurisma es pequeño cuando la arteria mide >3 mm en niños menores de 5 años y en niños mayores de 5 años lo considera cuando el tamaño arterial es >4 mm o el segmento arterial es 1.5 veces mayor que su segmento adjunto. El aneurisma es mediano cuando mide entre 4 y 8 mm o 1.5 a 4 veces mayor que el segmento cercano.<sup>3</sup> Un aneurisma gigante se clasifica cuando es mayor de >8 mm o 4 veces mayor que su segmento adjunto.<sup>1</sup>

En América se siguen las recomendaciones de la Asociación Americana del corazón (AHA) midiendo el diámetro interno del segmento proximal de la coronaria ajustada al área de superficie corporal que representa el mejor indicador de anormalidad, se expresa en unidades de desviación estándar (z-score).<sup>3</sup> Actualmente un z-score entre 2 y 2.5 se clasifica como dilatación. Un aneurisma pequeño tiene un z-score de 2.5 a 5, un aneurisma mediano se clasifica entre 5 y 10, un aneurisma gigante se define por un z score  $\geq 10$ .<sup>1</sup> Un ecocardiograma normal, no descarta la enfermedad.

Tabla 4. Valores de z-score correlacionados con anomalías coronarias.

Coronarias	Coronaria normal	Dilatación transitoria/ Ectasia	Aneurisma pequeño	Aneurisma mediano	Aneurisma grande o gigante.
z-score	< 2	2 a < 2.5	$\geq 2.5$ a < 5	$\geq 5$ a < 10 y diámetro < 8mm	>10 y diámetro $\geq 8$ mm

Existen unos criterios que predicen mayor riesgo de aneurismas coronarios denominados Criterios de Harada. Se considera riesgo con 4 o más puntos entre el primero y noveno día de iniciada la fiebre así como manifestaciones; los parámetros que evalúa 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>11,17</sup>

También se puede presentar miocarditis sin lesiones coronarias, pericarditis, derrame pericárdico, insuficiencia valvular auriculo ventricular consecuencia de la inflamación y choque cardiogénico.<sup>11</sup>

Se ha demostrado que en niños con cuadros atípicos e incompletos son más frecuentes los aneurismas coronarios y otras complicaciones cardiacas, además de que se manifiestan con mayor gravedad.<sup>18</sup>

El electrocardiograma puede encontrarse sin alteraciones en las primeras fases o mostrar taquicardia, prolongación del intervalo PR o QT, ondas Q anormales, supradesnivel o infradesnivel del ST o alteración en la repolarización.<sup>11</sup> Dependiendo de la coronaria afectada, es posible observar:<sup>37</sup>

- Descendente anterior (DEA): Elevación S-T de V1-V6, aVL, BRD (Bloqueo de rama derecha).
- DEA medial: Elevación S-T de V1-V4, aVL.
- DEA distal: Elevación S-T de V1-V4, DI, aVL.
- ACD (Arteria coronaria derecha) o circunfleja: Elevación S-T en II, III y aVF.

Para el seguimiento, dependiendo de la lesión coronaria, se realiza ecocardiograma trans esofágico, gammagrama de perfusión miocárdica, angiotomografía, resonancia magnética nuclear cardiaca y/o coronariografía.<sup>11,37</sup>

Los días promedio hasta establecer el diagnóstico oscilan en niños menores de 5 años entre  $5.2 \pm 1.5$  días.<sup>26</sup> En términos generales la EK en niños mayores se diagnostica de forma equivocada o tardía en el curso de la enfermedad lo que resulta en mayor morbilidad y mortalidad especialmente al presentar lesiones coronarias por lo cual el personal de salud debe tener siempre presente el desarrollo de la enfermedad en estos grupos de edad.

## 2.6. **TRATAMIENTO**

El tratamiento se basa en prevenir lesiones coronarias con ácido acetil salicílico e inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) cuyo principal mecanismo de acción es a base de modulación inmunológica de las células T con reducción en la producción de citosinas con el objetivo de disminuir la inflamación en la vasculatura coronaria y prevenir la trombosis.<sup>1,16</sup>

Se han descrito dos mecanismos de acción principales de la IGIV, el primero es la estimulación de una población de células dendríticas mieloides por la región constante de la molécula de inmunoglobulina (Fc) para secretar IL-10 e influir en la diferenciación de células T hacia un fenotipo regulador. El segundo mecanismo es la presentación de porciones de la región Fc a un subconjunto de células T reguladoras que se expanden y producen IL-10 que disminuye la respuesta inflamatoria.<sup>3</sup> Nuevas corrientes refieren que la eficacia de la IGIV se debe a anticuerpos específicos presentes debido a que la mayoría de los donantes adultos se infectaron asintómicamente durante la infancia, lo que explica la reducida prevalencia en adultos mayores, sin embargo aún se requieren más estudios para aclarar esta postura.<sup>6</sup>

Al administrar dosis altas de IGIV y aspirina en los primeros 10 días de iniciada la fiebre se reduce la incidencia en lesiones coronarias de 25% a 5%.<sup>3</sup> Entre el 10 y 20% de los casos no responden a la IGIV o presentan fiebre recurrente 36 a 48 horas después de la administración de IGIV; este grupo tiene un riesgo elevado de desarrollar lesiones coronarias y requieren una segunda dosis de IGIV. Si persiste la fiebre o datos de inflamación después de la segunda dosis de inmunoglobulina, se deben administrar esteroides en pulsos de metilprednisolona o prednisona<sup>3,19</sup> otras opciones son Infliximab (TNF $\alpha$ ), ciclosporina (inhibidor de la calcineurina), estatinas, entre otros.<sup>1,3</sup>

El infliximab, anticuerpo monoclonal antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), cada vez es más eficaz en disminuir la inflamación, pero no para suprimir la vasculitis; su uso como adyuvante es seguro, pero no mejora el pronóstico coronario.<sup>37</sup> La dosis única de IGIV a 2g/kg se ha mostrado más eficaz que las dosis bajas secuenciales de IGIV utilizadas previamente.<sup>14</sup> Se recomienda la administración antes de 10 días de iniciada la fiebre y manifestaciones sin embargo si el diagnóstico se realiza después de este tiempo, la IGIV debe ser administrada

únicamente si persiste la fiebre o hay evidencia de aneurismas con signos y síntomas de inflamación.<sup>19</sup>

Existen los criterios de Kobayashi como predictores para aquellos casos que tienen mayor riesgo de falta de respuesta a la IGIV y requieran una segunda dosis o medicamentos coadyuvantes. Los valores y datos que evalúa son pacientes menores de 1 año, cuatro días de fiebre o menos al diagnóstico, neutrofilia mayor de 80%, hiponatremia con valor menor de 134, PCR mayor de 10 mg/dl, AST mayor de 100 UI/L y conteo de plaquetas menor de 300,000 / mm<sup>3</sup>.<sup>23</sup>

La AHA recomienda mantener ácido acetil salicílico entre 4 a 6 semanas después de la fase aguda si no se presentó evidencia de lesiones coronarias. En la fase aguda se indican dosis antiinflamatorias de aspirina que varía dependiendo la guía a dosis moderada entre 30 y 50 mg/kg/día cada 6hrs y dosis alta en 80 a 100mg/kg/día cada 4hrs. <sup>19</sup> A las 48 a 72hrs que disminuye la fiebre, se reduce la dosis antiagregante entre 3 y 5 mg/kg/día por 6 a 8 semanas. <sup>19</sup>. Si al finalizar la fase subaguda no hay lesiones coronarias se suspende la aspirina sin embargo si persisten las lesiones coronarias, se deben mantener dosis antitrombóticas de aspirina y en caso de z-score  $\geq 10$  se debe agregar anticoagulación.<sup>1</sup> La Asociación Americana del corazón divide el manejo terapéutico en niveles de riesgo como se observa en la tabla 5.

19

Tabla 5. Niveles de riesgo de la AHA dependiendo de la lesión coronaria.

<b>Nivel</b>	<b>Anomalía coronaria</b>
I	Sin anomalías coronarias
II	Ectasia transitoria
III	Un aneurisma pequeño o mediano en uno o más vasos.
IV	Uno o más aneurismas grandes o gigantes; o múltiples aneurismas sin obstrucción.
V	Obstrucción coronaria o isquemia miocárdica.

