



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO STARMÉDICA

**“ALTERACIÓN EN LAS CIFRAS PLAQUETARIAS Y SU
ASOCIACIÓN CON ALTERACIONES EN LAS ARTERIAS
CORONARIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
KAWASAKI”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. MARÍA GUADALUPE GÓMEZ MARTÍNEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. SANDRA ENCISO PELÁEZ

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. FERNANDO RAMÍREZ MENDOZA

DRA. JOAN STEPHANIE CELIS JASSO

Ciudad de México, julio de 2021



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.

COLABORADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. SANDRA ENCISO PELÁEZ

FIRMA: _____

INVESTIGADORES ASESORES

DR. FERNANDO RAMÍREZ MENDOZA / DRA. JOAN STEPHANIE CELIS JASSO

FIRMA: _____

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. MARÍA GUADALUPE GÓMEZ MARTÍNEZ

FIRMA: _____

AUTORIZACIONES

DR. ARMANDO ANAYA CORONA
DIRECTOR MÉDICO
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO STARMÉDICA

DR. MANUEL ENRIQUE SORIANO AGUILAR
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO STARMÉDICA

DRA. SANDRA ENCISO PELÁEZ
TUTOR DE TESIS
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO STARMÉDICA

AGRADECIMIENTOS

Agradezco principalmente a mis padres Olga y Jorge, hermanos y sobrinos; por estar cerca pese a la distancia, por las palabras de aliento y las horas invertidas en llamadas o mensajes llenos de consejos y buena vibra, por confiar en mis decisiones.

Agradezco a mi prometido, Fabián Cuéllar, por el apoyo incondicional ante los desvelos y lágrimas derramadas. Por crecer juntos en este camino a pesar de las dificultades, gracias por superarlas conmigo.

A mis compañeros, por los buenos y sobre todo por los malos momentos, que nos unieron más y nos hicieron crecer como personas y profesionistas.

A los jefes de enseñanza, Dr. Lavalle y Dr. Soriano, por confiar en mí, más que yo. Me hicieron madurar. Espero algún día hacer por alguien más lo que ustedes hicieron por mí.

A mis profesores titulares, Dra. Erika Ramírez Cortés, Dr. Fernando Ramírez Mendoza; y a mi amigo el Dr. Yair Garfias Rau, por el empeño para aumentar nuestro aprendizaje y compañía durante estos tres años.

A la Dra. Sandra Enciso, por su tiempo y paciencia ante mi insistencia.

Gracias a todos los pacientitos y familiares que me permitieron aprender de ellos en sus momentos más difíciles, gracias por enseñarme empatía, fortaleza y resiliencia. Todos y cada uno de ellos, con resultados buenos o desfavorables me hicieron crecer como persona y dejaron huella.

¡Gracias a todos!

ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	7
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
MARCO TEÓRICO	10
<i>Epidemiología</i>	10
<i>Patogénesis</i>	11
<i>Criterios diagnósticos de la Asociación Americana del Corazón (AHA) 2017</i>	12
<i>Tratamiento</i>	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
JUSTIFICACIÓN	17
OBJETIVOS	18
<i>Objetivo General</i>	18
<i>Objetivos Específicos</i>	18
DISEÑO DEL ESTUDIO	19
HIPÓTESIS	19
<i>Hipótesis Nula</i>	19
<i>Hipótesis Alternativa</i>	19
POBLACIÓN	19
<i>Población Objetivo</i>	19
<i>Población de Estudio</i>	19
CRITERIOS DE SELECCIÓN	20
<i>Criterios de Inclusión</i>	20
<i>Criterios de Exclusión</i>	20
MATERIAL Y MÉTODOS	20
<i>Material</i>	20
<i>Métodos</i>	20
TAMAÑO DE LA MUESTRA	21

VARIABLES DEL ESTUDIO	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
FACTIBILIDAD	25
PRESUPUESTO	25
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	25
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIÓN	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que afecta vasos de pequeño y mediano calibre; aguda y autolimitada, afecta principalmente a lactantes mayores de 6 meses y niños menores de 5 años. Esta enfermedad es la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en niños. El desarrollo de complicaciones cardíacas sucede, aproximadamente, en el 15 a 25% de pacientes sin tratamiento. Las cifras plaquetarias han sido consideradas como un biomarcador para el desarrollo de alteraciones en las arterias coronarias en pacientes con EK. Algunos estudios han encontrado alteraciones de arterias coronarias con cifras bajas de plaquetas, mientras que otros han reportado riesgo de alteraciones con cifras altas. He aquí la importancia de evaluar el nivel plaquetario durante la evolución de la EK para desarrollar lesión coronaria.

Objetivos: Establecer una asociación entre la presencia de variación plaquetaria en la cuenta al ingreso y lesión coronaria en pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki.

Metodología: El estudio se realizó en el Hospital Infantil Privado StarMédica. Se revisó de forma exhaustiva los expedientes de los pacientes que se hospitalizaron con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en el periodo comprendido de enero 2016 a diciembre de 2019 y recibieron gammaglobulina intravenosa como tratamiento. Se realizó el análisis estadístico utilizando el paquete estadístico SPSS v.25.

Resultados: Con un total de 20 pacientes para análisis de datos, se encontraron los siguientes resultados: el diagnóstico más frecuente fue Kawasaki Incompleto y Refractario, cada uno con el 35% (n=7). El 100% (n=20) de los pacientes recibieron tratamiento con dosis de Inmunoglobulina Intravenosa. El promedio de días de fiebre fue de 11.35 ± 7.05 días, con el 50% de la muestra presentando fiebre a las 48 horas de iniciado el tratamiento. El 45% de los pacientes presentaron una alteración en la cifra plaquetaria al ingreso: 10% trombocitopenia y 35% trombocitosis. Se reportó en el 60% de los pacientes alguna alteración en el ecocardiograma de ingreso. En el control, el 70% de los pacientes presentó una alteración en la cifra plaquetaria, trombocitosis. En el ecocardiograma de control se reportó alteración en el 40% de los pacientes.

En cuanto a la comparación entre pacientes con alteración coronaria y sin alteración coronaria, únicamente se encontró una asociación entre dosis de esteroide y alteración coronaria con un OR 15 (IC 95% 1.652 – 136.172; p 0.019).

Conclusiones: Se requieren estudios con series más amplias que nos permitan un mejor conocimiento de la enfermedad en nuestro medio, o planear un estudio prospectivo para establecer marcadores para identificar pacientes con riesgo alto de desarrollar alteraciones coronarias e iniciar un tratamiento más intensivo.

ABSTRACT

Introduction: Kawasaki disease (KD) is a systemic vasculitis that affects small and medium-sized vessels; Acute and self-limited, it mainly affects infants older than 6 months and children younger than 5 years. This disease is the most common cause of acquired heart disease in children. The development of cardiac complications occurs in approximately 15 to 25% of patients without treatment. Platelet numbers have been considered as a biomarker for the development of coronary artery alterations in patients with KD. Some studies have found coronary artery alterations with low platelet counts, while others have reported a risk of alterations with high numbers. This is the importance of evaluating the platelet level during the evolution of KD to develop a coronary lesion.

