

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**Características operativas del puntaje de Harada
para predecir compromiso coronario en la
población con enfermedad de Kawasaki
atendida en un hospital pediátrico de alta
complejidad de Bogotá.**

Autor: Elia María Jiménez Acosta

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría
Bogotá, Colombia
2020

Características operativas del puntaje de Harada para predecir compromiso coronario en la población con enfermedad de Kawasaki atendida en un hospital pediátrico de alta complejidad de Bogotá.

Elia Maria Jiménez Acosta

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:

Especialista en Pediatría

Director (a):

Víctor Manuel Huertas Quiñones M.D. Cardiólogo Pediatra

Coinvestigadores (a):

Oscar Guillermo Arévalo Leal M.D. Cardiólogo Pediatra.

Oscar Eduardo Gómez Cárdenas M.D, Epidemiólogo.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

Bogotá, Colombia

2020

A mis padres, hermanos, mi amor y familia.

Ninguna investigación humana puede ser llamada ciencia real si no puede demostrarse matemáticamente.

Leonardo da Vinci.

Resumen

Características operativas del puntaje de Harada para predecir compromiso coronario en la población con enfermedad de Kawasaki atendida en un hospital pediátrico de alta complejidad de Bogotá.

OBJETIVO: Definir las características operativas del Puntaje de Harada para predecir la afección coronaria establecida por ecocardiografía durante la evaluación inicial y describir las tendencias de las variables que conforman la escala, en pacientes con enfermedad de Kawasaki en un hospital pediátrico en Colombia.

MÉTODOS: Estudio de pruebas diagnósticas. Se incluyeron datos de 134 niños con diagnóstico de EK completo e incompleto al final de la atención en el Hospital Pediátrico de la Misericordia en el periodo del 2010 al 2020. Se incluyeron pacientes que contarán con los datos necesarios para el cálculo del puntaje de Harada y por lo menos un ecocardiograma inicial dentro de la evaluación. Los resultados anormales del ecocardiograma se definieron según la clasificación de la AHA, mediante medición del diámetro y Z-score de las coronarias. Durante el debut de la enfermedad se cuantificó el puntaje de Harada y se consideró positivo si era > 4 puntos con lo cual se calculó las características operativas para la predicción de alteraciones coronarias.

RESULTADOS: El 62,7% tuvieron enfermedad de Kawasaki completa, mientras el 37,3% tuvieron presentación incompleta. El exantema fue el hallazgo más común presente en el 90.3% de los pacientes. Los reactantes de fase aguda tuvieron tendencias hacia la elevación con una mediana para PCR de 91.3 mg/L y VSG de 46 mm/h. En nuestro análisis encontramos alteraciones coronarias por ecocardiografía en 41 pacientes correspondiente al 30.6%, estos niños tenían afectada por lo menos 1 coronaria por dilataciones o aneurismas en el momento de la toma del examen. El puntaje de Harada fue positivo para el 22.3% de los pacientes evaluados. La sensibilidad fue del 73.17% (IC 95% 57.06 – 85.78), especificidad de 66.67% (IC 95% 56.13 – 76.11), Likelihood Ratio positivo 2.22 (IC 95% 1.56 – 3.09), Likelihood Ratio negativo 0.4 (IC 95% 0.24 – 0.68), Valor predictivo positivo 49.18% (IC 95% 40.74 – 57.67) y Valor predictivo negativo 84.93% (IC 95% 76.92 – 90.51).

CONCLUSIONES: Las características operativas del PH para predicción de alteraciones coronarias tiene utilidad como prueba de tamizaje en nuestra población, sí tiene un valor menor de 4 puntos. El grado de incertidumbre de la prueba no permite descartar las anomalías coronarias en la fase aguda de la enfermedad en los pacientes con un puntaje positivo. Por otro lado, un PH negativo tiene un valor predictivo negativo aceptable para descartar alteraciones coronarias, esto apoya su aplicación clínica como un indicador de ausencia de compromiso vascular en EK. Sin embargo, se recomienda su aplicación junto a la ecocardiografía para el seguimiento continuo y prevención de las secuelas dramáticas de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Puntaje de Harada, Síndrome mucocutáneo linfonodular, Enfermedad de Kawasaki, Aneurismas coronarios.

TABLA DE CONTENIDO

| | <i>pág.</i> |
|----------------------------------------------------------------------|-------------|
| FORMULACIÓN DEL PROBLEMA | 2 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. | 1 |
| JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA | 3 |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 4 |
| MARCO TEÓRICO | 5 |
| 2.1 DEFINICIÓN. | 5 |
| 2.2 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS. | 5 |
| 2.3 FISIOPATOLOGÍA. | 7 |
| 2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS. | 7 |
| 2.5 ABORDAJE DIAGNÓSTICO. | 8 |
| 2.6 TRATAMIENTO . | 10 |
| 2.7 PREDICCIÓN DE COMPLICACIONES. | 11 |
| OBJETIVOS | 13 |
| OBJETIVO GENERAL. | 13 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS. | 13 |
| METODOLOGÍA | 14 |
| ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN. | 14 |
| TIPO DE ESTUDIO. | 14 |
| POBLACIÓN. | 14 |
| Criterios de inclusión | 14 |
| Criterios de exclusión | 14 |
| DISEÑO MUESTRAL. | 15 |
| DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES | 15 |
| TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN | 17 |
| Fuentes de información | 17 |
| Historias clínicas de pacientes reclutados en el periodo de estudio. | 17 |
| Instrumento de recolección de la información | 17 |
| Proceso de obtención de la información. | 17 |
| Control de calidad de los datos. | 18 |
| PLAN DE ANÁLISIS | 18 |
| ASPECTOS ÉTICOS | 19 |

| | |
|--------------------------|-------------------------------|
| IMPACTO AMBIENTAL | 19 |
| RESULTADOS | 19 |
| DISCUSIÓN | ¡Error! Marcador no definido. |
| CONCLUSIONES | 26 |
| ANEXOS | 27 |
| BIBLIOGRAFÍA | 39 |

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica autolimitada de etiología desconocida, que afecta a los vasos sanguíneos de mediano y pequeño calibre, con poco compromiso venoso¹. Se presenta predominantemente en el grupo de lactantes, preescolares y niños con ascendencia asiática, lo que sugiere una etiología multifactorial en la patogenia¹. Esta entidad clínica cuenta con amplias manifestaciones sistémicas, como fiebre, eritema de la mucosa oral, conjuntivitis bilateral no exudativa, edema en las extremidades y linfadenopatía cervical.

Su presentación heterogénea hace que su diagnóstico y tratamiento pueda ser tardío, con mayor incidencia de secuelas y complicaciones. Dado lo complejo de su diagnóstico, se requiere una alta sospecha en un cuadro clínico compatible; por lo cual se han establecido los criterios de la Asociación Americana del Corazón (AHA) en su última actualización del 2017¹. En esta se establecen marcadores clínicos y paraclínicos que conjugados, identifican a los pacientes afectados por la enfermedad en ausencia de un gold standard para el diagnóstico.

Dentro del espectro clínico de la EK, se hace especial énfasis en la formación de aneurismas y cambios histopatológicos en la circulación coronaria, ya que se considera como la primera causa de cardiopatía adquirida en niños en los países desarrollados². Los pacientes con EK, que presentan anomalías coronarias tienen un riesgo aumentado de eventos cardíacos en contraste con el de la población general, según los estudios prospectivos realizados a 20 años de seguimiento³. Estas alteraciones coronarias como aneurismas o dilataciones, están relacionadas directamente con trombosis o estenosis coronaria, con un aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes³.

Según lo anterior, es clara la necesidad y prioridad de la identificación temprana del riesgo de remodelación de la pared arterial, mediante escalas de riesgo. Para ello, se han probado varias escalas que ha intentado predecir la formación de aneurismas, entre ellos el propuesto por Harada en 1991, el cual inicialmente buscaba tamizar aquellos pacientes con riesgo aumentado en quien debía aplicarse inmunoglobulina prioritariamente en un escenario que buscaba la costo efectividad de la intervención, para así evitar las secuelas dramáticas de la enfermedad⁴. Harada analizó retrospectivamente los factores clínicos y de laboratorio más relacionados con el mal pronóstico coronario, los niños con EK que cumplieran al menos cuatro de estos siete criterios eran candidatos para el tratamiento con

inmunoglobulina intravenosa (IGIV) de manera inmediata evitando la progresión vasculítica ⁴.

Un metaanálisis coreano realizado en el 2016 con 2.745 pacientes, indicó que los niveles altos en el conteo absoluto de neutrófilos, plaquetas, péptido natriurético, bilirrubinas, alanina aminotransferasa (ALT), proteína C reactiva (PCR) y los niveles bajos de albúmina, hemoglobina y sodio fueron factores de riesgo para aneurismas coronarios y resistencia inicial al tratamiento con IGIV ⁵. Dichas observaciones junto con las realizadas por Harada en 1991, demuestra que los marcadores bioclínicos y sus tendencias tienen importancia en el abordaje de esta enfermedad, mostrándose como posibles indicadores de compromiso coronario y por lo tanto, impactan en el deterioro en la calidad de vida y secuelas de los niños afectados.

Posteriormente con la aplicación de inmunoglobulina universal en EK, se ha redirigido la utilidad del puntaje de Harada (PH) como una escala clínica y paraclínica en aquellos niños con riesgo elevado para desarrollar complicaciones coronarias, cuyo rendimiento ha sido probado en países de alto, mediano y bajos ingresos como herramienta útil y práctica en la estadificación de riesgo coronario en niños con EK.

Por lo tanto, la evaluación del rendimiento diagnóstico del PH en nuestra casuística particular, pretende generar nuevo conocimiento no extrapolado de la investigación internacional, siendo pioneros en esta área de investigación. Adicionalmente, la estimación de las tendencias entre los valores de laboratorios del puntaje de Harada y su comportamiento en pacientes con afección coronaria establecida en niños con EK en Colombia, pretenden ser un instrumento de evaluación inicial en todo paciente con EK, que nutran la decisión clínica individual al enfrentarse a esta patología, considerando las particularidades de nuestra población pediátrica con impacto en el seguimiento, pronóstico y secuelas de estos pacientes.

1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

En enfermedad de Kawasaki, el diagnóstico oportuno, tratamiento y seguimiento está enfocado en disminuir las secuelas en la circulación coronaria y la discapacidad secundaria en los niños afectados ¹. Se han creado múltiples puntajes en EK que objetiviza la toma de decisiones y que clasifican niños con alto riesgo para alteraciones coronarias, en quien se debe iniciar el tratamiento con inmunoglobulina, además de priorizar la toma de ecocardiografía oportuna con el fin de evaluar el estado de las arterias coronarias con el consecuente seguimiento más estricto a largo plazo ⁶.

El puntaje propuesto para tal fin, es el realizado por Harada en 1991 ⁴, el cual se compone de 7 parámetros clínicos y paraclínicos de uso rutinario en la práctica clínica para estudio de síndromes febriles en lactantes y preescolares, en que la suma de más de 4 puntos indica positividad con alta probabilidad de presencia de aneurismas coronarios antes del día 9 de enfermedad ⁴. Su rendimiento diagnóstico ha sido probado en múltiples estudios comparado con el gold estándar correspondiente a la ecocardiografía, con resultados variables según la población a estudio. En 2014 Tewelde et al. realizó un estudio retrospectivo con 105 pacientes con EK ingresados en la Clínica Infantil de Cleveland entre 2001 a 2011, concluyeron que el puntaje tenía una sensibilidad adecuada (90%) en la selección de niños con mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios, con una especificidad (51%), valor predictivo positivo de 19% y valor predictivo negativo de 98% ⁷. En este estudio el puntaje de Harada fue efectivo en la población de EE. UU con el objetivo de seleccionar niños de alto riesgo.