Es imperativo realizar el diagnóstico e implementar tratamiento ya que se conoce que los niños con KD no diagnosticados y no tratados presentan en edad adulta síntomas graves como infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias e incluso muerte súbita.<sup>7</sup>

## **2.7. ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN NIÑOS MAYORES DE 8 AÑOS**

La enfermedad de Kawasaki es reconocida a nivel mundial con afección de grupos entre 6 meses y 8 años sin embargo, se cuenta con reportes aislados de grupos mayores de los cuales el conocimiento es limitado.<sup>29, 31</sup> Hay reportes de casos en la adolescencia y en adultos, algunos hasta la edad de 58 años.<sup>31</sup> Al igual que en los grupos de menor edad, predomina la afección del sexo masculino.<sup>30, 32</sup>

Hasta la fecha se sugiere que las manifestaciones clínicas de EK varían dependiendo de la edad de los pacientes sin embargo los signos principales no se han evaluado de forma sistemática. Se ha establecido con el paso de los años que la fiebre de alto grado con linfadenopatía cervical es mayor en el grupo de mayor edad.<sup>34</sup> y los niños mayores presentan las mismas manifestaciones clínicas que los niños menores sin embargo con excepción de las linfadenopatías que se presentan de forma temprana el resto de criterios se presentan de forma más tardía.<sup>28</sup> En un estudio realizado por Shiozawa (2013) en Tokio con 100 pacientes, se reportó que los días hasta la identificación de linfadenopatía cervical en mayores de 24 meses era menor comparado con el grupo de menor edad, se registraron a los  $2.6 \pm 2.2$  vs  $3.8 \pm 1.9$  días de la enfermedad ( $p < 0.0001$ ). El exantema polimorfo y el eritema conjuntival se detectaron temprano en el grupo de menor edad con  $2.8 \pm 1.6$  vs  $4.2 \pm 1.8$  días en el grupo de mayor edad ( $p < 0.0001$ ), y  $3.6 \pm 1.5$  vs  $4.4 \pm 1.5$  días de la enfermedad ( $p = 0.012$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con los cambios orales ni cambios en extremidades.<sup>35</sup> Otros autores como Kim y cols., no encontraron diferencias significaciones en las manifestaciones clínicas entre grupos.<sup>36</sup>

Respecto a la duración de los días de fiebre pre IGIV en niños mayores de 8 años se ha identificado que la duración es mayor, con un promedio de 10.8 días vs 8.6 días en niños menores de 5 años lo que puede asociarse con el retardo al diagnóstico en el primer grupo.<sup>28</sup>

También se ha reportado que los días de fiebre posteriores a la aplicación de Inmunoglobulina intravenosa en niños mayores tienden a prolongarse probablemente asociado tanto al retardo en el diagnóstico como a la mayor respuesta inflamatoria <sup>27,28,33</sup>, por lo que la aplicación de una segunda dosis de IGIV es más frecuente en los grupos de mayor edad con reportes hasta del 20% de los casos.<sup>33</sup> No responder a la IGIV se considera como factor de riesgo para desarrollar lesiones coronarias.<sup>27</sup>

Con respecto a las linfadenopatías, se ha descrito mayor afección en grupos mayores con respecto a otros grupos de edad encontrando reportes de 85% contra un 52% en grupos menores de 5 años a lo que se agrega su aparente aparición más temprana en el grupo de mayor edad durante el curso de la enfermedad.<sup>28</sup> Se considera que esta manifestación predomina debido al sistema inmune más desarrollado a lo largo del crecimiento. <sup>28</sup> En cuanto al resto de criterios clínicos como ya se mencionó, tienden a presentarse de forma más tardía durante la evolución del cuadro clínico<sup>30</sup>.

En algunos reportes predominan la EK incompleta hasta en el 64.7% de los casos, sin embargo hacen falta más reportes.<sup>34</sup>

En la mayoría de artículos referentes a EK en grupos mayores de 5 u 8 años se ha descrito el predominio de manifestaciones atípicas sobre las típicas sin embargo aún faltan más estudios que presenten resultados estadísticamente significativos que apoyen estas referencias.<sup>31</sup>

De igual forma, en el grupo de mayor edad, se ha registrado mayor afección articular, gastrointestinal (sobre todo diarrea y vómito, en grupos mayores de 5 años con porcentajes hasta el 40%), cefalea y alteraciones hepáticas. <sup>28, 30, 31</sup>

El retardo en el diagnóstico y tratamiento en estos grupos, es otro factor contribuyente para el mayor número de lesiones coronarias. Los días al diagnóstico que se presentan en niños menores de 5 años se encuentran entre  $5.2 \pm 1.5$  días y, <sup>26</sup> se prolongan hasta una media de 11.2 días en niños mayores, lo que agrava el pronóstico.<sup>36</sup>

Song y cols., han reportado que no identificaron incremento en el riesgo de lesiones coronarias si la presentación es incompleta sin embargo, la presentación incompleta puede retrasar el diagnóstico lo que si predispone a mayor riesgo de anomalías coronarias.<sup>27</sup> No se ha registrado más afección incompleta comparada con el grupo más pequeño. <sup>28</sup>

La mayor respuesta inflamatoria se refuerza con los reportes de mayor duración de la fiebre al presentarse lesiones coronarias y por tanto cumplen con más criterios de Harada.<sup>27</sup> Se ha reportado que en este grupo se identifican niveles más elevados de leucocitos, velocidad de sedimentación globular, PCR y niveles de bilirrubinas, así como menores valores de albumina y sodio.<sup>27</sup>

Momenah y cols., desde 1998 refirieron que los niños mayores presentan mayores cifras de reactantes agudos estadísticamente significativas.<sup>26, 28</sup> La razón por la cual los pacientes muy pequeños o mayores tienen más riesgo de desarrollar lesiones coronarias se desconoce.<sup>27</sup>

En cuanto a las anomalías coronarias se reportan más lesiones en grupos de pacientes mayores de 8 años, lo que refuerza la teoría de una reacción inflamatoria más prolongada y la vasculitis más intensa.<sup>29, 33</sup>

Es importante que el personal de salud conozca estas diferencias para lograr sospechar el diagnóstico. La EK, siempre debe considerarse en niños o adolescentes con fiebre de etiología desconocida.<sup>31</sup>

## **2.8. SEGUIMIENTO**

Tanto la AHA como la JCS han establecido pautas de seguimiento a corto y largo plazo. El seguimiento a largo plazo es para prevenir trombosis coronaria, isquemia miocárdica, disfunción miocárdica entre otras complicaciones.<sup>3</sup> Normalmente se espera que aquellos pacientes que desarrollan aneurismas pequeños a moderados en el 15% de los casos regresen a lo normal en 3 meses y el resto lo presentará a los 2 años de la enfermedad.<sup>37</sup> Se ha establecido que a pesar de la disminución del diámetro arterial, la pared del vaso permanece con daño por hiperplasia. Se desconoce si la vasculitis en sí misma genera mayor riesgo de desarrollar aterosclerosis en una edad avanzada.<sup>1, 3</sup>

Actualmente la dilatación mediada por flujo, el índice de rigidez y grosor íntima-media carotideo (cIMT) son estudios que se están realizando en el seguimiento para identificar a aquellos pacientes con riesgo de daño endotelial, sin embargo la mayoría de estos estudios son pequeños y muy heterogéneos para contar con conclusiones.<sup>1</sup>

Debido a que el ecocardiograma proporciona información limitada para evaluar estenosis o trombosis, se emplea la angiotomografía de coronarias, resonancia magnética para el seguimiento y coronariografía.<sup>3</sup>

A lo largo del seguimiento se ha identificado que la calidad de vida, el desarrollo cognitivo y social no se ve afectado en aquellos pacientes que presentaron la enfermedad con excepción de aquellos con aneurismas gigantes que han presentado afección en la clase funcional.<sup>1</sup>

A mayor afección coronaria, mayor riesgo de presentar isquemia, por lo que el tratamiento y seguimiento es diferente en cada grupo. El seguimiento se programa en función de la presencia y gravedad de la afección coronaria, con mucha atención en la evaluación de los cambios que presenten las coronarias, la función valvular y las anomalías miocárdicas.<sup>37</sup>

La AHA recomienda el seguimiento dependiendo del nivel de riesgo como se presenta en la tabla 6.

Tabla 6 de recomendaciones de seguimiento dependiendo el nivel de riesgo establecido por la AHA.