Objectives: To establish an association between the presence of platelet variation in the count at admission and coronary lesion in pediatric patients diagnosed with KD.

Methodology: The study was carried out at Hospital Infantil Privado StarMédica. A comprehensive review of the records of patients who were hospitalized with a diagnosis of Kawasaki disease in the period from January 2016 to December 2019 and received intravenous immunoglobulin as treatment was carried out. Statistical analysis was performed using the SPSS v.25 statistical package.

Results: With a total of 20 patients for data analysis, the following results were found: the most frequent diagnosis was Incomplete and Refractory Kawasaki, each with 35% (n=7). One hundred percent (n=20) of the patients received treatment with intravenous immunoglobulin doses. The average number of days of fever was 11.35 ± 7.05 days, with 50% of the sample presenting fever 48 hours after starting treatment. Forty five percent of the patients presented an alteration in the platelet count upon admission: 10%

thrombocytopenia and 35% thrombocytosis. Some alteration in the admission echocardiogram was reported in 60% of the patients. In the control, 70% of the patients presented an alteration in the platelet count, thrombocytosis. In the control echocardiogram, an alteration was reported in 40% of the patients. Regarding the comparison between patients with coronary alteration and without coronary alteration, only an association was found between dose of steroid and coronary alteration with an OR 15 (95% CI 1,652 - 136,172: p 0.019).

Conclusions: Studies with larger series are required to allow us a better understanding of the disease in our setting, or to plan a prospective study to establish markers to identify patients at high risk of developing coronary alterations and initiate more intensive treatment.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que afecta vasos de pequeño y mediano calibre; aguda y autolimitada, con complicaciones potencialmente peligrosas, que afecta principalmente a lactantes mayores de 6 meses y niños menores de 5 años, aunque puede afectar a adolescentes y adultos.

La EK fue descrita por primera vez en japonés por Tomisaku Kawasaki en 1967, con el nombre de síndrome mucocutáneo ganglionar. Sin embargo, la enfermedad no se reconoce en el resto del mundo hasta que se publica el estudio, en 1974, en lengua inglesa. Kawasaki pensó que la enfermedad era autolimitada y sin complicaciones. Sin embargo, la autopsia de uno de los primeros casos encontró ya graves alteraciones cardíacas, que se confirmaron más tarde en un estudio nacional realizado en 1970 sobre 10 autopsias de enfermos, en las que se comprobaron las secuelas coronarias. A finales de los años setenta, quedó perfectamente definida como un cuadro clínico y anatomopatológico único. En México, el primer caso de EK fue comunicado por Rodríguez en 1977.

Esta enfermedad es la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en niños en países desarrollados y la segunda causa de vasculitis en la infancia, después de la púrpura de Schönlein-Henoch. El desarrollo de complicaciones cardíacas sucede, aproximadamente, en el 15 a 25% de pacientes sin tratamiento, reduciéndose este porcentaje hasta un 3 a 5% en pacientes con tratamiento adecuado.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

Los datos publicados recientemente de la encuesta nacional japonesa KD informaron un aumento en el tiempo de casos de EK, 218.6 casos por 100,000 habitantes en 2008 a 243.1 casos y 330.2 casos en 2011 y 2015, respectivamente. En Estados Unidos en 2012, la tasa de hospitalización asociada a EK para niños menores de 5 años fue de 18.1 por 100,000. Las tasas más altas se observan entre los niños

menores de 5 años, con un predominio masculino (21.0 por 100,000 frente a 15 por 100,000 en las mujeres). Existe una variación étnica considerable, las tasas más altas se observaron entre los asiáticos/isleños del Pacífico en 29.8 por 100,000 niños menores de 5 años, y la tasa más baja registrada fue en niños caucásicos en 13.7 por 100,000 (Rife & Gedalia, 2020).

En América Latina no se tienen cifras exactas, aunque se ha estimado aproximadamente en 3 por cada 100,000. En nuestro país, los reportes han aumentado, pues tan sólo en los últimos 5 años se han publicado 6 series y casos clínicos aislados, que suman 193 (77%) del total de los reportados (Gómez et al., 2018).

En lo relativo a la época del año en que se presentan más casos o brotes epidémicos, son los meses de primavera e invierno.

En población japonesa se ha evidenciado una tasa de recurrencia familiar del 2.1%, con un riesgo relativo de aproximadamente 10 veces comparado con la población general; aproximadamente la mitad de los segundos casos en la misma familia se producen dentro de los 10 días de la enfermedad del primer caso. También existe riesgo aumentado a sufrir EK entre los hijos de padres que sufrieron EK en la infancia (Antonio Banfi, 2001).

La mayor mortalidad tiene lugar entre el día 15 y 45 desde el inicio de la fiebre, momento en el que coinciden tanto la vasculitis coronaria con trombocitosis, como un estado de hipercoagulabilidad (Tascón et al., 2019).

Patogénesis

Hasta ahora, el agente causal no se ha identificado. En el último decenio se ha insistido en la participación de agentes infecciosos bacterianos y virales. Entre los bacterianos se encuentran, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus*, y entre los virales, los virus de *influenza*, *morbilivirus* de la familia *paramixovirus* y *bunyavirus*; y

la acción de toxinas superantigénicas con capacidad de expansión selectiva en células T VB2-VB8 también han sido estudiadas en modelos animales, infiriendo la posibilidad de implicaciones en la génesis del padecimiento; asimismo, han cobrado importancia las observaciones acerca de la participación de *adenovirus* y *coronavirus*. De igual forma, ha sido reportada la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, mediante estudios de ultraestructura e inmunofluorescencia se han identificado cuerpos de inclusión citoplasmática en células bronquiales que sugieren un nuevo virus ARN, que refuerzan la hipótesis de la etiología infecciosa de la enfermedad (Sotelo-Cruz, 2013).

Un estímulo desconocido provoca en individuos genéticamente predispuestos una reacción inflamatoria que se inicia con la activación de células mononucleares y plaquetas que interactúan con las células endoteliales, con la subsiguiente expresión de moléculas de adhesión. La célula endotelial también produce MCP1 (proteína quimiotrayente del monocito) que los une a la pared. Las plaquetas se irán uniendo progresivamente a la pared del vaso. Las células inflamatorias atravesarán hasta la íntima del vaso donde liberarán moléculas proinflamatorias: IL-1, IL-6 e IL-8, TNF-alfa y metaloproteasas de la matriz (que producen daño en la pared arterial y, por lo tanto, favorecen la formación de aneurismas). Los neutrófilos liberan elastasa que daña la lámina elástica interna. los macrófagos activados liberan la sintetasa inducida de NO (iNOS), con producción de NO, y las células plasmáticas infiltran la media y liberan IgA oligoclonal. La infiltración y proliferación de células musculares lisas engrosan la íntima (Cardozo-López et al., 2012).