Por lo tanto es apropiado realizar una evaluación de cada una de las características operativas del PH, estudiar el comportamiento de dichas variables en los grupos de pacientes con EK y su conexión con la formación de aneurismas, con lo cual reflejaremos las particularidades de nuestra población y estableceremos cómo afectan los desenlaces evaluados de la enfermedad, con el fin de entablar discusiones sobre el impacto en las pautas de manejo en estos pacientes basados en su puntaje de Harada inicial.

Según lo anterior, hemos establecido la utilidad de la aplicación de puntajes que establezcan el riesgo de complicaciones en la EK, entre ellos el PH, lo cual hace imperativo el conocimiento de su rendimiento diagnóstico en la población colombiana. El discernimiento de las diferencias operativas del PH en los pacientes pediátricos con EK colombianos hace parte del entendimiento de la variabilidad genética e incidencia de EK comparada con la cohorte original japonesa con quien se diseñó el puntaje. Por lo anterior dicho vacío de conocimiento pretende solventarse con la aplicación de las herramientas usadas en la epidemiología clínica

para la obtención de los datos necesarios para la consecución de los resultados esperados.

Por último, la caracterización de nuestra población infantil con EK, son datos valiosos para futuras investigaciones, con sus particularidades, incidencia de complicaciones, oportunidad del diagnóstico y tratamiento, además el impacto en la priorización de ciertas conductas que afecten la atención pediátrica en Colombia.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características operativas del puntaje de Harada para predecir compromiso coronario en la población pediátrica con enfermedad de Kawasaki atendida en un hospital pediátrico de alta complejidad en Bogotá?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DEFINICIÓN.

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica autolimitada que afecta principalmente arterias de mediano y pequeño calibre, con poca afectación venosa, de etiología aún desconocida caracterizada por fiebre prolongada y un conjunto de signos inflamatorios mucocutáneos y linfáticos ¹. Su aparición es predominante en lactantes y preescolares, aunque la descripción de casos se registra en su mayoría en países asiáticos, su distribución es mundial, con casos descritos en población caucásica, afro y latina ⁸.

Fue descrita por primera vez en 1962 por el pediatra japonés Tomisaku Kawasaki en 50 niños japoneses que presentaron síndrome febril asociado a adenopatías y descamación de dedos de las manos y los pies, publicado en 1967 en Journal japonés de Alergias ⁹. Fue redefinida en 2012 por el International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides como una vasculitis autolimitada de pequeños y medianos vasos que afecta a todos los órganos del cuerpo.

2.2 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.

Los datos epidemiológicos con que se cuenta son provenientes de Asia, Estados Unidos y Europa, quienes tienen un registro minucioso de la incidencia y prevalencia de la enfermedad. Se encuentran algunos datos de otras regiones como el medio Oriente, Australia y Sudamérica indicándonos que la presencia de la enfermedad es mundial ⁸.

La EK afecta predominantemente a los menores de 5 años, el 80% de los casos ocurren entre los 6 meses y los 4 años con una cúspide a los 3 años de edad ^{1,10}. Se han descrito casos en neonatos y adultos, como experiencias anecdóticas descritas ¹¹. La tasa de incidencia descrita tiene variabilidad regional con incidencias abrumadoras en Japón de 264.8 por 100.000/año en niños menores de 5 años en 2012 ¹ y en contraste incidencias muy bajas en Australia de 3.7 por 100.000 menores de 5 años ¹². En promedio la incidencia estimada en América del Norte es aproximadamente de 25 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años de edad por año ¹.

Se han descrito ampliamente la tendencia regional en países como Japon y Korea en que no solo los niños nativos tienen altas incidencias si no que los niños asiáticos nacidos en otros continentes tienen incidencias similares a los países de sus familias de origen, por ejemplo, en niños con ancestro japonés en Hawaii tienen incidencia de 210.5 por 100.000/año en menores de 5 años, casi 20 veces mayores a sus pares de origen caucásico ².

Llama la atención que su incidencia ha ido en aumento en países en vías de desarrollo como la India ², en la que se ha presentado 2 fenómenos concomitantes un aumento real de la incidencia acompañado de una mejor identificación de los casos dado por criterios más claros y la difusión de conocimientos acerca de la enfermedad. Por lo anterior, la EK se ha convertido en la principal causa de cardiopatía adquirida en niños que viven en países desarrollados ².

En EK hay un pico de incidencia relacionada con la variación estacional en países como Australia, Reino Unido y Estados Unidos sobretodo en invierno y primavera, mientras que el aumento súbito de casos se presenta en primavera y verano en China. La asociación climática con la incidencia de EK se ha descrito unida a las condiciones meteorológicas como mayor precipitación promedio y menor temperatura ambiente promedio ¹³.

En Japón, la tasa de recurrencia es aproximadamente de 3%, los principales factores de riesgo son la edad menor de 3 años y la existencia de secuelas cardíacas ¹⁴. El riesgo relativo de enfermedad en alguien con un hermano afectado es 10 veces mayor al de la población general. El 50% de los casos en una misma familia ocurren, en promedio, hasta 10 días más tarde que el caso índice ¹⁵. Además, el 0.7% de los casos en Japón tiene al menos un padre con una historia pasada de EK. Esto nos indica la predisposición genética en esta población que no es vista en otras localizaciones del mundo ¹⁵.

La mortalidad por EK en Japón es de 0.015% (4 muertes de 26691 pacientes de 2011 a 2012) ¹⁵. El pico de mortalidad en la fase aguda se registra entre los 15 a 45 días después del inicio de la fiebre, tiempo durante el cual se produce la vasculitis coronaria con ruptura o trombosis súbitas de los aneurismas coronarios . En la fase crónica, la muerte súbita por infarto agudo del miocardio (IAM) puede ocurrir en niños y adultos con aneurismas y estenosis de las arterias coronarias que se encontraban asintomáticos. En estudios realizados en San Diego, California, 5 % de los pacientes con sospecha de isquemia miocárdica menores de 40 años, tenían lesiones correspondientes a secuelas tardías de EK no diagnosticada ¹⁶.

El inicio oportuno del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) ha reducido la incidencia de aneurismas coronarias del 25% a aproximadamente el 4%¹⁷. Los estudios en curso con terapias adicionales no han reducido sustancialmente este riesgo residual.

2.3 FISIOPATOLOGÍA.

La EK es una enfermedad que se desarrolla bajo un modelo prototípico de autoinmunidad, aunque aún no ha sido bien entendida la cascada de eventos que culminan con el espectro clínico de la enfermedad ¹⁸.

La base fisiopatológica de la enfermedad, transcurre en la activación del sistema inmunológico tras la exposición a un agente ambiental en un huésped genéticamente susceptible. Ese agente ambiental gatillo se ha relacionado con diferentes agentes infecciosos como bacterias y virus, pero no se ha demostrado consistentemente su papel en la fisiopatología ¹⁸.

El debate sobre la causa de EK se ha centrado alrededor del mecanismo de activación del sistema inmune en que se describe el papel de un superantígeno el cual es capaz de activar los linfocitos T en contra de un antígeno convencional que sólo puede activar una pequeña cantidad de linfocitos T por sí solo. Sin embargo, el escenario más probable es que haya cooperación entre los diferentes mecanismos que lleva a la activación de una vía común responsable del inicio de la respuesta inmune ¹⁸.

En EK se sospecha una predisposición genética debido a la alta incidencia y niños asiáticos. Onouchi y Col. identificaron una variación en la secuencia de ADN del Inositol 1,4,5-trifosfato quinasa-C (ITPKC) ubicado en el cromosoma 19q13.2 con una asociación significativa en la susceptibilidad y se relaciona con un riesgo aumentado lesiones en coronarias. Dicho gen se traduce en una proteína que actúa como regulador negativo de la activación de células T a través de la vía de señalización Ca²⁺/ NFAT. Otros genes se han encontrado polimorfismos de un solo nucleótido son: FcγR2a, caspasa 3 (CASP3), antígeno leucocitario humano de clase II, quinasa linfocítica de células B (BLK) y CD40 ¹⁹.

2.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La arteritis se desarrolla alrededor del 8-9 día después del inicio de la EK. El inicio de los aneurismas coronarios se da con el edema de la capa íntima y media arterial con ruptura parcial de la lámina elástica interna y externa ¹. Finalmente la arteria comienza a dilatarse, deformarse y aparece la formación aneurismática.

Se describen 3 fases desde la visión fisiopatológica: Aguda (duración de 2 semanas), subaguda (2 semanas-meses/años) y crónica (meses/años) ²⁰. La fase aguda tiene una duración promedio de 2 semanas y se caracteriza por una vasculitis necrosante con un predominio de neutrófilos y macrófagos. La fase subaguda - crónica comienza después de 15 días y es caracterizada por la presencia de infiltrados linfocíticos, células plasmáticas y eosinófilos, que migran y alteran la capa adventicia arterial. En la fase de convalecencia hay proliferación de miofibroblastos

que forman un anillo concéntrico responsable de la estenosis ocurrida después del inicio de la EK ²⁰.

Los resultados después del daño en las arterias coronarias dependen de la magnitud del mismo, algunas arterias muy dilatadas e inflamadas incluso pueden volver a la normalidad ³. Los aneurismas saculares gigantes con escasa capas íntima, media y adventicia no pueden regenerarse. El reborde de adventicia restante puede romperse o formar trombos en su interior que pueden formar capas sucesivas de trombos, recanalizar y calcificar. Los aneurismas fusiformes con las capas arteriales parcialmente preservadas pueden tener trombosis o desarrollar estenosis progresiva a partir de la lámina de miofibroblastos. Los aneurismas grandes pueden parecer que se "resuelven" cuando el tamaño del lumen disminuye debido a los trombos intramurales retraídos o por la lámina de miofibroblastos contraída ³. Los aneurismas gigantes pueden romperse en las primeras 2 a 3 semanas (fase aguda) después del inicio de la fiebre, pero rara vez ocurren. El IAM puede ocurrir por trombosis aguda o progresiva o por estenosis causada por la lámina de miofibroblastos ³.

2.5 ABORDAJE DIAGNÓSTICO.

Según la Asociación Americana del Corazón en su publicación en *Circulation* en Octubre del 2004 con posterior actualización de su protocolo en el 2017, el diagnóstico de EK es clínico. En esta nueva actualización se continúa sin cambios respecto a la definición la cual fue publicada en conjunto con la Academia Americana de Pediatría. Teniendo en cuenta que no hay un examen que sea el gold standard para el diagnóstico, se optó por una definición operativa acuñada en diferentes países para el diagnóstico y tratamiento oportuno ^{1,10}.

Los niños que cumplen con todos los criterios clásicos se definen como enfermedad de Kawasaki completo, dicha definición es la siguiente ^{1,10}:

Fiebre durante al menos 5 días (el primer día de la fiebre se considera el día de inicio de la fiebre) junto con al menos 4 de las 5 características clínicas principales:

1. Eritema y agrietamiento de los labios, lengua aframbuesada y / o eritema de la mucosa oral y faríngea.
2. Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado.
3. Erupción: maculopapular, eritrodermia difusa o eritema multiforme.
4. Eritema y edema de manos y pies en fase aguda y / o descamación periungueal en fase subaguda.
5. Linfadenopatía cervical (≥ 1.5 cm de diámetro), generalmente unilateral.

En presencia de ≥ 4 características clínicas principales, asociado a eritema e hinchazón de las manos y los pies, el diagnóstico de EK puede hacerse con 4 días de fiebre ^{1, 10}.

Otro grupo de pacientes son aquellos que no cumplen la definición de EK completo, que corresponden al 20-25% de los casos, en este grupo se debe tener una alta sospecha clínica y según recomendación de la AHA se debe seguir un algoritmo diagnóstico que permita la adecuada canalización de estos pacientes para evitar su diagnóstico y tratamiento tardío ^{1,10}.