<b>Nivel de riesgo</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Tratamiento</b>
AHA nivel 1 y 2	Evaluaciones no invasivas cada 3 a 4 años.	Sin tratamiento médico
AHA nivel 3, 4 y 5 sin síntomas	Evaluar cada 4 a 6 meses con métodos no invasivos y cada 2 a 3 años con angiografía.	Dosis baja de aspirina.
AHA nivel 3, 4 y 5 con síntomas	Evaluar cada 2 a 3 meses con métodos no invasivos y angiografía de acuerdo a evolución.	Dosis baja de aspirina e individualizar cada caso con anticoagulante o beta bloqueador.

Actualmente si en ningún momento se tuvieron lesiones coronarias se puede dar de alta a las 6 semanas del diagnóstico o revisión a los 12 meses. En ectasia coronaria se puede dar de alta a los 12 meses o seguimiento cada 2 a 5 años en caso de persistir sin cambios o no regresar a la normalidad. En aneurismas pequeños, en caso de persistir se realizará revisión a los 6 meses y al año el primer año y posteriormente una vez al año, en caso de disminuir o regresar a lo normal, el seguimiento se realizará cada 1 a 3 años. En aneurismas medianos, el seguimiento durante el primer año si persisten es a los 3, 6 y 12 meses, posteriormente cada 6 a 12 meses, si disminuye a aneurisma pequeño las revisiones serán anuales y al disminuir a ectasia la revisión será anual o bianual. Para los aneurismas gigantes en caso de persistencia, el seguimiento en el primer año será al mes, 2, 3, 6, 9, 12 meses, posteriormente si persisten las revisiones serán cada 3 a 6 meses; si el aneurisma disminuye a mediano las citas serán cada 6 a 12 meses, si disminuyen a pequeñas el seguimiento continuará cada 6 a 12 meses, si disminuyen a dilatación o a la normalidad, las revisiones serán cada uno a dos años. En cualquier caso si hay evidencia de estenosis o trombosis, el seguimiento debe ser cada 6 meses. <sup>37</sup>

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad de Kawasaki se considera la cardiopatía adquirida más frecuente en países desarrollados con mayor importancia a lo largo de los años en el resto del mundo. Actualmente se desconoce la evolución de los pacientes a largo plazo en los diferentes grupos afectados. Debido a la afección preferente por las coronarias a pesar del tratamiento, es fundamental su estudio aún en centros especializados. En México, continuamos sin un censo nacional por lo que entender el comportamiento en nuestra población es prioritario para reducir e identificar complicaciones. Existen pocas descripciones del comportamiento de la enfermedad a largo plazo en grupos menores de 8 años y es mucho más limitada la información en grupos mayores para orientar al clínico en su sospecha diagnóstica, tratamiento y seguimiento. A través de este estudio se busca exponer la evolución cardíaca que presentan los niños mayores de 8 años con antecedente de Enfermedad de Kawasaki con la finalidad de comprender la enfermedad, las secuelas a largo plazo y el tiempo óptimo de seguimiento.

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

1. ¿Cuál es la evolución cardiovascular (pericarditis, derrame pericárdico, miocarditis, lesiones coronarias, isquemia, entre otras) de los pacientes mayores de 8 años con antecedente de enfermedad de Kawasaki diagnosticada en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México?

### **5. JUSTIFICACIÓN**

El diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Kawasaki en niños mayores de 8 años continúa retrasándose al ser un grupo poco reconocido. La evolución de los pacientes mayores y los riesgos cardiovasculares que se presentan requieren un seguimiento estrecho para orientar a los pacientes y detectar la afección cardíaca adicional de forma oportuna como es la trombosis coronaria, estenosis coronaria, isquemia miocárdica y disfunción. En la actualidad, al considerarse una enfermedad relativamente nueva cuya etiología continúa desconocida, no es posible entender completamente su comportamiento lo que refuerza la necesidad de continuar su estudio.

## **6. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la evolución cardiovascular (miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico, lesiones coronarias) y complicaciones (trombosis, isquemia, choque cardiovascular) en pacientes con Enfermedad de Kawasaki mayores de 8 años diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, durante agosto de 1995 a agosto de 2019.

### **6.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Establecer tiempos de seguimiento en pacientes mayores de 8 años con y sin afección cardiovascular diagnosticados con enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría entre agosto de 1995 a agosto de 2019.
2. Identificar la presentación de enfermedad de Kawasaki en niños mayores de 8 años que conlleva mayor riesgo de afección cardiovascular.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1. TIPO DE ESTUDIO**

El presente análisis corresponde a un estudio,

- Por su intervención: Observacional.
- Por su dirección: Retrospectivo.
- Por su seguimiento: Longitudinal.
- Por sus fuentes de datos: Retrolectivo.
- Por su análisis: Comparativo.
- Muestra: Heterodémica.
- Por su tipo de muestra: No Probabilístico.

## **7.2. POBLACIÓN OBJETIVO**

Expedientes de pacientes de cualquier sexo con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki completo, incompleto, típico o atípico, con o sin afección cardiovascular (miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico, lesiones coronarias, isquemia) mayores de 8 años y menores de 18 años, con al menos 2 ecocardiogramas y seguimiento mínimo por un año, diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México a partir de agosto de 1995 hasta agosto de 2019.

## **7.3. POBLACIÓN ELEGIBLE**

Expedientes de pacientes pediátricos de cualquier sexo con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki mayores de 8 años y menores de 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México de agosto de 1995 hasta agosto de 2019.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN EN EL ESTUDIO**

### **7.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Expedientes de pacientes mayores de 8 años y menores de 18 años con diagnóstico de EK que hayan sido tratados en la etapa aguda de la enfermedad en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México entre agosto de 1995 y diciembre de 2018.
- Expedientes de pacientes mayores de 8 años y menores de 18 años que cuenten con ecocardiograma al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki y al menos uno posterior.

## **7.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Expedientes de pacientes mayores de 8 años y menores de 18 años que hayan tenido el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki y recibido tratamiento fuera del Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes con alteraciones coronarias previas al diagnóstico de EK.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de miocarditis o vasculitis.

## **7.6. UBICACIÓN DEL ESTUDIO**

Servicio de Cardiología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

## **7.7. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Del archivo clínico físico y electrónico del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México se buscaron y revisaron los expedientes de los pacientes mayores de 8 años y menores de 18 años con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki entre agosto de 1995 y agosto de 2019. Se creó en primer lugar una base de datos en Excel con todas las variables propuestas, se agruparon posteriormente los pacientes en dos grupos que correspondían a aquellos con y sin afección cardiovascular. De estos pacientes se analizaron las características clínicas, el tiempo al diagnóstico, los estudios de gabinete, el tratamiento utilizado, la evolución clínica en la fase aguda, subaguda y crónica así como la evolución cardiovascular. Una vez concluida la recolección de datos en Excel, se exportaron al programa estadístico SPSS versión 21 para su análisis a través de medidas de tendencia central y dispersión.

## 7.8. RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS

**RECURSOS MATERIALES** para la elaboración del protocolo.

- Una Computadora
- Hoja de cálculo en Excel.
- Programa de escritura electrónica.
- Programa para Análisis estadístico SPSS versión 21.
- Acceso a Bibliotecas médicas, fuentes de información científica como Medline, Lilax, PUBMED, Up ToDate, Cochrane, Springer Link, JAMAEvidence, Science Direct, OVID, CONRICyT, entre otros.
- La muestra será tomada de archivos físicos y electrónicos de expedientes de pacientes con EK del Instituto Nacional de Pediatría.

### **RECURSOS HUMANOS**

- Médico residente de segundo año de Cardiología Pediátrica quien realizará la búsqueda de fuentes de información para sustentar su estudio de investigación, se encargará de la captación de las variables de estudio, plasmará los resultados obtenidos y presentará las conclusiones del estudio.
- El Tutor de Tesis apoya al médico residente para analizar y establecer el tema de estudio, las variables a usar, los resultados y conclusiones obtenidas.
- Asesores metodológicos se encargan de apoyar al médico residente y Tutor de Tesis con la verificación del análisis estadístico, variables presentadas, resultados y conclusiones.

## **8. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluyeron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki mayores de 8 años y menores de 18 años durante el periodo comprendido entre agosto de 1995 y diciembre de 2018 en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México y se dividieron en dos grupos de acuerdo con la presencia o ausencia de afección cardiovascular.

