



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

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**TÍTULO DE LA TESIS**

**“DIFERENCIAS EN LA PRESENTACIÓN  
CARDIOVASCULAR DE LOS PACIENTES CON  
ENFERMEDAD DE KAWASAKI, TRES AÑOS PREVIOS Y  
DURANTE LA PANDEMIA DE COVID 19, EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”.**

**PRESENTA:**

**DRA. MONSERRAT GOMEZ GOMEZ**

**TUTOR DE TESIS:**

**DRA. ITZEL ESTEFANI RÍOS OLIVARES.**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DR. CARLOS GONZÁLEZ REBELES GUERRERO**

**Ciudad de México 2024.**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

TÍTULO DE LA TESIS  
"DIFERENCIAS EN LA PRESENTACIÓN CARDIOVASCULAR DE LOS  
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI, TRES AÑOS PREVIOS Y  
DURANTE LA PANDEMIA DE COVID 19, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA".



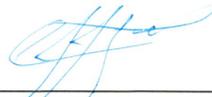
---

DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



---

DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO



---

DR. CARLOS ALFONSO CORONA VILLALOBOS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA  
PEDIÁTRICA



---

DRA. ITZEL ESTEFANI RÍOS OLIVARES  
TUTORA DE TESIS



---

DR. CARLOS GONZÁLEZ REBELES GUERRERO  
ASESOR METODOLÓGICO

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por permitirme cumplir mis sueños aunque el camino para lograrlo no fue nada fácil.

A mis padres, por impulsarme a seguir adelante, por ser mi fortaleza en mis momentos frágiles y por el amor incondicional que siempre me brindan, son el amor más grande que tengo en la vida.

A mis hermanos, por apoyarme siempre e insistirme en que no debo conformarme.

A mi cuñada y mis sobrinos, por reconfortarme con un abrazo o una sonrisa cuando pense que no podía más.

A la vida, por enseñarme que siempre debo luchar por conseguir lo que quiero y que nadie me regalara nada sino me enfoco en cumplir lo que deseo.

A mis asesores de tesis, la Dra. Ríos y el Dr. González Rebeles, por el apoyo y la disposición que me brindaron para la terminación de ésta tesis, Gracias.

MGG

<b>ÍNDICE</b>	<b>Págs</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>1-3</b>
<b>Abreviaturas.....</b>	<b>4</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>5</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>6-7</b>
<b>Marco Teórico.....</b>	<b>8-33</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>34</b>
<b>Pregunta de Investigación.....</b>	<b>34</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>35</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>36</b>
<b>Objetivo General.....</b>	<b>37</b>
<b>Objetivos Específicos.....</b>	<b>37</b>
<b>Material y Métodos.....</b>	<b>38</b>
<b>Población de estudio.....</b>	<b>38</b>
<b>Población Objetivo.....</b>	<b>38</b>
<b>Población Elegible.....</b>	<b>38</b>
<b>Ubicación del Estudio.....</b>	<b>38</b>
<b>Criterios de Inclusión.....</b>	<b>39</b>
<b>Criterios de Exclusión.....</b>	<b>39</b>
<b>Tamaño de la muestra.....</b>	<b>39</b>
<b>Descripción General del Estudio.....</b>	<b>40</b>
<b>Análisis Estadístico.....</b>	<b>41</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>42-56</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>57-61</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>62-63</b>
<b>Limitaciones.....</b>	<b>63</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>64-67</b>
<b>Cronograma de actividades.....</b>	<b>68</b>
<b>Variables.....</b>	<b>69-79</b>

## **RESUMEN**

### **Antecedentes**

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es la vasculitis sistémica de origen desconocido más común en niños. Es considerada la primera causa de cardiopatía adquirida en población pediátrica. Fue descrita por primera vez en 1967 por el Dr. Tomisaku Kawasaki, quien describió una serie de niños japoneses que padecían “síndrome mucocutáneo febril agudo con afectación linfoide y descamación de los dedos de las manos y pies”. Su complicación principal es cardíaca, el 25% de los pacientes puede desarrollar aneurismas coronarios si no reciben de manera oportuna tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV), siendo la principal causa de infarto del miocardio, isquemia cardíaca y muerte súbita en la infancia.

### **Planteamiento del problema**

Las alteraciones cardiovasculares asociadas a la infección por SARS-CoV-2 en la población infantil con EK han despertado un gran interés en los últimos años.

Determinar si la incidencia, meses de mayor presentación, manifestaciones clínicas, alteraciones de laboratorio, marcadores inflamatorios, comorbilidades y manifestaciones cardiovasculares de los pacientes con EK durante la pandemia de COVID-19 fueron similares o diferentes a lo reportado en la literatura y experiencia institucional para establecer factores de riesgo cardíaco.

### **Justificación**

Conocer la asociación entre EK e infección por COVID-19 nos permitirá determinar si aumenta o disminuye la presentación de la enfermedad, identificar que grupo de edad es el más afectado o si existen similitudes, establecer cuales son las complicaciones cardiovasculares que comúnmente se presentan y determinar el tiempo óptimo de seguimiento.

## **Material y métodos**

Es un estudio retrospectivo, analítico y observacional. Se estudiaron manifestaciones cardiovasculares en pacientes con EK previo a la pandemia y durante la pandemia de COVID-19.

## **Resultados**

Se incluyeron un total de 299 casos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki de 01 de enero del 2017 al 31 diciembre del 2022, de los cuales 176 se presentaron en el periodo prepandemia (01 de enero 2017 al 31 de marzo 2020) y 123 casos en el periodo transpandemia de Covid-19 (01 de abril del 2020 al 31 de diciembre del 2022).

El sexo masculino fue el más afectado, con una mediana de edad de 24 meses con un rango de 166 meses, con edad mínima de 2 meses y máxima de 168 meses, sin encontrar diferencia significativa en la edad del grupo prepandemia y el grupo transpandemia. Los meses de mayor presentación de casos durante el periodo prepandemia fue octubre y durante la transpandemia los meses de enero y julio.

La manifestación clínica más frecuente reportada fue la fiebre, presentándose en el 95% de los casos en ambos grupos, seguida de el edema de extremidades y el eritema palmoplantar; las cuales fueron más frecuentes durante el periodo transpandemia. La trombocitosis se presentó en mayor proporción en el grupo prepandemia en comparación con el grupo transpandemia, los tiempos de coagulación se mostraron más alterados en el periodo prepandemia. Sin embargo, los valores de fibrinógeno, dímero D y DHL fueron más elevados en el periodo transpandemia en comparación con el grupo prepandemia. Las manifestaciones cardiovasculares de la EK que se presentaron con mayor frecuencia en el periodo prepandemia fueron pericarditis en el 22.2% y derrame pericárdico en el 16.5% mientras que en el periodo transpandemia fueron las alteraciones valvulares en el 5.7% y las alteraciones coronarias en el 12.2%. Se identificaron valores más bajos de función ventricular por método de Simpson y función avanzada; es probable que estos resultados sean secundarios a mayores datos de miocarditis presentados en conjunto con infección por coronavirus.

## **Conclusiones**

Las manifestaciones clásicas se mantuvieron muy similares durante la pandemia con mayor afección en extremidades a las que se agregaron síntomas respiratorios. A nivel bioquímico la alteración hematológica no registrada en el periodo prepandemia dominó como elevación de dímero D y fibrinógeno.

Los resultados muestran que las lesiones coronarias se mantienen similares en el periodo pre y transpandemia lo que resalta que el agente etiológico en EK no es el coronavirus y si comparten vías fisiopatológicas. La ectasia coronaria fue la lesión que predominó en el periodo transpandemia, seguida por el aneurisma coronario pequeño y la arteria coronaria más afectada fue la descendente anterior.

Se espera que el uso de inmunomoduladores aumente en los siguientes años para modificar el curso de la enfermedad. Se requiere continuar estudiando los cambios presentados en otras poblaciones para establecer las pautas de seguimiento.

## ABREVIATURAS

<b>EK</b>	Enfermedad de Kawasaki
<b>IGIV</b>	Gammaglobulina Intravenosa
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>Hto</b>	Hematocrito
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>VSG</b>	Velocidad de sedimentación globular
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferasa
<b>ALT</b>	Alanin aminotransferasa
<b>PCR</b>	Proteína C Reactiva
<b>CPK</b>	Creatincinasa
<b>Pro BNP</b>	Péptido natriurético cerebral
<b>EKG</b>	Electrocardiograma
<b>ECOTT</b>	Ecocardiograma
<b>AngioTAC</b>	Angiotomografía
<b>RM cardiaca</b>	Resonancia Magnética cardiaca
<b>INR</b>	Índice internacional normalizado
<b>TP</b>	Tiempo de protrombina
<b>TTP</b>	Tiempo parcial de tromboplastina
<b>BUN</b>	Nitrógeno uréico en sangre
<b>Creat</b>	Creatinina
<b>GGT</b>	Gamma glutamil transpeptidasa
<b>DHL</b>	Deshidrogenasa láctica
<b>FA</b>	Fosfatasa alcalina
<b>BT</b>	Bilirrubina total
<b>BD</b>	Bilirrubina directa
<b>BI</b>	Bilirrubina indirecta
<b>HCO<sub>3</sub></b>	Bicarbonato
<b>BCGitis</b>	Linfadenitis por vacunación con bacilo de Calmette -Guérin

**ANTECEDENTES:**

La enfermedad de Kawasaki fue descrita por primera vez en 1967 por el Dr. Tomisaku Kawasaki, quien describió una serie de niños japoneses que padecían un “síndrome mucocutáneo febril agudo con afectación linfoide y descamación específica de los dedos de las manos y pies”. <sup>1,2.</sup>

Las causas de la enfermedad siguen sin estar claras, Furusho Et., informaron en 1984 sobre la efectividad de la terapia con Inmunoglobulina IV como tratamiento en la fase aguda; mientras que en 1991 Newburger Et al., informaron sobre la eficacia de manejar dosis de 2gr/kg de IGIV como terapia estándar.

El proceso inflamatorio tiene predilección por las arterias coronarias, lo que da como resultado la formación de aneurismas, trombos y/o estenosis. Las lesiones coronarias se detectan en el 15-25% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki que no reciben tratamiento con inmunoglobulina y son la principal causa de infarto del miocardio, isquemia cardíaca y muerte súbita en la infancia. <sup>1</sup>

## **INTRODUCCIÓN**

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es la vasculitis sistémica de origen desconocido más común en niños. Es considerada la primera causa de cardiopatía adquirida en población pediátrica. Fue descrita por primera vez en 1967 por el Dr. Tomisaku Kawasaki, quien describió una serie de niños japoneses que padecían un “síndrome mucocutáneo febril agudo con afectación linfoide y descamación de los dedos de las manos y pies”.<sup>2</sup>

Su complicación principal es cardíaca, el 25% de los pacientes puede desarrollar aneurismas coronarios si no reciben de manera oportuna tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV), siendo la principal causa de infarto del miocardio, isquemia cardíaca y muerte súbita en la infancia; la mayor mortalidad en la EK ocurre entre el día 15 y 45 posterior a la resolución de la fiebre; durante éste tiempo se detecta vasculitis de las arterias coronarias, elevación de las plaquetas y un estado de hipercoagulabilidad; los factores de riesgo asociados a la formación de aneurismas coronarios son edad menor de 1 año o mayor de 5 años, mayor tiempo al diagnóstico, persistencia de marcadores inflamatorios (VSG, PCR, procalcitonina) elevados posterior al tratamiento con gammaglobulina, leucocitosis mayor a 30,000/mm<sup>3</sup>, trombocitopenia, aumento de las enzimas hepáticas e hipoalbuminemia.<sup>2</sup>

El tratamiento con gammaglobulina antes del día 10 de la enfermedad y el ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria reduce del 25% al 2% el riesgo de complicaciones cardíacas, su objetivo es inhibir la producción de citosinas proinflamatorias, metaloproteasas TNF-alfa y la agregación plaquetaria, reduciendo la formación de aneurismas coronarios.<sup>2</sup>

En abril del 2020 comenzaron a surgir datos sobre una nueva enfermedad similar a la EK pero que presentaba una respuesta inflamatoria exagerada en algunos pacientes expuestos a la infección por Coronavirus 19 (COVID-19).

A lo largo de los últimos 3 años, se han registrado diversos estudios y publicaciones sobre la relación de esta nueva enfermedad llamada Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS) y la EK. En Italia desde febrero del 2020 hasta abril del 2020, se reporta un aumento de 30 veces más casos de EK en comparación a los 5 años anteriores; los hallazgos de laboratorio muestran neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia y marcada elevación de los marcadores inflamatorios; así como niveles elevados de ferritina, triglicéridos, dímero D, troponinas y Pro-BNP. <sup>3,4</sup>

Tanto en EK como en PIMS el sexo masculino es el más afectado, sin embargo, el 2do grupo tiene una presentación más tardía entre los 5 y 14 años mientras que la EK en niños entre 11 meses y 5 años. <sup>2</sup>

Se presenta una tabla con las principales diferencias de la EK clásica y EK asociada a COVID-19 en un hospital de tercer nivel en Italia.

Tabla. 1. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter surveyCattalini M, Della Paolera S, Vergine GPediatric Rheumatology (2021) 19(1). (4)

VARIABLE	EK CLÁSICA	EK ASOCIADO A COVID
Miocarditis	3.1%	60.4%
Pericarditis	7.3%	26.4%
Insuficiencia valvular	6.3%	26.4%
Aneurisma de las arterias coronarias	28.1%	13.2%
Insuficiencia cardiaca	1%	35.8%
Hipotensión /choque cardiogénico	1%	36.8%

## MARCO TEÓRICO

La enfermedad de Kawasaki (EK) es la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños de América del Norte, Europa y Japón. <sup>5</sup>.

Según la encuesta epidemiológica nacional del 2017 en Japón, se alcanzó un promedio de 5000 a 6000 casos nuevos cada año; el número total de casos en el 2017 fue de 362,710 de los cuales 209,508 fueron hombres y 153,2020 mujeres. El pico de incidencia ocurre entre enero y julio en Japón mientras que en China continental y Taiwán es en los meses de diciembre a enero y junio a julio respectivamente. En Estados Unidos, Australia, Canadá y Europa se observó una mayor tasa de incidencia de EK durante los meses de invierno; con una tasa de incidencia general más alta en hombres que en mujeres. <sup>6</sup>.

Las tasas de recurrencia y ocurrencia familiar de EK están mejor documentadas en la literatura de Japón , siendo más bajas en otras razas y etnias; en Japón se ha informado que la tasa de recurrencia de EK es 3%. <sup>7</sup>

La proporción de casos con antecedentes familiares positivos es 1%; siendo la presentación un año después del inicio del primer caso en una familia, la tasa de presentación en un hermano es del 2.1% representando un riesgo relativo de 10 veces en comparación con la población japonesa general. El riesgo de concordancia en gemelos idénticos es 13%, las tasas más altas de casos de EK en hermanos de casos índice y gemelos son consistentes con una predisposición genética que interactúa con la exposición al agente o agentes patógenos en el medio ambiente; la aparición informada de EK en niños de padres que tuvieron la enfermedad en la infancia también respaldan la contribución de factores genéticos. <sup>8</sup>.

## **COVID 19 EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO**

Inicialmente la pandemia mundial de COVID-19 parecía afectar levemente a los niños; en el 2020 el Centro Chino para el Control y la prevención de Enfermedades informó que la población pediátrica representaba sólo el 1% de los 72,314 casos recopilados en Wuhan y correspondían a niños menores de 10 años. (618)

Otro estudio epidemiológico realizado en China incluyó 2,143 pacientes pediátricos evaluados por COVID 19, de los cuales se confirmaron 731 casos mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR); encontrando que la edad promedio fue de 7 años (rango de 1-18 años).<sup>1</sup>

Al comienzo de la pandemia se consideró que los niños infectados con COVID-19 presentaban una enfermedad menos grave, más del 90% de los casos han sido leves o moderados; afectando principalmente a pacientes escolares y adolescentes a diferencia de la EK que afecta niños más pequeños.<sup>1</sup>

A principios de junio 2020 en México se reportaron 93,435 pacientes confirmados para COVID 19 y 10,167 muertes por la misma causa; a mediados de mayo se reportaron 6,942 casos sospechosos en personas menores de 18 años, de los cuales 6,212 resultaron negativos; manteniendo una proporción 1:10 casos sospechosos en niños con resultado positivo, en éste mismo estudio el 56% correspondió al sexo masculino.<sup>1</sup>

Hasta el momento se desconoce la asociación en población mexicana de pacientes con EK e infección por COVID-19.<sup>18</sup>

## **EK ASOCIADO A SARS-COV 2**

Se sospecha síndrome de Kawasaki asociado a SARS-CoV2 en pacientes escolares y adolescentes que presentan fiebre prolongada de 5 días o más, con criterios similares a la EK clásica completa o incompleta y que se presenta con sintomatología y pruebas positivas para COVID-19. El niño con sospecha de síndrome de Kawasaki asociado a SARS-CoV2 tiene con más frecuencia

compromiso miocárdico (miocarditis o pericarditis) y no tienen respuesta adecuada a la primera dosis de inmunoglobulina intravenosa considerada como resistencia, necesitando una segunda o tercera dosis de gammaglobulina.<sup>1</sup>

En abril de 2020 comenzaron a surgir reportes de casos de niños con antecedente de infección por COVID-19 y una respuesta inflamatoria sistémica severa con datos similares a la EK. El Servicio Nacional de Salud del Reino Unido emitió una alerta que aumentó la conciencia sobre una nueva manifestación de COVID-19 en niños presentando síntomas superpuestos de la EK y el síndrome de choque tóxico, con resultados de laboratorio que muestran inflamación sistémica severa. El 14 de mayo de 2020 el Departamento de Salud del Estado de Nueva York reportó más de 100 casos de niños que fueron hospitalizados con este mismo fenómeno.<sup>5,19</sup>

Se sospecha cierta correlación entre la EK y la infección por COVID-19, ya que se ha reportado un aumento en la incidencia de casos de EK y los cambios en sus características clínicas durante la pandemia de COVID-19. En un estudio realizado en un centro de referencia terciario de Namazee, al suroeste de Irán (Shiraz, Irán). Se demostró que el 68% del total de pacientes con EK durante la pandemia de COVID-19 fueron positivos para COVID-19. Las manifestaciones clínicas observadas en orden de frecuencia fueron: erupción cutánea observada en el 62 % de los pacientes, compromiso de la mucosa oral y los labios 58 % y cambios en las extremidades 58 %, siendo la afección coronaria menor en pacientes positivos a covid.<sup>10</sup>

En Shiga, Japón existieron diferencias regionales respecto a la incidencia de la enfermedad con un menor número de casos registrados durante la pandemia. Éste estudio demostró que la incidencia de la enfermedad de Kawasaki se redujo en el mes de mayo, así mismo la edad de presentación mayormente afectada fueron niños entre los 2 a 4 años de edad. Se demostró que la incidencia de enfermedades infecciosas pediátricas comunes disminuyó después de EK, exceptuando el exantema súbito.