Los niños EK incompleto según la AHA son aquellos con más de 5 días de fiebre con 2-3 de las características clínicas clásicas o niños con más de 7 días de fiebre sin otra explicación (menores de 6 meses con EK, su única manifestación puede ser fiebre) con VSG (mayor de 40 mm/h) y PCR (mayor de 3 mg/dL) alterada más un ecocardiograma con aneurismas o 3 de los siguientes criterios ^{1, 10}:

1. Anemia para la edad.
2. Conteo de plaquetas mayor a 450.000/mm³ al 7 día de fiebre.
3. Albúmina menor de 3 g/dL
4. ALT elevada
5. Leucocitos mayores a 15000/mm³
6. Uroanálisis con sedimento con más de 10 leucocitos X campo.

En EK incompleto se debe tener en cuenta que no es menos severa que la EK clásica ya que las anomalías cardíacas no son raras y por lo tanto su tratamiento debe ser oportuno para evitar el desarrollo enfermedad coronaria secundaria ^{1, 10}.

Como parte del diagnóstico está la ecocardiografía bidimensional y Doppler Color, es la imagen de elección para la evaluación cardíaca ya que es no invasiva y tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de anomalías de las arterias coronarias. El ecocardiograma inicial debe realizarse tan pronto como se sospeche el diagnóstico, pero sin retrasar el inicio del tratamiento ⁸.

En la ecocardiografía se debe realizar una evaluación cualitativa y cuantitativa de la circulación coronaria. Dentro de la evaluación cualitativa los aneurismas se clasifican como saculares si los diámetros axial y lateral son casi iguales o como fusiformes si se observa una dilatación simétrica con un estrechamiento proximal y distal. Cuando una arteria coronaria se dilata sin un aneurisma segmentario, el vaso se considera ectásico ¹.

Dentro de la evaluación cuantitativa se introduce el concepto de z-score que consiste en comparar el diámetro de la arteria coronaria con el área de superficie corporal total y medir la desviación estándar del promedio en unidades Z ¹⁶. Según esto definimos un z-score menor de 2 como normal y patológico si es mayor de 2.5, con características de "dilatación" o "aneurisma" respectivamente ²¹.

En las guías referidas de la AHA 2017 se propone la clasificación de las anomalías coronarias basadas solo en el Z-score sin tener en cuenta los diámetros internos absolutos de las coronarias. Basados en los estudios de

seguimiento en que se establece que esta clasificación tiene una relación con los eventos de trombosis, estenosis y eventos cardiovasculares, esta clasificación tiene en cuenta el tamaño del cuerpo del niño ya que cambios en el peso y la talla del niño altera la categoría de riesgo, que antes no era tomada en cuenta. Por lo cual se propone la siguiente basada en el Z-score ¹:

| ITEM | VALOR |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Sin alteración: | Siempre < 2 |
| 2. Solo dilatación: | 2 a < 2,5; o si inicialmente < 2, una disminución en el Z-Score durante el seguimiento ≥ 1 . |
| 3. Aneurisma pequeño: | $\geq 2,5$ a < 5 |
| 4. Aneurisma mediano: | ≥ 5 a <10 y dimensión absoluta < 8 mm. |
| 5. Aneurisma grande o gigante: | ≥ 10 o dimensión absoluta ≥ 8 mm. |

Tabla 1. Clasificación Z-Score AHA 2017

Los sitios típicos de aneurismas coronarios son la arteria coronaria descendente anterior proximal y la coronaria derecha proximal, seguidas por la coronaria izquierda común, la circunfleja izquierda, la coronaria derecha distal y, en menor frecuencia, la unión entre la coronaria derecha y la arteria coronaria descendente posterior ¹.

2.6 TRATAMIENTO.

La inmunoglobulina y el ácido acetilsalicílico es el tratamiento de primera línea adecuado para todos los pacientes con enfermedad típica aguda. Sin embargo en aquellos niños con alta sospecha de EK y con alta probabilidad deben iniciarse de manera inmediata, además la evidencia de pocos efectos adversos asociado a la administración sopesa los grandes beneficios en la prevención del daño arterial coronario para los pacientes que si la requieran ¹.

Debe iniciarse la inmunoglobulina idealmente antes del día 7-10 después del comienzo del cuadro febril. El desarrollo de lesión coronaria se reduce con una dosis única de IGIV 2 g/kg/día, en caso de persistir la fiebre debe administrarse una dosis adicional¹.

Aunque el tratamiento con dosis altas de IGIV en la fase aguda de la EK ha demostrado ser efectiva, el 10%-20% de los pacientes son resistentes al tratamiento inicial con IGIV, definida como la necesidad de una segunda dosis de IVIG debido

a persistencia del cuadro febril a las 36 horas de terminada la infusión. Estos pacientes tienen el mayor riesgo de complicaciones y peor pronóstico⁵.

Un metaanálisis coreano realizado en el 2016 con 2.745 pacientes y 12 ensayos aleatorizados, indicó que los niveles altos en el conteo absoluto de neutrófilos, plaquetas, péptido natriurético, bilirrubinas, alanina aminotransferasa (ALT), proteína C reactiva (PCR) y los niveles bajos de albúmina, hemoglobina y sodio fueron estadísticamente significativos como factores de riesgo para aneurismas coronarios y resistencia inicial al tratamiento con IGIV⁵. Dichas observaciones demuestran que los marcadores bioclínicos tienen importancia en el abordaje de esta enfermedad como puntos críticos para la toma de decisiones clínicas.

El ácido acetil salicílico se administran dosis medias a altas en la fase febril debido a la absorción disminuida y a la hipoalbuminemia. Se han descrito 2 esquemas en literatura igual de efectivos en ambos se administra cada 6 horas, con una dosis diaria total de 80 a 100 mg/kg/día en los Estados Unidos y de 30 a 50 mg/kg/día en Japón y Europa Occidental por 48 a 72 horas después de la desaparición de la fiebre, luego la dosis se reduce a 3 a 5 mg/ kg /día y se continúa por 6 a 8 semanas si no hay evidencia de alteraciones coronarias, si las hay se continua indefinidamente¹.

2.7 PREDICCIÓN DE COMPLICACIONES.

En enfermedad de Kawasaki, debido a la heterogeneidad de su presentación y la ausencia de un gold standard, se ha recurrido a una definición de caso desde la epidemiología, que permita captar la mayor cantidad de pacientes afectados y que sean susceptibles a un tratamiento y seguimiento oportuno para evitar las complicaciones coronarias¹.

Con este paradigma nacen diferentes puntajes con el objetivo de tamizar aquellos pacientes de alto riesgo que por sus características son susceptibles a mayores complicaciones como la lesión coronaria extensa o inadecuada respuesta al tratamiento de primera línea⁶. Principalmente en Japón en consecuencia al impacto en salud pública de la EK, se han planteado varios de estos puntajes por distintos autores con el objetivo de distinguir aquellos predictores íntimamente relacionados con desenlaces adversos de la enfermedad. Estos posteriormente han sido probados en todo el mundo para establecer su utilidad en su epidemiología local⁶.

El puntaje más antiguo es el propuesto por Harada, publicado en 1991⁴ y fue inicialmente concebido para establecer la indicación de inmunoglobulina en paralelo a la costo efectividad, en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki de alto riesgo de anomalías coronarias que cumplieran con los siguientes criterios⁴:

| ITEM | | PUNTAJE |
|--------------|-------------------|---------|
| Leucocitos | >12 000/ μ L | 1 |
| Hematocrito | <35% | 1 |
| Plaquetas | <350 000/ μ L | 1 |
| PCR | >3 mg/dL | 1 |
| Albúmina | <3.5 g/dL | 1 |
| Edad | \leq 12 meses | 1 |
| Sexo | Masculino | 1 |
| Total | | |

Tabla 2. Puntaje de Harada.

El "Puntaje de Harada" (PH) se realizó mediante la correlación retrospectiva de los hallazgos clínicos y de laboratorio de rutina en los primeros 9 días de EK, con la evaluación ecocardiográfica para aneurismas coronarios⁴. El estudio se dividió en dos partes: la primera parte tuvo como objetivo evaluar las dosis y los tipos de IGIV, la segunda tuvo como objetivo evaluar las indicaciones electivas de IGIV para niños con EK. Harada analizó datos de 865 pacientes sin tratamiento previo con IGIV, corticosteroides o antiinflamatorios no esteroideos, y los criterios de calificación incluyeron siete elementos: recuento de glóbulos blancos y plaquetas, proteína C reactiva (PCR), hematocrito, albúmina, edad al momento del diagnóstico y sexo masculino. Se pensaba que los niños con EK que cumplían al menos cuatro de estos siete criterios eran candidatos para el tratamiento con IGIV⁴.

Posteriormente, al realizarse la indicación universal de uso de inmunoglobulina en EK, dicho puntaje perdió interés, sin embargo dado lo fácil de su aplicación se ha reenfocado su utilidad como un predictor para lesión coronaria y riesgo de resistencia a la primera dosis de IGIV⁴.

Un estudio coreano publicado en 2019 acerca de los factores de riesgo asociados a EK, demostró que los mayores niveles de plaquetas, PCR y niveles más bajos de hemoglobina y albúmina fueron encontrados como indicadores de riesgo para complicaciones como aneurismas coronarios, sin diferencias en el puntaje de Harada obtenido por los participantes²².

Se han realizado estudios evaluando la eficacia del puntaje en distintos contextos en países desarrollados como en países en vía de desarrollo. En 2014 Tewelde et al. realizó un estudio retrospectivo con 105 pacientes ingresados en la Clínica Infantil de Cleveland entre 2001 a 2011 cuyo diagnóstico final fue EK, el puntaje de Harada fue efectivo en la población de EE. UU con el objetivo de seleccionar niños de alto riesgo que podrían beneficiarse de una evaluación adicional y terapias adicionales más allá del estándar IVIG. También concluyeron que el puntaje tenía una sensibilidad adecuada (90%) en la selección de niños con mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios, con una especificidad (51%), valor predictivo positivo de 19% y valor predictivo negativo de 98% ⁷.

En México se realizó un estudio de similares características en nueve hospitales mexicanos de enero de 2008 a diciembre de 2012 con 179 pacientes, se estableció que el PH no demostró ser útil para predecir lesión coronaria. La sensibilidad de PH fue de 21%, especificidad de 52%, valor predictivo positivo de 22% y valor predictivo negativo de 86%, por lo que no recomendaron su uso en la población mexicana ²³.

Un estudio probó la utilidad de los puntajes de riesgo actuales en pacientes coreanos con EK; indicaron que el PH tiene buena especificidad pero poca sensibilidad para predecir la resistencia a IVIG, sin embargo puede ayudar a conducir a un manejo oportuno y mejores resultados clínicos ²⁴.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL.

Determinar las características operativas del puntaje de Harada (PH) para predecir compromiso coronario (Aneurismas o dilataciones) en los pacientes con enfermedad de Kawasaki (EK) atendidos en un hospital pediátrico de alta complejidad de Bogotá entre 2010 y 2020.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Describir los resultados del Puntaje de Harada en nuestra población estudiada de niños con Enfermedad de Kawasaki.
- Exponer las tendencias de los valores individuales de cada variable que componen el puntaje de Harada en la población incluida.

- Comparar las características de los pacientes, especialmente las variables que componen el puntaje de Harada, según la presentación de la enfermedad.
- Presentar los datos sobre la respuesta a la dosis inicial de inmunoglobulina en nuestra población de niños con EK y los tipos de terapias alternativas usadas en los niños con resistencia a IGIV.

4. METODOLOGÍA

4.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN.

Estudio con enfoque cuantitativo.

4.2 TIPO DE ESTUDIO.

Estudio observacional, analítico, de pruebas diagnósticas.