## **9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Una vez revisados los expedientes de pacientes mayores de 8 años con EK diagnosticados entre agosto de 1995 y agosto de 2019 del archivo clínico físico y electrónico del Instituto Nacional de Pediatría, se completó una base de datos en Excel con todas las variables propuestas; posteriormente, se agruparon los pacientes en aquellos con afección cardiovascular y sin ella. De todos estos pacientes, se analizaron las características clínicas, el tiempo al diagnóstico, los estudios de gabinete, el tratamiento utilizado, la evolución clínica en la fase aguda, subaguda y crónica incluyendo la evolución cardiovascular. Una vez concluida la recolección de datos en Excel, se exportaron al programa estadístico SPSS versión 21 para su análisis a través de medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Para comparar las diferencias, se utilizó una prueba T de Student para muestras independientes. Para las variables categóricas se utilizó una prueba de  $X^2$  de Pearson y el valor de significancia estadística se consideró con un valor de  $p < 0.05$ .

## **10. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

### **10.1. ESTIMACIÓN DEL RIESGO DEL PROTOCOLO.**

Con base al Título Segundo del Capítulo I del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este protocolo se consideró sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención, solo se realizó revisión retrospectiva del expediente clínico. Las fotografías presentadas fueron autorizadas por los tutores de pacientes.

## 11. RESULTADOS

En la etapa aguda de la Enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría, a lo largo de 24 años, se diagnosticaron un total de 52 casos de pacientes mayores de 8 años.

La edad media de presentación al diagnóstico de la enfermedad fue de  $136 \pm 28.6$  meses. La edad mínima fue de 96 meses (8 años) y la máxima de 200 meses (16.6 años). Ver figura 3.

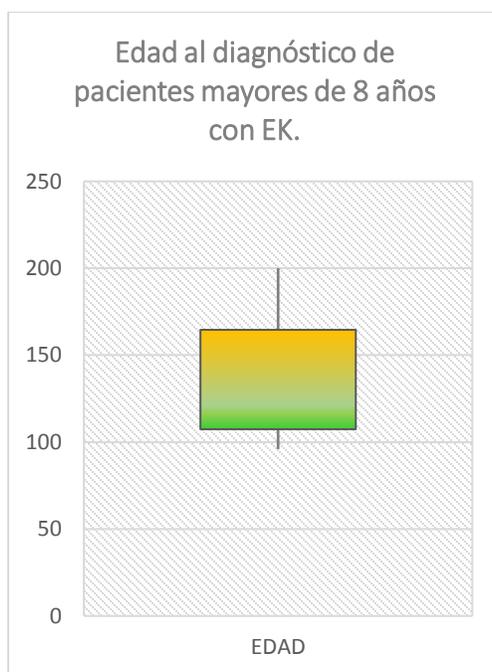


Figura 3. Edad al diagnóstico en pacientes mayores de 8 años con Enfermedad de Kawasaki.

Los pacientes mayores de 8 años tuvieron una presentación incompleta al diagnóstico en 15 casos (28.8%) y, 13 casos tuvieron una presentación atípica (25%). De los casos con presentación incompleta, 2 tuvieron lesiones coronarias y, de los casos con presentación atípica de igual forma 2 desarrollaron lesiones coronarias.

De los hallazgos ecocardiográficos al diagnóstico adicional a las lesiones coronarias tenemos 9 pacientes (17.3%) que presentaron datos de miocarditis, 9 pacientes (17.3%) presentaron derrame pericárdico sin datos de tamponade, 18 pacientes (34.6%) presentaron pericarditis, se documentó hipocinesia ventricular en 1 caso (1.9%). En la tabla 7 y figura 4, se presentan los resultados de los hallazgos ecocardiográficos en la etapa aguda.

**Tabla 7. Hallazgos en Ecocardiograma de pacientes con EK mayores de 8 años al diagnóstico.**

Ecocardiograma	Mayores de 8 años	
	n = 52	%
<b>Miocarditis</b>	9	17.3
<b>Derrame pericárdico</b>	9	17.3
<b>Pericarditis</b>	18	36.4
<b>Hipocinesia</b>	1	1.9



Figura 4. Porcentaje de hallazgos en el ecocardiograma en la fase aguda de pacientes con EK mayores de 8 años al diagnóstico.

De los 52 pacientes se realizó estudio ecocardiográfico al diagnóstico con valoración y medición de arterias coronarias de los cuales, 9 paciente (17.3%) desarrollaron aneurismas

coronarios, uno de ellos un aneurisma gigante y 41 pacientes (78.8%) no presentaron lesiones coronarias y dos pacientes se perdieron del sistema (3.8%). Figura 5.

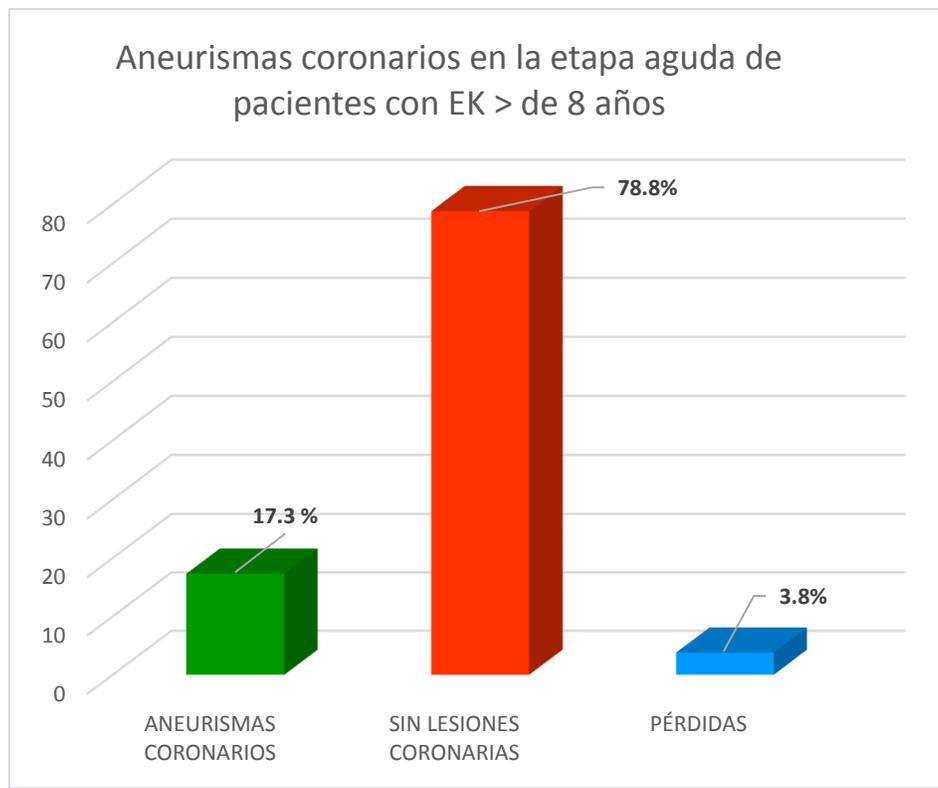


Figura 5. Porcentaje de lesiones coronarias en pacientes mayores de 8 años en la etapa aguda de la Enfermedad de Kawasaki.

Cualquiera de las arterias coronarias puede ser afectada, durante el análisis se identificó que 2 pacientes presentaron aneurisma pequeño del tronco de coronaria izquierda y un paciente presentó aneurisma gigante del tronco de coronaria izquierda, un paciente presentó un aneurisma grande de la arteria descendente anterior, dos pacientes presentaron aneurisma pequeño de arteria circunfleja, 4 pacientes presentaron aneurisma pequeño de coronaria derecha y uno un aneurisma grande.

Durante el seguimiento se perdieron 12 pacientes (23%), 2 pacientes (3.8%) del grupo con lesiones coronarias mientras que del grupo sin lesiones coronarias, no completaron seguimiento 10 pacientes (19.2%).

De los 40 pacientes que se mantuvieron en seguimiento, el tiempo mínimo fue de 1 mes y el máximo de 112 meses (10.1 años) con una media de 30.9 meses  $\pm$  28.09 meses. Figura 6.