Se presume que las enfermedades infectocontagiosas disminuyeron por el uso de mascarilla y las medidas de protección higiénicas. Hasta el momento se desconoce la causa de la EK; sin embargo los estudios respaldan la hipótesis de que ciertos agentes transmisibles ingresan al aparato respiratorio y pueden desencadenar la enfermedad, uno de esos agentes es posible que sea de una familia del coronavirus, lo que hace pensar que la EK puede estar asociada con patógenos respiratorios no identificados que potencialmente se adquieren tanto dentro como fuera del hogar.

20

La evidencia de un componente genético en la susceptibilidad de la EK incluye la observación de una mayor incidencia entre los niños japoneses y los de ascendencia japonesa que residen fuera de Japón. Hasta el momento se han relacionado la presencia de 6 genes involucrados en generar mayor susceptibilidad.<sup>8</sup>

### **AGENTES ETIOLÓGICOS**

La etiología de la EK se mantiene desconocida, sin embargo, el agente desencadenante más aceptado se cree que es de origen viral, el cual ingresa al organismo a través de las mucosas hacia el pulmón; ésta hipótesis se respalda por la estacionalidad de los brotes de la enfermedad que se presenta en dos picos, uno en verano y otro en invierno. El grupo más afectado son los niños de 11 meses a 5 años. En los extremos de edad se ha demostrado que el sistema inmunológico tiene un papel primordial ya que en menores de 6 meses la inmunidad pasiva proveniente de la madre protege en los primeros meses mientras que en mayores de 6 años una respuesta inflamatoria aumentada es la característica. En la etapa aguda se ha observado infiltración de IgA en células plasmáticas del tracto respiratorio, permitiendo que las vías respiratorias superiores actúen como una puerta de entrada. Los pacientes con EK tienen concentraciones aumentadas de IgA secretora en suero, lo que indica una barrera intestinal defectuosa y permeabilidad intestinal aumentada.<sup>5</sup>

La naturaleza autolimitada de la enfermedad junto con una baja tasa de recurrencia sugiere la aparición de células de memoria T y B que protege contra encuentros futuros.<sup>8</sup>

Se han descrito algunos factores ambientales en la epidemiología de la EK. Los factores dietéticos también están interrelacionados con la patogenia de ésta enfermedad, el consumo de soya se ha relacionado con mayor riesgo, así como la ingesta de isoflavonas en Asia; mientras que en Corea un informe ha postulado que la patogenia de la EK se desencadena por las variantes en la flora normal de niños genéticamente susceptibles.<sup>6,21</sup>

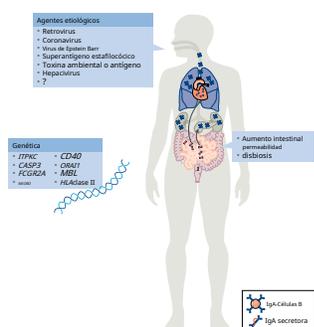


Imagen.1 .Factores ambientales y genéticos implicados en la enfermedad de Kawasaki  
Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models, Nature Reviews, Rheumatology, vol 16, July 2020.

### Vía de Señalización del calcio:

En las células T, el IP3 (Inositol trifosfato) se libera después de la estimulación del receptor de células T, lo que aumenta los niveles de calcio intracelular a través de receptores expresados en el retículo endoplásmico y conducen a la translocación de TNFalfa, producción de IL-2 y activación de células T. Un SNP (Polimorfismo de un solo nucleótido) funcional en ITPKC (Inositol 1,4,5 trifosfato-3 quinasa C) se ha asociado con un mayor riesgo de lesiones de las arterias coronarias.<sup>5</sup>

### FISIOPATOLOGÍA DE LA VASCULITIS EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La respuesta inmunitaria asociada con la EK es compleja e implica la activación e infiltración de la pared de la arteria coronaria por parte de células inmunitarias innatas y adaptativas.

La arteria coronaria normal se compone de tres capas: la túnica íntima, la túnica media y la túnica adventicia. La capa íntima está compuesta de células endoteliales, la media de células de músculo liso y la adventicia de tejido conjuntivo laxo.<sup>5</sup> Existen tres procesos patológicos de arteriopatía con EK. La primera es la arteritis necrotizante que se desarrolla en las primeras 2 semanas de la enfermedad y se asocia con infiltraciones de neutrófilos que destruyen gradualmente la capa íntima, la capa media y algunas porciones de la adventicia. La arteritis necrotizante puede resultar en la formación de aneurismas coronarios, es seguida por vasculitis subaguda y proliferación de miofibroblastos y puede observarse meses o años después de la enfermedad. Los infiltrados inflamatorios están compuestos por células TCD-8, IgA, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos que liberan citocinas proinflamatorias, IL 1-B y TNF que obstruyen progresivamente la luz coronaria.<sup>5</sup>

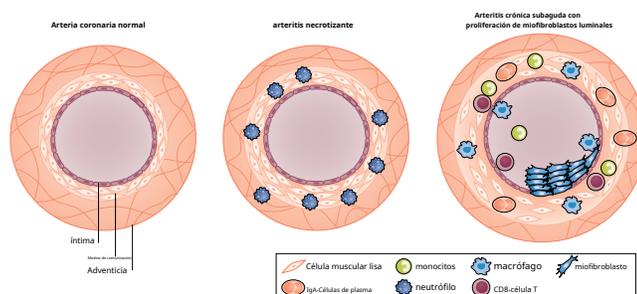


Imagen 2. Fisiopatología de la vasculitis en enfermedad de Kawasaki en la etapa aguda y subaguda. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models, Nature Reviews, Rheumatology, vol 16, July 2020.

Las metaloproteinasas de la matriz(MMP) son endopeptidasas dependientes de zinc que degradan los componentes de la matriz extracelular estas tienen un papel importante en la inflamación y en los procesos de remodelación de tejidos. Las MMP3 y MMP9 están aumentadas en pacientes con EK y los niveles circulantes de éstas MMP se correlacionan con el desarrollo de aneurismas coronarios<sup>9</sup>.

Los microARN regulan la expresión del ARN mensajero miR23a, miR27b,miR223 ,miR145 el cual se expresa en las células del músculo liso vascular; los niveles elevados de miR23a contribuyen a la apoptosis de los cardiomiocitos y promueven la respuesta inflamatoria al bloquear la actividad de autofagia de los macrófagos.<sup>5</sup>

El segundo proceso es una vasculitis subaguda y crónica se caracteriza por infiltración asincrónica de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos ; ésto se asocia con el desarrollo de miocarditis, que ocurre con frecuencia durante la fase aguda de la enfermedad, misma que se desarrolla incluso en ausencia de lesiones coronarias, presentándose en el 50-70% de los pacientes. La miocarditis tiende a desarrollarse tempranamente y la disfunción del ventrículo izquierdo es transitoria, generalmente leve y responde al tratamiento antiinflamatorio aunque en ocasiones puede estar asociado con arritmias. El tercer proceso es la proliferación miofibroblástica luminal caracterizada por un proceso derivado de células del músculo liso medial único; comienza en las primeras 2 semanas y persiste durante meses o años. (9) Los resultados patológicos del daño de las arterias coronarias depende de la gravedad de las lesiones; las arterias levemente dilatadas e inflamadas pueden volver a la normalidad entre 15 días y 3 meses.<sup>8</sup>

Los grandes aneurismas se caracterizan por perder la capa íntima, media y elástica que no puede regenerarse; el borde de la adventicia remanente puede romperse o sufrir una trombosis secuencial que puede organizarse, recanalizarse y calcificarse. Los aneurismas fusiformes con capa media preservada parcialmente pueden trombosarse o desarrollar estenosis progresiva a partir de una proliferación miofibroblástica luminal. Los aneurismas grandes puede parecer que se resuelven al disminuir el tamaño de la luz por la proliferación miofibroblástica luminal; los aneurismas gigantes pierden la capa media, quedando solo un borde de adventicia; por lo que son más propensos a desarrollar capas sucesivas de trombos y tienen el riesgo de formar calcificaciones de trombos más antiguos. Los aneurismas gigantes pueden romperse en las primeras 2 a 3 semanas después del inicio de la fiebre; el desarrollo de infarto al miocardio se debe a trombosis aguda o progresiva.<sup>5</sup>

En individuos sanos, las células epiteliales intestinales están selladas entre sí por uniones estrechas intestinales, y el epitelio intestinal actúa como una barrera que impide el paso de bacterias comensales y patógenos al tiempo que permite el flujo intercelular de iones, moléculas y metabolitos.

La vasculitis también afecta el tracto gastrointestinal; la EK induce el extracto de la pared celular (LCWE) y se asocia con una mayor producción de IL-1 $\beta$ , lo que conduce a una disminución de la expresión de las uniones estrechas intestinales y resulta en una mayor permeabilidad intestinal. Se han observado diferencias en la composición de la microbiota intestinal en pacientes con EK; la disbiosis intestinal podría contribuir aún más al proceso inflamatorio. La inyección de LCWE también se asocia con una respuesta inmunitaria intestinal desregulada caracterizada por un mayor número de IgA+Células B en el tracto gastrointestinal y concentraciones elevadas de IgA secretora (sIgA). La disfunción de la barrera intestinal da como resultado la fuga de IgA a la circulación sistémica y el depósito de inmunocomplejos patógenos IgA-C3 en los tejidos vasculares lo que se ha asociado a mayor susceptibilidad.<sup>5</sup>

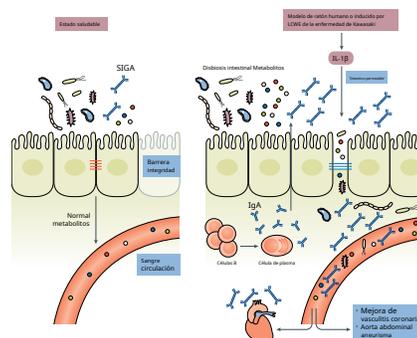


Imagen 3. Eje intestino-vascular en la vasculitis por enfermedad de Kawasaki. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models, Nature Reviews, Rheumatology, vol 16, July 2020.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS (8)

Se reconocen tres fases evolutivas de la enfermedad, cada una con cambios anatómicos y clínicos específicos:

Fase febril aguda: de 10 a 14 días.

Fase subaguda/crónica: 2 a 3 semanas, incluso meses.

Fase convaleciente: Pocas semanas a meses, durante esta fase no hay síntomas clínicos y la inflamación remite.

## FASE AGUDA:

Se presentan las principales características clínicas en la tabla 2.

Tabla 2. Características Clínicas de la Enfermedad de Kawasaki.

Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease, Circulation 2017.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PRINCIPALES
1.- Eritema y edema de labios, lengua de fresa y/o eritema de mucosa oral y faríngea.
2.- Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado.
3.- Exantema maculopapular, eritrodermia difusa o eritema multiforme.
4.- Eritema y edema de manos y pies en la fase aguda y/o descamación periungueal en fase subaguda.
5.- Linfadenopatía cervical $\geq 1.5$ cms, unilateral.

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS
-Sistema Cardiovascular: Miocarditis, pericarditis, insuficiencia valvular, choque, dilatación de la raíz aórtica.
-Sistema Respiratorio: Infiltrados peribronquiales e intersticiales en la radiografía de tórax, nódulos pulmonares.
-Sistema Mucocutáneo: Artritis, artralgiás (pleocitosis de líquido sinovial).
-Sistema Gastrointestinal: Diarrea, vómitos, dolor abdominal, hepatitis, ictericia, hidrops de vesícula biliar, pancreatitis.
-Sistema Nervioso: Irritabilidad extrema, meningitis aséptica (pleocitosis de líquido cefalorraquídeo), parálisis del nervio facial, pérdida auditiva neurosensorial.
-Sistema Genitourinario: Uretritis, meatitis, hidrocele, piuria estéril.
-Otros: Erupción descamativa en la ingle, uveítis anterior, eritema e induración en el sitio de inoculación de la BCG.

**La Enfermedad de Kawasaki clásica, típica o Kawasaki completo** :Se define por la presencia de fiebre  $39^{\circ}\text{C}$  a  $40^{\circ}\text{C}$ , de 5 días y la presencia de 4 características clínicas principales. <sup>8</sup>

**Fiebre:** Es alta  $>39^{\circ}\text{C}$ - $40^{\circ}\text{C}$ , remitente. Su aparición determina el primer día de la enfermedad; la fiebre generalmente se resuelve dentro de las 36 hrs posteriores a la finalización de la infusión de inmunoglobulina; sino resuelve se considera resistencia a la inmunoglobulina. <sup>8</sup>

**Cambios en las extremidades:** Eritema de las palmas de las manos y las plantas de los pies ; así como induración firme, a veces dolorosa.

Se presenta descamación de los dedos de las manos y pies, que inicia en la región periungueal dentro de las 2-3 semanas posteriores al inicio de la fiebre. Pueden aparecer surcos transversales a través de las uñas (líneas de Beau).<sup>8</sup>

**Exantema:** Exantema polimorfo, confluyente no vesiculoso. Es común una erupción máculo-papular difusa inespecífica (90-92%), aparece en tronco, abdomen, extremidades y se acentúa en región perineal e inguinal en lactantes. Ocasionalmente aparece exantema urticariano, escarlatiniforme y erupciones similares al eritema multiforme.<sup>8</sup>

**Afectación ocular:** Presente en el 90-95% de los casos, entre el 2º y 4º día del comienzo de la enfermedad puede observarse hiperemia conjuntival sin exudado, también es posible identificar uveítis anterior mediante un estudio de lámpara de hendidura.<sup>8</sup>

**Afectación de labios y cavidad bucal:** Eritema, sequedad, fisuras, descamación, grietas y sangrado espontáneo (92%); lengua aframbuesada con papilas prominentes y eritematosas, sin presencia de úlceras. Eritema difuso de la mucosa orofaríngea.<sup>8</sup>

**Linfadenopatía cervical:** Menos común (50%) es unilateral, de consistencia firme, no fluctuante, localizado en región cervical anterior, de diámetro > 1.5cm. (8)

**Reactivación de la BCG:** Es un signo patognomónico de la EK. Rezai demostró que aproximadamente el 50% de los pacientes con EK pueden tener eritema en el sitio de aplicación BCG, aparece en la etapa temprana de enfermedad, alrededor del 1 y 4 días después del inicio de la fiebre.<sup>22</sup>

Takayama en 1982 refirió la primera reactivación en el sitio de inoculación de la BCG después de la EK, sin embargo se desconoce exactamente el mecanismo por el cual se produce. Sato demostró la presencia de vasculitis severa en el sitio de inoculación de la vacuna de la BCG en pacientes con EK aguda; con cambios inflamatorios en los que predominan los linfocitos T CD4 y CD13,

con infiltración de macrófagos, IL-1 y TNF $\alpha$ . Se postuló que los cambios eritematosos y el desarrollo del proceso inflamatorio se deben a que se genera una activación generalizada del sistema inmunitario y una reacción cruzada entre la proteína de choque térmico (HSP) micobacteriana 65 y un homólogo humano HSP 63.<sup>17,22</sup>

**FASE SUBAGUDA:** Se caracteriza por la paulatina desaparición de los signos clínicos previos (exantema, fiebre y linfadenopatía) y aparición de trombocitosis. Es habitual la descamación periungueal dentro de las 2 ó 3 semanas del inicio de la fiebre y puede extenderse a las palmas y las plantas. Menos frecuentes son los surcos transversos en las uñas de las manos y los pies (líneas de Beau).<sup>8</sup>

**FASE DE CONVALECENCIA:** Persiste hasta que se normalizan los reactantes de fase aguda y la trombocitosis.

### **ENFERMEDAD DE KAWASAKI INCOMPLETA**

Presencia de fiebre prolongada durante 5 días con dos o tres de los criterios clínicos clásicos que no se expliquen por otra causa y hallazgos ecocardiográficos o de laboratorio compatibles con Kawasaki.<sup>8,15</sup>

### **ENFERMEDAD DE KAWASAKI ATÍPICA**

Se reserva para los casos con manifestaciones clínicas inusuales de la enfermedad, independientemente de que cumplan o no con los criterios clínicos (ej: nefritis, choque cardiogénico, síndrome hemofagocítico secundario).<sup>8,15</sup>

Las características clínicas como conjuntivitis exudativa, faringitis exudativa, lesiones intraorales ulcerativas, erupción ampollosa o vesicular, adenopatía generalizada o esplenomegalia deben hacernos pensar en un diagnóstico diferente a la EK.<sup>8</sup>

Tabla 3. Evolución de la guía diagnóstica de la EK en América desde 1978 hasta 2017. (6)Adjuvant herbal therapy for targeting susceptibility genes to Kawasaki disease: An overview of epidemiology, pathogenesis, diagnosis and pharmacological treatment of Kawasaki disease.(6)

Año	Evolución en los principales cambios de criterios diagnósticos de la EK	Referencias
1978	Fiebre continua durante $\geq 5$ días, tener 4 de los 5 síntomas principales de EK y se ignoran las posibilidades de contraer otras enfermedades.	Burns et,al 2000
2004	Fiebre > 5 días. Si aparecen 4 síntomas principales además de la fiebre, se puede diagnosticar EK típica incluso si la fiebre dura solo 4 días.	Newburguer et al, 2004
2017	<p>La anomalía de la a.coronaria se evaluó mediante el valor z</p> <p>Los pacientes con recuperación de la fiebre que dure <math>\geq 7</math> días no debe excluirse del diagnóstico de EK.</p> <p>El proceso de diagnóstico de EK incompleta se simplifica en comparación con la versión 2004, el niño tiene fiebre <math>\geq 5</math> días y cumple 2 o 3 criterios diagnósticos, o tiene fiebre <math>\geq 7</math> días sin otras razones confirmadas o mediante los resultados de laboratorio clínico.</p> <p>Se proponen 5 observaciones clínicas para la consideración del diagnóstico de EK:</p> <p>Bebé menor de 6 meses con fiebre prolongada e irritabilidad, fiebre prolongada en lactantes con meningitis aséptica inexplicable, lactantes o niños con fiebre prolongada y choque inexplicable o con cultivo negativo, bebés o niños con fiebre prolongada y linfadenitis cervical pero sin respuesta a tratamiento antibiótico, fiebre prolongada en bebés o niños después del tratamiento antibiótico.</p> <p>Se propone que PRO-BNP elevado sugiere compromiso cardiaco pero no puede usarse para el diagnóstico de EK.</p> <p>Los pacientes con EK con choque son propensos a complicaciones de las arterias resistentes a IGIV , insuficiencia mitral, insuficiencia miocárdica prolongada y otras manifestaciones clínicas.</p>	Saguil et al, 2015

## MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Durante la fase aguda existe un proceso de infiltración e inflamación de células cardíacas que genera afección coronaria, miocárdica, valvular y pericárdica , se puede presentar un precordio hiperdinámico y taquicardia, los soplos de flujo sistólico inocentes pueden acentuarse, se puede presentar un ritmo de galope que sugiere disminución de la distensibilidad (disfunción diastólica) del ventrículo, secundaria a inflamación y edema del miocardio.<sup>8</sup>

Durante la enfermedad aguda, la electrocardiografía puede mostrar disfunción del nodo sinusal, nodo auriculoventricular, intervalo PR prolongado, cambios inespecíficos del ST y la onda T con bajo voltaje si hay afectación del miocardio o pericardio.

