



## 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

José de Jesús Coria-Lorenzo,<sup>1,2,\*</sup> Norma Alicia Balderrábano-Saucedo,<sup>3</sup> Daniel Ramírez-Bouchand,<sup>4</sup> Rodolfo Norberto Jiménez-Juárez,<sup>2,5</sup> Roselia Ramírez-Rivera,<sup>6</sup> Alfonso Reyes-López,<sup>7</sup> Sandra Enciso-Peláez,<sup>8</sup> Jaime Julio Unda-Gómez,<sup>9</sup> Norberto Sotelo-Cruz,<sup>10</sup> Michel Gutiérrez-Ceniceros,<sup>11</sup> Lucila Martínez-Medina,<sup>12</sup> Omar Enríquez-Cisneros,<sup>13</sup> Alejandro Díaz-Toquero,<sup>14</sup> José Luis Díaz-Luna<sup>15</sup>

<sup>1</sup> Coordinador de la Red de Vigilancia de Enfermedad de Kawasaki en México; <sup>2</sup> Departamento de Infectología del Hospital Infantil de México Federico Gómez; <sup>3</sup> Laboratorio de Investigación en Cardiopatías, Hospital Infantil de México Federico Gómez; <sup>4</sup> Hospital del Niño y la Mujer San Luis Potosí, San Luis Potosí; <sup>5</sup> Infectología, Hospital Centro Médico La Raza-IMSS; <sup>6</sup> Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, Querétaro; <sup>7</sup> Unidad de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez; <sup>8</sup> Laboratorio de Investigación en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo, Hospital Infantil de México Federico Gómez; <sup>9</sup> Centro Médico Puerta de Hierro, Zapopan, Jalisco; <sup>10</sup> Departamento de Medicina de la Universidad de Sonora; <sup>11</sup> Unidad de Investigación en Neurodesarrollo, Hospital Infantil de México Federico Gómez; <sup>12</sup> Hospital Centenario Miguel Hidalgo de Aguascalientes; <sup>13</sup> Hospital General de Occidente, Guadalajara, Jalisco; <sup>14</sup> MÉDICA KIDS, Pediatría Privada; <sup>15</sup> Hospital de Xalapa, Veracruz.

### RESUMEN

**Objetivos:** Evaluar si los criterios de la puntuación de Harada (HS) son útiles como predictores de aneurisma coronario en una población de niños mexicanos con enfermedad de Kawasaki (EK). **Material y métodos:** Se revisaron los expedientes clínicos de niños con diagnóstico de EK que hubiesen desa-

### ABSTRACT

**Objectives:** To evaluate if the criteria of the Harada score (HS) are useful as predictors of coronary aneurysm in a population of Mexican children with Kawasaki disease. **Material and methods:** We carried out a review of the clinical records of children with a diagnosis of KD who developed

\* Correspondencia: JJCL, jjcoril@yahoo.com

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no tienen.

**Citar como:** Coria-Lorenzo JJ, Balderrábano-Saucedo NA, Ramírez-Bouchand D, Jiménez-Juárez RN, Ramírez-Rivera R, Reyes-López A 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.

[The Harada score must not be used as a predictor of coronary aneurysms in Mexican children with Kawasaki disease: analysis of the Surveillance Network of Kawasaki in Mexico]

### INTRODUCCIÓN

Varios sistemas de evaluación por puntaje han sido desarrollados para identificar a niños con enfermedad de Kawasaki (EK) y riesgo elevado o más alto de desarrollar anomalías de las arterias coronarias. La duración de la fiebre probablemente refleja la severidad de una vasculitis en curso e, incluso, se ha confirmado como un predictor poderoso de aneurisma coronario en varios

rollado aneurisma coronario atendidos en nueve hospitales de la República Mexicana de enero de 2008 a diciembre de 2012, y se les midió la HS, que incluye los siguientes criterios: 1. Cuenta de leucocitos  $> 12,000/\text{mm}^3$ ; 2. Cuenta de plaquetas  $< 350,000/\text{mm}^3$ ; 3. PCR  $> 3$ ; 4. Hematocrito  $< 35\%$ ; 5. Albúmina  $< 3.5 \text{ g/dL}$ ; 6. Edad  $\leq 12$  meses, y 7. Sexo masculino. Es positivo cuando el paciente reúne cuatro de los criterios. Todos los pacientes estudiados tuvieron ecocardiograma en fase aguda y durante su evolución. **Resultados:** Se estudiaron 179 pacientes, 111 del sexo masculino (62%), con edades de 2 meses a 18 años. Treinta y cinco pacientes con HS de tres o menos (76%) y veintiocho con HS de cuatro o mayor (100%) tuvieron algún tipo de lesión en las arterias coronarias: aneurisma coronario en 21 (15 de ellos en ambas arterias coronarias) y ectasia coronaria en 11 (asociada a aneurisma en otra coronaria en cuatro). Sólo hubo seis pacientes con puntaje de cinco. La sensibilidad de HS fue de 21%, especificidad de 52%, valor predictivo positivo de 22% y valor predictivo negativo de 86%. **Conclusiones:** El HS en un niño con EK es de utilidad, pues puede ser predictor de alto riesgo para desarrollar aneurismas coronarios cuando el valor es mayor a cuatro, y de muy alto riesgo cuando es de cinco. No obstante, niños con HS de tres o menor deben tener un seguimiento estrecho, con ecocardiogramas frecuentes, ya que no es un confiable el HS.