4.3 POBLACIÓN.

Para este estudio, la población objetivo son los niños diagnosticados con enfermedad de Kawasaki en la ciudad de Bogotá, la población de estudio son los niños con EK atendidos en la Fundación Hospital pediátrico de la misericordia, la población accesible se componen de los niños con EK atendidos en HOMI en un periodo que comprende entre el 01 de enero de 2010 y el 31 de mayo de 2020 en los que se haya estudiado la formación de alteraciones coronarias (aneurismas o dilataciones).

4.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes que cumplieron con los criterios para enfermedad de Kawasaki establecidos en las guías de la American Heart Association del 2004 para los diagnosticados antes del 2017 y aquellos diagnosticados posteriormente con la actualización hecha en el 2017, verificados por el investigador.
- Paciente con registro en la historia clínica de los datos necesarios para cálculo del puntaje de Harada.
- Pacientes que al momento del diagnóstico con enfermedad de Kawasaki cuenten con al menos un estudio ecocardiográfico previo al tratamiento documentado en su historia clínica.

4.3.2 Criterios de exclusión

Pacientes con otros diagnósticos como:

- Enfermedad autoinmune.
- Enfermedades del colágeno
- Inmunodeficiencias primarias o secundarias.
- Cardiopatía congénita o de otra índole.
- Enfermedad coronaria previa no relacionada con enfermedad de Kawasaki.
- Tratamiento extrahospitalario previo para enfermedad de Kawasaki.

4.4 DISEÑO MUESTRAL.

Se empleó la metodología de cálculo del tamaño de muestra para estudios de pruebas diagnósticas utilizando Epidat 4.2, un programa de análisis epidemiológico de datos distribuido bajo licencia Creative Commons. Se consideraron una sensibilidad y especificidad esperadas del 90% y 51% respectivamente¹⁶ y una prevalencia de formación de aneurismas coronarios del 24%²³. Para un nivel de confianza del 95% y precisión del 10% el tamaño de muestra es de 145 pacientes.

Al tratarse de un estudio que emplea información de una fuente secundaria, no se realizará muestreo. El universo estará compuesto por todos los pacientes atendidos en el HOMI por diagnóstico de EK y se tomarán los datos de los pacientes con el registro de datos necesarios para obtener el resultado de la prueba evaluada.

4.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Para el desarrollo de la investigación, se plantearon las siguientes variables las cuales permiten obtener los datos que se desean:

| VARIABLE | DEFINICIÓN | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN |
|------------------------------|-------------------------------------------|------------------|-----------------------|
| EDAD | Unidad de tiempo transcurridos | Cuantitativa | meses |
| SEXO | Asignación de género | Cualitativa | Femenino Masculino |
| PESO | Peso corporal | Cuantitativa | Kilogramos |
| TALLA | Unidad de longitud corporal | Cualitativa | Centímetros |
| DÍAS FEBRILES AL DX | Días de fiebre al momento del diagnóstico | Cuantitativa | Días |
| INYECCIÓN CONJUNTIVAL | Eritema presente en la conjuntiva | Cualitativa | Si No |

| | | | |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------|------------|
| ADENOPATÍA CERVICAL | Ganglio linfático mayor a 1,5 cm | Cualitativa | Si No |
| CAMBIOS ORALES | Presencia de lengua aframbuesada, eritema, agrietamiento de labios. | Cualitativa | Si No |
| EXANTEMA | Maculopapular, eritrodermia difusa, eritema multiforme | Cualitativa | Si No |
| ALTERACIONES EXTREMIDADES | Eritema, edema o descamación en palmas, plantas, dedos | Cualitativa | Si No |
| VSG | Valor absoluto | Cuantitativa | mm/h |
| PCR | Valor absoluto | Cualitativa | mg/L |
| ALT | Valor absoluto | Cualitativa | U/L |
| AST | Valor absoluto | Cualitativa | U/L |
| BILIRRUBINA | Valor absoluto | Cualitativa | mg/dL |
| LEUCOCITOS | Valor absoluto | Cuantitativa | cel/uL |
| HCTO | Valor absoluto | Cualitativa | Porcentaje |
| HB | Valor absoluto | Cualitativa | g/dL |
| PLAQUETAS | Valor absoluto | Cualitativa | cel/uL |
| ALBÚMINA | Valor absoluto | Cualitativa | g/dL |
| PIURIA | Presencia de más de 10 Leuc X C en sedimento de orina | Cualitativa | Si No |
| HEMATURIA | Presencia de más de 5 GR X C en sedimento de orina | Cualitativa | Si No |
| NA | Valor absoluto | Cuantitativa | Meq/L |
| K | Valor absoluto | Cuantitativa | Meq/L |
| CL | Valor absoluto | Cuantitativa | Meq/L |
| KC/ KI | Enfermedad de Kawasaki completo o incompleto | Cualitativa | KC/ KI |
| IGIV | Colocación de inmunoglobulina | Cualitativa | Si No |

| | | | |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------|
| DÍA APLICACIÓN IGIV | Días transcurridos de enfermedad al momento de colocación de inmunoglobulina | Cuantitativa | Días |
| FIEBRE POST IGIV | Días de fiebre posterior a la colocación de IGIV | Cualitativa | Si No |
| ANEURISMA | Presencia de aneurismas coronarios discriminado por coronaria evaluada | Cualitativa | Si No |
| DILATACIÓN | Presencia de dilataciones coronarias discriminado por coronaria evaluada | Cualitativa | Si No |
| Z-SCORE | Puntaje de Z-score en el ecocardiograma discriminado por coronaria evaluada | Cuantitativa | Desviaciones estándar |
| 2 DOSIS DE IGIV | Requerimiento de 2 dosis de IGIV | Cualitativa | Si No |
| PUNTAJE DE HARADA | Puntos totales obtenidos en el PH | Cuantitativa | Puntaje |

Tabla 3. Variables recolectadas.

4.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

4.6.1 Fuentes de información

Historias clínicas de pacientes reclutados en el periodo de estudio.

4.6.2 Instrumento de recolección de la información

Se utilizó un formato que incluía identificación codificada, variables sociodemográficas de cada paciente y los valores absolutos obtenidos en la revisión de la historia clínica para cada variable cuantitativa y cualitativa estudiada.

4.6.3 Proceso de obtención de la información.

Se realizará revisión exhaustiva de las historias clínicas en formato digital y en papel de cada paciente reclutado que cumplan los criterios de inclusión y

exclusión para el diligenciamiento de las variables incluidas en el formato de recolección de datos.

4.6.4 Control de calidad de los datos.

Se tendrá un formato en físico para la recolección de datos tomados de la historia clínica de cada paciente incluido. Se diseñará un instrumento de recolección de datos en excel con celdas que permiten solo el ingreso de datos validados. Se usarán criterios aceptados y validados internacionalmente para la verificación del diagnóstico.

4.7 PLAN DE ANÁLISIS

La descripción de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos se hizo de acuerdo a la naturaleza de las variables, presentando frecuencias y proporciones para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Se compararon las características de acuerdo a la variedad de enfermedad de Kawasaki (completa o incompleta) utilizando la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Todas las pruebas evaluaron un nivel de significancia bilateral de 0,05. Las características operativas del puntaje de Harada para predecir la presentación de aneurismas fueron establecidas mediante la conformación de tablas de contingencia para el total de pacientes y según la variedad de presentación de la enfermedad de Kawasaki. Todos los cálculos fueron realizados empleando el software SPSS 26® y MS Excel®.

4.8 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Sesgo de selección: Las historias clínicas se evaluaron por la investigadora principal, residente de pediatría, que hizo una jornada de capacitación para aplicar correctamente el puntaje de Harada.

Sesgo de información: Se consultaron los registros de los sistemas de información de la institución para obtener los resultados de paraclínicos no incluidos en la historia clínica. Usando el formato diseñado para la recolección de la información se ingresó uno a uno todos los datos incluidos en el formato para cada paciente, este proceso fue realizado por la investigadora principal.

Sesgo de la prueba imperfecta: Las características operativas del PH se validaron frente a el ecocardiograma, prueba considerada el patrón de referencia para el diagnóstico de aneurismas coronarios en la EK.

Sesgo de confirmación diagnóstica: El patrón de referencia se aplica a todos los pacientes, se considera que se representa adecuadamente el espectro de la enfermedad en esta población.

Sesgo de interpretación de las pruebas: La interpretación del patrón de referencia se encuentra consignado en la historia clínica o los reportes de paraclínicos y se considera que se hizo sin conocer el resultado de la aplicación del PH. La investigadora principal, encargada de aplicar el estudio que se probó, desconoció los resultados de patrón de referencia al momento de aplicar el PH. La evaluación de los criterios de este último se hizo bajo enmascaramiento de la investigadora.

5. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se enmarca en los principios de investigación y protección de los participantes en estudios reconocidos internacionalmente en la declaración de Helsinki. Cumple con la normatividad colombiana y se encuadra en la resolución 8430 de 1993 que regula la investigación clínica en el país, garantizando que a cada participante se le respete su autonomía, dignidad, confidencialidad, bienestar y la protección de sus derechos.

El acceso a historias clínicas se dio después de la aprobación por el comité de ética de la institución, se protegió la información y el registro de las mismas, preservando los principios de habeas data. La identificación de los participantes se tendrá en medios electrónicos de manera codificada que no permita la obtención de dicha información, en los resultados no se registrara los datos personales y no se identificaran los pacientes participantes.

5.1 CLASIFICACIÓN DE RIESGO.

Sin riesgo: En el presente estudio se realizará una investigación documental retrospectiva y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participen en el estudio.

6. IMPACTO AMBIENTAL.

Este estudio se desarrolló siguiendo la política ambiental de la Universidad Nacional de Colombia y los lineamientos de la iniciativa Cero Papel del Gobierno Nacional buscando reducir su impacto ambiental al mínimo. Lo anterior no desconoce la huella de carbono inherente al uso de las tecnologías de la información y la comunicación.

7. RESULTADOS.

Se realizó la revisión de 195 historias clínicas de pacientes con registro de código CIE 10 correspondiente a EK durante los 10 años de evaluación. Se analizaron los datos de los 134 pacientes a quienes se les confirmó el diagnóstico de EK y que adicionalmente cumplieron los criterios de inclusión. De estos pacientes se encontró que 51,5 % eran de género masculino y la mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 34 meses. Según la variedad de EK, el 62,7% tuvieron la variedad completa, mientras el 37,3% tuvieron EK incompleta.

Dentro de los síntomas típicos de la EK, se encontró que la mediana de días febriles al momento de establecer el diagnóstico fue 6 días para EK completo y 7 días para EK incompleto. El exantema fue el hallazgo más común presente en el 90.3% de los pacientes. Los otros hallazgos fueron cambios orales (enantema, fisuras, queilitis, etc) 86.6% de los pacientes, seguidos de inyección conjuntival, adenopatías cervicales y alteración en las extremidades (descamación, edemas). En cuanto a manifestaciones atípicas se presentó 4 de los 134 pacientes con choque por EK, correspondiente al 2,9% de los pacientes. Un caso de nefritis intersticial por enfermedad de Kawasaki, fue encontrado durante la revisión de historias clínicas.

Todos los pacientes tenían por lo menos un hemograma inicial, reactantes de fase aguda y estudio para compromiso hepático, renal y cardiaco. Los leucocitos tuvieron una mediana de 14110 cel/ μ L (Q1 10280 - Q3 17520) para todos los pacientes, un valor absoluto de plaquetas de 435500 cel/ μ L (Q1 329000 - Q3 588250), hemoglobina de 11.5 g/dL (Q1 10.7 – Q3 12.4) y hematocrito de 34.8% (Q1 32 – Q3 37.4). Los reactantes de fase aguda tuvieron tendencias hacia la elevación con una mediana para PCR de 91.3 mg/L (Q1 29.3 – Q3 155.1) y VSG de 46 mm/h (Q1 40 - Q3 53).