Criterios diagnósticos de la Asociación Americana del Corazón (AHA) 2017

La fiebre por al menos cinco días es criterio esencial, además de los cinco criterios principales: inyección conjuntival no supurativa bilateral en la conjuntiva bulbar; cambios en la mucosa oral, labios secos, agrietados, lengua aframbuesada y puede haber enantema; exantema polimorfo, inicia en superficies extensoras, después continua en tronco con afección perianal; cambios en las extremidades, eritema en palmas y plantas para presentar descamación en las dos semanas posteriores, puede o no tener edema indurado, sin fóvea; linfadenopatía cervical,

aparece en un 70% de los casos, unilateral, dolorosa, dura, mayor a 1.5 cm de diámetro que remite a medida que cede la fiebre. Pacientes con 5–6 signos se definen como EK completa, ≤ 4 criterios se definen como EK incompleta. (Ae et al., 2020; Antonio Banfi, 2001)

Cambios realizados en 2017:

1. En presencia de 4 o más signos, cuando están presentes los cambios en las extremidades, se puede hacer el diagnóstico con 4 días de fiebre. Médicos con experiencia pueden hacer el diagnóstico a los 3 días.
2. La presencia de una o más manifestaciones clínicas descritas en la historia clínica pero que desaparece al tiempo de ingreso al hospital, deben de considerarse para el diagnóstico.
3. El estado de choque es una manifestación cardiovascular importante de la EK. Estos pacientes tienen riesgo elevado de desarrollar anomalías en las arterias coronarias, resistencia al tratamiento con inmunoglobulina y disfunción miocárdica.
4. Considerar EK en lactantes, en las siguientes situaciones:
 - a. Menores de 6 meses con fiebre prolongada e irritabilidad.
 - b. Lactantes con fiebre prolongada y meningitis aséptica inexplicable.
 - c. Lactantes o escolares con fiebre prolongada y choque inexplicable con cultivos negativos.
 - d. Lactantes o escolares con fiebre prolongada y linfadenopatía cervical sin respuesta a antibiótico.
 - e. Lactantes o escolares con fiebre prolongada y flemón retrofaríngeo o parafaríngeo sin respuesta a antibiótico.
5. El diagnóstico de EK no debe ser excluido en presencia de infección documentada cuando existe presentación clínica típica de EK. Si se presenta un cuadro similar a EK, cultivos negativos o hay respuesta a antibióticos, se debe considerar una posibilidad diagnóstica de EK.
6. Diferenciar entre linfadenopatía bacteriana con linfadenopatía en EK. Utilizar ultrasonido o tomografía: el ultrasonido de la linfadenopatía bacteriana es

única, con centro hipoecoico, mientras que en EK es múltiple y se asocia con edema retrofaríngeo (Singh et al., 2018).

7. Se define como EK incompleta: fiebre mayor o igual a 5 días con 2 o 3 criterios clínicos, o fiebre por 7 días o más sin otra explicación (de Graeff et al., 2019).

Además de las alteraciones en las arterias coronarias pueden desarrollar otras manifestaciones cardiacas: derrame pericárdico, pericarditis, miocarditis, incompetencia valvular, insuficiencia cardíaca e incluso infarto de miocardio.

El tratamiento no debe de retrasarse en espera de la realización de un ecocardiograma. Todo paciente con EK debe tener un ecocardiograma 2 semanas después de la administración de la gammaglobulina, incluidos aquellos cuyo ecocardiograma inicial fue normal y en quienes se ha detenido la actividad de la enfermedad.

La dilatación coronaria no aneurismática se define como una puntuación Z-score del diámetro interno de la arteria coronaria >2 pero $<2,5$; los aneurismas pequeños se definen como Z-score mayor o igual a 2.5 a <5 ; aneurismas medianos, Z-score mayor o igual a 5 a <10 ; y aneurisma gigante, Z-score mayor o igual a 10 o diámetro interno absoluto 58 mm (de Graeff et al., 2019).

Tratamiento

La Inmunoglobulina intravenosa (IgIV) es más eficaz cuando se administra dentro de los 10 días posteriores al inicio de la fiebre. El tratamiento inicial eficaz consiste en una única infusión de IgIV a dosis altas a 2g/kg junto con ácido acetilsalicílico (Rife & Gedalia, 2020).

Aproximadamente, el 10–20% de los casos de EK tratados con IgIV no tendrá una respuesta adecuada al tratamiento con la dosis inicial de IgIV, persistiendo con datos clínicos de inflamación sistémica y fiebre. La AHA define a los pacientes resistentes al tratamiento con IgIV (también denominados “no respondedores”) como pacientes

que desarrollan fiebre persistente o recrudescencia de ésta al menos 36 horas después de finalizar la infusión de IgIV, la base inmunológica de la resistencia al tratamiento con IgIV se desconoce (Matiz Mejía et al., 2017).

Asimismo, se administra ácido acetilsalicílico (ASA) en conjunto: 30 a 50 mg/kg/día en 4 dosis divididas hasta que el niño esté afebril durante 48 horas o el día 14 de la enfermedad, seguido de aspirina en dosis bajas 3 a 5 mg/kg/día durante 6 a 8 semanas cuando se repita la ecocardiografía y se confirme ausencia de alteraciones en arterias coronarias (Abraham et al., 2021). En caso de presentar alguna alteración en el ecocardiograma, se deberá tratar conforme la estadificación de la AHA para continuar con tratamiento y seguimiento a largo plazo (Rowley & Shulman, 2010).

Existen escalas para predecir pacientes con alto riesgo de resistencia al tratamiento y alto riesgo de desarrollar alteraciones en arterias coronarias. Kobayashi et al. desarrollaron un modelo en pacientes japoneses para predecir este riesgo; cuando esta escala se probó en pacientes norteamericanos, se demostró alta especificidad para predecir resistencia al tratamiento, pero baja sensibilidad. Estos datos sugirieron que, en los niños no japoneses, una puntuación Kobayashi positiva podría identificar a un paciente con alto riesgo de resistencia al tratamiento, pero una puntuación negativa puede no excluir de forma fiable un caso de alto riesgo (de Graeff et al., 2019).

Las cifras plaquetarias han sido consideradas como un biomarcador para el desarrollo de alteraciones en las arterias coronarias en pacientes con EK. Algunos estudios han encontrado alteraciones de arterias coronarias con cifras bajas de plaquetas, mientras que en otros han reportado riesgo de alteraciones con cifras altas (Ae et al., 2020). He aquí la importancia de evaluar el nivel plaquetario durante la evolución de la EK para desarrollar lesión coronaria.

La trombocitopenia relacionada a EK ocurre en la etapa aguda de la enfermedad. En un estudio dirigido por Nafech et al., 31 pacientes con EK fueron analizados con

trombocitopenia y se encontró que había preponderancia femenina y una alta incidencia (14/31) de alteraciones coronarias en estos pacientes. Niwa et al, encontraron 10/303 pacientes de EK con trombocitopenia concomitante y 6/10 pacientes desarrollaron alteraciones coronarias; también se observó que la incidencia de alteraciones coronarias es mayor en comparación con la de los controles. La patogenia exacta de la trombocitopenia en la EK sigue siendo difícil de esclarecer, pero los mecanismos propuestos incluyen el consumo de plaquetas mediado por la coagulación, destrucción de plaquetas por inmunoglobulina o como consecuencia del síndrome de activación de macrófagos (Arora et al., 2020).