Las contracciones ventriculares prematuras y la taquicardia ventricular se han tomado como marcadores clínicos de daño miocárdico subyacente y como predictores potenciales de consecuencias a largo plazo, incluida la muerte súbita tardía.<sup>8</sup>

La disfunción valvular ocurre alrededor del 25% de los pacientes, siendo la más afectada la válvula mitral. Se puede presentar un soplo regurgitante por insuficiencia mitral; la insuficiencia aórtica se asocia con dilatación de la raíz aórtica, una proporción de pacientes puede presentar durante la fase aguda flujo retrógrado en la aorta abdominal en ausencia de insuficiencia aórtica, debido a un aumento de la distensibilidad de la aorta descendente, que se asocia con inflamación aguda; sin embargo éste signo es raro que se presente.<sup>8</sup>

La miocarditis es común durante la enfermedad aguda y generalmente su resolución es completa; la disfunción miocárdica a largo plazo resulta de una lesión miocárdica primaria en el momento de la enfermedad aguda y es independiente de las anomalías de las arterias coronarias a largo plazo.

Aproximadamente el 5% de los niños con EK en los Estados Unidos presentan colapso cardiovascular e hipotensión que requieren el inicio de expansores de volumen, la infusión de agentes vasoactivos o el traslado a la unidad de cuidados intensivos. Es notable la presencia de trombocitopenia y coagulopatía en estos casos; los niños con presencia de choque parecen tener un mayor riesgo de resistencia a la gammaglobulina intravenosa, anomalías de las arterias coronarias, insuficiencia mitral y disfunción miocárdica prolongada.<sup>8</sup>

Las anomalías de las arterias coronarias se han detectado y definido en función de las dimensiones lumbinales, evaluadas con ecocardiografía o angiografía. La presencia de anomalías de las arterias coronarias se considera un criterio específico que apoya el diagnóstico de EK, particularmente para aquellos pacientes que no cumplen con todos los criterios clínicos para un diagnóstico completo, las anomalías de las arterias coronarias durante la enfermedad aguda van desde la dilatación hasta aneurismas de diversos números, tamaños y características, la afectación ocurre primero en los segmentos proximales y luego se extiende distalmente.

El 80% de los pacientes que continúan con dilatación significativa o aneurismas en ecocardiogramas de seguimiento, presentaron alguna anomalía en el estudio inicial. Diversas publicaciones demuestran que la mayoría de los pacientes desarrollarán dilatación coronaria (ectasia) entre el 32-50%, para considerar dilatación coronaria se debe realizar el análisis con un valor z, que hace referencia a dos desviaciones estándar. Se define dilatación coronaria cuando el valor del z es de 2 a 2.5. Los pacientes con evidencia de aneurismas grandes o gigantes no tienen síntomas cardíacos, cuando lo presentan es porque desarrollan isquemia miocárdica secundaria a trastornos graves del flujo de la arteria coronaria o trombosis; los síntomas o signos de isquemia o infarto al miocardio pueden ser atípicos e inespecíficos y suelen presentarse en la fase aguda de la enfermedad. Los pacientes con afectación grave de las arterias coronarias pueden desarrollar aneurismas de otras arterias de tamaño mediano como la arteria axilar, subclavia, braquial, femoral, ilíaca, esplénica y mesentérica, presentándose clínicamente como masas pulsátiles y/o soplos. <sup>8</sup>

## **COMPLICACIONES GRAVES DURANTE LA FASE AGUDA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI**

Manejo de la disfunción miocárdica y colapso cardiovascular: La miocarditis consiste en edema intersticial miocárdico, infiltrado celular de monocitos, neutrófilos, macrófagos hasta llegar a la degeneración y/o necrosis de miocitos que se puede presentar durante la etapa aguda; éstos cambios pueden revertir una vez administrada la dosis de inmunoglobulina, ya que mejora la función del ventrículo izquierdo al disminuir el proceso inflamatorio; sin embargo algunos pacientes pueden presentar miocarditis grave, manifestándose como inestabilidad hemodinámica y causar la muerte. El síndrome de choque en EK se presenta en el 7% de los pacientes y se define como la presencia de hipotensión y/o choque y requiere el inicio de expansores de volumen, infusión de agentes vasocactivos o bien requerir de una unidad de cuidados intensivos. La inestabilidad hemodinámica mejora una vez que se inicia la terapia con agentes diuréticos y vasopresores

sin embargo puede persistir un grado leve de disfunción diastólica ventricular después del tratamiento agudo. Las causas del síndrome de choque por enfermedad de kawasaki involucra la liberación de moléculas endógenas que median la disminución de la resistencia vascular periférica, disfunción miocárdica por miocarditis con o sin isquemia miocárdica y fuga capilar que se encuentran relacionados con mayor riesgo de dilatación coronaria. <sup>8</sup>

El choque que se presenta en pacientes con EK puede ser cardiogénico, distributivo o mixto. El componente distributivo del choque puede deberse a niveles elevados de citocinas inflamatorias circulantes, la fisiopatología del síndrome de choque por EK es similar al choque séptico presentando vasodilatación patológica, hipovolemia relativa y absoluta, disfunción miocárdica y distribución alterada del volumen sanguíneo. La estabilización hemodinámica de éstos pacientes se logra con la administración de gammaglobulina intravenosa más líquidos intravenosos, agentes inotrópicos a base de dobutamina, epinefrina, norepinefrina y dopamina y agentes vasoactivos. <sup>8</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico es clínico y el apoyo se complementa con paracínicos y gabinete.

Dentro de los hallazgos de laboratorio se encuentran los siguientes:

Biometría hemática completa: Observamos leucocitosis con neutrofilia sobre todo en la fase aguda, con predominio de granulocitos inmaduros y maduros, con recuento de leucocitos  $> 15,000/\text{mm}^3$ . <sup>8</sup>

Anemia Normocítica Normocrómica: Sobre todo cuando la duración de la inflamación activa se prolonga,  $\text{Hb} < 11\text{gr/dl}$ . <sup>25</sup>

Trombocitosis: Frecuentemente después de la fase aguda, aparece alrededor de la segunda semana y su valor máximo es en la tercer semana, regresando a la normalidad entre la cuarta y octava semana. <sup>26</sup>

La trombocitopenia es rara, puede ocurrir en las primeras 2 semanas de la enfermedad, es considerado un signo de coagulación intravascular diseminada, considerado un factor de riesgo para el desarrollo de anomalías de las arterias coronarias. <sup>26</sup>

Examen General de Orina: La piuria estéril es causada por la inflamación uretral.(26)  
Reactantes de Fase Aguda: La VSG (Velocidad de sedimentación globular) y PCR (Reacción en cadena de la polimerasa) se encuentran elevados en la fase aguda, regresando a valores normales entre la 6ª a 10ª semana, el manejo con IGIV eleva los valores de VSG,por lo cual la misma no es un buen parámetro de seguimiento para evaluar la respuesta al tratamiento.<sup>8</sup>

Procalcitonina: Es un marcador útil para diferenciar EK de los exantemas virales. Domínguez et al, demostró una asociación de niveles elevados de procalcitonina y mayor riesgo de resistencia a la IGIV. <sup>27</sup>

Electrolitos séricos: La hiponatremia es un marcador de enfermedad grave y factor de riesgo potencial para el desarrollo de lesiones de las arterias coronarias y de resistencia a IGIV. Aproximadamente el 75% de lactantes desarrollan complicaciones a nivel coronario, un valor de corte < 133mEqv/L es considerado como indicador de riesgo, sin embargo un estudio reciente realizado en Japón demostró que niveles de sodio sérico  $\leq 130$ mEqv/L en lactantes (< 1 año ) y pacientes de 1-9 años indicó un riesgo mayor de desarrollar lesiones coronarias. Sin embargo los niveles de corte son distintos para ambos grupos de edad, considerando riesgo valores de sodio de 133-142mEqv/L en lactantes menores de 1 año y valores de 136-145mEqv/l en niños de 1 a 4 años. <sup>27,28</sup>

Perfil lipídico: Disminución de HDL y elevación de triglicéridos.

Pruebas de Función Hepática: Elevación de transaminasas, bilirrubinas en el 40-65%. Presencia de hipoalbuminemia en la fase aguda,lo que sugiere un proceso inflamatorio grave.<sup>26</sup>

Alteraciones del Líquidocefalorraquídeo: Meningitis aséptica con predominio de mononucleares y glucosa, proteínas normales. <sup>29</sup>

Troponina cardiaca : Marcador específico de daño miocárdico, no se utiliza de manera rutinaria.

El NT-pro BNP(Péptido natriurético cerebral terminal) es producido por los cardiomiocitos sometidos a estrés, es considerado un biomarcador útil para el diagnóstico de EK, niveles elevados se han correlacionado con dilatación

de la arteria coronaria y la reducción transitoria de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo. Niveles elevados de NT-pro BNP al inicio de la enfermedad se asocia con disminución en la función sistólica del ventrículo izquierdo. Niveles persistentemente altos durante el curso de la enfermedad se asocian con aumento en la masa ventricular que refleja edema miocárdico, mayor disfunción diastólica.

30,31

Diversos estudios han intentado relacionar los valores elevados de NT-pro BNP con el desarrollo de aneurismas coronarios, los niveles normales de esta proteína varían según la edad de los pacientes pediátricos, siendo los puntos de corte significativamente más altos cuanto menor es el paciente, los valores considerados son los siguientes: <sup>30</sup>

-Menores de 6 meses: 762pg/ml

-6-12 meses: 310 pg/ml

-12-24 meses: 204 pg/ml

-> 24 meses : 205 pg/ml

Niveles superiores a 3000pg/ml se asocian con resistencia al tratamiento con IGIV. El último metaanálisis publicado por Zhenget en 2020 estableció una relación de causalidad relacionado a desarrollar lesión coronaria con valores superiores a 2500pg/ml, por lo que fueron considerados los siguientes valores por edad: <sup>30</sup>

-Menores de 1 año: 2489pg/ml

-1 a 2 años de edad: 2800pg/ml

-2 a 6 años: 3710pg/ml.

El score de Harada se utiliza para predecir lesiones en las arterias coronarias en pacientes con EK; el diagnóstico se establece con al menos 4 de los 7 criterios a evaluar .<sup>32</sup>

Tabla 4. Score de Harada para predecir lesiones de las arterias coronarias. Factores de riesgo en pacientes con enfermedad de Kawasaki con falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina humana intravenosa en menores de 15 años atendidos en el Hospital del Niño del 1 de Enero de 2003 al 31 de diciembre de 2013.

1.- Leucocitosis mayor a 12,000/mm3.
2.- Recuento plaquetario < 35,000/mm3.
3.- PCR Elevada
4.- Hto < 35%
5.- Albúmina < 3.5gr/dl
6.- Edad menor de 12 meses
7.- Sexo masculino

## ESTUDIOS DE IMAGEN

La ecocardiografía es la principal modalidad de imagen para la evaluación cardíaca, con alta sensibilidad y especificidad, el estudio debe realizarse conforme la sospecha diagnóstica, sin embargo el inicio del tratamiento no debe retrasarse en espera de la evaluación. Es un estudio útil para definir la afectación a nivel coronario, a nivel de la raíz aórtica brindando datos de miopericarditis, insuficiencias valvulares y/o pericarditis.<sup>8</sup>

La evaluación ecocardiográfica 2D de pacientes con sospecha de EK debe centrarse en obtener imágenes de la arteria coronaria principal izquierda, arteria coronaria descendente anterior y circunfleja, arteria coronaria derecha en sus segmentos proximal, medio, distal así como en la arteria descendente posterior. Los sitios típicos de aneurismas son la arteria coronaria descendente anterior y la arteria coronaria derecha en su región proximal; seguidas por la arteria coronaria principal izquierda, circunfleja, la porción distal de la arteria coronaria derecha y en menor frecuencia el sitio de unión entre la arteria coronaria derecha y la arteria coronaria descendente posterior.<sup>8</sup>

Las lesiones a nivel coronario mediante ecocardiografía que se pueden presentar son aneurisma o ectasia, definiendo éstas de la siguiente manera: <sup>8</sup>

Aneurisma: Dilatación segmentaria de las arterias coronarias.

Ectasia: Dilatación uniforme de la arteria coronaria, con z-score  $\geq 2.5$ .

Tabla 5. Clasificación ecocardiográfica de las lesiones coronarias. (8)Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease,Circulation 2017.

	Tamaño de la arteria coronaria	Valor z de la a.coronaria
Dilatación		$2 < z < 2.5$
Aneurisma pequeño	$< 5\text{mm}$	$\geq 2.5 < 5$
Aneurisma mediano	$5 \text{ a } 8\text{mm}$	$\geq 5 < 10$
Aneurisma gigante	$>8\text{mm}$	$\geq 10$

La ecocardiografía es el estudio principalmente utilizado para evaluar las dimensiones lumenales de las arterias coronarias, por lo que es necesario dar un seguimiento mediante puntuaciones z, tomando en cuenta el área de superficie corporal del paciente, estratificando el riesgo de lesión coronario que se realiza al momento de la valoración, esto permite incorporar diferentes niveles de riesgo

en función de la afectación anterior y actual de las arterias coronarias.<sup>8</sup>

Los aneurismas de la arteria coronaria fueron descritos por primera vez en 1761 por Morgagni. Algunos estudios realizados refieren que existen 03 tipos de aneurismas, sacular con cuello, sacular sin cuello y fusiforme como se presenta en el esquema de la figura 6.<sup>33</sup>

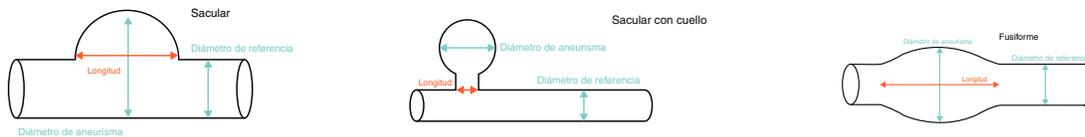


Imagen.4. Formas de aneurismas. Características morfológicas de los aneurismas de arterias coronarias. Incidencia e implicación clínica. 2013 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular.

La tomografía computada coronaria es un método válido para la evaluación de las lesiones de las arterias coronarias, principalmente en los segmentos medios y distales, donde la evaluación con ecocardiograma es más limitada. Es un estudio útil para describir el lumen, el diámetro y la morfología vascular, la presencia y el tipo de trombo, cuantificar la estenosis, evaluar la circulación colateral y la presencia de calcificaciones; observar la ruptura del aneurisma y realizar el control del tratamiento percutáneo y de la cirugía de *by-pass*.<sup>34</sup>

La resonancia magnética coronaria permite el estudio de las arterias coronarias, es útil para evaluar la perfusión, viabilidad miocárdica y demostrar inflamación activa (vasculitis) en la pared de las arterias coronarias.

La angiografía coronaria diagnóstica puede utilizarse en casos complejos, en 6 a 12 meses del inicio de la enfermedad.<sup>34</sup>

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la EK en la fase aguda es reducir la inflamación y el daño endotelial, para lograr prevenir la trombosis en aquellos con anomalías de las arterias coronarias.<sup>8</sup>

La administración de inmunoglobulina en la fase aguda de la EK es útil para reducir la prevalencia de anomalías de las arterias coronarias; el mecanismo de acción exacto se desconoce, sin embargo se considera que modulan la producción de citocinas, provoca la neutralización de toxinas u otros agentes patógenos, aumentan

la actividad de las células T reguladoras y suprimen la síntesis de anticuerpos antidiotípicos. La dosis inicial es de 2gr/kg, sin embargo existe el riesgo aún después de la administración de dosis altas de gammaglobulina, durante los primeros 10 días, el 20% de los niños desarrollará dilatación transitoria de la arteria coronaria, de la descendente anterior o de la región proximal de la arteria coronaria derecha, el 5% desarrollará aneurisma de la arteria coronaria y el 1% desarrollará aneurisma gigante.<sup>8</sup>

Está indicado administrar gammaglobulina intravenosa a niños que se diagnostican 10 días posteriores al inicio de la enfermedad, si persisten con fiebre. Se contraindica la administración de gammaglobulina más allá del décimo día de la enfermedad en ausencia de fiebre, ausencia de anomalías coronarias o ausencia de elevación de marcadores inflamatorios. La VSG se eleva con la terapia de inmunoglobulina, por lo que no es recomendable como marcador de seguimiento de la enfermedad.<sup>8</sup>

Ácido acetilsalicílico: Útil en el tratamiento, tiene un efecto antiinflamatorio a dosis alta y efecto antiplaquetario a dosis baja. Las pautas de dosificación en la fase aguda son de 30-50mg/kg/día utilizadas en Japón, mientras que en Estados Unidos las dosis utilizadas son 80 a 100mg/kg/día cada 6 hrs, durante 48-72 hrs, posteriormente se inician dosis de 3 a 5 mg/kg/día durante 6 a 8 semanas, que corresponde al final de la etapa subaguda de la enfermedad.<sup>8</sup>

Terapias complementarias para el tratamiento primario:

Esteroides: El tratamiento con esteroides en conjunto con inmunoglobulina y aspirina disminuye la duración de la fiebre y el riesgo de desarrollar aneurismas de las arterias coronarias, reduce la fiebre y la inflamación en niños con riesgo de desarrollar resistencia a la gammaglobulina. Las pautas de tratamiento indicadas son metilprednisolona a 30mg/kg/dosis.<sup>8</sup>

Infliximab: Es un anticuerpo monoclonal con afinidad a la unión con TNF-alfa, considerada la primera línea aprobada en pacientes pediátricos, disminuye los parámetros inflamatorios, disminuye la dilatación a nivel coronario y las reacciones a la infusión de gammaglobulina.<sup>8</sup>

Etanercept: Receptor de TNF soluble que tiene la capacidad de unirse al TNF alfa circulante, administrado junto con gammaglobulina intravenosa disminuye el proceso inflamatorio.