En cuanto al compromiso de órgano blanco, nos mostró alteración leve de la función hepática con transaminasas ALT y AST con mediana de 30 y 32.2 IU/L respectivamente, mientras la albúmina, un importante marcador de inflamación, tuvo valores entre 3.1 – 3.9 g/dL para ambos tipos de EK, con una mediana de 3.4 g/dL. La lesión inflamatoria a nivel urinario evaluada con uroanálisis encontramos presencia de hematuria en el 10.4% de los pacientes mientras que el 31.3% tuvieron piuria en la evaluación inicial.

Dentro de las manifestaciones más importantes de la EK está el daño de la circulación coronaria como consecuencia del proceso inflamatorio, en nuestro análisis encontramos alteraciones coronarias por ecocardiografía en 41 pacientes correspondiente al 30.6%, estos niños tenían afectada por lo menos 1 coronaria por

dilataciones o aneurismas en el momento de la toma del examen. Se encontraron pacientes con aneurismas y dilataciones simultáneas en 2 o más coronarias afectadas, pero se cuantificó solo una como alteración y se analizó por separado cada coronaria afectada por aneurisma o dilatación. Dentro de las alteraciones coronarias la mayoría fueron aneurismas en el 61% y el restante fueron dilataciones. Los aneurismas coronarios detectados se encontraron en su mayoría en la coronaria izquierda principal (28%), descendente anterior izquierda (26%) y coronaria derecha proximal (26%). Según el tipo de EK, 27 niños con EK completo tuvieron alteraciones coronarias con presencia de aneurismas en 17 de ellos. Los niños con EK incompleto 14 tuvieron alteraciones, con aneurismas en 8 de ellos.

A los 134 pacientes se les administró inmunoglobulina IV (IGIV) al momento del diagnóstico, el tiempo promedio de aplicación fue a los 7 días de enfermedad. El 16,4% de los pacientes tuvieron fiebre posterior a la colocación de IGIV, lo cuales requirieron terapias alternativas. Del total de pacientes, 20 niños (14,9%) requirieron una nueva dosis de IGIV como manejo de segunda línea.

El puntaje de Harada fue positivo para el 45.5% de los pacientes evaluados. El PH fue positivo en el 46.4% de los pacientes con EK completo Y 44% del EK incompleto, sin diferencias estadísticamente significativas. Para el cálculo de las características operativas se encontró que 30 pacientes tuvieron ecocardiograma alterado y PH positivo, 31 niños tuvieron PH positivo con ecocardiograma sin alteraciones, 11 pacientes tuvieron ecocardiograma positivo con PH negativo. En contraste se encontraron 62 pacientes con ecocardiograma y PH negativo.

Las características operativas calculadas para predicción de alteraciones coronarias bien sean aneurismas o dilataciones fueron sensibilidad del 73.17% (IC 95% 57.06 – 85.78), especificidad de 66.67% (IC 95% 56.13 – 76.11), Likelihood Ratio positivo (LR +) 2.22 (IC 95% 1.56 – 3.09), Likelihood Ratio negativo (LR -) 0.4 (IC 95% 0.24 – 0.68), Valor predictivo positivo (VPP) 49.18% (IC 95% 40.74 – 57.67) y Valor predictivo negativo (VPN) 84.93% (IC 95% 76.92 – 90.51).

8. DISCUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) tiene una incidencia estimada en Estados Unidos de 25 casos por cada 100.000 niños menores de 5 años por año¹. Su incidencia ha ido en aumento en países en vías de desarrollo por dos fenómenos concomitantes, un aumento real de la incidencia, acompañado de una mejor identificación de los casos por apropiación del conocimiento acerca de la enfermedad². En nuestro estudio se evidenció una tendencia hacia el aumento de los casos detectados por año en el transcurso de los 10 años de estudio. Los menores de 5 años fueron los más afectados, se encontró un pico de incidencia hacia los 36 meses igual a lo revelado en otros estudios¹.

Otras variables poblacionales mostraron un ligero predominio del género masculino, igual a lo establecido en la literatura en la que se establece una relación de hombres y mujeres de aproximadamente 1.5:1¹. No hubo alteraciones significativas en el peso y la talla de los pacientes que implicaran riesgo nutricional evidente, aunque estos datos están más allá de nuestro estudio. Según el tipo de EK, la variedad completa fue la forma más común de la enfermedad y un tercio de los pacientes tuvieron EK incompleta. Este último valor un poco mayor al 20-25% publicado internacionalmente^{1,10}.

Se evaluaron las manifestaciones clínicas clásicas de la EK, se encontró que la inyección conjuntival, las adenopatías cervicales, cambios orales y las alteraciones en las extremidades dadas por edema, eritema y descamación fueron estadísticamente significativas entre los dos grupos de EK incompleto y completo, sugiriendo que la presencia de estos podrían ser factores predictores de EK completo en nuestra población. El promedio de días febriles al diagnóstico fueron 6 días, esto permite concluir que nuestros niños están siendo diagnosticados en la fase aguda de la enfermedad en donde se desarrolla la arteritis con un impacto significativo en el pronóstico y la disminución de secuelas^{1,20}.

Un metaanálisis coreano realizado en el 2016 con 2.745 pacientes, indicó que los niveles altos en el conteo absoluto de neutrófilos, plaquetas, péptido natriurético, bilirrubinas, alanina aminotransferasa (ALT), proteína C reactiva (PCR) y los niveles bajos de albúmina, hemoglobina y sodio fueron factores de riesgo para aneurismas coronarios y resistencia inicial al tratamiento con IGIV⁵. La evaluación del proceso inflamatorio subyacente en el inicio de la enfermedad con reactantes de fase aguda como la VSG y PCR, señalan valores elevados en aproximadamente el 75% nuestros pacientes, incluidos pero no exclusivo de aquellos con alteraciones coronarias detectadas, esta correlación clínica como factor de riesgo está ampliamente descrita en otros estudios⁵. Los valores de albúmina usualmente

disminuidos en EK, estuvo presente en muy pocos de los pacientes, tuvo una tendencia hacia los valores promedios de la población sana, lo que no lo hace un buen marcador inflamatorio en nuestra población y por lo tanto su relación con alteraciones coronarias fue muy poca. En el 40% al 60% de los pacientes se producen aumentos leves a moderados de las transaminasas ¹, es congruente con los datos obtenidos, evidenciamos que la mayoría de los niños tuvieron valores cercanos a los 35 UI/L, con escasos casos de hepatitis por Kawasaki en nuestra revisión.

Las alteraciones vistas en el hemograma como la disminución de la hemoglobina y hematocrito son consistentes con los datos en la literatura científica ²⁴. No contamos con un análisis de los datos ajustado para la edad, sexo y altura a nivel del mar de cada uno de los pacientes, sin embargo los valores de la mediana establecidos están en los límites inferiores de la normalidad para cualquiera de estas variables. Hay tendencia a la trombocitosis y leucocitosis producto del proceso inflamatorio sistémico en curso, sin diferencias entre la EK completa e incompleta, sugiriendo que la inflamación subyacente, tiene un curso similar en ambos tipos de entidades.

Los aneurismas coronarios son la principal complicación de la EK detectada en nuestro estudio en más del 60% de los niños con anomalías coronarias. A diferencia de lo reportado en otros estudios las dilataciones no fueron la anomalía más reportada ¹, solo se encontraron en el 40% de los pacientes con alteraciones ecocardiográficas. Lo anterior se explica por qué fisiopatológicamente la arteritis que lleva a la dilatación de los vasos coronarios se dan en diferentes grados en las paredes de los vasos coronarios durante la progresión de la enfermedad, por lo cual dependiendo del momento de detección pueden haber dilataciones o aneurismas simultáneos o en diferentes estadios en los segmentos de los vasos coronarios estudiados. Adicionalmente en nuestro estudio muchos pacientes se evaluaron durante la fase aguda durante la cual el proceso de paso de dilatación a aneurisma según la clasificación de la AHA por Z-score puede ser rápido y mínimo, causando cambios en las desviaciones estándar en el diámetro coronario con escasos días de diferencia cambiando la interpretación del ecocardiograma.

Los sitios típicos de localización de aneurismas coronarios son la descendente anterior izquierda proximal (LAD), la coronaria derecha proximal (RCA), seguidas por la coronaria izquierda común (LMCA), la circunfleja izquierda (LCX), la RCA distal y la unión entre la RCA y la arteria coronaria descendente posterior ^{1,10}. Según los datos recolectados, las coronarias más lesionadas en su orden son la LMCA, LAD y RCA proximal, lo cual fue igual a lo reportado en las grandes series de casos publicadas. Dicho compromiso se explica por la progresión usual de la vasculitis de proximal a distal por lo que las arterias de mayor calibre tienden a afectarse primero que las bifurcaciones más distales, sobretodo en la fase aguda de la enfermedad ³.

Los aneurismas coronarios no son infrecuentes en ninguno de los dos tipos de EK. Como está bien descrito la EK incompleta no tiene menos gravedad que la completa

y una de las claras evidencias es la presencia de anomalías coronarias en ambos tipos. En nuestros hallazgos los niños con EK incompleto tuvieron 32% (8 de 25 aneurismas) del total de aneurismas detectados y presentaron alteraciones coronarias en el 16% de los niños con EK incompleto vs 20% de los niños con EK completo. Dichas cifras muestran que en nuestros niños la detección de EK incompleto a pesar de ser un reto diagnóstico, tiene implicaciones en el pronóstico de la enfermedad, al igual que los niños de otras latitudes.

Varias escalas han intentado predecir el riesgo de lesión de la pared arterial coronaria. Harada analizó retrospectivamente los factores clínicos y de laboratorios más relacionados con el mal pronóstico coronario. Los niños con EK que cumplían al menos cuatro de estos siete criterios eran candidatos para el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) de manera inmediata evitando la progresión vasculítica⁴. Posteriormente con la aplicación de inmunoglobulina universal en EK, se ha redirigido la utilidad del PH como una escala clínica y paraclínica en aquellos niños con riesgo elevado para desarrollar complicaciones coronarias antes del día 9 de enfermedad. Se han realizado estudios evaluando la eficacia del puntaje en distintos contextos en países desarrollados como en países en vía de desarrollo. En 2014 Tewelde et al. realizó un estudio retrospectivo con 105 pacientes ingresados en la Clínica Infantil de Cleveland entre 2001 a 2011 cuyo diagnóstico final fue EK, el puntaje de Harada fue efectivo en la población de EE. UU con el objetivo de seleccionar niños de alto riesgo que podrían beneficiarse de una evaluación adicional y terapias adicionales más allá del tratamiento estándar con IVIG. También concluyeron que el puntaje tenía una sensibilidad adecuada (90%) en la selección de niños con mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios, con una especificidad de 51%, VPP de 19% y VPN de 98%⁷. En México se realizó un estudio de similares características en diez hospitales mexicanos en 5 años de seguimiento con 179 pacientes, se estableció que el PH no demostró ser útil para predecir lesión coronaria. La sensibilidad de PH fue de 21%, especificidad de 52%, valor predictivo positivo de 22% y valor predictivo negativo de 86%, por lo que no recomendaron su uso en la población mexicana²³.

En nuestro estudio el PH fue positivo en 45.5% de los pacientes evaluados y las anomalías coronarias en ecocardiografía como gold standard, fueron detectadas en el 30% aproximadamente. Al realizar la tabla de contingencia para el cálculo de las características operativas encontramos pacientes que no fueron identificados por el PH y otros que fueron detectados pero que no tenían anomalías coronarias. Dichos hallazgos nos muestran que el cálculo adecuado del PH tiene dificultades técnicas para su realización, ya que la ventana de 9 días en su aplicación tiene grandes variabilidades en los valores de laboratorio que puede obtenerse en ese lapso de tiempo, lo que impacta en el rendimiento diagnóstico de la prueba. Las cifras de sensibilidad y especificidad presentadas, deben ser valoradas bajo el impacto de la variabilidad genética al compararse con la cohorte original japonesa con quien se diseñó el puntaje, lo cual demuestra que en poblaciones con ancestros japoneses, el comportamiento del puntaje es mucho mejor, evidente en los estudios previamente mencionados.