En el estudio de Ae et al. se describen variaciones temporales en las cifras de plaquetas entre los pacientes con EK durante su período de enfermedad; examinaron los valores al ingreso del paciente, el posterior más bajo y los valores más altos junto con sus días de enfermedad específicos. La variación en el recuento de plaquetas durante el período de enfermedad KD difirió entre los que respondieron a la IgIV y los que no respondieron. En comparación con los que respondieron, los recuentos de plaquetas en los que no respondieron fueron consistentemente más bajos durante los primeros 10 días desde el inicio de la enfermedad, pero posteriormente alcanzaron un nivel más alto con una duración más larga. Los no respondedores también experimentaron una mayor prevalencia de alteraciones coronarias. La asociación entre el recuento de plaquetas y el riesgo de alteraciones coronarias difería según la respuesta a la IgIV, según el día en que se evaluó el recuento de plaquetas y las alteraciones coronarias (Ae et al., 2020).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que afecta principalmente a lactantes mayores de 6 meses y niños menores de 5 años. Hasta ahora, el agente causal no se ha identificado. Se conoce que la EK es la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en niños en países desarrollados, por lo que iniciar el tratamiento dentro de los primeros 10 días al inicio de la fiebre es

indispensable, aunque se sabe que en el 10–20% de los pacientes, no se obtendrá una respuesta adecuada.

Existen diversas escalas para predecir aquellos pacientes con alto riesgo de resistencia al tratamiento y, sobre todo, con alto riesgo de desarrollar alteraciones en arterias coronarias, pero no se ha demostrado su especificidad y sensibilidad en nuestra población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una asociación entre la alteración de las cifras plaquetarias y la lesión coronaria en pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki?

JUSTIFICACIÓN

En la enfermedad de Kawasaki, además de presentar las alteraciones en las arterias coronarias, se pueden desarrollar otras manifestaciones cardíacas como derrame pericárdico, pericarditis, miocarditis, incompetencia valvular, insuficiencia cardíaca e incluso infarto de miocardio. Identificar pacientes con alto riesgo para desarrollar estas alteraciones es vital, tanto para el inicio y continuidad del tratamiento, como para el seguimiento y evolución de los pacientes.

Existen reportes en los que las cifras plaquetarias se consideraron como un biomarcador para el desarrollo de alteraciones coronarias, y al no contar con escalas validadas para nuestra población, estudiar y analizar las cifras plaquetarias durante la evolución de los pacientes con EK dentro de nuestra población permitirá establecer si una herramienta sencilla, económica y altamente disponible nos ayudará a identificar pacientes de alto riesgo.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Establecer una asociación entre la presencia de variación plaquetaria en la cuenta al ingreso y lesión coronaria en pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki.

Objetivos Específicos

- Describir las características demográficas de la población con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki.
- Describir los días de fiebre durante la enfermedad de Kawasaki.
- Describir la proporción de pacientes con >10 días de fiebre.
- Identificar la proporción de pacientes con lesión coronaria en el ecocardiograma.
- Describir la proporción de pacientes con trombocitosis durante los primeros días de la enfermedad (días 3–4).
- Describir la proporción de pacientes con trombocitopenia durante la evolución de la enfermedad (días 6–7).
- Describir la proporción de pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento.
- Establecer una asociación entre la presencia de trombocitopenia en la cuenta plaquetaria durante los días 6–7 de la enfermedad y pacientes no respondedores al tratamiento.
- Establecer una asociación entre el inicio tardío de tratamiento (>10 días) y lesión coronaria.
- Establecer una asociación entre el inicio tardío de tratamiento (>10 días) y pacientes no respondedores.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohorte con las siguientes características:

- Descriptivo: únicamente se describieron los hallazgos encontrados en los estudios diagnósticos y de seguimiento de los pacientes con enfermedad de Kawasaki.
- Longitudinal: se recabaron los datos de cada paciente a lo largo del internamiento.
- Observacional: no se realizó ninguna intervención, únicamente se obtuvieron los datos de la evolución de cada paciente.
- Retrospectivo: se incluyeron pacientes ingresados, quienes recibieron el tratamiento y cuyos datos se encuentran en el expediente clínico.

HIPÓTESIS

Hipótesis Nula

La presencia de alteración plaquetaria al ingreso no se asocia a lesión coronaria en pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki.

Hipótesis Alterna

La presencia de alteración plaquetaria al ingreso se asocia a lesión coronaria en pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki.

POBLACIÓN

Población Objetivo

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki hospitalizados para tratamiento con gammaglobulina.

Población de Estudio

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki hospitalizados para tratamiento con gammaglobulina en el Hospital Infantil Privado StarMédica en el periodo comprendido de enero 2016 a diciembre de 2019.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki.
- Pacientes con tratamiento con gammaglobulina intravenosa.
- Pacientes con dos ecocardiogramas durante hospitalización.
- Pacientes con dos biometrías hemáticas reportadas.

Criterios de Exclusión

- Pacientes pediátricos cuyos datos estén incompletos en el expediente clínico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Material

- Los recursos utilizados para la realización del estudio:
 - o Hoja de captura Excel prediseñada
 - o Computadora con paquete Microsoft Office 2016 Versión 16.45
 - o Paquete estadístico SPSS v.25
 - o Expediente clínico del Hospital Infantil Privado StarMédica

Métodos

El estudio se realizó en el Hospital Infantil Privado StarMédica. Se realizó una revisión exhaustiva de los expedientes de los pacientes que se hospitalizaron con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki y recibieron gammaglobulina intravenosa como tratamiento. Se obtuvieron, a través de la historia clínica y notas médicas, los datos considerados relevantes para el estudio y se registraron en la hoja de captura Excel previamente diseñada. Finalmente se realizó el análisis estadístico utilizando el paquete estadístico SPSS v.25.

El primer día de fiebre de la enfermedad se tomó de la historia clínica reportado como una cifra de temperatura corporal (medición axilar mayor o igual a 38.3°C en una toma o

mayor a 38°C en dos tomas en un intervalo de una hora) y el último día de fiebre tomado del registro de signos vitales de enfermería. La cifra plaquetaria se obtuvo de los resultados de las biometrías hemáticas en dos momentos, al ingreso y a las 48–72 horas posterior a la administración de tratamiento, decisión del médico tratante. Se utilizó una muestra de sangre total con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) procesado mediante cuenta celular automatizada dentro del laboratorio del Hospital Infantil Privado StarMédica. Los niveles plaquetarios en pacientes pediátricos sanos se establecen entre 150,000–350,000 mL; mayor y menor a estos niveles se definen como trombocitosis y trombocitopenia, respectivamente.