Tratamientos alternativos:

	Descripción	Dosis
Ciclosporina	Inhibidor de la calcineurina-FNT a	3mg/kg/día cada 12 hrs IV  4-8mg/Kg/día cada 12 hrs vía oral.  Se debe ajustar la dosis para alcanzar 50-150ng/ml
Anakinra	Antagonista del receptor de IL-1B recombinante	2-6mg/Kg/dosis subcutáneo
Ciclofosfamida	Agente alquilante bloquea la replicación ADN	2mg/kg/día I.V.
Plasma	Intercambiar plasma con albúmina	

La utilidad de la ciclosporina es útil en pacientes altamente resistentes a la aplicación de gammaglobulina, la dosis debe reducirse a un 10% de la dosis inicial cada 3er día y suspenderse cuando la dosis alcanza 1mg/kg/día.<sup>8</sup>

Intercambio de plasma: Considerada una terapia eficaz en pacientes que son refractarios a la IGIV para reducir la incidencia de aneurismas de las arterias coronarias, sin embargo es una terapia que se reserva para los pacientes que han fallado a el resto de terapias médicas razonables.

El manejo con agentes citotóxicos como la ciclofosfamida junto con esteroides orales se han utilizado en pacientes con EK aguda refractaria, sin embargo su uso está muy limitado.<sup>8</sup>

En pacientes con resistencia a IGIV está recomendado administrar una segunda dosis de IgIV a dosis de 2gr/Kg ; sobre todo en aquellos pacientes con fiebre persistente o recurrente al menos 36hrs posterior a la primera administración. El uso de pulsos de esteroide en dosis altas de 20-30mg/Kg de metilprednisolona por vía intravenosa durante 3 días se considera una terapia alternativa a una segunda infusión de gammaglobulina o bien se puede administrar después del segundo curso de gammaglobulina intravenosa. La administración de prednisona durante 2 a 3 semanas junto con 2gr de inmunoglobulina y aspirina esta indicada en pacientes con fiebre recurrente o que no respondieron a la administración inicial de gammaglobulina.<sup>8</sup>

## **MANEJO DE TROMBOSIS EN PACIENTES CON ANEURISMAS DE LAS ARTERIAS CORONARIAS**

La complicación más grave durante la enfermedad aguda es la oclusión trombótica de un aneurisma de la arteria coronaria que precipita el infarto de miocardio o la muerte súbita. Los factores que contribuyen a la presencia de trombocitosis incluyen la presencia de trombocitosis y el aumento de la adhesión plaquetaria, inflamación y disfunción endotelial junto con condiciones de flujo anormales a través de áreas de dilatación severa. Los infartos al miocardio en niños pequeños y lactantes son silenciosos o se asocian con síntomas inespecíficos como irritabilidad, vómitos o choque. El empeoramiento de la función ventricular o el cambio en los hallazgos electrocardiográficos deben aumentar la sospecha de trombosis de la arteria coronaria.<sup>8</sup>

Los agentes antiplaquetarios se consideran el estándar de oro como manejo para pacientes con aneurismas de las arterias coronarias, la monoterapia a dosis bajas de ácido acetilsalicílico en aneurismas pequeños es suficiente como profilaxis de la trombosis, en casos de aneurismas moderados, la terapia combinada de ácido acetilsalicílico con tienopiridina (clopidogrel), se encuentra indicado, ya que éste antagoniza la activación plaquetaria mediada por ADP.

En pacientes con aneurismas gigantes el manejo es con antiplaquetarios y anticoagulantes; la pauta terapéutica establecida es ácido acetilsalicílico a dosis bajas junto con warfarina o heparina de bajo peso molecular; manteniendo un INR 2 a 3. Se puede considerar la transición de heparina de bajo peso molecular a warfarina una vez que los aneurismas hayan dejado de expandirse y el paciente este estable; niveles bajos de antitrombina se presentan en más de la mitad de los pacientes con enfermedad de kawasaki durante la fase aguda de la enfermedad y están relacionados con un mayor consumo de antitrombina, afectando la acción antitrombótica de la heparina de bajo peso molecular.<sup>8</sup>

Tabla 6. Historia y evolución del uso de gammaglobulina (23,24)

Randomized trial of different initial intravenous immunoglobulin regimens in Kawasaki disease, Official Journal of the Japan Pediatric Society, 2021  
 Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease  
 International Journal of Rheumatic Diseases 2018

Año	Evolución en el uso de Inmunoglobulina.	Referencia
1981	Se utiliza por primera vez para tratar un niño con agammaglobulinemia congénita y PTI.	
1983	Se utilizaron dosis de 400mg/Kg durante 5 días en pacientes de Inglaterra con EK, demostrando disminución de la duración de la enfermedad, si se administraba dentro de los primeros 7 días de la enfermedad, ningún paciente desarrolló aneurismas coronarios, la justificación de dosis altas fue que la enfermedad está mediada por inmunocomplejos circulantes, por lo que dosis altas limitan el daño.	Furusho et,al.
1986	Ensayo aleatorizado multicéntrico confirmó que la administración de IGIV más aspirina reduce la incidencia de lesión en las arterias coronarias. Utilizando una dosis de 400mg/Kg por 4 días de IGIV y 30-50mg/Kg/día de aspirina.	Furusho et,al
1991	Demostró que una dosis alta de IGIV 2gr/Kg/dosis condujo a una mejor incidencia de lesión en la arteria coronaria y una menor duración de la fiebre si se administraba dentro de los primeros 10 días de la enfermedad, comparado con una dosis de 400mg/Kg/día por 4 días.	Newburger et
2007	Estudio prospectivo aleatorizado en Japón no encontró diferencias entre la eficacia de IGIV comparando dosis de 1gr/Kg o 2gr/Kg.	Japón
2010	Demostró la dosis media de 1gr/Kg fue eficaz en el 80% pacientes con EK.	Yeo et al.
2016	Se realizó un estudio comparativo con dosis de 1gr/Kg y 2gr/Kg, demostrando ventaja terapéutica con la dosis de 2gr/Kg, disminuyendo la proporción de lesión en la arteria coronaria y acortando el tiempo de duración de la fiebre.	Shangai
2016	Pacientes resistentes al tratamiento inicial con IGIV se administró una segunda dosis, los resistentes a la segunda dosis se decidió administrar metilprednisolona 10mg/Kg durante 3 días o Infliximab 5mg/Kg una vez al día.	Shangai
2017	Recomendación de 2grIGIV para tratar EK dentro de los 10 días posteriores a la enfermedad e idealmente a los 7 días.	AHA

## RESISTENCIA A LA INMUNOGLOBULINA IV

Se estima que del 10 al 20% de los pacientes con enfermedad de kawasaki desarrollan fiebre recurrente o persistente alrededor de las 36 hrs posteriores a la

infusión de inmunoglobulina intravenosa por lo que son considerados resistentes al manejo inicial con gammaglobulina; se desconoce la base inmunológica de la resistencia a la inmunoglobulina, por lo que se toman en cuenta factores genéticos del huésped.<sup>32,35</sup>

En Japón se desarrollaron escalas para predecir la falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina en pacientes con Enfermedad de Kawasaki; como la escala Kobayashi, Egami y Sano.<sup>32</sup>

Tabla 7. Escalas para predecir la resistencia o falla a la inmunoglobulina.

Factores de riesgo en pacientes con enfermedad de Kawasaki con falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina humana intravenosa en menores de 15 años atendidos en el Hospital del Niño del 1 de Enero de 2003 al 31 de diciembre de 2013.

ESCALAS	EGAMI	KOBAYASHI	SANO
	T. diagnóstico ≤ 4 días (1 punto)	T.diagnóstico ≤ 4 días (2 puntos)	BT ≥ 0.9
	ALT > 100U/L (1 punto)	ALT ≥ 100U/L (1 punto)	ALT ≥ 200U/L (2 puntos)
	Plaquetas 3000/mm <sup>3</sup> (1 punto)	Plaquetas < 300,000/mm <sup>3</sup> (1 punto)	
	PCR ≥ 8mg/dl (1 punto)	PCR ≥ 10mg/dl (1 punto)	PCR ≥ 7mg/dl (1 punto)
	Edad ≤ 6 meses (2 puntos)	Edad ≤ 12 meses (1 punto)	
		% de neutrófilos ≥ 80 (2 puntos)	
		Na ≤ 133 (2 puntos)	
ALTO RIESGO	≥ 3 puntos	≥ 5 puntos	≥ 2 puntos

Tabla 8. Tratamiento de la resistencia a la Inmunoglobulina IV. (8)

Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease, Circulation 2017.

Administrados con mayor frecuencia:

	Descripción	Dosis
IG IVsegunda infusión	IG policlonal combinado	2gr/Kg I.V.
IG IV+Prednisolona	IGIV+esteroide	Ig: 2gr/Kg I.V. + prednisolona 2mg/kg/día cada 8hrs hasta el control de la fiebre.  Continuar con prednisolona vía oral hasta que PCR se normalice; continuar disminución 2 -3 semanas.
Infliximab	Anticuerpo monoclonal contra TNF-alfa	Infusión única: 5mg/Kg I.V. administrado durante 2hrs.

## EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL MUNDO POR LA PANDEMIA DE COVID-19

Un estudio realizado en cinco hospitales de Corea entre marzo del 2018 y febrero del 2021 incluyó 475 pacientes que se encontraban en fase aguda de la EK, incluyendo el número de hospitalizaciones que se presentaron antes y después del inicio de la pandemia de COVID-19 para determinar su efecto en la EK. (16)

Se encontró que los niños diagnosticados de EK después del brote de COVID-19 eran más jóvenes que los diagnosticados previos a la pandemia, afectando sobre todo a pacientes menores de 1 año, se considera de acuerdo a los diferentes estudios que tienen mayor riesgo de contraer infecciones respiratorias a través de los padres u otras personas que se mantiene en su entorno, además de que por la edad no se recomienda el uso de mascarilla. La causa exacta de la disminución en el número de EK durante la pandemia sigue sin estar clara, sin embargo la razón podría ser el distanciamiento social. Con respecto al sexo; el más afectado sigue siendo el sexo masculino; similar a la EK previo y durante la pandemia; a nivel de laboratorio los niveles de PCR y neutrófilos fueron más bajos después del inicio de la pandemia. <sup>16</sup>

El estudio reportó una disminución en el número de casos de EK del 33% y durante la pandemia se identificaron 80 casos de EK refractaria al manejo con IGIV entre marzo del 2020 a febrero del 2021, requiriendo una segunda dosis de IGIV en el 63.8% seguido de una dosis de esteroide IV en el 55%. <sup>16</sup>

Las complicaciones cardiacas previo a la pandemia eran significativamente más elevadas, siendo las más importantes la afección en arterias coronarias, el derrame pericárdico, la regurgitación valvular y la dilatación del ventrículo izquierdo, mientras que durante el periodo de pandemia la complicación cardiovascular predominante fue la afección de las arterias coronarias y el derrame pericárdico , como se muestra en la siguiente tabla. <sup>16</sup>

Tabla 9. Complicaciones cardiovasculares antes y después de la pandemia por COVID-19.

Complicación cardíaca (p= 0.133)	Periodo prepandemia (n= 321)	Periodo post-pandemia (n=57)
Complicación de la arteria coronaria	21 (6.5%)	7 (12.3%)
Derrame pericárdico	13 (14.1%)	5 (8.8%)
Regurgitación valvular	8 (2.5%)	0 (0%)
Dilatación del ventrículo izquierdo	1 (0.3%)	0 (0%)

En éste estudio se demostró que el derrame pericárdico fue de las afecciones cardiovasculares con mayor importancia lo que sugiere inflamación cardiaca grave y esto se encuentra asociado con complicaciones a nivel coronario. <sup>16</sup>

El seguimiento en nuestros pacientes se debe centrar en los cambios hemodinámicos que presentaron durante el periodo agudo de la enfermedad. Estudios previamente realizados en Italia y Corea, demostraron que el seguimiento durante 2 meses posteriores al inicio de la enfermedad mostraban mejoría en el 77% de los casos y solo 15.4% de pacientes mostraron anomalías cardiacas persistentes, por lo que el seguimiento debe ser mediante ecocardiograma al mes y dos meses de iniciada la enfermedad, para valorar persistencia o no de pericarditis, miocarditis, derrame pericárdico, insuficiencias valvulares y en menor frecuencia aneurisma de la arteria coronaria asociada a EK y covid. <sup>16</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

Las alteraciones cardiovasculares asociadas a la infección por SARS-COV 2 en la población infantil con EK han despertado un gran interés en los últimos años, ya que se desconoce el seguimiento que tienen estos pacientes y por ende su repercusión clínica.

Determinar la incidencia, meses de mayor presentación, alteraciones de laboratorio, marcadores inflamatorios, comorbilidades y manifestaciones cardiovasculares de los pacientes con EK durante la pandemia de COVID-19 es de gran importancia para determinar si existe mayor riesgo de afección cardiovascular y /o modificaciones de la presentación de la enfermedad que aún permanece sin etiología.

También es importante definir exactamente cuáles son las complicaciones cardiovasculares más frecuentes que se presentaron en niños con EK durante la pandemia, identificar factores de riesgo que aumenten la incidencia de afección vascular y proporcionar una estadística confiable de la edad mayormente afectada, complicación más común, el tiempo de seguimiento en éstos pacientes y en que momento valorar el alta del servicio de cardiología pediátrica. Lo anterior podría ser la base para el planteamiento de protocolos de atención de mayor utilidad, así como de protocolos de investigación prospectivos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las diferencias en las manifestaciones cardiovasculares de los pacientes con enfermedad de Kawasaki, tres años previos y durante la pandemia de COVID-19 en el Instituto Nacional de Pediatría?

## **JUSTIFICACIÓN**

Conocer la asociación entre EK e infección por COVID-19 nos permitirá determinar si aumenta o disminuye la presentación de la enfermedad, identificar qué grupo de edad es el más afectado o si existen similitudes, establecer qué manifestaciones clínicas comparten, cuales son las complicaciones cardiovasculares que comúnmente se presentan y cuál es el seguimiento y durante qué tiempo se deben seguir a los pacientes que presentaron alteraciones a nivel cardiovascular.

Entender si esta nueva asociación y presentación se comporta como un factor de riesgo o protector de lesiones coronarias.

Así, se pretende comparar el comportamiento de la enfermedad, las alteraciones hemodinámicas que se presentan en nuestra población y plantear hipótesis respecto a lo reportado en literatura y lo que se recabe en el estudio que se elaborará, al definir éstos puntos podremos realizar un diagnóstico oportuno, proporcionar un mejor tratamiento, brindar un adecuado seguimiento y saber tratar complicaciones asociados a la enfermedad.

**HIPÓTESIS:**

Las complicaciones cardíacas son iguales entre los pacientes con EK durante la pandemia y previamente.

La edad y el sexo son significativamente distintas en los pacientes con EK durante la pandemia y previamente.

Los biomarcadores en pacientes con EK son significativamente distintos entre los períodos de interés.

No existe diferencia significativa en el esquema de tratamiento administrado entre los grupos de pacientes con EK analizados.

**OBJETIVO GENERAL:**

Identificar las diferentes manifestaciones cardiovasculares entre los pacientes con enfermedad de kawasaki y en aquellos pacientes con y sin enfermedad concomitante por covid 19 en el Instituto Nacional de Pediatría.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

Determinar si las complicaciones cardiovasculares son las mismas que se presentan en pacientes con EK previo a la pandemia y aquellos con EK durante la pandemia que cursaron o no con infección concomitante por Covid 19.

Identificar el tipo de afectación cardiovascular más común en niños con Enfermedad de Kawasaki asociados y no asociados a Covid 19.

Identificar las diferencias en los cambios hemodinámicos, la evolución y el seguimiento de los pacientes con EK asociados y no asociados a Covid 19.

Comparar la respuesta al tratamiento entre ambos grupos de pacientes, asociados y no asociados a Covid 19.

Identificar diferencias en la dosis de IGIV utilizada en pacientes con EK asociados y no asociados a Covid 19.

**MATERIAL Y MÉTODOS:****DISEÑO DEL ESTUDIO:**

El presente estudio tiene los ejes:

Por su intervención: Observacional

Por su seguimiento: Transversal

Por sus fuentes de datos: Retrospectivo

Por su análisis: Analítico.

**POBLACIÓN OBJETIVO:**

Pacientes pediátricos en el rango de edad de 1 mes hasta los 18 años de edad con enfermedad de Kawasaki.

**POBLACIÓN ELEGIBLE:**

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría del primero de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2022.

**UBICACIÓN DEL ESTUDIO:**

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

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- 1.-Expedientes de pacientes con diagnóstico de EK desde enero de 2017 hasta diciembre de 2022.
- 2.-Expedientes de pacientes con EK que fueron diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría.
- 3.-Expedientes de pacientes con EK desde 1 mes hasta los 18 años.
- 4.-Expedientes de pacientes que contaban con biometría hemática, pruebas de función hepática valor de pro-BNP.
- 5.-Expedientes de pacientes con EK que contaban con al menos un ecocardiograma al inicio y un ecocardiograma en la fase aguda de la enfermedad.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- 1.- Pacientes con diagnóstico de PIMS- Kawasaki like.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MUESTREO**

Se incluyeron todos los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki del primero de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2022 en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, que cumplan los criterios de selección, por lo tanto, no utilizaremos ningún procedimiento de muestreo.