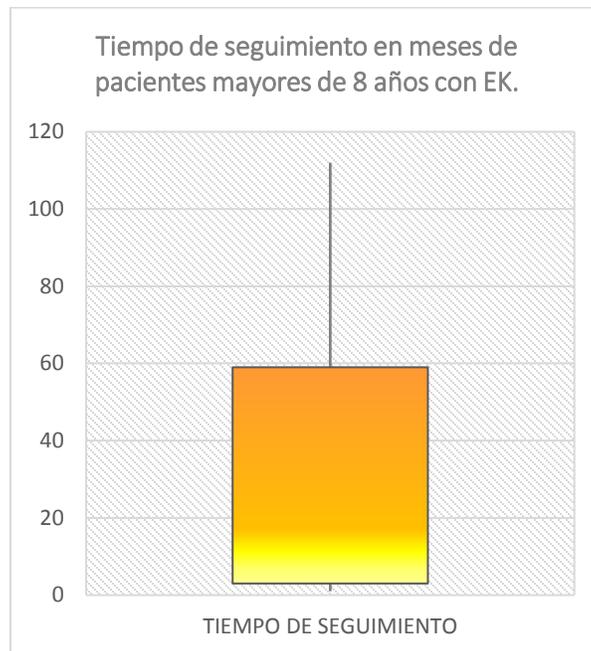


Figura 6. Tiempo de seguimiento de pacientes mayores de 8 años con Enfermedad de Kawasaki.

En el seguimiento, de los 9 pacientes que presentaron aneurismas coronarios, 7 pacientes (77.7%) regresaron a lo normal con una media de 17.1 meses + 36.7 meses con un tiempo mínimo de 1 mes y máximo de 100 meses (8.3 años). Figura 7 y 8.

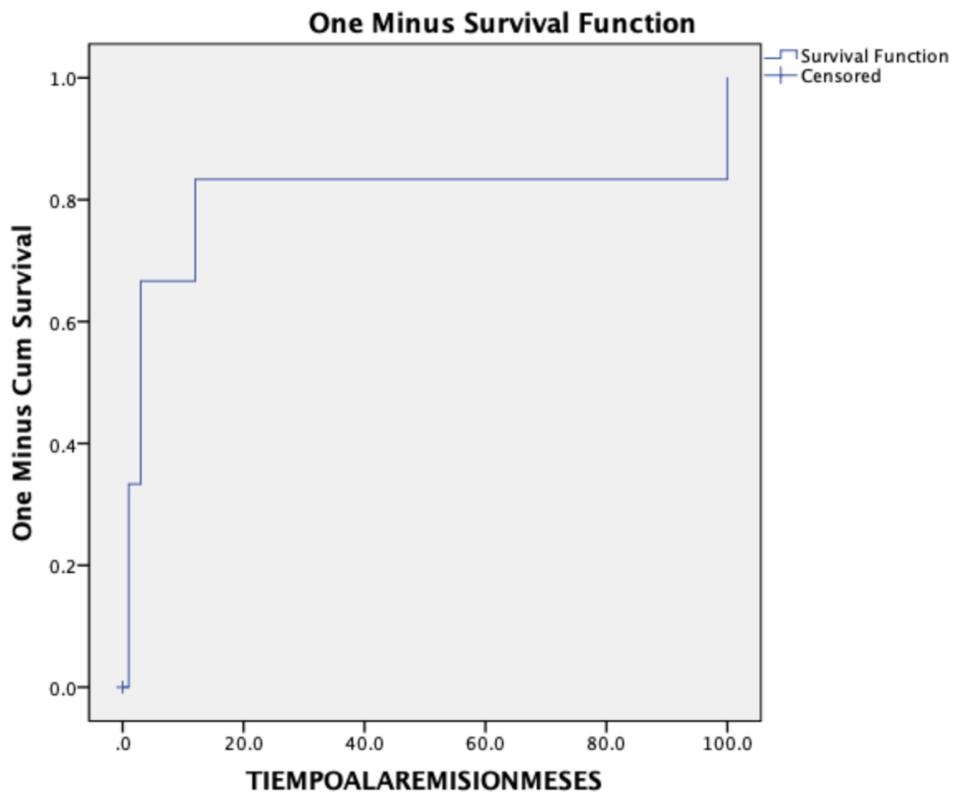
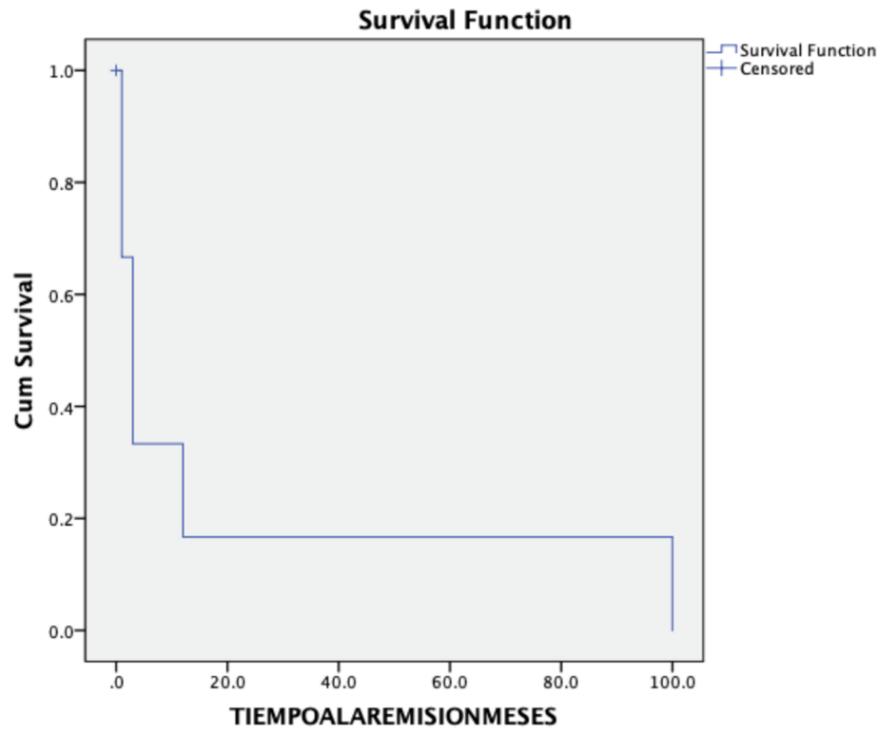
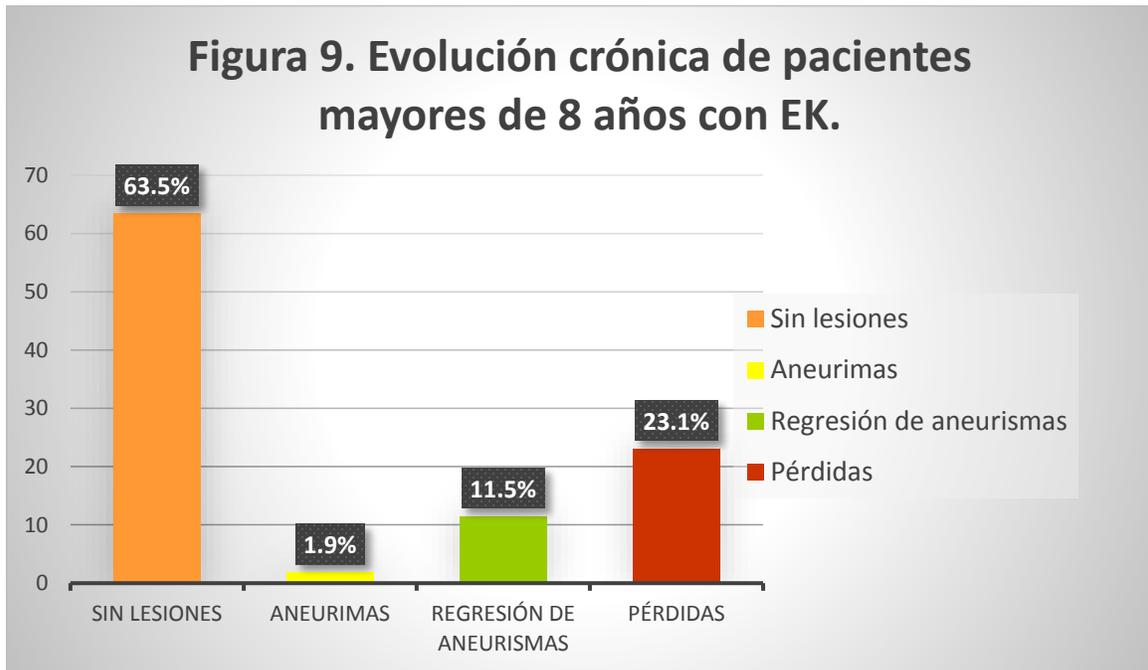


Figura 7 y 8. Curvas ROC de seguimiento y tiempo de regresión a lo normal de lesiones coronarias.