El ecocardiograma transtorácico de ingreso, en todos los casos, se realizó dentro de las primeras 24 horas de la admisión hospitalaria. El ecocardiograma de control se realizó por decisión del médico tratante y por el mismo cardiólogo, entre el día 3–16 de la enfermedad. Las lesiones de las arterias coronarias se definieron de acuerdo con el consenso Europeo de Enfermedad de Kawasaki del 2019: ectasia, diámetro interno Z-score >2 pero <2.5; aneurisma pequeño, Z-score >2.5 a <5; aneurisma mediano, Z-score >5 a <10; aneurisma grande, Z-score >10 o diámetro interno absoluto en 58 mm.

El tratamiento administrado inicialmente fue gammaglobulina (Octagam® o Higlobin®) a 2 gramos por kilogramo de peso por dosis, administrado de 12 a 18 horas, complementado con ácido acetilsalicílico, variando la dosis por decisión de los médicos tratantes: dosis altas, entre 50 a 100 miligramos por kilogramo de peso al día, o dosis bajas, menos a 10 miligramos por kilogramo de peso al día. Al presentar fiebre persistente posterior al tratamiento antes mencionado, se administró una segunda dosis de gammaglobulina y/o metilprednisolona a 30 miligramos por kilogramo de peso al día por tres días. En casos refractarios al tratamiento, se administró ciclosporina.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se utilizó la fórmula para el cálculo de tamaño de muestra para una **proporción de población** (porcentaje de alteraciones coronarias). La fórmula es la siguiente:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 (p)(q)}{\delta^2}$$

En donde:

n= tamaño de muestra.

p= proporción de sujetos portadores del fenómeno de estudio (6.2% de alteraciones coronarias).

q= (1 – proporción considerada), complementarios, sujetos que no tiene la variable del estudio.

$Z_{\alpha/2}$ = valor de Z correspondiente a riesgo α fijado para hipótesis bilateral (0.05)

δ^2 = precisión o magnitud del error que estamos dispuestos a aceptar (10%)

Entonces:

$$n = \frac{(1.96)^2(0.062)(1 - 0.062)}{(0.1)^2} = 22$$

Por lo que el tamaño de muestra para este estudio proporción de una población con error alfa de 0.05 para hipótesis bilateral y precisión de 10% es de 22 sujetos.

VARIABLES DEL ESTUDIO

A continuación, se presenta el listado de variables con su respectiva definición conceptual u operacional correspondiente:

Variable	Definición Conceptual/Operacional	Tipo de Variable	Unidad
Género	Características fenotípicas que distinguen al hombre y a la mujer.	Cualitativa dicotómica	0: Masculino 1: Femenino
Edad	Medición en orden cronológico en años desde el nacimiento hasta la fecha de ingreso.	Numérica discreta	Meses
Diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki	Criterios de la asociación americana del corazón (AHA) y la liga europea contra el reumatismo (EULAR).	Cualitativa policotómica	0: Kawasaki completo 1: Kawasaki incompleto 2: Kawasaki refractario
Aspirina	El ácido acetilsalicílico corresponde a los salicilatos acetilados. antiagregante plaquetario, coadyuvante en estados de riesgo aumentado de trombosis venosa y/o arterial, tromboembolismo.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí

Esteroides	Metilprednisolona, esteroide sintético, del grupo de los glucocorticoides que se utiliza en medicina por sus propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Segunda dosis de gammaglobulina	Gammaglobulina humana a 2 gramos por kilogramo de peso.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Respuesta al tratamiento	Cese de la fiebre antes de las 48 horas de administración de primera dosis de gammaglobulina	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Días de fiebre	Cantidad de días con fiebre >38°C de difícil control.	Numérica discreta	Número entero
Fiebre a las 48 horas del tratamiento	Temperatura >38°C posterior al tratamiento. Paciente no respondedor.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Plaquetas al ingreso	Cifra plaquetaria registrada en la biometría hemática al ingreso hospitalario	Numérica discreta	Número entero
Alteración plaquetaria ingreso	Variación de a cifra plaquetaria en la biometría hemática al ingreso hospitalario.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Trombocitopenia al ingreso	Cifra plaquetaria <150,000 en la biometría hemática al ingreso hospitalario.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Trombocitosis al ingreso	Cifra plaquetaria >350,000 en la biometría hemática al ingreso hospitalario.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Ecocardiograma de ingreso alterado	Ultrasonido cardíaco transtorácico realizado al ingreso hospitalario.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Pericarditis ingreso	Inflamación de pericardio, detectado como reforzamiento de las hojas pericárdicas en el ecocardiograma de ingreso.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Derrame pericárdico ingreso	Aumento de líquido pericárdico en el ecocardiograma de ingreso.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Ectasia coronaria izquierda ingreso	Aumento de diámetro en algún trayecto de la coronaria izquierda en el ecocardiograma de ingreso. Z-score entre 2 y 2.5	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Ectasia coronaria derecha ingreso	Aumento de diámetro en algún trayecto de la coronaria derecha en el ecocardiograma de ingreso. Z-score entre 2 y 2.5	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Ectasia coronaria bilateral ingreso	Aumento de diámetro en algún trayecto de ambas coronarias en el ecocardiograma de ingreso. Z-score entre 2 y 2.5	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Plaquetas de control	Cifra plaquetaria registrada en la biometría hemática posterior al tratamiento.	Numérica discreta	Número entero
Alteración plaquetaria control	Variación de a cifra plaquetaria en la biometría hemática posterior al tratamiento.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Trombocitopenia al control	Cifra plaquetaria <150,000 en la biometría hemática posterior al tratamiento.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Trombocitosis al control	Cifra plaquetaria >350,000 en la biometría hemática posterior al tratamiento.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí

Días de control de la fiebre	Días con fiebre >38°C posterior a la administración de gammaglobulina.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Ecocardiograma alterado de control	Ultrasonido cardíaco transtorácico realizado posterior al tratamiento.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Pericarditis control	Inflamación de pericardio, detectado como reforzamiento de las hojas pericárdicas en el ecocardiograma posterior al tratamiento.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Derrame pericárdico control	Aumento de líquido pericárdico en el ecocardiograma posterior al tratamiento.	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Ectasia coronaria izquierda control	Aumento de diámetro en algún trayecto de la coronaria izquierda en el ecocardiograma posterior al tratamiento. Z-score entre 2 y 2.5	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Ectasia coronaria derecha control	Aumento de diámetro en algún trayecto de la coronaria derecha en el ecocardiograma posterior al tratamiento. Z-score entre 2 y 2.5	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí
Ectasia coronaria bilateral control	Aumento de diámetro en algún trayecto de ambas coronarias en el ecocardiograma posterior al tratamiento. Z-score entre 2 y 2.5	Cualitativa dicotómica	0: No 1: Sí

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para todas las variables se realizó un análisis descriptivo. Las variables numéricas continuas se sometieron a pruebas de normalidad para reportarlas de acuerdo con su distribución; promedios y desviación estándar, si presentaron distribución normal; mediana con mínimos y máximos, si presentaron distribución no paramétrica. Las variables cualitativas se reportaron con frecuencias y porcentajes.