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se incluyeron todos los pacientes con EK que se diagnosticaron por primera vez en el Instituto Nacional de Pediatría; durante el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2017 al 31 diciembre del 2022. El total de pacientes se dividió en dos grupos de estudio; el periodo prepandemia se consideró del 01 de enero del 2017 al 31 de marzo del 2020 y el segundo grupo durante el periodo transpandemia del 01 de abril del 2020 al 31 de diciembre del 2022; se consideró esta fecha de inicio ya que es el tiempo en el que se reportaron los primeros casos de EK asociados a COVID 19 en México. Se estudiaron las características demográficas, edad de presentación, manifestaciones clínicas, cardiovasculares, días de estancia y tratamiento.

De las manifestaciones cardiovasculares se analizaron las alteraciones electrocardiográficas, los hallazgos ecocardiográficos, bioquímicos y tratamiento. Se creó en primer lugar una base de datos en Excel con todas las variables mencionadas. Una vez concluida la recolección de datos en Excel, se exportaron al programa estadístico SPSS versión 22 para su análisis a través de medidas descritas en el siguiente apartado de análisis estadístico.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables cuantitativas se escribieron con medidas de tendencia central y dispersión, de acuerdo a su distribución. Las variables cualitativas se describieron con frecuencias, proporciones y razones. El aspecto analítico se evaluó con diferencia de medias por T de Student y ANOVA en caso de tener distribución normal, en caso de que la distribución sea no normal, se evaluó por medio de U de Mann-Whitney y Krustall-Wallis. Además, las variables cualitativas se analizaron de forma bivariada con chi cuadrada.

## **ASPECTOS ÉTICOS:**

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y en el diseño retrospectivo, el protocolo es considerado sin riesgo, por lo que no se necesita consentimiento informado firmado.

Se preservó la confidencialidad de los datos sensibles y personales del paciente y sus familiares, evitando hacer uso de éstos en el protocolo; por lo que nos limitamos al uso de los datos de interés que se encuentran en la tabla de variables.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 299 casos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki del 01 de enero del 2017 al 31 diciembre del 2022, de los cuales 176 (58.8%) se presentaron en el periodo prepandemia (01 de enero del 2017 al 31 de marzo del 2020) y 123 (41.2%) en el periodo transpandemia de COVID-19 (01 de abril del 2020 al 31 de diciembre del 2022).

En el grupo de estudio 186 (62%) correspondió a casos del sexo masculino y 113 (38%) al sexo femenino, con una relación 1.6:1.

El 69.6% del total de los casos se clasificaron como EK completo, 27.8% incompleto y 2.7% atípico. Los casos transpandemia tuvieron mayor frecuencia de casos incompletos respecto a los prepandemia (38.2 vs 20.5%) siendo estadísticamente significativa (Chi cuadrada  $p= 0.003$ ). (Tabla 1. Casos totales de EK)

Tabla 1. Casos totales de EK

		Prepandemia N=176 Frecuencia(%)	Transpandemia N=123 Frecuencia(%)	Total N= 299	p**
Género	Masculino	112 (63.6%)	74 (60.2%)	186 (62.0%)	0.542
	Femenino	64 (36.4%)	49 (39.8 %)	113 (38%)	
Año de ingreso	2017	65 (36.9%)	0	65 (21.7%)	-
	2018	45 (25.6%)	0	45 (15.1%)	
	2019	54 (30.7%)	0	54 (18.1 %)	
	2020	12 (6.8%)	29 (23.4%)	41 (13.7%)	
	2021	0	54 (43.5%)	54 (18.1%)	
Clasificación EK	2022	0	40 (32.5%)	40 (13.4%)	0.003*
	Completo	135 (76.7%)	73 (59.3%)	208 (69.6%)	
	Incompleto	36 (20.5%)	47 (38.2%)	83 (27.8%)	
	Atípico	5 (2.8%)	3 (2.4%)	8 (2.7%)	

\*Significación estadística. \*\* Prueba de Chi Cuadrada. NA, No Aplica.

Los años en los cuales más casos de EK se presentaron dentro del grupo de estudio corresponden al grupo prepandemia durante el año 2017 con un total de 65 casos (21.7%), posteriormente en el 2019 se reportaron 54 casos (18.1%), mientras que en el grupo transpandemia, el año que presentó más casos fue 2021 con 54 casos (18.1%) y el final de la pandemia presentó el menor número de casos 40 (13.4%). (Tabla 2.Mes y año de presentación de EK)

Tabla 2. Mes y año de presentación de EK

Mes de ingreso	Año de ingreso						Total
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	

Enero	6	5	4	3	6	8	32
Febrero	4	4	3	3	4	6	24
Marzo	7	3	8	5	6	0	29
Abril	4	9	5	1	5	4	28
Mayo	7	7	1	0	5	2	22
Junio	4	1	4	1	6	5	21
Julio	5	0	6	6	5	4	26
Agosto	1	3	5	4	3	1	17
Septiembre	4	3	5	5	4	2	23
Octubre	10	5	6	2	2	2	27
Noviembre	6	3	1	7	4	3	24
Diciembre	7	2	6	4	4	3	26
Total	65	45	54	41	54	40	299

El mes con mayor número de casos en todo el periodo de estudio fue enero (32 casos) y menor número de casos junio y agosto (21 y 17 casos respectivamente). Del periodo prepandemia los meses de mayor presentación fueron octubre con 21 casos, marzo y abril 18 casos respectivamente y los meses con menos casos fueron junio y agosto con 9 casos. Del grupo transpandemia, los meses con mayor presentación fueron enero y julio (17 y 15 casos respectivamente) y los meses con menos casos fueron mayo y octubre (7 y 6 casos cada uno). (Gráfico 1. Meses y año de presentación)

Gráfico 1. Meses y años de presentación



Del total de pacientes tuvieron una mediana de edad de 24 meses con edad mínima de 2 meses y máxima de 168 meses, sin encontrar diferencia significativa en la edad del grupo prepandemia y el grupo transpandemia.(Tabla 3. Somatometría)

Tabla 3. Somatometría

	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad (Meses)	24	2	168

Peso (kg)	12	4.7	71.5
Talla (metros)	0.90	0.54	1.60
IMC kg/m <sup>2</sup>	15.62	7.7	29.5

Kolmogorov Smirnov

El IMC fue mayor en el grupo prepandemia respecto al grupo transpandemia de forma estadísticamente significativa ( $p=0.016$ ) donde se presentó una mediana 16 kg/m<sup>2</sup> en el periodo prepandemia vs 15.1 kg/m<sup>2</sup> en el periodo transpandemia. (Tabla 4. Análisis bivariado de variables numéricas)

Tabla 4. Análisis bivariado de variables numéricas.

	Prepandemia N=176 Mediana		Transpandemia N=123 Mediana		p
	Media	Mediana	Media	Mediana	
Edad (Meses)	35.1	24	36.6	24.0	0.517
Peso (kg)	14.25	11.80	14.85	12.70	0.341
Talla (metros)	0.92	0.88	0.95	0.94	0.098
IMC kg/m <sup>2</sup>	16.03	16.0	15.65	15.12	<b>0.016*</b>

Prueba de U de Mann Withney

Los días de hospitalización fueron significativamente mayores en el grupo transpandemia (6 días; rango 2-42 días) respecto a prepandemia (5 días, rango 1-24 días), estadísticamente significativo ( $p=0.039$ ). (Tabla 5. Análisis bivariado de variables numéricas)

Tabla 5. Análisis bivariado de variables numéricas.

	Prepandemia N=176		Transpandemia N=123		p*
	Media	Rango	Media	Rango	
Días de hospitalización	5.0	(2-42)	6.0	(1-24)	<b>0.039*</b>
Días de fiebre al diagnóstico	5.5	(±2.8)	5.5	(±2.2)	

Mediana (rango) \*Prueba de U de Mann Withney

Durante el periodo transpandemia 32 pacientes (26%) tuvieron contacto con personas positivas a covid y 91 pacientes (74%) no lo tuvieron.

Se realizaron pruebas de PCR Covid a 41 pacientes durante el periodo transpandemia (33.33%) de los cuales 8 (17.4%) resultaron positivas y 38 (82.6%) negativas. Se realizaron pruebas de antígeno contra Covid a 78 (63.41%) de los cuales 2 (2.6%) resultaron positivas y 76 (97.4%) negativas. La mayoría de los pacientes de ambos grupos eran sanos previo a presentar EK, durante el periodo prepandemia (169 pacientes, 96%) eran previamente sanos y durante el periodo transpandemia (118 pacientes, 95.9%).

En el periodo transpandemia hubieron más ingresos a UTIP (5.7%), en comparación con el grupo prepandemia donde solo (1.7%) fueron ingresados al servicio de terapia intensiva, sin ser estadísticamente significativo. (Tabla 6. Tabla de contacto covid e ingreso a UTIP)

Tabla 6. Tabla de contacto covid e ingreso a UTIP.

		Prepandemia N=176 Frecuencia(%)	Transpandemia N=123 Frecuencia(%)	Total N= 299	p**
Ingreso a UTIP	Si	3 (1.7%)	7 (5.7%)	10 (3.3%)	0.059
	No	173 (98.3%)	116 (94.3%)	289 (96.7%)	
Contacto Covid	Si	0	32 (26%)	32 (10.7%)	<0.001*
	No	176 (100%)	91 (74%)	267 (89.3%)	
Prueba PCR Covid	Positiva	NA	8 (17.4%)	8 (17.4%)	-
	Negativa	NA	38 (82.6%)	38 (82.6%)	-
Prueba antígeno Covid	Positiva	NA	2 (2.6%)	2 (2.6%)	-
	Negativa	NA	76 (97.4%)	76 (97.4%)	-
Enfermedades previas	Si	7 (4.0%)	5 (4.1%)	12 (4.0%)	0.970
	No	169 (96%)	118 (95.9%)	287 (6%)	

\*Significación estadística. \*\* Prueba de Chi Cuadrada. NA, No Aplica.

La manifestación clínica más frecuente en ambos grupos fue la fiebre presentándose en un 95.5% durante el periodo prepandemia y el 95.9% en el periodo transpandemia; sin presentar una diferencia significativa entre ambos.

El edema en extremidades se presentó con mayor frecuencia en el periodo prepandemia (89 pacientes, 50.6%) en comparación con el periodo transpandemia (48 pacientes ,39%) siendo estadísticamente significativo ( $p=0.049$ ).

El eritema palmoplantar se presentó con una frecuencia significativamente mayor en el periodo prepandemia en comparación con el periodo transpandemia (125 pacientes,71% vs 54 pacientes,43.9%), siendo estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ).

El exantema se presentó con mayor frecuencia en el periodo prepandemia (119 pacientes,67.6%) y menor en el periodo transpandemia (85 pacientes,69.1%) sin ser estadísticamente significativo.

La conjuntivitis se presentó en 141 pacientes (80.1%) en el periodo prepandemia; en comparación con el periodo transpandemia 97 pacientes (78.9%) sin ser estadísticamente significativo.

No se presentaron diferencias significativas con respecto a la presencia de adenomegalia, los casos en el periodo prepandemia fueron 61 pacientes (34.7%) y en el grupo transpandemia 39 pacientes (31.7%).

La presencia de queilitis fue similar en ambos grupos, 118 pacientes (67%) en el periodo prepandemia, mientras que en el periodo transpandemia únicamente 86 pacientes (69.9%).

La proporción de pacientes que presentaron lengua en fresa durante el periodo prepandemia fue de 34 pacientes (19.3%), mientras que en el periodo transpandemia 23 pacientes (18.7%) sin demostrar significancia estadística en éstas manifestaciones clínicas clásicas. (Tabla 7. Manifestaciones clínicas clásicas de EK)

Tabla.7. Manifestaciones clínicas clásicas de EK.

		Prepandemia N=176 Frecuencia(%)	Transpandemia N=123 Frecuencia(%)	Total N= 299	p
Fiebre	Si	168 (95.5%)	118 (95.9%)	286 (95.7%)	<i>0.841</i>
	No	8(4.5%)	5(4.06%)	13(4.3%)	
Exantema	Si	119 (67.6%)	85 (69.1%)	204 (68.2%)	<i>0.785</i>
	No	57(32.3%)	38 (30.8%)	95 (31.7%)	
Conjuntivitis	Si	141 (80.1%)	97 (78.9%)	328 (79.6%)	<i>0.792</i>
	No	35 (19.8%)	26 (21.1%)	61 (20.4%)	
Edema de extremidades	Si	89 (50.6%)	48 (39.0%)	137 (45.8%)	<b>0.049*</b>
	No	87 (49.4%)	75 (60.9%)	162(54.18%)	
Eritema palmoplantar	Si	125 (71%)	54 (43.9%)	179 (59.9%)	<b>0.001*</b>
	No	51 (28.9%)	69 (56.09%)	120(40.13%)	
Ganglio	Si	61 (34.7%)	39 (31.7%)	100 (33.4%)	<i>0.594</i>
	No	115 (65.3%)	84 (68.2%)	199 (66.5%)	
Queilitis	Si	118 (67%)	86 (69.9%)	204 (68.2%)	<i>0.600</i>
	No	58 (32.9%)	37(30.08%)	95 (31.77%)	
Lengua en fresa	Si	34 (19.3%)	23 (18.7%)	57 (19.1%)	<i>0.893</i>
	No	142 (80.68%)	100 (81.30%)	242 (80.93%)	

\*Chi Cuadrada.

Dentro de las manifestaciones no clásicas, la tos fue más frecuente en el periodo transpandemia en el 35% en comparación con el periodo prepandémico, donde se presentó en un 17.6%, de forma estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

La diarrea fue una de las manifestaciones no clásicas que se presentaron durante el periodo prepandemia (13 pacientes,7.4%) en comparación con el grupo transpandemia ( 2 pacientes,1.6%) siendo estadísticamente significativo ( $p= 0.025$ ).

La rinorrea se presentó con mayor frecuencia en el periodo transpandemia (35 pacientes, 28.5%) en comparación con el periodo prepandemia (34 pacientes, 19.3%) sin ser estadísticamente significativo.

Los datos de hipoperfusión fueron más frecuentes en el periodo prepandemia 6 pacientes lo presentaron (3.4%), mientras que en el periodo transpandemia 3 pacientes (2.4%) sin ser estadísticamente significativo.

No se presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al dolor abdominal, en el grupo prepandemia lo presentaron 16 pacientes (9.1%) y en el periodo transpandemia 11 pacientes (8.9%).

La presencia de vómito fue más frecuente en el grupo prepandemia 15 pacientes (8.5%) y en el periodo transpandemia un menor número 5 pacientes (4.1%).

La presencia de BCGitis se presentó en 34 pacientes (19.3%) durante el periodo prepandemia, mientras que en el periodo transpandemia 21 pacientes (17.1%).

La dermatitis del área del pañal se presentó con mayor frecuencia en el periodo transpandemia 9 pacientes (7.3%) en comparación con el grupo prepandemia 8 pacientes (4.5%). (Tabla 8. Manifestaciones clínicas no clásicas de EK)

Tabla.8. Manifestaciones clínicas no clásicas de EK.

		Prepandemia N=176 Frecuencia(%)	Transpandemia N=123 Frecuencia(%)	Total N= 299	p
Tos	Si	31 (17.6%)	43 (35%)	74 (24.7%)	<b>0.001*</b>
	No	145 (82.3%)	80 (65%)	225(75.2%)	
Rinorrea	Si	34 (19.3%)	35 (28.5%)	69 (23.1%)	0.065
	No	142 (80.6%)	88 (71.5%)	230 (76.9%)	
Dificultad respiratoria	Si	2 (1.1%)	0	2 (0.7%)	0.236
	No	174 (98.8%)	123	297(99.3%)	
Hipoperfusión	Si	6 (3.4%)	3 (2.4%)	9 (3.0%)	0.629
	No	170 (96.5%)	120(97.5%)	290 (96.9%)	
Dolor abdominal	Si	16 (9.1%)	11 (8.9%)	27 (9.0%)	0.965
	No	160 (90.9%)	112 (91.05%)	272 (90.96%)	
Diarrea	Si	13 (7.4%)	2 (1.6%)	15 (5.0%)	<b>0.025*</b>
	No	163 (92.61%)	121 (98.37%)	284 (94.98%)	
Vómito	Si	15 (8.5%)	5 (4.1%)	20 (6.7%)	0.129
	No	161 (91.47%)	118 (95.93%)	279 (93.31%)	
Esplenomegalia	Si	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	0.402
	No	175 (99.43%)	123	298 (99.66%)	
Hepatomegalia	Si	2 (1.1%)	0	2 (0.7%)	0.236
	No	174 (98.86%)	123 (100%)	297 (99.33%)	
BCGitis	Si	34 (19.3%)	21 (17.1%)	55 (18.4%)	0.622
	No	142 (80.68%)	102 (82.92%)	244 (81.60%)	
Dermatitis área del pañal.	Si	8 (4.5%)	9 (7.3%)	17 (5.7%)	0.308
	No	168 (95.45%)	114 (92.68%)	282 (94.31%)	

\*Chi Cuadrada.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.019$ ) en la cuenta de linfocitos entre los grupos prepandemia y transpandemia, ya que la cuenta de linfocitos en el grupo prepandemia fue mayor a  $3,641/\text{mm}^3 \pm 2,405/\text{mm}^3$ , respecto al grupo transpandemia  $3,030/\text{mm}^3 \pm 2,241/\text{mm}^3$ .

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) en la cuenta de plaquetas entre los grupos prepandemia y transpandemia, en el grupo prepandemia fue mayor el valor  $417,018/\text{mm}^3 \pm 201,709/\text{mm}^3$ , con respecto al grupo transpandemia  $322,434/\text{mm}^3 \pm 187,164/\text{mm}^3$ .

Se mostraron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo al valor de INR ( $p=0.040$ ), siendo el valor mayor durante el periodo prepandemia  $1.2 \pm 0.9$  en comparación con el grupo transpandemia  $1.1 \pm 0.2$ .

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el valor de Dímero-D ( $p=0.033$ ), se presentó un valor mayor en el grupo transpandemia  $2 \pm 1.14$  mg/dl, en comparación con el grupo prepandemia  $1.38 \pm 0.37$  mg/dl.

El valor de AST fue estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ), siendo mayor en el grupo prepandemia  $60.61 \pm 58.96$  IU/L y menor en el grupo transpandemia  $41.20 \pm 32.71$  IU/L; al igual que el valor de GGT ( $p= 0.035$ ) siendo mayor en el grupo prepandemia  $71.77 \pm 59.16$  IU/L en comparación con el grupo transpandemia  $61.33 \pm 60.36$  IU/L.

El valor de BUN fue estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ) mostró un valor mayor en el grupo transpandemia  $12.02 \pm 9.47$  mg/dl y en el grupo prepandemia menor  $8.17 \pm 5.34$  mg/dl.