Las características operativas del PH calculadas para predicción de alteraciones coronarias sensibilidad del 73.17%, especificidad de 66.67%, LR (+) de 2.22, LR (-) de 0.4 , VPP 49.18% y VPN 84.93%, nos indican que es una prueba parcialmente útil para el tamizaje en nuestra población sí tiene un valor menor de 4 puntos, ya que el valor de sensibilidad y VPN sugiere la ausencia de anormalidades coronarias en la fase aguda de la enfermedad, en los pacientes con un puntaje negativo. El LR (+) nos indica que al ser positivo y conociendo la probabilidad pretest en un ámbito clínico determinado, si incrementa la probabilidad de tener alteraciones coronarias y estos pacientes podrían requerir un seguimiento ecocardiográfico más estricto y administración de IGIV prioritaria para disminuir las secuelas de la enfermedad. El grado de incertidumbre de la prueba no permite confirmar las anormalidades coronarias en la fase aguda de la enfermedad en los pacientes con un puntaje positivo. Sin embargo, se recomienda su aplicación junto a la ecocardiografía para el seguimiento continuo y prevención de las secuelas dramáticas de la enfermedad. Adicionalmente, 30 de 41 pacientes con anormalidades coronarias agudas tuvieron PH mayores o iguales de 4 puntos, este es un dato útil para el seguimiento de estos pacientes en la práctica diaria como un parámetro objetivo de progresión de la enfermedad.

Aproximadamente del 10%-20% de los pacientes con EK son resistentes a IGIV ¹. La evaluación de nuestros niños con EK y su respuesta a la administración de la dosis inicial de IGIV, reveló que el 16.4 % tuvieron resistencia al manejo de primera línea, lo cual fue determinado por la presencia de fiebre 36 horas posterior a la culminación de la infusión de la inmunoglobulina, por lo cual se indicó una segunda dosis de IGIV al 14,9 % (20 de 134) del total de niños con EK. Estos datos nos indican que el manejo de EK es adherente a las guías internacionales y el uso de terapias alternativas se indican de manera adecuada en nuestros niños.

La utilidad del PH para predecir la resistencia a IGIV, se han evaluado en pacientes coreanos con EK con el fin de conducir un manejo oportuno y mejores resultados clínicos ²⁵. Teniendo en cuenta nuestro estudio, en el futuro se podría esclarecer una relación entre el PH y cómo predice la resistencia a IGIV, determinando su significancia estadística.

9. CONCLUSIONES

La EK es una patología multifactorial, en que la clínica puede ser confundida con entidades benignas y autolimitadas, llevando a un peor pronóstico. En la población de nuestro estudio se evidenciaron los hallazgos típicos descritos a nivel mundial de la enfermedad. Se destaca la presencia de aneurismas en mayor proporción que las dilataciones en nuestros niños, este hallazgo podría ser observado en estudios prospectivos a futuro con una mayor muestra poblacional.

La utilidad de los puntajes de riesgo actuales en EK, tiene buena especificidad pero poca sensibilidad para predecir anomalías coronarias o la resistencia a IVIG, sin embargo puede ayudar a conducir a un manejo oportuno y mejores resultados clínicos, según la población estudiada.

Los datos encontrados nos permite hacer una recomendación cautelosa para su uso como prueba de tamizaje cuando el puntaje es negativo para considerar una menor probabilidad de desarrollo de alteraciones coronarias en conjunto con la ecocardiografía. Sin embargo, cuando los valores del PH son altos, son una herramienta para el seguimiento de los niños con EK y hacer una optimización de la ecocardiografía y el uso de inmunoglobulina.

10. ANEXOS

10.1 TABLAS.

| | Total (N=134) | EK completo (N=84) | EK incompleto (N=50) | P |
|----------------------------|---------------|--------------------|----------------------|---------|
| Género | | | | |
| <i>Femenino (%)</i> | 65 (48.5) | 39 (46.5) | 26 (52) | 0,594 |
| <i>Masculino (%)</i> | 69 (51.5) | 45 (53.5) | 24 (48) | |
| Edad (meses) | 134 | 84 | 50 | |
| <i>Mediana</i> | 34 | 36 | 30.5 | 0,183 |
| <i>Q1, Q3</i> | 16.75 - 49.5 | 18.5 - 53 | 15 - 41 | |
| Peso (Kg) | 134 | 84 | 50 | |
| <i>Mediana</i> | 13 | 13.45 | 12 | 0,016 |
| <i>Q1, Q3</i> | 10.4 - 15.4 | 11 - 17.45 | 10 - 14 | |
| Talla (cm) | 134 | 84 | 50 | |
| <i>Media</i> | 92.02 | 93.6 | 89.26 | 0,213 |
| <i>Desviación estándar</i> | 16.64 | 17.23 | 15.36 | |
| Días febriles al dx | 134 | 84 | 50 | |
| <i>Mediana</i> | 6 | 6 | 7 | 0,061 |
| <i>Q1, Q3</i> | 5 - 9 | 5 - 8 | 5 - 9.25 | |
| Inyección conjuntival | | | | |
| <i>Presente (%)</i> | 102 (76.1) | 74 (88.1) | 28 (56) | <0,0001 |
| Adenopatía cervical | 95 | 68 | 27 | |
| <i>Unilateral (%)</i> | 57 (42.5) | 44 (52.4) | 13 (26) | 0,001 |
| <i>Bilateral (%)</i> | 38 (28.3) | 24 (28.6) | 14 (28) | |
| Cambios orales | | | | |
| <i>Presente (%)</i> | 116 (86.6) | 80 (95.2) | 36 (72) | <0,0001 |
| Exantema | | | | |
| <i>Presente (%)</i> | 121 (90.3) | 80 (95.2) | 41 (82) | 0,17 |
| Alteración en extremidades | | | | |
| <i>Presente (%)</i> | 87 (65) | 69 (82.1) | 18 (36) | <0,0001 |
| VSG (mm/h) | 131 | 82 | 49 | |
| <i>Mediana</i> | 46 | 45.5 | 47 | 0,357 |
| <i>Q1, Q3</i> | 40 - 53 | 40 - 53.5 | 38.5 - 52.5 | |
| PCR (mg/L) | 134 | 84 | 50 | |
| <i>Mediana</i> | 91.3 | 95.8 | 74.5 | 0,406 |
| <i>Q1, Q3</i> | 29.3 - 155.1 | 38.3 - 159.6 | 25.3 - 138.5 | |

| | | | | |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| ALT (IU/L) | 131 | 82 | 49 | |
| Mediana | 30 | 36.5 | 23.3 | 0,209 |
| Q1, Q3 | 16 – 79.9 | 17 – 81.07 | 13.5 – 85.3 | |
| AST (IU/L) | 131 | 82 | 49 | |
| Mediana | 32.2 | 34 | 31.2 | 0,674 |
| Q1, Q3 | 24.2 – 55.2 | 22.9 – 54.7 | 25.7 – 58.3 | |
| Albúmina (g/dL) | 134 | 84 | 50 | |
| Mediana | 3.4 | 3.4 | 3.5 | 0,469 |
| Q1, Q3 | 3.1 – 3.9 | 3.1 – 3.8 | 3.1 – 3.9 | |
| Leucocitos (cel/μL) | 134 | 84 | 50 | |
| Mediana | 14110 | 14200 | 13480 | 0,841 |
| Q1, Q3 | 10280 - 17520 | 10175 - 17492 | 10535 - 17542 | |
| Hcto (%) | 134 | 84 | 50 | |
| Mediana | 34.8 | 34.8 | 34.8 | 0,713 |
| Q1, Q3 | 32 – 37.4 | 31.1 – 37.6 | 32.6 - 37 | |
| HB (g/dL) | 134 | 84 | 50 | |
| Mediana | 11.5 | 11.7 | 11.3 | 0,985 |
| Q1, Q3 | 10.7 – 12.4 | 10.4 – 12.4 | 10.8 – 12.3 | |
| Plaquetas (cel/μL) | 134 | 84 | 50 | |
| Mediana | 435500 | 442000 | 409000 | 0,639 |
| Q1, Q3 | 329000 - 588250 | 332750 - 600750 | 323500 - 549250 | |
| Hematuria | | | | |
| Presente (%) | 14 (10.4) | 11 (13.1) | 3 (6) | 0,251 |
| Piuria | | | | |
| Presente (%) | 42 (31.3) | 31 (36.7) | 11 (22) | 0,85 |
| Día aplicación IG | 134 | 84 | 50 | |
| Mediana | 7 | 6 | 7 | 0,158 |
| Q1, Q3 | 5 – 9 | 5 – 8 | 5 – 9 | |
| Ecocardiograma | | | | |
| Alterado (%) | 41 (30.6) | 27 (32.1) | 14 (28) | 0,7 |
| Puntaje de Harada | | | | |
| Mayor de 4 puntos (%) | 61 (45.5) | 39 (46.4) | 22 (44) | 0,858 |

EK: Enfermedad de Kawasaki Q1: Cuartil 1, Q3: Cuartil 3.

Tabla 1. Variables demográficas y clínicas según tipo de Enfermedad de Kawasaki.

| | <i>Todos (IC 95%)</i> | <i>EK completo (IC 95%)</i> | <i>EK incompleto (IC 95%)</i> |
|-------------------------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Sensibilidad | 73.17% (57.06 – 85.78) | 74.07% (53.72 – 88.9) | 71.43% (41.9 – 91.61) |
| Especificidad | 66.67% (56.13 – 76.11) | 66.67% (52.94 – 78.6) | 66.67% (49.03 – 81.44) |
| Likelihood Ratio Positivo | 2.2 (1.56 – 3.09) | 2.22 (1.45 – 3.41) | 2.14 (1.21 – 3.78) |
| Likelihood Ratio Negativo | 0.4 (0.24 – 0.68) | 0.39 (0.2 – 0.76) | 0.43 (0.18 – 1.01) |
| Prevalencia de la enfermedad | 30.60% (22.93 – 39.14) | 32.14% (22.36 – 43.2) | 28.00% (16.23 – 42.49) |
| Valor Predictivo Positivo | 49.18% (40.74 – 57.67) | 51.28% (40.65 – 61.8) | 45.45% (32.06 – 59.54) |
| Valor Predictivo Negativo | 84.93% (76.92 – 90.51) | 84.44% (73.66 – 91.3) | 85.71% (71.75 – 93.41) |

EK: Enfermedad de Kawasaki IC: intervalo de confianza.

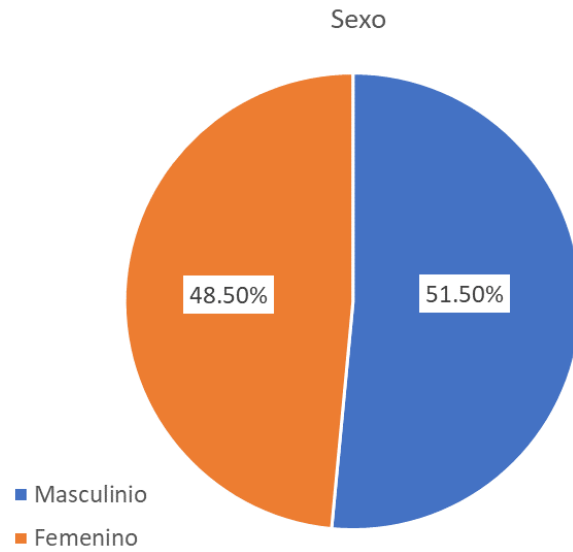
Tabla 2. Características operativas del Puntaje de Harada.