Para establecer la asociación entre las diferentes variables con las variables de interés, respuesta al tratamiento y alteración plaquetaria, se construyeron tablas de contingencia 2 x 2 para realizar pruebas de Chi cuadrado y pruebas exactas de Fisher, con el objetivo de obtener medidas de asociación (razón de momios), intervalos de confianza al 95% y valor de p. Para valorar diferencias entre ambos grupos de las variables de interés, respuesta al tratamiento y alteración plaquetaria, con las variables numéricas se realizaron pruebas de t para muestras independientes en datos con distribución paramétrica y U de Mann-Whitney para los datos con distribución no paramétrica.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a que el estudio es un reporte de casos, un estudio exclusivamente observacional, no se realizó ningún tipo de intervención, no se modificó el tratamiento planeado por el médico tratante ni se obtuvo consentimiento informado, por lo que no representó ningún riesgo para el paciente y se consideró un estudio seguro. Los datos personales del paciente siempre permanecieron en el anonimato.

Es una investigación sin riesgo que no transgrede las normas de la Conferencia de Helsinki de 1964 ni su revisión de 2012; de igual forma, se respetó el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

FACTIBILIDAD

Este estudio fue factible de realizar en el Hospital Infantil Privado StarMédica, ya que se cuenta con los recursos médicos, físicos y tecnológicos (sala de hemodinamia) para que la investigación se llevara a cabo.

PRESUPUESTO

No se consideró la necesidad de apoyo económico externo o financiamiento, ya que únicamente se realizó la revisión exhaustiva del expediente clínico.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Estudio realizado en un solo centro que incluyó una muestra pequeña de pacientes que cumplieron los criterios de selección sin grupo a comparar y cuyos datos se obtuvieron de forma retrospectiva a través del expediente clínico.

RESULTADOS

Se encontraron 80 expedientes clínicos con diagnóstico de egreso de Enfermedad de Kawasaki (CIE-10 M303 Síndrome mucocutáneo linfonodular [Kawasaki]), de los cuales se descartaron: uno, por tener diagnóstico final de artritis idiopática juvenil; dos, por alta voluntaria por motivos económicos; uno, por ser ingreso para cateterismo cardíaco como tratamiento complementario; y uno más, por ser

clasificado como recurrente con diferencia de dos años entre cuadros clínicos. De los expedientes restantes, 42 no contaban con cuenta plaquetaria de control y 55 carecían de ecocardiograma de control, resultando un total de 20 expedientes incluidos en el estudio.

La edad promedio de los pacientes incluidos fue de 59.2 ± 39.5 meses, con predominio de género masculino en el 55% (n=11) de la muestra. El diagnóstico más frecuente fue Kawasaki Incompleto y Refractario, cada uno con el 35% (n=7), seguido de Kawasaki Completo en el 30% (n=6) de la muestra. Los datos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Descripción demográfica de la muestra (n=20)

Característica	n (%)
Edad (meses) ^o	59.2 (39.5)
Género Masculino, n (%)	11 (55)
Diagnóstico	
Kawasaki Completo	6 (30)
Kawasaki Incompleto	7 (35)
Kawasaki Refractario	7 (35)

^oDistribución paramétrica: se reporta media y desviación estándar

El 100% (n=20) de los pacientes recibieron tratamiento con dosis de Inmunoglobulina Intravenosa 2 gramos/kilogramo junto con dosis de Aspirina en un rango de 50–80 mg/kg/día. El 40% (n=8) recibieron dosis conjunta de esteroide, y el 30% (n=6) de los pacientes recibieron una segunda dosis de Inmunoglobulina Intravenosa. De acuerdo con el comportamiento de la fiebre se categorizó la muestra en paciente respondedor en un 70% (n=14) y no respondedor en el 30% (n=6). El promedio de días de fiebre fue de 11.35 ± 7.05 días, con el 50% de la muestra presentando fiebre a las 48 horas de iniciado el tratamiento. Los datos se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Descripción del Tratamiento (n=20)

Característica	n (%)
Aspirina	20 (100)
Esteroides	8 (40)
Segunda dosis de Inmunoglobulina	6 (30)
Respuesta al Tratamiento	
Respondedor	14 (70)
No Respondedor	6 (30)
Días de Fiebre ^o	11.35 (7.05)
Fiebre a las 48 horas de Tratamiento	10 (50)

^oDistribución paramétrica: se reporta media y desviación estándar

La media de cifra plaquetaria al ingreso fue de $313,250 \pm 142,226.9$ y $480,550 \pm 424,000$ al control. El 45% de los pacientes presentaron una alteración en la cifra plaquetaria al ingreso: 10% trombocitopenia y 35% trombocitosis. Se reportó en el 60% de los pacientes alguna alteración en el ecocardiograma de ingreso, con presencia de derrame pericárdico (45%) el hallazgo más frecuente, seguido de ectasia en la coronaria izquierda (30%) y ectasia en la coronaria derecha (20%). Las características al ingreso se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Características al Ingreso (n=20)

Característica	n (%)
Plaquetas ^o	313,250 (142,226.9)
Alteración	9 (45)
Trombocitopenia	2 (10)
Trombocitosis	7 (35)
Ecocardiograma	
Alteración	12 (60)
Pericarditis	2 (10)
Derrame Pericárdico	9 (45)
Ectasia Coronaria Izquierda	6 (30)
Ectasia Coronaria Derecha	4 (20)
Ectasia Coronaria Bilateral	2 (10)

^oDistribución paramétrica: se reporta media y desviación estándar

En cuanto a las características en el control, el 70% de los pacientes presentó una alteración en la cifra plaquetaria, trombocitosis. En el ecocardiograma de control se

reportó alteración en el 40% de los pacientes, ectasia de la coronaria izquierda como el hallazgo más frecuente en el 25%, seguido de ectasia en la coronaria derecha y derrame pericárdico en el 15%, respectivamente.

Tabla 4. Características al Control (n=20)

Característica	n (%)
Plaquetas ^o	480,550 (424,000)
Alteración	14 (70)
Trombocitopenia	0 (0)
Trombocitosis	14 (70)
Ecocardiograma	
Alteración	8 (40)
Pericarditis	0 (0)
Derrame Pericárdico	3 (15)
Ectasia Coronaria Izquierda	5 (25)
Ectasia Coronaria Derecha	3 (15)
Ectasia Coronaria Bilateral	1 (5)

^oDistribución paramétrica: se reporta media y desviación estándar

Se realizó una comparación entre los pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: días de fiebre, con media de 9 ± 4.2 días en respondedores contra 16.6 ± 9.6 días en no respondedores ($p 0.023$); días de control de la fiebre, media de 1.86 ± 1.95 días en respondedores contra 10 ± 6 días en no respondedores ($p <0.05$); plaquetas en el control, $407,000 \pm 389,500$ en respondedores contra $652,166 \pm 290,849$ en no respondedores ($p 0.027$). En el resto de las variables no se encontró diferencia o asociación estadísticamente significativa, las variables se describen en la Tabla 5.