El valor de triglicéridos fue estadísticamente significativo ( $p=0.053$ ), el valor fue mayor en el grupo prepandemia  $153.57 \pm 96.84$  mg/dl en comparación con el grupo transpandemia  $129.53 \pm 66.89$  mg/dl.

El valor de fibrinógeno mostró diferencias significativas ( $p= 0.002$ ) fue mayor en el grupo transpandemia  $379.9 \pm 161.1$  mg/dl en comparación con el grupo prepandemia  $313.8 \pm 395.5$  mg/dl. El valor de amilasa mostró diferencias significativas ( $p < 0.001$ ), durante el periodo prepandemia fue mayor  $56.17 \pm 34.62$  mg/dl en comparación con el grupo transpandemia  $29.97 \pm 12.04$  mg/dl.

El valor de DHL fue estadísticamente significativo ( $p=0.031$ ), en el periodo transpandemia fue mayor  $298.25 \pm 109.79$  mg/dl en comparación con el periodo prepandemia  $276.57 \pm 144.58$  mg/dl. (Tabla 9. Variables de laboratorio en EK)

Tabla 9. Variables de laboratorio en EK.

Laboratorio.	Prepandemia			Transpandemia			p		
	Media		Mínimo	Máximo	Media	Mínimo		Máximo	
Hb gr/dl	11.9	(±2.5)	8.2	39.8	12.0	(±1.5)	8.4	17.4	0.171
Hcto %	35	(±3.0)	20.4	51	35.3	(±4.0)	25.8	50.2	0.911
Leucocitos/mm3	12654	(±5241)	2300	27100	12001	(±6315)	2400	44200	0.080
Neutrofilos/mm3	7450	(±4617)	700	22200	8275	(±5338)	600	35400	0.148
Linfocitos /mm3	3641	(±2405)	200	12000	3030	(±2241)	100	13300	0.019*
Monocitos/mm3	716	(±537)	100	2700	605	(±558)	100	3000	0.008*
Eosinofilos/mm3	362	(±403)	100	3400	246	(±308)	100	2300	<0.001*
Bandas %	7	(±17)	1	100	6	(±5)	1	10	0.983
Plaqueta/mm3	417018	(±201709)	27000	987000	322434	(±187164)	39000	1080000	<0.001*
pH	7.42	(±.02)	7.40	7.43	7.36	(±.05)	7.31	7.40	0.114
HCO3mEq/L	20.8	(±1.1)	19.6	22.2	36.0	(±3.4)	32.0	38.0	0.057
Lactato mmol/L	1.5	(±.5)	1.1	2.1	1.2	(±.1)	1.1	1.2	0.400
PCR mg/dl	5.08	(±7.23)	.00	55.00	5.75	(±9.83)	.03	89.00	0.369
Procalcitonina mg/dl	3.02	(±4.05)	.13	12.80	1.71	(±1.78)	.18	5.30	0.494
VSG mm/hr	40.772	(±15.390)	2.000	65.000	42.192	(±20.353)	10.000	97.000	0.818
Ferritina ng/ml	289.155	(±379.411)	.000	1605.000	253.674	(±259.279)	.000	1794.000	0.376
Troponina I ng/ml	.10	(±.11)	.01	.30	.13	(±.07)	.01	.30	0.288
ProBNP pg/ml	911.453	(±1206.335)	100.000	6427.000	685.432	(±665.668)	5.800	2690.000	0.652
CPK U/L	41.10	(±56.43)	1.22	269.00	40.50	(±84.42)	5.00	518.00	0.779
Tp seg	14.4	(±15.4)	.0	118.0	12.7	(±1.7)	9.6	19.1	0.011*
INR	1.2	(±.9)	.0	10.0	1.1	(±.2)	.8	1.8	0.040*
TTP seg	29.9	(±6.0)	.0	50.9	33.3	(±7.6)	20.5	65.0	<0.000*
Fibrinógeno mg/dl	313.8	(±395.5)	1.2	1605.0	379.9	(±161.1)	75.0	978.0	0.002*
Dímero D mg/dl	1.38	(±.37)	1.10	2.63	2.00	(±1.14)	1.02	7.20	0.033*
Albúmina mg/dl	3.20	(±.64)	.00	4.50	3.40	(±.60)	1.80	4.50	0.016*
Sodio mmol/L	134.83	(±11.18)	.00	144.00	135.92	(±3.80)	127.00	159.00	0.847
Potasio mmol/L	4.22	(±.61)	2.90	8.10	4.23	(±.64)	2.60	5.80	0.556
Cloro mmol/L	103.93	(±7.13)	83.00	143.00	103.59	(±10.11)	91.00	201.00	0.208
BUN mg/dl	8.17	(±5.34)	.40	33.00	12.02	(±9.47)	3.20	66.50	<0.001*
Creat mg/dl	3.06	(±16.57)	.05	108.00	.40	(±.34)	.15	3.47	0.052
AST IU/L	60.61	(±58.96)	14.00	438.00	41.20	(±32.71)	18.00	223.00	<0.001*
ALT IU/L	63.81	(±76.75)	10.00	471.00	45.73	(±54.08)	10.00	330.00	0.007*
GGT IU/L	71.77	(±59.16)	10.00	330.00	61.33	(±60.36)	12.00	485.00	0.035*
DHL IU/L	276.57	(±144.58)	13.00	1082.00	298.25	(±109.79)	100.00	732.00	0.031*
FA IU/L	185.51	(±116.12)	11.00	971.00	164.56	(±80.61)	61.00	459.00	0.127
BT mg/dl	7.36	(±41.34)	.05	304.00	.55	(±.69)	.12	6.770	<0.001*
BD mg/dl	5.18	(±26.76)	.01	185.00	.65	(±2.02)	.02	15.00	<0.001*
BI mg/dl	.50	(±.48)	.00	2.84	.34	(±.23)	.08	1.57	0.039
Amilasa mg/dl	56.17	(±34.62)	1.00	126.00	29.97	(±12.04)	8.00	70.00	<0.001*
Tgmg/dl	153.47	(±96.84)	.10	592.00	129.53	(±66.89)	28.00	381.00	0.053
Colesterolmg/dl	137.76	(±43.31)	32.00	285.00	128.17	(±32.60)	73.00	227.00	0.119

U de Mann Whitney

\*P menor a 0.05

No encontramos diferencias entre el grupo prepandemia y transpandemia en el cultivo de líquido cefaloraquídeo ni cultivo pulmonar.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) en los casos prepandemia y transpandemia respecto a la realización del panel viral. Sin embargo los resultados pueden ser secundarios a que durante la pandemia a todo paciente con fiebre se le realizaba estudio viral.

El urocultivo mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.027$ ), ya que en el periodo transpandemia el 13% mostró urocultivos positivos en comparación con el periodo prepandemia en que sólo el 5.7% de éstos lo presentó. (Tabla 10. Resultados de cultivos)

Tabla 10. Resultados de cultivos

		Prepandemia N=176 Frecuencia(%)	Transpandemia N=123 Frecuencia(%)	Total N= 299	P valor
Panel viral	Si	41 (23.3%)	119 (96.7%)	160 (53.5%)	<b>&lt;0.001*</b>
	No	135 (76.7%)	4 (3.3%)		
LCR	Si	3 (1.7%)	4 (3.3%)	7 (2.3%)	0.384
	No	173 (98.3%)	119 (96.7%)	292 (97.7%)	
Urocultivo	Positivo	10 (5.7%)	16 (13.0%)	26 (8.7%)	<b>0.027*</b>
	Negativo	166 (94.3%)	107 (87.0%)	273 (91.3%)	
Cultivo pulmonar	Positivo	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (0.3%)	0.402
	Negativo	175 (99.4%)	123 (100%)	298 (99.7%)	

p utilizando Chi cuadrada, \* significación estadística.

Durante el abordaje inicial de los pacientes con EK se realizaron estudios de gabinete. Se realizó electrocardiograma a la mayoría de pacientes de ambos grupos, 123 (100%) del periodo transpandemia y a 174 pacientes (98.8%) del periodo prepandemia.

Se realizó ecocardiograma en la etapa aguda de la enfermedad a 123 pacientes (100%) del grupo transpandemia, mientras que únicamente se le realizó éste estudio a 174 pacientes (84.1%) del grupo prepandemia.

Se realizó angiogramografía de Coronarias al 2.3% de los pacientes del periodo prepandemia y únicamente al 0.8% de pacientes del periodo transpandemia. (Tabla 11. Abordaje diagnóstico)

Tabla 11. Abordaje diagnóstico

		Prepandemia N=176 Frecuencia(%)	Transpandemia N=123 Frecuencia(%)	Total N= 299
EKG	Si	174 (98.8%)	123 (100%)	291 (97.3%)
ECOTT	Si	174 (98.9%)	123 (100%)	297 (99.3%)
	No	2 (1.1%)	0	2 (0.7%)
AngioTAC Coronarias	Si	4 (2.3%)	1 (0.8%)	5 (1.7%)
Gammagrama	No	172 (97.72%)	122 (99.18%)	294 (98.32%)
	Si	1 (0.6%)	0 (0)	1 (0.3%)
RM cardiaca	No	175 (99.43%)	123 (100%)	298 (99.66%)
	Si	0	0	0
Cateterismo cardiaca	No	0	0	0
	Si	3 (1.7%)	1 (0.8%)	4 (1.3%)
Radiografía de tórax	No	173 (98.29%)	122 (99.18%)	295 (98.66%)
	Si	172 (97.7%)	123 (100%)	295 (98.7%)
	No	4 (2.27%)	0	4 (1.3%)

p utilizando Chi cuadrada, \* significación estadística. EKG (Electrocardiograma), ECOTT (ecocardiograma), AngioTAC(Angiotomografía), RM cardiaco (Resonancia Magnética cardiaca).

La mayoría de los pacientes del grupo prepandemia 97.7% cursaron con electrocardiograma normal; el 0.6% de los pacientes mostraron bloqueo AV de 1er grado y el 0.6% infarto en cara inferior, en comparación con el grupo transpandemia donde 93.97% de los electrocardiogramas se reportaron normales.

Se demostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia de taquicardia sinusal ( $p < 0.001$ ) representando el 11.38%, siendo más frecuente en el periodo transpandemia. (Tabla 12. Hallazgos electrocardiográficos)

Tabla 12. Hallazgos electrocardiográficos

		Prepandemia	Transpandemia	Total	p
Hallazgos EKG	Sin EKG	2 (1.1%)	0	2 (0.66%)	0.418
	Normal	172 (97.7%)	109 (88.61%)	281(93.97%)	
	Bloqueo AV 1er grado	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	
	Infarto cara inferior	1 (0.6%)	0	1 (0.3%)	
	Taquicardia sinusal	0	14 (11.38%)	14 (4.68%)	
					<0.001

La frecuencia de derrame pericárdico fue mayor en el periodo prepandemia respecto al transpandemia (16.5% vs 6.5%) siendo estadísticamente significativa ( $p= 0.010$ ). Existió mayor frecuencia de pericarditis (39 casos, 22.2%) en el periodo prepandemia en comparación con el periodo transpandemia (8 casos,6.5%), siendo estadísticamente significativo ( $p < 0.001$ ).

No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de alteraciones valvulares. (Tabla 13.Complicaciones cardiovasculares al diagnóstico de EK)

Tabla 13. Complicaciones cardiovasculares al diagnóstico de EK.

		Prepandemia N=176 Frecuencia(%)	Transpandemia N=123 Frecuencia(%)	Total N= 299	p*
Derrame pericárdico	Si	29 (16.5%)	8 (6.5%)	37 (12.4%)	<b>0.010</b>
Pericarditis	No	147 (83.5%)	115 (93.5%)	262 (87.6%)	<b>&lt;0.001</b>
	Si	39 (22.2%)	8 (6.5%)	47 (15.7%)	
	No	137 (77.8%)	115 (93.5%)	252 (84.3%)	
Alteraciones valvulares	Si	7 (4.0%)	7 (5.7%)	14 (4.7%)	0.490
Alteraciones coronarias	No	169 (96.0%)	116 (94.3%)	285 (95.3%)	0.908
	Si	22 (12.6%)	15 (12.2%)	37 (12.5%)	
	No	152 (87.4%)	108 (87.8%)	260 (87.5%)	

\*Chi cuadrada

Del total de pacientes, se reportaron 37 (12.5%) con lesiones coronarias. Las lesiones coronarias se presentaron con mayor frecuencia en el periodo prepandemia (22 pacientes, 12.5%) respecto al periodo transpandemia (15 pacientes, 12.2%).

Las lesiones predominantes en el periodo prepandemia fueron aneurisma pequeño, 17 casos, seguido de aneurisma gigante y aneurisma mediano; mientras que durante el periodo transpandemia la lesión más frecuentemente encontrada fue la ectasia coronaria, seguida de aneurisma pequeño y gigante. (Tabla 14. Lesiones coronarias identificadas al diagnóstico de la EK en el grupo prepandemia y transpandemia)

Las arterias coronarias más afectadas en la EK durante el periodo prepandemia fueron la coronaria izquierda (14 casos, 7.95%), posteriormente la arteria coronaria derecha y la descendente anterior, las cuales se presentaron en proporciones similares (13 casos, 7.38%). Mientras que durante el periodo transpandemia la arteria coronaria más afectada fue la descendente anterior (9 casos, 7.31%). (Tabla 15. Arterias coronarias frecuentemente afectadas en la EK durante el periodo prepandemia y transpandemia).

Tabla 14. Lesiones coronarias identificadas al diagnóstico de la EK en el grupo prepandemia y transpandemia.

	Prepandemia	Transpandemia	P
Ectasia	5	11	0.038*
Aneurisma pequeño	17	6	0.132
Aneurisma mediano	10	4	0.335
Aneurisma gigante	12	5	0.320

\*Chi cuadrada

Tabla 15. Arterias coronarias frecuentemente afectadas en la EK durante el periodo prepandemia y transpandemia

	Prepandemia	Transpandemia	p *
Arteria coronaria derecha	13 (7.38%)	4 (3.25%)	0.104
Arteria coronaria izquierda	14 (7.95%)	3 (3.25%)	0.075
Arteria descendente anterior	13 (7.38%)	9 (7.31%)	0.059

\*Chi cuadrada

La función ventricular izquierda se evaluó con el método de Simpson, el Strain global longitudinal y circunferencial; encontrando diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) en el grupo prepandemia y transpandemia. La FEVI Simpson durante el periodo prepandemia fue mayor respecto al grupo transpandemia. (Tabla 16. Resultados de los valores de ecocardiograma, Gráfico 2 FEVI por método de Simpson comparado en ambos grupos de estudio)

Se demostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la función ventricular. Los valores más negativos de Strain traducen mejor función. Los resultados de éste análisis demuestran que la función avanzada en el grupo prepandemia fue mejor -24.15% ( $\pm 3.82\%$ ) en comparación con el grupo transpandemia -22.92% ( $\pm 1.81\%$ ), similar a lo identificado con la función por método de Simpson. (Gráfico 3. Strain global longitudinal comparado en ambos grupos de estudio)

El Strain global circunferencial presentó de igual forma diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ). El valor del Strain global circunferencial fue mayor en el grupo prepandemia -20.13% ( $\pm 3.85$ ) en comparación con el grupo transpandemia -18.11% ( $\pm 2.17$ ). (Gráfico 4. Strain global circunferencial comparado con ambos grupos de estudio)

Tabla 16. Resultados de los valores de ecocardiograma

	Media	Prepandemia	Transpandemia	p
		Media	Media	
FEVI Simpson %	63.49	( $\pm 5.49$ )	59.72	( $\pm 4.69$ ) <b>&lt; 0.001</b>
SGL%	-24.15	( $\pm 3.82$ )	-22.92	( $\pm 1.81$ ) <b>&lt; 0.001</b>
SGC%	-20.13	( $\pm 3.85$ )	-18.11	( $\pm 2.17$ ) <b>&lt; 0.001</b>

Prueba U de Mann-Whitney. FEVI (Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, SGL: Strain global longitudinal, SGC: Strain global circunferencial).

Gráfico 2. FEVI por método de Simpson comparado en ambos grupos de estudio.

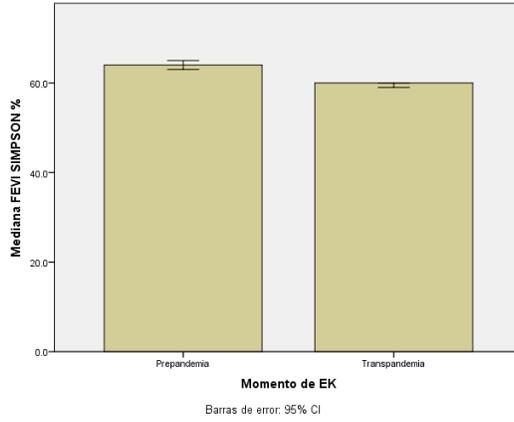


Gráfico 3. Strain global longitudinal comparado en ambos grupos de estudio.

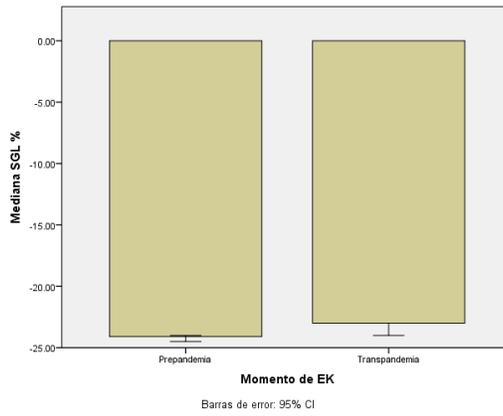
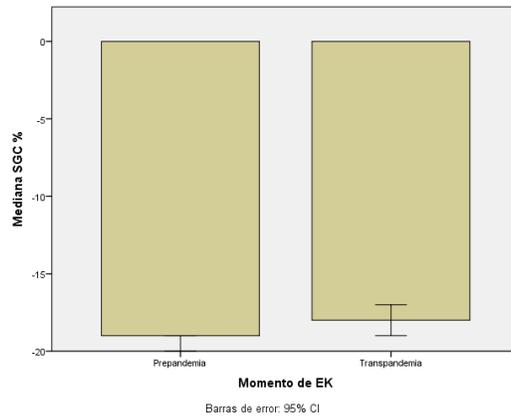


Gráfico 4. Strain global circunferencial comparado con ambos grupos de estudio.



Encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) en los casos prepandemia y transpandemia respecto al uso de esteroide, dado que el 30.9% de los pacientes de grupo transpandemia requirieron uso de esteroide y solo el 8.5% de los pacientes del grupo prepandemia tuvieron necesidad del mismo.

Del total de pacientes que cursaron con EK durante el periodo prepandemia el 12.5% de los pacientes requirieron del uso de antibióticos y en el periodo transpandemia solo el 2.4% ameritaron manejo.

Durante el periodo transpandemia se requirió de mayor uso de ventilación mecánica en comparación con el grupo prepandemia, representando el 4.9% de los pacientes en el periodo transpandemia en comparación con el 1.1% de los pacientes del grupo prepandemia.

Del total de pacientes del grupo transpandemia, el 100% recibió IGIV, mientras que el 99.4% de los pacientes del periodo prepandemia requirieron la administración de la misma.

Los pacientes que requirieron una segunda administración de IGIV fueron similares en ambos grupos.

Únicamente 2 pacientes del periodo prepandemia requirieron la administración de una tercera dosis de IG I.V. que representó el 1.1% y un paciente (0.8%) del periodo transpandemia.

El 99.4% de los pacientes del grupo prepandemia recibió dosis antiinflamatoria de ácido acetilsalicílico y el 100% de los pacientes del grupo transpandemia.

El 0.8% de los pacientes del grupo transpandemia requirieron la administración de anticuerpo monoclonal.

Requirieron mayor uso de aminos los pacientes del grupo del periodo transpandemia (4.9%) en comparación con el grupo de pacientes del periodo prepandemia (1.7%). (Tabla 17. Manejo médico)

Tabla 17. Manejo médico

		Prepandemia N=176 Frecuencia(%)	Transpandemia N=123 Frecuencia(%)	Total N= 299	p
Aspirina	Si	175 (99.4%)	123 (100%)	298 (99.7%)	0.402
Gammaglobulina IV	Si	175 (99.4%)	123 (100%)	298 (99.7%)	0.402
	2da dosis	6 (3.4%)	4 (3.3%)	10 (3.3%)	0.941
	3ra dosis	2 (1.1%)	1 (0.8%)	3 (1%)	0.236
Esteroides	Si	15 (8.5%)	38 (30.9%)	53 (17.7%)	<0.001*
	Metilprednisona	14 (8.0%)	25 (20.3%)	39 (13.1%)	<0.001*
	Prednisona	2 (1.1%)	0 (0)	2 (0.7%)	
	Dexametasona	3 (1.7%)	13 (10.6%)	16 (5.4%)	
Clopidogrel	Si	4 (2.3%)	3 (2.4%)	7 (2.3%)	0.925
Tocilizumab	Si	0 (0)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0.231
Ciclosporina	Si	3 (1.7%)	1 (0.8%)	4 (1.3%)	0.509
Anticoagulación	Si	10 (5.7%)	10 (8.1%)	20 (6.7%)	0.404
	Enoxaparina	9 (5.1%)	9 (7.3%)	18 (6.0%)	0.430
	Acenocumarina	1 (0.6%)	0 (0)	1 (0.3%)	
	Heparina	0 (0)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	
Antibiótico	Si	22 (12.5%)	3 (2.4%)	25 (8.4%)	0.002*
	Ninguno	153 (86.9%)	120 (97.6%)	273 (91.3%)	0.072
	Clindamicina	1 (0.6%)	0 (0)	1 (0.3%)	
	Ceftriaxona	4 (2.3%)	2 (1.6%)	6 (2.0%)	
	Amoxicilina	2 (1.1%)	0 (0)	2 (0.7%)	
	Claritromicina	1 (0.6%)	0 (0)	1 (0.3%)	
	TMP	5 (2.8%)	0 (0)	5 (1.7%)	
	Vancomicina	0 (0)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	
	Penicilina	1 (0.6%)	0 (0)	1 (0.3%)	
	Cefaclor	2 (1.1%)	0 (0)	2 (0.7%)	
	Más de dos	7 (4.0%)	0 (0)	7 (2.3%)	
Aminas	Si	3 (1.7%)	6 (4.9%)	9 (3.0%)	0.114
	Adrenalina	0 (0)	3 (2.4%)	3 (1.0%)	0.204
	Norepinefrina	1 (0.6%)	2 (1.6%)	3 (1.0%)	0.204
	Milrinona	1 (0.6%)	0 (0)	1 (0.3%)	
	Adrenalina y norepinefrina	1 (0.6%)	1 (0.8%)	2 (0.7%)	
Oxígeno por puntas	Si	0 (0)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0.231
Oxígeno por casco cefálico	Si	0	0	0	-
Alto flujo	Si	0 (0)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0.231
Ventilación mecánica	Si	2 (1.1%)	6 (4.9%)	8 (2.7%)	0.048*

Chi cuadrada

El desenlace de los pacientes al diagnóstico durante el periodo de estudio fue de 175 pacientes vivos prepandemia (99.4%) y únicamente una defunción (0.6%) por complicaciones cardiovasculares, el cual presentó hemorragia por ruptura de aneurismas. Mientras que en el periodo transpandemia 123 pacientes (100%) de los pacientes estudiados resultaron vivos, sin presentarse ninguna defunción en éste grupo de pacientes. (Tabla 18. Desenlace).

Tabla 18. Desenlace

		Prepandemia N=176 Frecuencia(%)	Transpandemia N=123 Frecuencia(%)	Total N= 299	p
Desenlace	Vivo	175 (99.4%)	123 (100%)	289 (96.7%)	0.566
	Muerto	1 (0.6%)	0 (0)	1 (0.3%)	

Chi cuadrada

## DISCUSIÓN

El diagnóstico de EK durante la pandemia fue complejo debido al surgimiento de una nueva enfermedad denominada Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a la infección por coronavirus 19 (PIMS), que presentó manifestaciones clínicas similares a la EK. Al ser una enfermedad emergente, no se tenían los conocimientos necesarios sobre las lesiones coronarias, afección miocárdica ni valores del laboratorio para distinguir ambas entidades como lo menciona Cattalini M, et al.<sup>4</sup>

En éste estudio se demuestra un menor número de casos de EK durante el periodo transpandemia en comparación con el grupo prepandemia donde se presentaron la mayoría de casos, la causa exacta de la disminución en el número de EK durante la pandemia sigue sin estar clara, sin embargo, se considera que algunas de las causas podrían ser el distanciamiento social y el confinamiento que disminuyó viajes así como exposición ambiental. Al no conocer aún la causa de la EK, éstos hallazgos refuerzan algunas de las teorías que indican que el agente causal ingresa por vía respiratoria.<sup>5</sup>

Las estaciones de mayor presentación siguen siendo invierno y verano; sin embargo, se siguen presentando casos durante todo el año. En la bibliografía sigue siendo muy amplia la estación en la cual se pueden presentar los casos, pero como lo demostrado en el estudio estos meses siguen siendo los más afectados.<sup>5</sup>

Wu y Liu, et al., mencionan que el sexo más afectado en EK sigue siendo el masculino y la edad de mayor presentación continúa siendo en menores de 5 años.<sup>2</sup> En el estudio los resultados coinciden con lo previamente descrito, se tiene una mediana de edad de 24 meses, con una mínima de 2 y máxima de 168 meses y el sexo más afectado fue igualmente el masculino, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Se identificó un IMC menor en el grupo transpandemia respecto al grupo prepandemia, sin embargo, se requieren más variables para estudiar las condiciones nutricionales de los pacientes en el presente estudio.

Hossein et al., en un estudio realizado en Irán sobre los efectos de COVID-19 menciona que las manifestaciones clínicas predominantes son a nivel cutáneo, siendo más frecuente la erupción cutánea (62%), compromiso de la mucosa oral y labios (58%), así como cambios en las extremidades (58%). En este estudio, el exantema transpandemia se presentó en el 69.1% similar a la literatura y al periodo prepandemia en el 67.6%, las lesiones orales con mayor proporción (69.9%) respecto al estudio previo pero similar a nuestro grupo prepandemia, el edema de extremidades en el periodo transpandemia se presentó en el 39% siendo una menor proporción respecto a la literatura.<sup>10</sup>

La diarrea fue una de las manifestaciones no clásicas que se presentaron en mayor proporción durante el periodo prepandemia (7.4%) en comparación con el grupo transpandemia (1.6%), similar a lo reportado en la literatura, se desconoce si esta disminución fue secundaria al predominio de manifestaciones respiratorias durante la pandemia; se ha explicado que en la EK hay una mayor producción IL-1 $\beta$ , lo que conduce a una disminución de la expresión de las uniones intestinales y resulta en una mayor permeabilidad intestinal a la disbiosis intestinal, lo que contribuye a mayor respuesta inflamatoria y disregulación.<sup>4,3</sup>

La rinorrea se presentó con mayor frecuencia en el periodo transpandemia en el 28.5% de los pacientes, esto contribuye a la explicación fisiopatológica de que la vía de entrada del agente causal de EK es a través del sistema respiratorio. El mayor número de casos con este signo y la asociación con COVID-19 refuerzan las teorías de que los patógenos respiratorios se adquieren potencialmente por contacto.<sup>20</sup>

La fiebre es la manifestación clínica pivote en EK y una de las características clínicas para poder realizar el diagnóstico. En nuestro estudio se demostró que la fiebre predominó en el 95% de los casos en ambos grupos, sin cambios en la duración de la misma en el periodo pre y transpandemia ( $5.5 \pm 2.8$ ,  $5.5 \pm 2.2$ ) similar a lo referido

en la literatura durante la pandemia en la que la duración de la fiebre fue alrededor de 5 días.<sup>16</sup>

Díaz-Castrillón y cols., en un estudio realizado sobre SARS-CoV-2 respecto al virus, la enfermedad y la pandemia, mencionan que la estancia intrahospitalaria durante el periodo de pandemia fue de máximo de 10 días en el cual se presentaban los síntomas severos, diferente a éste estudio donde durante el periodo transpandemia los días de hospitalización fueron seis.<sup>18</sup>

En Francia, Ouldali et al., realizaron un estudio durante los meses de marzo a abril del 2020 y demostraron en sus resultados que casi todos los pacientes con EK en ese periodo tuvieron una PCR nasofaríngea positiva para SARS-CoV-2, o exposición a un individuo con Covid-19 confirmado o serología positiva. En nuestro estudio durante el periodo transpandemia el 26% de los pacientes tuvieron contacto con pacientes positivos a COVID-19 y PCR positiva en el 17.4%. En el estudio francés, 6 de sus pacientes requirieron de estancia en unidad de cuidados intensivos y 5 la administración de inotrópicos como soporte cardiovascular, así como la necesidad de tratamientos adicionales después del primer tratamiento con IGIV. En nuestro estudio el reporte fue similar donde 6 pacientes ameritaron terapia intensiva durante el periodo transpandemia.<sup>7</sup>

La presencia de BCGitis se presentó en ambos grupos; en el grupo transpandemia representó el 18.4% y en el grupo prepandemia fue el 19.3%, sin embargo, no tuvo relevancia significativa, pero continúa demostrándose que en Latinoamérica incluida la población Mexicana es una manifestación clínica comúnmente encontrada en niños con EK a diferencia de la población mundial, esto por las campañas de vacunación contra meningitis tuberculosa que aún se promueven en México al nacimiento.<sup>9</sup>

Panupattanapong et al., en un estudio realizado en Reino Unido refiere que se identificó elevación de marcadores inflamatorios como DHL, fibrinógeno y dímero D en niños con EK asociado a COVID-19, esto en relación a la replicación viral y a que podrían desencadenar linfocitosis hemofagocítica.

En nuestro estudio se demostró elevación en la cuenta plaquetaria, dímero D, fibrinógeno y DHL; similar a lo mencionado previamente, sin embargo, en nuestro centro no fueron exámenes que se tomaron de rutina, por lo que únicamente se incluyeron a los pacientes que se les solicitó.<sup>3</sup>

Ouldali et al., en Francia realizaron un estudio donde demostraron que en los periodos de marzo a abril 2020 los pacientes ingresados con EK asociado a COVID-19 mostraron niveles elevados de AST y ALT probablemente secundarios a la infección concomitante con Covid-19.<sup>7</sup> En este estudio no encontramos elevación estadísticamente significativas, al contrario, los niveles de enzimas hepáticas transpandemia fueron menores respecto al periodo prepandemia. Al menos un tercio de los casos transpandemia tuvieron relación con Covid-19 por lo que probablemente no todos desencadenaron la respuesta severa al virus.

En Italia, Della Paolera et al., mencionan que las manifestaciones cardiovasculares frecuentemente presentadas en el tiempo de la pandemia fueron pericarditis (26.4%), alteraciones valvulares (26.4%) y lesiones a nivel de las arterias coronarias (13.2%), diferente a los resultados obtenidos en este estudio en el periodo transpandemia ya que la pericarditis la identificamos en el (6.5%), las alteraciones valvulares (5.7%) y lo único similar fueron las lesiones coronarias en el 12.2%.<sup>4</sup>

Brian W. Mc Crindle menciona que durante la enfermedad aguda los pacientes pueden cursar con taquicardia sinusal, disfunción del nodo sinusal, intervalo PR prolongado;<sup>16</sup> en éste estudio se demostró que durante el periodo transpandemia (11.38%) de los pacientes presentaron taquicardia sinusal durante la fase aguda de la enfermedad, misma que remitió posterior al disminuir el proceso inflamatorio generado por el virus; tenemos algunas pérdidas de información, debido a que muchos de los pacientes durante el periodo de la pandemia ingresaban al área covid y no se les realizaba el electrocardiograma.

Mc Crindle et al., menciona que el 25% de los pacientes durante la pandemia presentaron disfunción ventricular. En nuestro estudio hace falta un análisis más detallado para clasificar la disfunción ventricular, sin embargo, se identificaron valores más bajos de función ventricular por método de Simpson y función avanzada. Es probable que estos resultados sean secundarios a mayores datos de miocarditis presentados en conjunto con infección por coronavirus.<sup>16</sup>

Las alteraciones coronarias se presentaron en el 12.2% de los casos durante el periodo transpandemia y en el 12.6% de los casos durante en el periodo prepandemia. Nuestro estudio demostró que en ambos grupos las arterias coronarias afectadas en orden de frecuencia fueron la descendente anterior, la arteria coronaria derecha y la arteria coronaria izquierda y concuerdan con lo previamente reportado en la literatura descrita por Choi A, Kim.<sup>8,16</sup>

El tratamiento brindado fue IGIV en todos los pacientes de ambos grupos, sin embargo ameritaron mayor uso de esteroide, aporte aminérgico y soporte con ventilación mecánica los pacientes que presentaron en el periodo transpandemia en comparación con los pacientes del grupo prepandemia, secundario probablemente a mayor exposición a otros virus respiratorios incluyendo el causante de SARS-CoV-2. El tratamiento fue adecuado, tal como se menciona Hernández et al., Wong et al., la Asociación Americana del Corazón (AHA).<sup>8</sup>

Los resultados de éste estudio concuerdan con lo mencionado en la bibliografía de la AHA, la Guía para referencia Cardiológica de pacientes con Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico y Enfermedad por Kawasaki asociados al SARS-CoV-2 de los Archivos de Cardiología de México, Changes in the Clinical Characteristics of Kawasaki Disease After Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic, que refieren que la infección concomitante con COVID-19 genera un mayor proceso inflamatorio relacionado con la infiltración miocárdica de citocinas y liberación de interleucinas.<sup>1,7,8</sup>

## CONCLUSIONES

El enfoque de nuestro estudio fue demostrar las manifestaciones cardiovasculares más frecuentes en EK previo y durante la pandemia de COVID-19. Se concluye que los casos disminuyeron durante la pandemia probablemente por el aislamiento social, sin embargo, el contacto con el nuevo virus mostró algunas diferencias importantes.

Las manifestaciones clásicas se mantuvieron muy similares durante la pandemia con mayor afección en extremidades a las que se agregaron síntomas respiratorios más frecuentes. A nivel bioquímico la alteración hematológica no registrada en el periodo prepandemia dominó como elevación de dímero D y fibrinógeno.

A diferencia de PIMS en que se ha descrito mayor afección miocárdica con disfunción, los resultados muestran que las lesiones coronarias se mantienen similares en el periodo pre y transpandemia lo que resalta que el agente etiológico no es el mismo en ambas entidades. La ectasia coronaria fue la lesión que predominó en el periodo transpandemia, seguida por el aneurisma coronario pequeño y la arteria coronaria más afectada fue la descendente anterior.

La afección cardiovascular más común en niños con EK durante el periodo prepandemia fue pericarditis y derrame pericárdico; mientras que en el periodo transpandemia disminuyeron estas manifestaciones manteniéndose en similar presentación las alteraciones coronarias. La función ventricular fue ligeramente más baja en el periodo transpandemia, en comparación con el periodo prepandemia probablemente secundario a que existe un mayor proceso inflamatorio asociado a COVID-19, lo que genera mayor depósito de neutrófilos y macrófagos a nivel miocárdico.

Se presentó una respuesta adecuada a la administración de IGIV, sin embargo, el 0.8% de los pacientes con EK durante el periodo transpandemia requirió la administración de anticuerpo monoclonal, mientras que los pacientes del grupo prepandemia no ameritaron administración del mismo. Se espera que el uso de estos nuevos tratamientos inmunomoduladores aumente en los siguientes años para modificar el curso de la enfermedad.

Se necesitó mayor apoyo aminérgico en el periodo de transpandemia, así como esteroides secundarios a la mayor respuesta inflamatoria. Se requiere continuar estudiando los cambios presentados en otras poblaciones para establecer las pautas de seguimiento.

### **LIMITACIONES**

Al ser un estudio retrospectivo se tuvieron pérdidas de información, ya que los datos se recabaron de los expedientes físicos y electrónicos. Durante la pandemia numerosos electrocardiogramas no fueron registrados por estar los pacientes en áreas de contingencia COVID. Las muestras de NT-Pro BNP fueron limitadas ya que era necesario enviarlas a otro centro que era Centro Covid. Los resultados de este estudio no representan la epidemiología total del país, ya que es un subgrupo.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1.- García-Aguilar H. Guía para referencia cardiológica de pacientes con síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico y enfermedad por Kawasaki asociados al SARS-CoV-2 [Guide for cardiological referral for patients with paediatric multisystemic inflammatory syndrome and Kawasaki disease associated with SARS-CoV-2]. Arch Cardiol Mex. 2021 Dec 20;91.