ECOCARDIOGRAMA

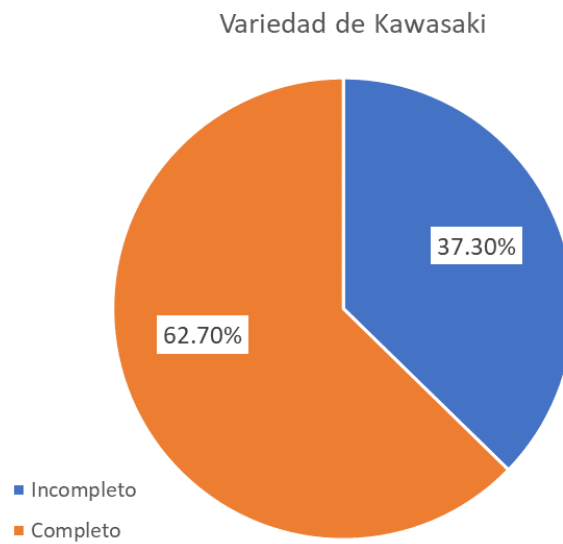
| PUNTAJE DE HARADA | | POSITIVO | NEGATIVO | TOTAL |
|-------------------|----------|----------|----------|-------|
| | POSITIVO | | 30 | 31 |
| NEGATIVO | | 11 | 62 | 73 |
| TOTAL | | 41 | 93 | 134 |

Tabla 3. Tabla de contingencia para cálculo de características operativas del Puntaje de Harada.

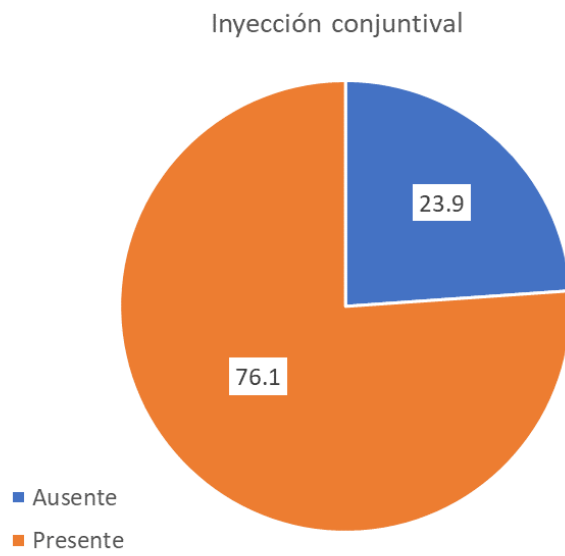
10.2 GRÁFICAS.



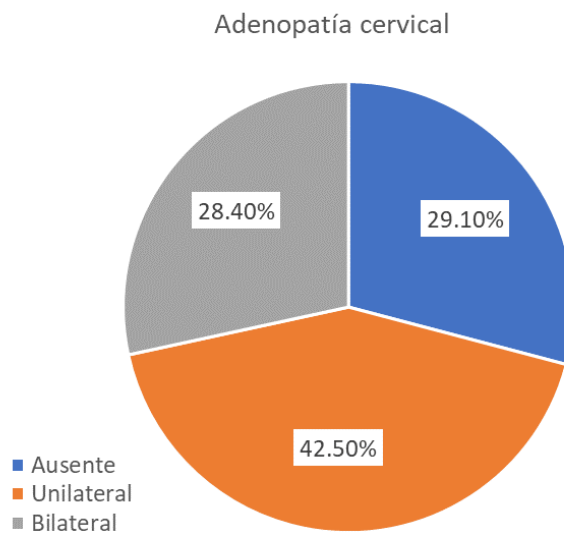
Gráfica 1. Distribución de niños con Enfermedad de Kawasaki por género.



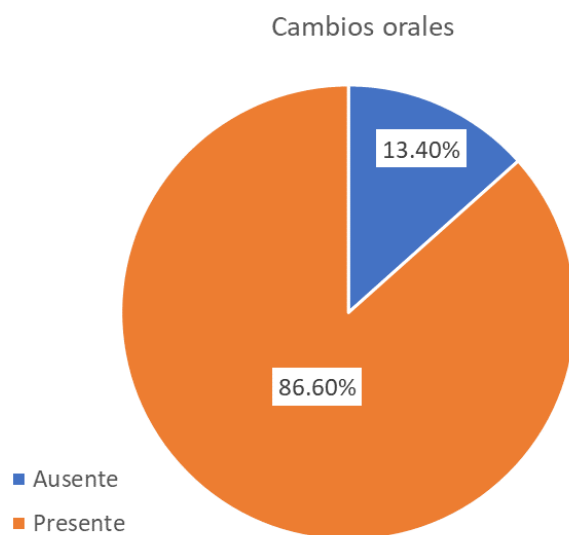
Gráfica 2. Distribución de niños con Enfermedad de Kawasaki por tipo.



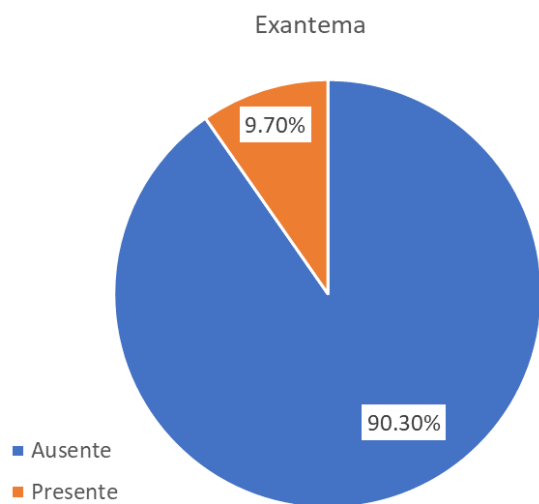
Gráfica 3. Inyección conjuntival en los niños con enfermedad de Kawasaki.



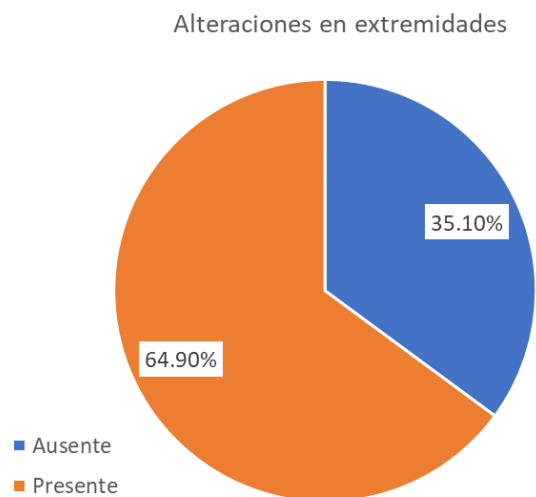
Gráfica 4. Adenopatías cervicales en los niños con enfermedad de Kawasaki.



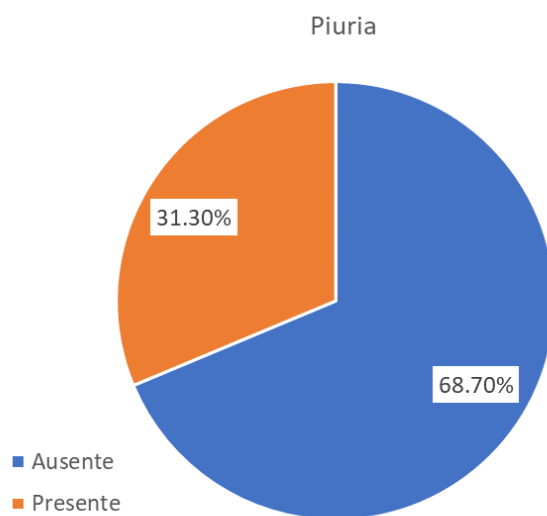
Gráfica 5. Cambios orales en los niños con enfermedad de Kawasaki.



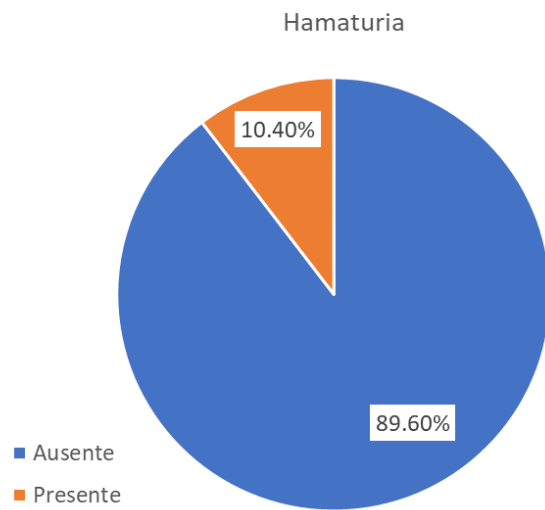
Gráfica 6. Exantema en los niños con enfermedad de Kawasaki.



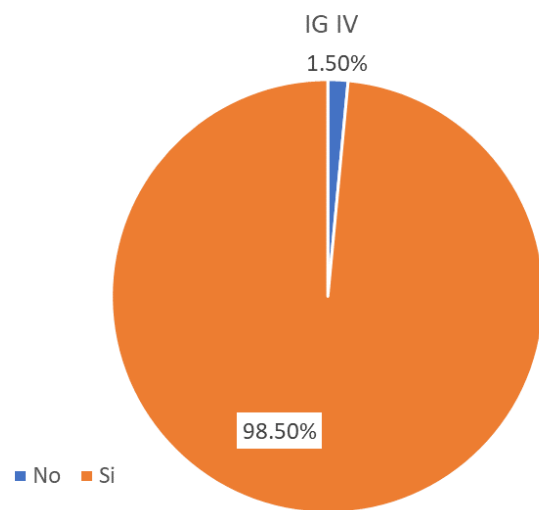
Gráfica 7. Alteraciones en las extremidades en los niños con enfermedad de Kawasaki.



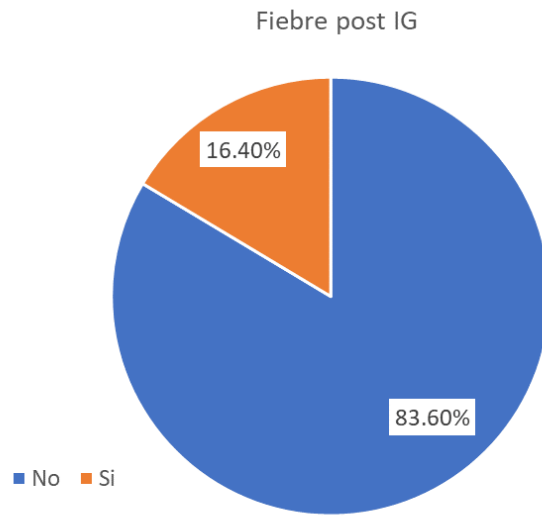
Gráfica 8. Piuria en los niños con enfermedad de Kawasaki.



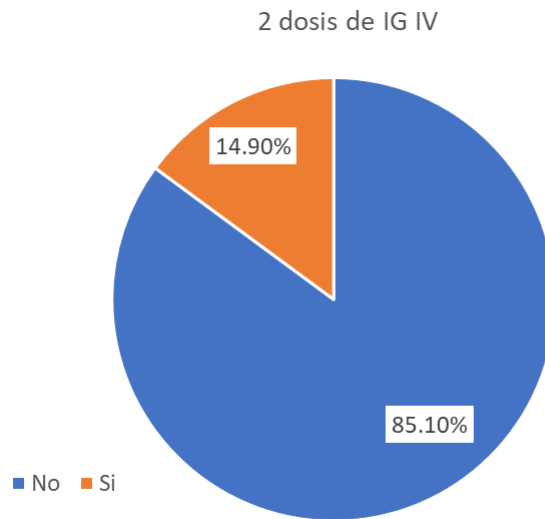
Gráfica 9. Hematuria en los niños con enfermedad de Kawasaki.