En cuanto a la comparación entre pacientes con alteración coronaria y sin alteración coronaria, únicamente se encontró una asociación entre dosis de esteroide y alteración coronaria con un OR 15 (IC 95% 1.652 – 136.172; $p 0.019$). No se encontró asociación entre variación plaquetaria y alteración coronaria. En el resto de las variables no se encontró diferencia o asociación estadísticamente significativa, las variables se describen en la Tabla 6.

Tabla 5. Comparación: respondedor vs no respondedor (n = 20)

Característica	Respondedor 14 (70)	No Respondedor 6 (30)	p	OR	IC 95%
Edad (meses) ^o	56.7 (63.8)	65 (42.9)	0.778		
Género			0.642	2.0	0.272 – 14.699
Masculino	7 (50)	4 (66.7)			
Femenino	7 (50)	2 (33.3)			
Diagnóstico			0.064		
Completo	4 (28.6)	2 (33.3)			
Incompleto	7 (50)	0 (0)			
Refractario	3 (21.4)	4 (66.7)			
Tratamiento					
Esteroide	3 (21.4)	5 (83.3)	0.018	0.055	0.004 – 0.663
Segunda dosis de IgIV	0 (0)	6 (100)			
Días de Fiebre ^o	9 (4.2)	16.6 (9.6)	0.023		
Fiebre a las 48 horas de IgIV	4 (28.6)	6 (100)	0.011	2.5	1.170 – 5.341
Días para control de la Fiebre ^o	1.86 (1.95)	10 (6.0)	0.000		
Plaquetas al Ingreso	313,000 (129,458)	335,666 (129,458)	0.657		
Alteración	7 (50)	2 (33.3)	0.642	2.0	0.272 – 14.699
Trombocitopenia	2 (14.3)	0 (0)	1.000	0.667	0.481 – 0.924
Trombocitosis	5 (35.7)	2 (33.3)	1.000	1.111	0.148 – 8.367
Ecocardiograma Ingreso					
Alteración	7 (50)	5 (83.3)	0.325	0.200	0.108 – 2.181
Ectasia de Coronarias	5 (35.7)	3 (50)	0.642	0.556	0.080 – 3.858
Plaquetas al Control	407,000 (389,500)	652,166 (290,849)	0.027		
Alteración	8 (57.1)	6 (100)	0.115	1.75	1.112 – 2.755
Trombocitosis	8 (57.1)	6 (100)	0.115	1.75	1.112 – 2.755
Ecocardiograma Control					
Alteración	5 (35.7)	3 (50)	0.642	0.556	0.080 – 3.858
Ectasia de Coronarias	5 (35.7)	2 (33.3)	1.000	1.111	0.148 – 8.367

n (%): Prueba Exacta de Fisher

^omedia (desviación estándar): Prueba de T para muestras independientes

Tabla 6. Comparación: alteración coronaria (n = 20)

Característica	Alteración Coronaria 8 (40)	Sin Alteración Coronaria 12 (60)	p	OR	IC 95%
Edad (meses) ^o	38 (42.5)	73.4 (63.1)	0.183		
Género			1.000	1.4	0.232 – 8.464
Masculino	4 (50)	7 (58.3)			
Femenino	4 (50)	5 (41.7)			
Diagnóstico			0.155		
Completo	4 (50)	2 (16.7)			
Incompleto	1 (12.5)	6 (50)			
Refractario	3 (37.5)	4 (33.3)			
Tratamiento					
Esteroide	6 (75)	2 (16.7)	0.019	15	1.652 – 136.172
Segunda dosis de IgIV	3 (37.5)	3 (25)	0.642	1.8	0.259 – 12.502
Días de Fiebre ^o	12 (10.2)	10.9 (4.3)	0.746		
Fiebre a las 48 horas de IgIV	5 (62.5)	5 (41.7)	0.650	2.3	0.373 – 14.613
Días para control de la Fiebre ^o	6.38 (7.1)	2.92 (2.96)	0.149		
Plaquetas al Ingreso	363,626 (171,798)	279,666 (114,377)	0.204		
Alteración	4 (50)	5 (41.7)	1.000	1.4	0.232 – 8.464
Trombocitopenia	1 (12.5)	1 (8.3)	1.000	1.5	0.084 – 29.409
Trombocitosis	3 (37.5)	4 (33.3)	1.000	1.2	0.185 – 7.770
Plaquetas al Control	555,625 (324,084)	430,500 (144,711)	0.252		
Alteración	5 (62.5)	9 (75)	0.642	0.556	0.080 – 3.858
Trombocitosis	8 (100)	12 (100)			

n (%): Prueba Exacta de Fisher

^omedia (desviación estándar): Prueba de T para muestras independientes

DISCUSIÓN

La EK es una vasculitis sistémica aguda febril autolimitada, de etiología desconocida. En nuestra muestra la edad promedio de presentación de la enfermedad fue de 5 ± 3 años, con predominio de género masculino en el 55% de la muestra. Características demográficas, clínicas y analíticas similares a las observadas en la literatura médica.

El diagnóstico más frecuente fue Kawasaki Incompleto y Refractario al tratamiento, cada uno con el 35%. Se clasificaron así, conforme a los criterios de la EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo).

El 45% de los pacientes presentaron una alteración en la cifra plaquetaria al ingreso: 10% trombocitopenia y 35% trombocitosis. Se reportó en el 60% de los pacientes alguna alteración en el ecocardiograma de ingreso, con presencia de derrame pericárdico (45%) el hallazgo más frecuente, seguido de ectasia en la coronaria izquierda (30%) y ectasia en la coronaria derecha (20%). En cuanto a las características en el control, el 70% de los pacientes presentó una alteración en la cifra plaquetaria, trombocitosis. En el ecocardiograma de control se reportó alteración en el 40% de los pacientes, ectasia de la coronaria izquierda como el hallazgo más frecuente en el 25%, seguido de ectasia en la coronaria derecha y derrame pericárdico en el 15%, respectivamente. En el estudio de Ae et al., los pacientes no respondedores presentaron trombocitopenia al inicio de la enfermedad, para posteriormente presentar una elevación y persistencia de la cifra plaquetaria, siendo similar en esta muestra.

En cuanto a la comparación entre pacientes con alteración coronaria y sin alteración coronaria, únicamente se encontró una asociación entre dosis de esteroide y alteración coronaria con un OR 15 (IC 95% 1.652 – 136.172; p 0.019). En el resto de las variables no se encontró diferencia o asociación estadísticamente significativa. La dosis de esteroide no es necesariamente causal de alteración coronaria; su presencia puede deberse a que son pacientes con fiebre más duradera o de difícil control o se

requirió segunda dosis de gammaglobulina. Por lo tanto, no se toma al esteroide como causante de la alteración coronaria.