2.- Wu Y, Liu FF, Xu Y, Wang JJ, Samadli S, Wu YF, Liu HH, Chen WX, Luo HH, Zhang DD, Wei W, Hu P. Interleukin-6 is prone to be a candidate biomarker for predicting incomplete and IVIG nonresponsive Kawasaki disease rather than coronary artery aneurysm. Clin Exp Med. 2019 May;19(2):173-181.

3.- Panupattanapong S, Brooks EB. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. Cleve Clin J Med. 2020 Dec 31.

4.- Cattalini M, Della Paolera S, Zunica F, Bracaglia C, Giangreco M, Verdoni L, Meini A, Sottile R, Caorsi R, Zuccotti G, Fabi M, Montin D, Meneghel A, Consolaro A, Dellepiane RM, Maggio MC, La Torre F, Marchesi A, Simonini G, Villani A, Cimaz R, Ravelli A, Taddio A; Rheumatology Study Group of the Italian Pediatric Society. Defining Kawasaki disease and pediatric inflammatory multisystem syndrome-temporally associated to SARS-CoV-2 infection during SARS-CoV-2 epidemic in Italy: results from a national, multicenter survey. Pediatr Rheumatol Online J. 2021 Mar 16;19(1):29.

5.- Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. Nat Rev Rheumatol. 2020 Jul;16(7):391-405.

6.- Tang B, Lo HH, Lei C, U KI, Hsiao WW, Guo X, Bai J, Wong VK, Law BY. Adjuvant herbal therapy for targeting susceptibility genes to Kawasaki disease: An overview of epidemiology, pathogenesis, diagnosis and pharmacological treatment of Kawasaki disease. Phytomedicine. 2020 Apr 15;70:153208.

7.- Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, Beyler C, Blachier A, Bonacorsi S, Danis K, Chomton M, Maurice L, Le Bourgeois F, Caseris M, Gaschignard J, Poline J, Cohen R, Titomanlio L, Faye A, Melki I, Meinzer U. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. Lancet Child Adolesc Health. 2020 Sep;4(9):662-668.

8.- McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji TT, Pahl E; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17).

9.- Quimís-Cantos Yaritza, Yelani, Delgado-Figueroa Karen Stefany. Revisión sistemática de la enfermedad de Kawasaki: epidemiología, diagnóstico y tratamiento en América Latina, Dom. Cien., ISSN: 2477-8818 Vol. 7, núm. 6, Octubre-Diciembre 2021, pp. 1564-1584.

10.- Esmaeilzadeh H, Mortazavi N, Salehi A, Fatemian H, Dehghani SM, Vali M, Vardanjani HM. Effect of COVID-19 on Kawasaki Disease: Decrease Age of Onset and Increase Skin Manifestation. *BMC Pediatr*. 2021 Dec 13;21(1):571.

11.- Stasiak A, Kędziora P, Kierzkowska B, Niewiadomska-Jarosik K, Perdas E, Smolewska E. Changes in the cardiovascular system in children with pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 - A single center experience. *Int J Cardiol*. 2022 Aug 15;361:126-133.

12.- Flood J, Shingleton J, Bennett E, Walker B, Amin-Chowdhury Z, Oligbu G, Avis J, Lynn RM, Davis P, Bharucha T, Pain CE, Jyothish D, Whittaker E, Dwarakanathan B, Wood R, Williams C, Swann O, Semple MG, Ramsay ME, Jones CE, Ramanan AV, Gent N, Ladhani SN. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Prospective, national surveillance, United Kingdom and Ireland, 2020. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Apr.

13.- Hentgen V. PIMS (syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique lié au SARS-CoV-2) : une nouvelle maladie [PIMS (Pediatric inflammatory multisystem syndrome related to SARS-CoV-2): a new disease]. *Perfectionnement en Pédiatrie*. 2021 May;4(2):E5–6. French.

14.- Felsenstein S, Duong P, Lane S, Jones C, Pain CE, Hedrich CM. Cardiac pathology and outcomes vary between Kawasaki disease and PIMS-TS. *Clin Immunol*. 2021 Aug;229:108780. doi: 10.1016/j.clim.2021.108780. Epub 2021 Jun 9. Erratum in: *Clin Immunol*. 2021 Oct.

15.- Wessels PA, Bingler MA. A comparison of Kawasaki Disease and multisystem inflammatory syndrome in children. *Prog Pediatr Cardiol*. 2022 Jun.

- 16.- Kim BJ, Choi A, Kim HS, Oh JH, Lee JY, Kim S, Han JW, Kim K, Kim HH. Changes in the Clinical Characteristics of Kawasaki Disease After Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic: A Database Analysis. *J Korean Med Sci.* 2022 May 23;37(20).
- 17.- Garrido-García LM, Castillo-Moguel A, Vázquez-Rivera M, Cravioto P, Fernando G. Reaction of the BCG Scar in the Acute Phase of Kawasaki Disease in Mexican Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2017 Oct.
- 18.- Javier Díaz-Castrillón F, Toro-Montoya A. Artículo de revisión SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia SARS-CoV-2/COVID-19: The virus, the disease and the pandemic.
- 19.- Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jul;16(7):391-405.
- 20.- Hoshino S, Shibata Y, Matsubayashi J, Ae R. Regional Differences in Kawasaki Disease Incidence Reduction Before and After the Onset of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Pediatr.* 2022 Nov;250:54-60.
- 21.- Giani T, Koné-Paut I, Cimaz R, Galeotti C. Editorial: Pathogenesis, Clinical Findings, and Treatment Advances in Kawasaki Disease. *Front Pediatr.* 2021 Oct 25;9.
- 22.- Gamez-Gonzalez LB, Hamada H, Llamas-Guillen BA, Ruiz-Fernandez M, Yamazaki-Nakashimada M. BCG and Kawasaki disease in Mexico and Japan. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 May 4;13(5):1091-1093.
- 23.- He L, Liu F, Yan W, Huang M, Huang M, Xie L, Guo Y, Xu X, Chu C, Wu L, Liang X, Sun S, Wang F, Zhao L, Zhao Q, Ma X, Xie L, Huang G. Randomized trial of different initial intravenous immunoglobulin regimens in Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2021 Jul;63(7):757-763.
- 24.- Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018 Jan;21(1):64-69.
- 25.- Huang YH, Kuo HC. Anemia in Kawasaki Disease: Hepcidin as a Potential Biomarker. *Int J Mol Sci.* 2017 Apr 12;18.
- 26.- Shenoy B, Singh S, Ahmed MZ, Pal P, Balan S, Viswanathan V, Bhattad S, Rao AP, Chaudhuri M, Shastri DD, Soans ST. Indian Academy of Pediatrics Position Paper on Kawasaki Disease. *Indian Pediatr.* 2020 Nov 15;57(11):1040-1048.

- 27.- Jindal AK, Pilia RK, Prithvi A, Guleria S, Singh S. Kawasaki disease: characteristics, diagnosis, and unusual presentations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Oct;15(10):1089-1104.
- 28.- Masuda H, Ae R, Koshimizu TA, Matsumura M, Kosami K, Hayashida K, Makino N, Matsubara Y, Sasahara T, Nakamura Y. Serum sodium level associated with coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease. *Clin Rheumatol*. 2022 Jan;41(1):137-145.
- 29.-Quimís-Cantos Yaritzza,Yelani, Delgado-Figueroa Karen Stefany.Revisión sistemática de la enfermedad de Kawasaki: epidemiología, diagnóstico y tratamiento en América Latina,Dom. Cien., ISSN: 2477-8818 Vol. 7, núm. 6, Octubre-Diciembre 2021, pp. 1564-1584.
- 30.- Huerta Barberá S, Sánchez Andrés A. Biomarkers in Kawasaki disease. *Biomark Med*. 2022 Jan 27.
- 31.- Desjardins L, Dionne A, Meloche-Dumas L, Fournier A, Dahdah N. Echocardiographic Parameters During and Beyond Onset of Kawasaki Disease Correlate with Onset Serum N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP). *Pediatr Cardiol*. 2020 Jun;41(5):947-954.
- 32.- Levy J, McLena M, Pediatr .Factores de riesgo en pacientes con enfermedad de Kawasaki con falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina humana. *Panamá* 2015; 44 (1): 7-15.
- 33.- Roberts WC. Natural history, clinical consequences, and morphologic features of coronary arterial aneurysms in adults. *Am J Cardiol*. 2011 Sep 15;108(6):814-21.
- 34.- Sánchez Andrés A, Salvador Mercader I, Seller Moya J, Carrasco Moreno JI. Aneurismas coronarios gigantes en lactantes con enfermedad de Kawasaki [Giant coronary aneurysms in infants with Kawasaki disease]. *An Pediatr (Barc)*. 2017 Aug;87(2):65-72.
- 35.- Xie T, Wang Y, Fu S, Wang W, Xie C, Zhang Y, Gong F. Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2017 Mar 21.

## **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

	2023						
Actividad	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago
Elaboración de Marco Teórico	■						
Elaboración del Protocolo	■	■	■				
Solicitud de aprobación del grupo académico				■			
Recolección de datos				■	■	■	■
Análisis Estadístico					■	■	■
Resultados y Elaboración de Tesis						■	■

## TABLA DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO VARIABLE DE
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento	Años	Cuantitativa continua
Sexo	Característica fisiológica que define a hombre o mujer	Masculino Femenino	Cualitativa nominal
Peso	Fuerza que genera la gravedad sobre el cuerpo humano	Kilogramos	Cuantitativa continua
Talla	Medida de la estatura desde la bóveda craneana a los pies	Centímetros	Cuantitativa continua
Índice de masa corporal	Relación entre el peso y talla de una persona. Bajo peso Peso Normal Sobrepeso Obesidad	Kg/m <sup>2</sup>	Cuantitativa continua
Antecedentes previos	Enfermedades previas o comorbilidades de cada individuo	Neurológica Cardiológica Hematológica Oncológica Infectológica Otros	Cualitativa nominal
Contacto COVID	Contacto con una persona confirmada de COVID en un espacio cerrado por más de 2 hrs o contacto por más de 15 min cara a cara	Sí No	Cualitativa nominal

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
PCR SARS COV 2	Prueba molecular que confirma o no que una persona. Está infectada	Positivo Negativo	Cualitativa nominal
Fiebre	Aumento de la temperatura corporal > 38°C	Grados celcius 1=sí 2=no	Cuantitativa continua
Antibiótico	Fármaco útil para tratar un proceso infeccioso	Sí No	Cualitativa nominal
Frecuencia respiratoria	Valor de la frecuencia respiratoria a su ingreso	Respiraciones por minuto	Cuantitativa continua
Frecuencia cardiaca	Valor de la frecuencia cardiaca a su ingreso	Latidos por minuto	Cuantitativa continua
Saturación de oxígeno	Concentración de oxígeno transportado por glóbulos rojos	Porcentaje	Cuantitativa continua
Oxígeno suplementario	Terapia adyuvante como apoyo ventilatorio cuando la SatO2 está disminuida	Campana cefálica Alto flujo Ventilación mecánica	Cualitativa nominal
Pericarditis	Proceso inflamatorio del pericardio	SÍ NO	Cualitativa nominal
Días de estancia	Número de días que permanecen los pacientes ingresados en un hospital.	Número de días.	Cuantitativa continua.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Procalcitonina	Marcador inflamatorio que se eleva en un proceso infeccioso en pocas hrs	ng/ml	Cuantitativa continua
PCR inicial	Proteína del plasma que eleva niveles en respuesta a proceso inflamatorio	mg/dl	Cuantitativa continua
VSG inicial	Mide la rapidez con la que se asientan los glóbulos rojos en un tubo de ensayo en una hr	mm/hr	Cuantitativa continua
Fibrinógeno inicial	Proteína soluble del plasma precursor de fibrina	mg/dl	Cuantitativa continua
Dímero D inicial	Producto de degradación de la fibrina	mcgr/ ml	Cuantitativa continua
Ferritina inicial	Proteína intracelular que almacena hierro	ng/ml	Cuantitativa continua
Tiempos de coagulación inicial	Mide el tiempo que tarda en formarse un coágulo en la sangre en un seg.	TP TTP	Cuantitativa continua
INR inicial	Ratio internacional normalizado, útil para valorar eficacia de tratamiento anticoagulante	Escala arbitraria	Cuantitativa continua

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Troponina	Sustancia liberada en sangre cuando se genera daño cardiaco	ng/ml	Cuantitativa continua
Pro-BNP	Péptido natriurético cerebral o tipo B Neurohormona secretada por ambos ventrículos en respuesta a sobrecarga de volumen y presión	pg/ml	Cuantitativa continua
Choque	Datos de hipoperfusión de órganos y sistemas	Sí No	Cualitativa nominal
Trombosis	Formación de un coágulo en un vaso sanguíneo	Sí No	Cualitativa nominal
Hb	Proteína de los glóbulos rojos que transporta oxígeno	gr/dl	Cuantitativa continua
Hto	Proporción de glóbulos rojos en sangre	%	Cuantitativa continua
Plaquetas	Célula sanguínea que interviene en la coagulación sanguínea.	mm <sup>3</sup>	Cuantitativa continua
Leucocitos	Célula de la sangre ayuda a combatir infecciones.	mm <sup>3</sup>	Cuantitativa continua
Monocitos	Glóbulos blancos ayudan a combatir infecciones.	mm <sup>3</sup>	Cuantitativa continua

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO VARIABLE DE
Neutrófilos	Glóbulo blanco útil para combatir infecciones.	Porcentaje %	Cuantitativa continua
Eosinófilos	célula inmunitaria útil para combatir infecciones	Porcentaje %	Cuantitativa continua
AST	Enzima presente en hígado, valores elevados traducen lesión.	U/L	Cuantitativa continua
ALT	Enzima presente en hígado, valores elevados traducen lesión.	U/L	Cuantitativa continua
Albúmina	Proteína producida en hígado	mg/dl	Cuantitativa continua
BT	Combinación de BD y BI, niveles altos traducen daño hepático	mg/dl	Cuantitativa continua
BI	Sustancia se forma durante el proceso normal de descomposición de los glóbulos rojo	mg/dl	Cuantitativa continua
BD	Sustancia se forma durante el proceso normal de descomposición de los glóbulos rojo	mg/dl	Cuantitativa continua
TGG	Útil en falla cardiaca o lesión hepática	U/L	Cuantitativa continua

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
DHL	Niveles elevados traduce daño tisular.	U/L	Cuantitativa continua
FA	Enzima presente en superficie celular	UI/L	Cuantitativa continua
Colesterol	Sustancia cerosa, niveles elevados factor de riesgo cardiovascular.	mg/dl	Cuantitativa continua
Triglicéridos	Sustancia cerosa, niveles elevados factor de riesgo cardiovascular.	mg/dl	Cuantitativa continua
Creatinina	Valora función renal	mg/dl	Cuantitativa continua
BUN	Valores elevados traducen falla renal	mg/dl	Cuantitativa continua
Amilasa	Enzima útil valorar procesos inflamatorios pancreáticos y glándula salival.	U/L	Cuantitativa continua

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Proteinuria	Exceso de proteínas en orina	mg/dl	Cuantitativa continua
Piuria	Valor medido en el sedimento urinario, valor cel/campo	Sí No	Cualitativa ordinal
Hemocultivo	Método diagnóstico para detectar microorganismos en sangre	Positivo Negativo	Cualitativa nominal
Urocultivo	Prueba en orina para detectar crecimiento bacteriano (bacterias/ml)	Positivo Negativo	Cualitativa nominal
Electrocardiograma	Registro eléctrico del corazón que se produce en cada latido	0 Normal 1 Taquicardia 2 Bradicardia 3 Bloqueo AV	Cualitativa nominal
Ecocardiograma	Técnica de imagen que permite valorar la anatomía y función cardíaca	SI NO	Cualitativa nominal
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Diferencia entre volumen telesistólico y telediastólico dividido entre el volumen telediastólico FEVI >55% (normal) FEVI 45-54% (leve) FEVI 35-44% (moderado) FEVI <35% (severo)	porcentaje	Cuantitativa continua
Derrame pericardico	Acumulación de líquido en el pericardio	NO Leve < 10mm Moderado 11-20mm Grave >. 20mm	Cualitativa ordinal
Miocarditis	Proceso inflamatorio del músculo cardíaco	SI NO	Cualitativa ordinal

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Alteración coronaria	Dilatación o formación de aneurismas en el trayecto de la arteria coronaria	SI NO	Cualitativa nominal
Dilatación coronaria	Dilatación o formación de aneurismas en el trayecto de la arteria coronaria	Ectasia Z score 2-2.5 Aneurisma pequeño: Z 2.5 – 5 Moderado: Z 5-10 Grande Z >10 Ninguna	Cualitativa ordinal
IGIV	Anticuerpos fabricados por sistema inmunitario para combatir bacterias y virus y disminuir proceso inflamatorio	SI NO	Cualitativa nominal
Esteroide	Indicado como terapia antiinflamatoria	SI NO	Cualitativa nominal
Aspirina	Efecto antiinflamatorio y antiagregante	SI NO	Cualitativa nominal
Clopidogrel	Antiagregante plaquetario útil en EK	SI NO	Cualitativa nominal
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal útil en resistencia a IGIV	SI NO	Cualitativa nominal
Ciclosporina	Inmunosupresor en caso de resistencia a IGIV	SI NO	Cualitativa nominal
Aminas	Agente inotrópico o vasopresor cuyo objetivo es mejorar la hemodinamia	SI NO	Cualitativa nominal

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Tos	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Tos 1= Sí 2= NO	Cualitativa ordinal
Rinorrea	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Rinorrea 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal
Dif.Respiratoria	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Dif.Respiratoria 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal
Edema de extremidades	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Edema de extremidades 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal
Exantema	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Exantema 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal
Conjuntivitis	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Conjuntivitis 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal
Eritema palmoplantar	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Eritema palmoplantar 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal
Ganglio cervical	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Ganglio cervical 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Diarrea	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Diarrea 1= SÍ 2= NO	Cualitativa ordinal
Vómito	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Vómito 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal
Hepatomegalia	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Hepatomegalia 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal
Esplenomegalia	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Esplenomegalia 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal
BCG	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	BCGitis 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal
Neuralgia	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Neuralgia 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal
Artralgia	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Artralgia 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal
Queilitis	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Queilitis 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Lengua en fresa	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Lengua en fresa 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal
Dolor abdominal	Manifestación que presenta el paciente durante el curso de una enfermedad	Dolor abdominal 1=SÍ 2=NO	Cualitativa ordinal