Un paciente presentó recurrencia de la enfermedad con una media de  $2 + 2.8$  meses.

Actualmente de los 40 pacientes en seguimiento, 33 no presentan lesiones coronarias (63.5 %), uno persiste con aneurisma coronario (1.9 %) y 6 presentaron regresión de lesiones coronarias (11.5 %). Ver figura 9.



La edad actual mínima de los pacientes en seguimiento es de 89 meses y máxima de 228 meses con una media de  $164.5 \pm 34.7$  meses.

## 12. DISCUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda de etiología desconocida y auto limitada que se caracteriza por la afección de vasos de pequeño y mediano calibre. Actualmente es reconocida como la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en niños. Hasta un 15- 25% de pacientes no tratados desarrollan aneurismas coronarios, riesgo que se reduce a 5% o menos tras recibir IGIV.<sup>37, 40.</sup>

Actualmente ya se cuenta con recomendaciones en cuanto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad que tienen la finalidad de evitar el desarrollo de lesiones coronarias así como sus complicaciones sin embargo, aún no se logran estandarizar estos protocolos creando la necesidad de puntualizar y crear unos adaptados a cada Institución y país.

Las indicaciones en cuanto a seguimiento cada vez son más relevantes con los nuevos conocimientos de la enfermedad a través de estudios a largo plazo. Si bien, todos los pacientes pueden presentar complicaciones, los pacientes que presentan o presentaron lesiones coronarias, son el grupo que requiere un seguimiento cardiológico continuo y de por vida.<sup>37</sup> Algunos estudios han comenzado a demostrar un incremento de disfunción endotelial a largo plazo hasta en 56% de pacientes con antecedente de Enfermedad de Kawasaki sin embargo no hay datos precisos sobre el porcentaje de pacientes que padecen enfermedad cardíaca más tarde en la vida. <sup>40</sup>

La EK es una entidad rara en niños mayores de 8 años de edad y adultos jóvenes. De acuerdo con una revisión realizada en nuestro Instituto durante 21 años, se reportaron 514 casos con EK, de los cuales 36 casos fueron mayores de 8 años lo que representa el 7% de todos los casos, valores similares a lo reportado en la literatura mundial.

Momenah y cols., en Vancouver, Canadá estudiaron un total de 133 pacientes de los cuales el 7.5% de casos se reportaron en mayores de 9 años.<sup>26</sup> Bresson y cols., en un análisis de la enfermedad de Kawasaki durante un período de 10 años en Marsella, Francia estudiaron 98 pacientes de los cuales el 6.12% de todos los casos con EK fueron mayores de 8 años. <sup>39</sup>

La enfermedad se presenta en el 85% de los casos en pacientes entre 6 meses y menores de 5 años sin embargo los diagnósticos en grupos fuera de este rango, son cada vez más diagnosticados al conocer que la enfermedad no se auto limita a ese grupo; en grupos de mayor edad, el riesgo de desarrollar aneurismas de arterias coronarias se reporta incrementado por lo que se requiere atención especial en este grupo de edad.<sup>37</sup>

Series como la de Cai y cols, reportan una presentación incompleta en el 25% de sus pacientes mayores de 8 años,<sup>8</sup> resultados muy cercanos se obtuvieron en esta serie de casos en los cuales la presentación incompleta se identificó en el 28.8% de los casos. Las manifestaciones atípicas han sido estudiadas con mayor énfasis conforme se ha comprendido mejor la enfermedad; se reporta la presentación atípica en el 19.4% de los casos de pacientes mayores de 8 años,<sup>30</sup> cifra que se identifica más elevada en nuestro análisis ya que representa el 25% de las manifestaciones.

De las manifestaciones cardiovasculares reportadas en grupos menores de 5 años, se encuentran las lesiones coronarias en el 25% de los casos que no reciben IGIV, porcentaje que se reduce a menos del 5% al recibir tratamiento, la miocarditis se ha identificado en un 50 a 70% de los casos, la valvulitis hasta en el 25% de los casos y pericarditis en el 6 a 24% de los casos.<sup>37</sup> Mientras que los reportes en grupos mayores de 8 años difieren. Los resultados de este estudio reportan que el 17.3% de los casos presentaron miocarditis y derrame pericárdico sin datos de tamponade cardiaco, cifras menores a lo encontrado en grupos menores de 8 años y pericarditis en el 36.4% que se encuentra incrementado con respecto a lo escrito en grupos menores.

Stockheim y cols., reportan una presentación de aneurismas coronarios en pacientes mayores de 8 años del 21% y en un caso con aneurisma gigante.<sup>30</sup> Similares resultados tenemos en este estudio con aneurismas coronarios en el 17% de los casos y de igual forma un caso con aneurisma gigante (1.9%).

Para el seguimiento de los pacientes con EK, éstos deben ser estratificados en grupos de acuerdo con el grado de afectación coronaria presente en la etapa aguda y subaguda de la enfermedad. Dentro de los factores de riesgo que se deben considerar se encuentra el tamaño

del aneurisma, su longitud, la ausencia de colaterales y obstrucción, antecedente de trombosis, infarto agudo de miocardio (IAM), o disfunción ventricular.<sup>37</sup> Debido a todas estas características, el tratamiento y seguimiento es diferente para cada grupo. La Asociación Americana del Corazón (AHA), recomienda un seguimiento ecocardiográfico al diagnóstico de la enfermedad, a las 2 semanas y a las 6 a 8 semanas de iniciada la enfermedad en casos no complicados mientras que en aquellos con lesiones agregan cateterismo cardiaco a los 6 a 12 meses de la enfermedad.<sup>40</sup>

En el Instituto Nacional de Pediatría el seguimiento se realiza a partir del diagnóstico. Independientemente de la presencia o ausencia de lesiones coronarias, la siguiente valoración con electrocardiograma y ecocardiograma se realiza al mes del diagnóstico, posteriormente a los tres meses, a los 6 meses y al año; si después del primer persisten las lesiones coronarias el seguimiento se efectúa cada 4 a 6 meses, de lo contrario cada año. Aún no se ha descrito el seguimiento óptimo en grupos mayores de 8 años, por lo cual en nuestro centro se evalúan de esta manera a todos los pacientes.

Cuando se desarrollan aneurismas coronarios, se reporta una involución de los mismos en los primeros 3 meses en el 15% de los casos, con regresión de la mayoría a los 2 años de la instauración sin embargo aunque presenten regresión siempre se debe considerar que la zona aneurismática puede presentar estenosis progresivamente resultado de proliferación luminal. En nuestro estudio, el 77.7% de los pacientes presentaron regresión de las lesiones a lo normal similar a lo mencionado previamente, sin evidencia actual de estenosis o isquemia. Por todo esto, los pacientes con aneurismas en la fase aguda de la enfermedad, precisan seguimiento cardiológico.<sup>37</sup>

La mortalidad a largo plazo entre pacientes japoneses afectos de la EK con secuelas cardiológicas es mayor que la población general.<sup>39</sup> Estudios recientes sugieren una alta prevalencia de eventos cardiacos adversos relacionados con EK en adultos jóvenes por lo cual debemos mantenernos vigilantes ante datos que sugieran cambios cardiovasculares.

A lo largo del seguimiento de nuestros pacientes no se identificó trombosis coronaria, estenosis coronaria, isquemia miocárdica y disfunción ventricular en la fase crónica de la enfermedad. A

pesar de estos resultados, la lesión endotelial que se genera durante la enfermedad incrementa el riesgo de secuelas a largo plazo aún sin lesiones coronarias por lo que deben tener un seguimiento y cuidado cardiovascular de por vida.