De igual forma, se clasificaron en respondedores y no respondedores al tratamiento: 70% (n=14) respondieron favorablemente con el tratamiento inicial, inmunoglobulina humana a 2 gramos por kilogramo de peso en conjunto con ácido acetil salicílico. Esta clasificación es importante ya que, en el estudio de Ae et al., los recuentos de plaquetas variaron según la capacidad de respuesta a la IVIG y según el día de la enfermedad, lo que podría haber contribuido a resultados inconsistentes en estudios previos. Encontraron que la asociación entre el recuento de plaquetas y el riesgo de alteraciones coronarias difería según la respuesta a la IVIG, según el día en que se evaluó el recuento de plaquetas y el ecocardiograma de control.

Como hallazgos secundarios, al hacer esta clasificación se encontró diferencia estadísticamente significativa en los días de fiebre, ya que los respondedores, presentaron una media de 9 días de fiebre contra los no respondedores de 16 días de fiebre; siendo un marcador importante para distinguir entre la respuesta o no al tratamiento. Asimismo, los pacientes que respondieron favorablemente al tratamiento tuvieron una remisión de la fiebre posterior a la administración de inmunoglobulina humana con una media de 1.8 días contra el paciente no respondedor que tuvo una media de 10 días. En estos pacientes fue necesaria la administración de segunda dosis de inmunoglobulina humana y/o esteroide.

En este estudio de pacientes se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las plaquetas de control entre los pacientes que respondieron al tratamiento y los no respondedores (p 0.027); los pacientes no respondedores tienen tendencia a la trombocitosis.

El desarrollo de complicaciones cardíacas sucede, aproximadamente, en el 15 a 25% de pacientes sin tratamiento, reduciéndose este porcentaje hasta un 3 a 5% en pacientes con tratamiento adecuado. En la mayoría de los casos se encuentran

dilataciones que se resuelven en un periodo de cuatro a ocho semanas, pero pueden llegar a aneurismas de gran tamaño, con riesgo de infarto de miocardio y muerte súbita.

Por lo que, a pesar de tratarse de una enfermedad con buen pronóstico, su importancia reside en la aparición de complicaciones cardiacas. Por ello, numerosos estudios han relacionado factores clínicos y/o analíticos con el desarrollo de complicaciones, lo cual supone una valiosa herramienta para identificar pacientes con alto riesgo, aunque es difícil encontrar un consenso global.

En esta muestra se encontró alteración coronaria en 8 pacientes (40%), sin encontrarse asociación entre la cifra plaquetaria y el desarrollo de éstas. No se puede asociar la variabilidad de cifra plaquetaria con alteración coronaria en esta muestra.

CONCLUSIÓN

Al realizar el análisis completo de la base de datos se anula la hipótesis alterna: la presencia de alteración en la cuenta plaquetaria al ingreso se asocia a lesión coronaria en pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki. No se encuentra relación entre trombocitosis o trombocitopenia. Este resultado se debe al tamaño reducido de la muestra.

Podría quedar como marcador de paciente no respondedor, paciente con fiebre más allá de 48 horas posterior a administración de gammaglobulina y persistencia de trombocitosis para darle un mayor seguimiento por cardiología y prevenir complicaciones a mediano y largo plazo.

Se requieren estudios con series más amplias que nos permitan un mejor conocimiento de la enfermedad en nuestro medio, o planear un estudio prospectivo para establecer marcadores para identificar pacientes con riesgo alto de desarrollar alteraciones coronarias e iniciar un tratamiento más intensivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abraham, D., Kalyanasundaram, S., & Krishnamurthy, K. (2021). Refractory Kawasaki Disease—a Challenge for the Pediatrician. *SN Comprehensive Clinical Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00775-w>

Ae, R., Abrams, J. Y., Maddox, R. A., Schonberger, L. B., Nakamura, Y., Shindo, A., Kuwabara, M., Makino, N., Matsubara, Y., Kosami, K., Sasahara, T., & Belay, E. D. (2020). Platelet Count Variation and Risk for Coronary Artery Abnormalities in Kawasaki Disease. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(3), 197–203. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002563>

Antonio Banfi, P. (2001). Enfermedad de Kawasaki. *Revista Chilena de Pediatría*, 72(6), 487–495.

Arora, K., Guleria, S., Jindal, A. K., Rawat, A., & Singh, S. (2020). Platelets in Kawasaki disease: Is this only a numbers game or something beyond? *Genes and Diseases*, 7(1), 62–66. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2019.09.003>

Cardozo-López, M., Escobar-Berrio, A., Alvarán-Mejía, M., David Londoño-restrepo, J., & de citar, F. (2012). Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento Kawasaki disease: diagnosis and treatment. *Ces Med*, 26(2), 261–272. <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v26n2/v26n2a14.pdf>

De Graeff, N., Groot, N., Ozen, S., Eleftheriou, D., Avcin, T., Bader-Meunier, B., Dolezalova, P., Feldman, B. M., Kone-Paut, I., Lahdenne, P., McCann, L., Pilkington, C., Ravelli, A., van Royen-Kerkhof, A., Uziel, Y., Vastert, B., Wulffraat, N., Kamphuis, S., Brogan, P., & Beresford, M. W. (2019). European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease-the SHARE initiative. *Rheumatology (United Kingdom)*, 58(4), 672–682. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key344>

Gómez, B. B., Ávila, C. G., Cainzos, B. S., Iglesias, B., Menchén, C. G., Tomás, J., & Amador, R. (2018). Revisión clínica y diagnóstica de la enfermedad de Kawasaki: estudio descriptivo, retrospectivo y analítico. *Pediatría Atención Primaria*, *XX* (77), 15–24.

Matiz Mejía, S., Ariza Correa, C., Salinas Suárez, C., Huertas Quiñones, M., & Sanguino Lobo, R. (2017). Enfermedad de Kawasaki. *Revista Colombiana de Cardiología*, *24*(3), 307.e1-307.e6. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.05.011>

Rife, E., & Gedalia, A. (2020). Kawasaki Disease: An Update. In *Current Rheumatology Reports* (Vol. 22, Issue 10). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00941-4>

Rowley, A. H., & Shulman, S. T. (2010). Pathogenesis and management of Kawasaki disease. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *8*(2), 197–203. <https://doi.org/10.1586/eri.09.109>

Singh, S., Jindal, A. K., & Piloni, R. K. (2018). Diagnosis of Kawasaki disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*, *21*(1), 36–44. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13224>

Sotelo-Cruz, N. (2013). Revisión de la enfermedad de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas (enero de 1977 a mayo de 2012). *Archivos de Cardiología de México*, *83*(3), 214–222. <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2013.02.004>

Tascón, A. B., Malfaz, F. C., Sombrero, H. R., Fernández-Cooke, E., Sánchez-Manubens, J., & Pérez-Lescure Picarzo, J. (2019). Fe de errores de «Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki». *Anales de Pediatría*, *90*(2), 137–138. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.01.001>