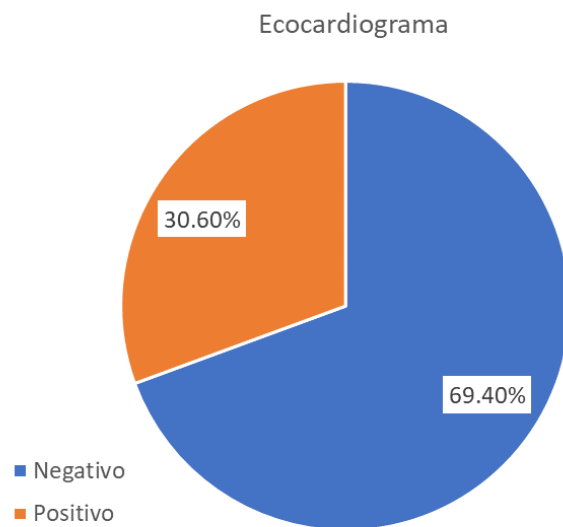
Gráfica 10. Administración de inmunoglobulina IV en los niños con enfermedad de Kawasaki.



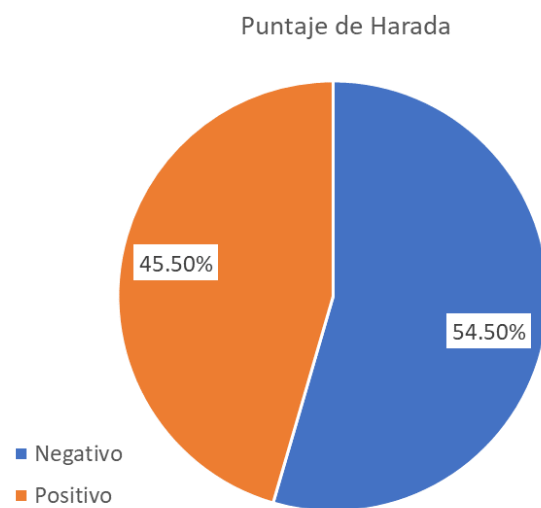
Gráfica 11. Fiebre 36 horas posterior a administración de inmunoglobulina IV en los niños con enfermedad de Kawasaki.



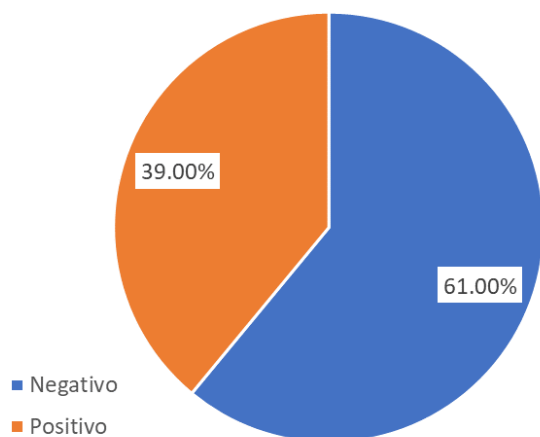
Gráfica 12. Administración de segunda dosis de inmunoglobulina IV en los niños con enfermedad de Kawasaki.



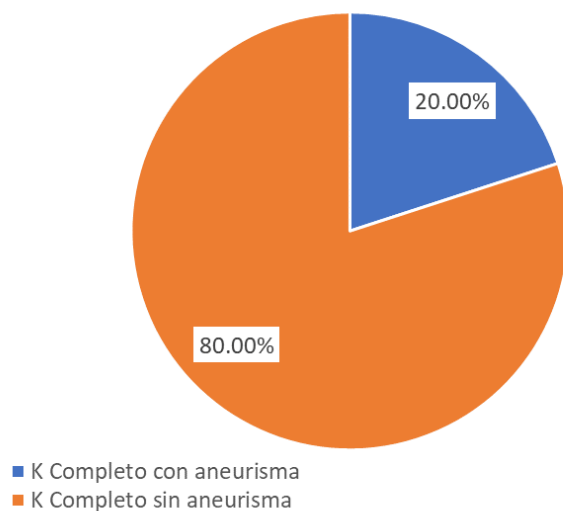
Gráfica 13. Alteraciones ecocardiográficas en las coronarias en los niños con enfermedad de Kawasaki.



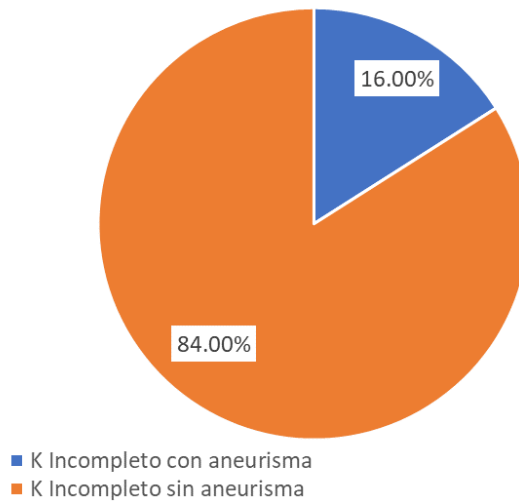
Gráfica 14. Puntaje de Harada positivo (≥ 4 puntos) en los niños con enfermedad de Kawasaki.



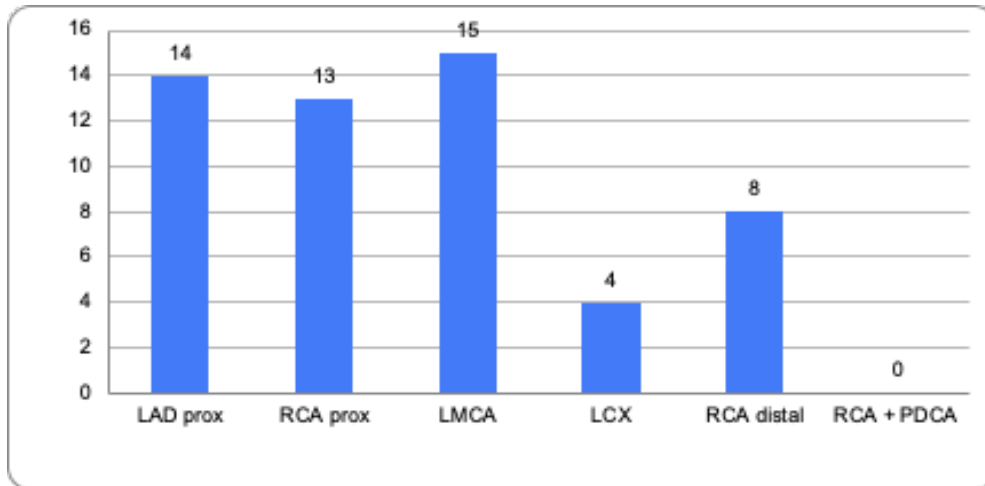
Gráfica 15. Alteraciones coronarias en los niños con enfermedad de Kawasaki completo.



Gráfica 16. Presencia de aneurismas en los niños con enfermedad de Kawasaki completo.



Gráfica 17. Presencia de aneurismas en los niños con enfermedad de Kawasaki incompleto.



Gráfica 18. Localización de aneurismas en los niños con enfermedad de Kawasaki.

LAD Prox.: Descendente anterior izquierda. RCA prox. --- Coronaria derecha proximal. LMCA ---- Coronaria Izquierda común / principal. LCX ----- Circunfleja izquierda. RCA distal. --- Coronaria derecha distal. RCA+PDCA -- Unión de la coronaria derecha a arteria descendente posterior.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. *Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals from the American Heart Association*. Vol 135.; 2017. doi:10.1161/CIR.0000000000000484
2. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: A global update. *Arch Dis Child*. 2015;100(11):1084-1088. doi:10.1136/archdischild-2014-307536
3. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease: A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996;94(6):1379-1385. doi:10.1161/01.CIR.94.6.1379
4. Harada K. Intravenous γ -Globulin Treatment in Kawasaki Disease. *Pediatr Int*. 1991;33(6):805-810. doi:10.1111/j.1442-200X.1991.tb02612.x
5. Baek JY, Song MS. Meta-analysis of factors predicting resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2016;59(2):80-90. doi:10.3345/kjp.2016.59.2.80
6. Rigante D, Andreozzi L, Fastiggi M, Bracci B, Natale MF, Esposito S. Critical overview of the risk scoring systems to predict non-responsiveness to intravenous immunoglobulin in Kawasaki syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):1-10. doi:10.3390/ijms17030278
7. Tewelde H, Yoon J, Van Ittersum W, Worley S, Preminger T, Goldfarb J. The Harada score in the US population of children with Kawasaki disease. *Hosp Pediatr*. 2014;4(4):233-238. doi:10.1542/hpeds.2014-0008
8. Marchesi A, Tarissi De Jacobis I, Rigante D, et al. Kawasaki disease: Guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part i - Definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1). doi:10.1186/s13052-018-0536-3
9. Burns JC. Commentary: Translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original

- report of fifty patients in 1967. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(11):993-995. doi:10.1097/00006454-200211000-00002
10. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation.* 2004;110(17):2747-2771. doi:10.1161/01.CIR.0000145143.19711.78
 11. Nakagawa N, Yoshida M, Narahara K, Kunitomi T. Kawasaki disease in an 8-day-old neonate. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(4):527-529. doi:10.1007/s00246-008-9353-6
 12. Saundankar J, Yim D, Itotoh B, et al. The epidemiology and clinical features of kawasaki disease in australia. *Pediatrics.* 2014;133(4). doi:10.1542/peds.2013-2936
 13. Burns JC, Herzog L, Fabri O, et al. Seasonality of Kawasaki Disease: A Global Perspective. *PLoS One.* 2013;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0074529
 14. Yang HM, Du ZD, Fu PP. Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. *Eur J Pediatr.* 2013;172(12):1641-1647. doi:10.1007/s00431-013-2101-9
 15. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics.* 1998;102(6). doi:10.1542/peds.102.6.e65
 16. Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, et al. Prevalence of kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation.* 2012;125(20):2447-2453. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082107
 17. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The Treatment of Kawasaki Syndrome with Intravenous Gamma Globulin. *N Engl J Med.* 1986;315(6):341-347. doi:10.1056/nejm198608073150601
 18. Yeung RSM. Kawasaki disease: Update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(5):551-560. doi:10.1097/BOR.0b013e32833cf051

19. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet.* 2008;40(1):35-42. doi:10.1038/ng.2007.59
20. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y, Naoe S, Saji T. Kawasaki disease: Basic and pathological findings. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(5):690-693. doi:10.1007/s10157-012-0734-z
21. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in kawasaki disease (JCS 2013)- Digest version-. *Circ J.* 2014;78(10):2521-2562. doi:10.1253/circj.CJ-66-0096
22. Jeon S, Kim G, Ko H, Byun J-H, Lee HD. Risk factors for the occurrence and persistence of coronary aneurysms in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2019;62(4):138-143. doi:10.3345/kjp.2018.07052
23. De Jesús Coria-Lorenzo J, Balderrábano-Saucedo NA, Ramírez-Bouchand D, et al. La puntuación de Harada no debe utilizarse como predictor de aneurismas coronarios en niños mexicanos con enfermedad de Kawasaki: Análisis de la Red de Vigilancia de Kawasaki en México. *Rev Mex Pediatr.* 2017;84(3):92-100.
24. Seo YM, Kang HM, Lee SC, et al. Clinical implications in laboratory parameter values in acute kawasaki disease for early diagnosis and proper treatment. *Korean J Pediatr.* 2018;61(5):160-166. doi:10.3345/kjp.2018.61.5.160
25. Shin J, Lee H, Eun L. Verification of current risk scores for Kawasaki disease in Korean children. *J Korean Med Sci.* 2017;32(12):1991-1996. doi:10.3346/jkms.2017.32.12.1991