Pinto et al, recomienda que todos los pacientes que fueron diagnosticados con Enfermedad de Kawasaki deben ser educados en factores de riesgo cardiovasculares incluyendo obesidad, alimentos hipercalóricos, vida sedentaria, abuso de alcohol y tabaco.<sup>40</sup>

### **13. CONCLUSIÓN**

El diagnóstico y tratamiento de Enfermedad de Kawasaki en niños mayores de 8 años se retarda al ser un grupo poco reconocido, lo que incrementa el riesgo de lesiones coronarias. Debido a que en nuestro estudio la muestra es pequeña, no es posible establecer un tiempo óptimo de seguimiento en estos pacientes ni establecer el comportamiento que tendrán a largo plazo por lo que consideramos, al igual que la literatura internacional, que los pacientes que presentaron EK y sobre todo, aquellos mayores de 8 años, que cursan durante la enfermedad con una respuesta inflamatoria más intensa por el sistema inmune más desarrollado, deben tener un seguimiento cardiovascular de por vida debido a la mayor afección endotelial. Hasta no conocer la afección y evolución que presenta este grupo incluso en la vida adulta, se recomienda mantener un seguimiento cardiovascular integral.

#### **Limitaciones del estudio**

Entre las limitantes de este estudio se encuentra que se realizó únicamente en un solo Centro Hospitalario de la Ciudad de México, por lo que no necesariamente refleja el comportamiento de la enfermedad de Kawasaki en el resto del país.

Otra limitante, es que al tratarse de un estudio retrospectivo, se generó la pérdida de algunas variables.

#### **14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Dietz SM, Stijn D, Burgner D, Levin M, Kuipers IM, Hutten BA, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review. *Eur J Pediatr.* 2017; 176: 995-1009.
2. Nagata S. Causes of Kawasaki Disease-From Past to Present. *Front. Pediatr.* 2019; 7: 1-7.
3. Newburger J, Takahashi M, Burns J. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (14): 1738-1749.
4. Clausen H, Howarth C, Giardini A. Kawasaki disease: always straight to the heart? *BMJ Case Reports.* 2012; 10.1136/bcr-2012-006505.
5. Tomita Y, Shimaya M, Yamaura Y, Tsujiguchi R, Takahashi K, Fukaya T. Kawasaki disease: Epidemiological differences between past and recent periods, and implications of distribution dynamism. *Pediatr Int.* 2018; 60: 349–356.
6. Rowley AH and Shulman ST. The Epidemiology and Pathogenesis of Kawasaki Disease. *Front Pediatr.* 2018; 6:374.
7. Singh S, Kumar A. Fifty Years of Kawasaki Disease – A Tribute to Dr Tomisaku Kawasaki. *Indian Pediatr.* 2017; 54: 1037- 1039.
8. Burns J, Kushner H, Bastian J, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, et al. Kawasaki Disease: A Brief History. *Pediatrics.* 2000; 106: 1-8.
9. Burns J. History of the worldwide emergence of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018; 21: 13–15.
10. Kato H. Professor Tomisaku Kawasaki, my teacher and a friend: a tribute. *Int J Rheum Dis.* 2018; 21: 10–12.

11. Sotelo N. Revisión de la enfermedad de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas (enero de 1977 a mayo de 2012). *Arch Cardiol Mex.* 2013; 83(3): 214-222.
12. Kawasaki T, Naoe S. History of Kawasaki disease. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18:301–304.
13. Kushnera H, Burnsb J, Bastianc J, Turner d C. The histories of Kawasaki disease. *Prog Pediatr Cardiol.* 2004; 19: 91– 97.
14. Prieto LM, Cuesta MT, Guillen S, Ruiz M, Cortes MT, Rubio B, et al. Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. *An Pediatr Barc.* 2010; 73(1):25–30.
15. Arias B, Fernández H, Ordaz J. Manifestaciones oculares en enfermedad de Kawasaki. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. *Rev Mex Oftalmol.* 2016; 90(1):3-8.
16. Garrido LM, Soto J, Espinosa F. Enfermedad de Kawasaki: cuadro clínico, exámenes de laboratorio y lesiones coronarias. *Acta Pediatr Mex.* 2015; 36(4): 314-321.
17. Caballero FJ, Alonso B, Tamariz A, Cano J, Sánchez M. Enfermedad de Kawasaki en 76 pacientes. Factores de riesgo de aparición de aneurismas coronarios. *An Pediatr.* 2011; 74(4):232-238.
18. Sotelo N. Curso atípico o incompleto de la enfermedad de Kawasaki en edades pediátricas. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016; 73(3):147-148.
19. Sánchez J, Bou R, Anton J. Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun.* 2014; 48-49; 113-117.
20. Sadegh M, Shahmohammadi S. Erythema at BCG Inoculation Site in Kawasaki Disease Patients. *Mater Sociomed.* 2014; 26(4): 256-260.
21. Kuwabara M, Yashiro M, Kotani K, Tsuboi S, Ae R, Nakamura Y, et al. Cardiac Lesions and Initial Laboratory Data in Kawasaki Disease: a Nationwide Survey in Japan. *J Epidemiol.* 2015; 25(3):189-193.

22. Loh A, Kua P, Tan Z. Erythema and induration of the Bacillus Calmette-Guérin site for diagnosing Kawasaki disease. *Singapore Med J.* 2019; 60(2): 89-93.
23. Cardozo M, Escobar A, Alvarán M, Londoño J. Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. *Rev CES Med.* 2012; 26(1): 261-272.
24. Gil G, Nieto N, León A, Hernández Z. Enfermedad de Kawasaki. *Rev Hosp Jua Mex.* 2018; 85(3): 154-158.
25. Gámez L, Yamasaki MA. Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara? *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2012; 21 (1): 23-35.
26. Momenah T, Sanatani S, Potts J, Sandor G, Human D, Patterson M. Kawasaki Disease in the Older Child. *Pediatrics.* 1998;102(1): 1-5.
27. Song D, Yeo Y, Ha K, Jang G, Lee J, Lee K, et al. Risk factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age. *Eur J Pediatr.* 2009;168 (1): 1315-1321.
28. Cai Z, Zuo R, Liu Y. Characteristics of Kawasaki Disease in Older Children. *Clin Pediatr.* 2011; 50 (10):952–956.
29. Newburger JW. Kawasaki disease: Who is at risk? *J Pediatr.* 2000; 137 (2):149-52.
30. Stockheim J, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr.* 2000; 137 (2):250-252.
31. Binder E, Griesmaier E, Giner T, Sailer M, Brunner J. Kawasaki disease in children and adolescents: clinical data of Kawasaki patients in a western region (Tyrol) of Austria from 2003–2012. *Pediatr Rheumatol.* 2014; 12 (37): 2-6.
32. Fradin K, Helen H. An Adolescent with fever, Jaundice and abdominal Pain: An unusual Presentation of Kawasaki Disease. *J Adolesc Health.* 2013; 52 (1): 131-133.

33. Lee K, Hong J, Han J, Lee J, Lee B, Burgner D. Features of Kawasaki disease at the extremes of age. *J Paediatr Child Health*. 2006; 42 (1): 423–427.
34. Cho M, Choi Y, Jung JW. Affects of “Age at Diagnosis” on Coronary Artery Lesions in Patients With Incomplete Kawasaki Disease. *Korean Circ J*. 2010; 40: 283-287.
35. Shiozawa Y, Inuzuka R, Harita Y, Kagawa J. Age-related Differences in the Course of the Acute Phase Symptoms of Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: e365–e369.
36. Kim et. Al. Clinical Characteristics of Kawasaki Disease According to Age at Diagnosis. *Indian Pediatrics*. 2009; 46:585-590.
37. Barrios A, Centeno F, Rojo H, Fernández E, Sánchez J, et al. Consenso Nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr Barc*. 2018; 89(3):188.e1---188.e22.
38. Hernández M. Enfermedad de Kawazaki. *Acta Pediatr Mex*. 1984: 88-91.
39. Bresson V, Bonello B, Rousset C, Serratrice J, Chabrola B, et al. Kawasaki disease in older children and young adults: 10 years of experience in Marseille, France. *Arch Pediatr*. 2011; 18 (1):731-736.
40. William K. Preventing Long-Term Cardiac Damage in Pediatric Patients With Kawasaki Disease. *J Pediatr Health Care*. 2017; 31 (2); 196-202.

## 15. ANEXOS. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Medición de la variable
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Cuantitativa Discreta	Años
Sexo	Condición orgánica fenotípica referente a masculino o femenino.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1= Femenino 0= Masculino
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae un cuerpo.	Cuantitativa Continua	Kilogramo
Talla	Estatura o altura de las personas.	Cuantitativa Continua	Centímetros
Enfermedad de Kawasaki	Vasculitis sistémica de etiología aún desconocida que afecta vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre con afección cutánea, mucosa, ocular, ganglionar, cardíaca.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1= SI 0= NO

Variable	Definición	Categoría	Unidad de Medida
Presentación clínica	Se define como EK completa cuando se presenta con fiebre y 4 o más de los 5 criterios principales (fiebre, conjuntivitis, alteración oral,	Cualitativa Nominal	1=Completa 2=Incompleta

	adenopatía, exantema, lesión plantar, palmar) <sup>1</sup> . La forma incompleta de acuerdo con el comité de la Asociación Americana del Corazón se caracteriza por fiebre no explicada por más de 5 días y 3 o menos de los criterios antes mencionados. Se denomina presentación atípica cuando los pacientes con EK se presentan con manifestaciones clínicas que no se incluyen en los criterios de la enfermedad.	Politómica	3=Típico 4=Atípico
Fiebre	Aumento de la temperatura corporal por encima de los valores normales entre 36,5 y 37,5°C.	Cuantitativa Continua	Grados
Conjuntivitis no purulenta.	Inflamación de la conjuntiva (membrana mucosa transparente y lubricada por abundantes glándulas que tapiza la cara posterior de los párpados (conjuntiva palpebral) y la porción anterior del globo ocular (conjuntiva bulbar), desde el limbo hasta los fondos de saco conjuntivales).	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO
Exantema polimorfo	Afección cutánea multiforme que afecta gran parte de la superficie de la piel, de forma diseminada o generalizada, que tiene un curso dinámico y	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO

	puede ser de instauración aguda o crónica.		
Lesión palmar	Edema o eritema palmar.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO
Lesión plantar	Edema o eritema plantar.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO
Adenopatía	Enfermedad de los ganglios linfáticos debido a procesos inflamatorios, degenerativos y/o neoplásicos.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO
Lesión oral	Cambios en labios y cavidad oral que se caracterizan por labios eritematosos, secos y en ocasiones fisurados; con eritema difuso en orofaringeo, la lengua presenta cambios que semejan lengua en fresa con papilas prominentes.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0 = NO
Artralgia	Dolor en una o más articulaciones.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO
Insuficiencia cardiaca	Síndrome en el que los pacientes presentan las siguientes características: Síntomas típicos de insuficiencia cardiaca (falta de aire en reposo o durante el	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO

	<p>ejercicio, fatiga, cansancio, inflamación de tobillos) y Signos típicos de insuficiencia cardíaca (taquicardia, taquipnea, estertores pulmonares, derrame pleural, elevación de la presión yugular venosa, edema periférico, hepatomegalia) y Evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón en reposo (cardiomegalia, tercer sonido, soplos cardíacos, anomalías electrocardiográficas, concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos).</p>		
Afección de Sistema nervioso central	<p>Manifestaciones a nivel de sistema nervioso central en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki (primeras 2 semanas del comienzo de la fiebre).</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>1 = Parálisis de nervios faciales,  2 = meningitis aséptica,  3 = Irritabilidad extrema,  4 = Pérdida auditiva transitoria,  5 = cefalea.</p>
Afección Gastrointestinal	<p>Serie de manifestaciones gastrointestinales que pueden presentarse en la fase aguda y subaguda de la enfermedad (primeras 2 semanas del comienzo de la fiebre y de las 2 semanas a</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>1= Dolor abdominal, 2 = Vómito,  3 = Diarrea,  4 = Hepatitis,  5 = Hidrops de vesícula biliar,</p>

	los 2 meses de comenzada la fiebre).		6 = Colangitis, 7 = Pancreatitis, 8 = Pseudo obstrucción intestinal, 9 = Ascitis
Reactivación de BCG	Se presenta por reacciones locales importantes, como eritema, úlceras y abscesos, en sitio de vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (BCG).	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO
Uveítis anterior	También llamada Iritis, es la inflamación que se localiza en la cámara anterior del globo ocular (espacio comprendido entre el iris y la córnea).	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0 = NO
Hb (Hemoglobina)	Proteína formada por una globina unida a cuatro moléculas de Hem y cuya función principal es el transporte de oxígeno en la sangre. Constituye el pigmento respiratorio de los glóbulos rojos, al cual deben éstos su coloración y normalmente se representa por el símbolo Hb.	Cuantitativa Continua	gr/dl
Leucocitos	Los glóbulos blancos o leucocitos son células producidas por la médula ósea, responsables de las defensas del sistema inmunológico contra las	Cuantitativa Continua	$10^3 / \mu\text{l}$

	agresiones externas, como bacterias o virus.		
Neutrófilos	Leucocitos de tipo granulocítico también denominados polimorfonucleares (PMN).	Cuantitativa Continua	%
Bandas	Los <b>neutrófilos en banda</b> son los neutrófilos inmaduros, que se caracterizan por la ausencia de lóbulos nucleares; tiene un núcleo organizado como una banda alrededor de la periferia de la célula. Se utiliza para medir la inflamación.	Cuantitativa Continua	%
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares, carentes de núcleo, derivados de la fragmentación de los megacarioblastos. Permiten que la sangre se coagule evitando hemorragias.	Cuantitativa Continua	$10^3 / \mu\text{l}$
Velocidad de sedimentación globular (VSG).	Velocidad, expresada en milímetros, con la que los eritrocitos se precipitan en una hora en una muestra de sangre no coagulada.	Cuantitativa Continua	mm / hr
PCR	La proteína C reactiva (PCR) es una proteína inespecífica de fase aguda, utilizada como medida de inflamación.	Cuantitativa Continua	mg / dl

ALBUMINA	Proteína soluble en agua que se coagula por el calor, presente en el plasma sanguíneo. Su función principal es la de transportador inespecífico de muchas moléculas.	Cuantitativa Continua	g /dl
Sodio (Na)	Elemento químico con símbolo Na con número atómico 11, abundante en el espacio intra y extracelular.	Cuantitativa continua	mmol/L
Potasio (K)	Elemento químico con número atómico 19 abundante en la naturaleza y en el espacio extracelular.	Cuantitativa continua	mmol/L
Estudios de Gabinete	<p>Serie de estudios empleados para definir y estudiar la afección cardiovascular y lesiones coronarias.</p> <p>Electrocardiograma que es la representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón.</p> <p>Ecocardiograma, técnica de imagen realizada con ultrasonido para valorar estructuras cardiacas y función.</p> <p>Angiotomografía, proceso de obtención de imágenes del corazón y grandes vasos a través de un tomógrafo.</p> <p>Coronariografía, a través de un catéter arterial se estudian</p>	Cualitativa Nominal Politómica	<p>1=Electrocardiograma</p> <p>2=Ecocardiograma</p> <p>3=Angiotomografía</p> <p>4=Coronariografía</p>

	los vasos que nutren al miocardio (coronarias).		
Afección cardiovascular	Se considerará a cada una de las complicaciones (lesiones o afecciones) que tras una enfermedad (EK) y a consecuencia de ella, permanecen durante más o menos tiempo.	Cualitativa Nominal Politómica	1=Arritmias 2=Miocarditis 3= Derrame pericárdico 4= Pericarditis 5= Hipocinesia 6=Ectasia coronaria 7= Aneurisma coronario 8= Isquemia miocárdica.
Lesiones coronarias	Alteración a nivel coronario secundario a inflamación u obstrucción. De acuerdo a las recomendaciones de la Asociación Americana del corazón (AHA) se identifican midiendo el diámetro interno del segmento proximal de la coronaria ajustada al área de superficie corporal; se expresa en unidades de desviación estándar (z-score). <sup>3</sup> Actualmente un z-score entre 2 y 2.5 se clasifica como dilatación (ectasia). Un aneurisma pequeño tiene un z-score de 2.5 a 5, un aneurisma mediano se clasifica entre 5 y 10, un aneurisma gigante se define por un z score $\geq 10$ .	Cuantitativa Continua	1= Ectasia 2= Aneurisma pequeño. 3 = Aneurisma mediano. 4 = Aneurisma gigante.

Tipo de Tratamiento	Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad.	Cualitativa Nominal	1 =Inmunoglobulina intravenosa. 2= Esteroide 3= Aspirina
Aspirina	Salicilato de uso antipirético, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario también útil en artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis y fiebre reumática.	Cuantitativa Continua	Mg