**Palabras clave:** Enfermedad de Kawasaki, puntuación de Harada, aneurismas coronarios.

coronary aneurysms, and who were cared for in nine hospitals of the Mexican Republic from January 2008 to December 2012; we assessed their HS, which includes the following criteria: 1. Leukocyte count  $> 12,000/\text{mm}^3$ ; 2. Platelet count  $< 350,000/\text{mm}^3$ ; 3. CRP  $> 3$ ; 4. Hematocrit  $< 35\%$ ; 5. Albumin  $< 3.5 \text{ g/dL}$ ; 6. Age  $\leq 12$  months, and 7. Male sex. It is positive when the patient presents four of these criteria. All the patients studied had an echocardiogram in the acute phase, and at least another during evolution. **Results:** We studied 179 patients, 111 male (62%), aged 2 months to 18 years. Thirty-five patients with HS of three or less (76%) and twenty-eight with HS of four or more (100%) had a lesion in the coronary arteries: 21, coronary aneurysm (15 of them in both coronary arteries) and 11, coronary ectasia (associated with an aneurysm in another coronary in four). There were only six patients with a score of five. The HS had a sensitivity of 21%, a specificity of 52%, a positive predictive value of 22% and a negative predictive value of 86%. **Conclusions:** The HS in a child with KD is useful since it can be a predictor of high risk for developing coronary aneurysms when the value is greater than four, and of very high risk when it is five. Nevertheless, children with HS of three or less must have a closer follow-up, with frequent echocardiograms, since the HS is not reliable.

**Key words:** Kawasaki disease, Harada score, coronary aneurysms.

estudios.<sup>1</sup> Harada y sus colaboradores desarrollaron una puntuación de riesgo para usarse al tiempo que un niño presenta EK y que permitiera predecir el riesgo de aneurismas coronarios. Originalmente, la puntuación de Harada (HS) se utilizó en Japón para determinar cuando el tratamiento con gammaglobulina hiperinmune intravenosa (IGIV) debía ser utilizado; se consideró que era necesario iniciarla cuando el paciente reunía cuatro de los siguientes criterios evaluados dentro de los nueve días del inicio de la enfermedad: 1. Cuenta de leucocitos  $> 12,000/\text{mm}^3$ ; 2. Cuenta de plaquetas  $< 350,000/\text{mm}^3$ ; 3. PCR  $> 3$ ; 4. Hematocrito  $< 35\%$ ; 5. Albúmina  $< 3.5 \text{ g/dL}$ ; 6. Edad  $\leq 12$  meses, y 7. Sexo masculino, con una reevaluación de la puntuación diariamente para los niños con menos de cuatro criterios positivos, pero que continuaran con síntomas de la enfermedad.<sup>2,3</sup>

En Norteamérica, donde el tratamiento con IGIV se recomienda para todos los niños con EK, Beiser y su grupo construyeron un instrumento predictivo para el desarrollo de lesiones de la arteria coronaria entre pacientes tratados con alta dosis dentro de los primeros 10 días del inicio de la enfermedad, utilizando la información de una base de datos multicéntrica de pacientes con cuadro agudo. Los factores de riesgo que utilizaron como instrumento de clasificación secuencial fueron la

cuenta basal de neutrófilos y bandas, la concentración de hemoglobina, la cuenta de plaquetas y la temperatura al día siguiente de la infusión de IGIV.<sup>4</sup> Este instrumento permitió al clínico identificar dentro del primer día del tratamiento a los niños con bajo riesgo, en quienes las pruebas cardiacas extensas y frecuentes pueden ser innecesarias. Debido a lo imperfecto de este sistema de puntaje, se consideró que todos los pacientes que se diagnosticaran con EK debían ser tratados con IGIV.<sup>5</sup>

Considerando que, en países desarrollados, la EK es la principal causa de enfermedad cardiaca adquirida en la infancia y que la HS es una de las herramientas predictivas más usadas para evidenciar el riesgo de desarrollar un aneurisma en las arterias coronarias (AAC) en niños con EK, el objetivo de este estudio fue describir los datos clínicos y de laboratorio del HS en un grupo de niños mexicanos con EK y analizar si este sistema de evaluación de riesgo para desarrollar AAC es útil en la población mexicana.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo realizado por la Red Mexicana de Vigilancia de EK, integrada por 10 hospitales en la República Mexicana.

Para este estudio, se revisaron los expedientes clínicos de niños diagnosticados con EK en un periodo de cinco años: entre el 01 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2012. Se incluyeron niños con código M30.3 en sus expedientes de acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) y que, además, cumplieron con los criterios para EK según las guías de la *American Heart Association*<sup>5</sup> y del Ministerio de Salud Japonés,<sup>6</sup> verificados por el investigador y que tuvieran al menos un estudio ecocardiográfico. Las variables obtenidas fueron: edad, sexo, variante de la enfermedad (completa o incompleta), año en que se hizo el diagnóstico, época del año en que se presentó, valores de hemoglobina, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), cuenta de plaquetas, leucocitos, y alteraciones coronarias (ectasia o aneurisma) y su localización.

Como lo marca la definición, el primer día de fiebre registrado por los padres fue tomado como el primer día de la enfermedad. La evaluación de riesgo para el desarrollo de aneurisma basada en la puntuación de Harada incluyó los siguientes criterios: 1. Leucocitos  $> 12,000/\text{mm}^3$ ; 2. Plaquetas  $< 350,000/\text{mm}^3$ ; 3. Proteína C reactiva  $> 3 \text{ mg/dL}$ ; 4. Hematocrito  $< 35\%$ ; 5. Albúmina  $< 3.5 \text{ g/dL}$ ; 6. Edad  $\leq 1$  año, y 7. Sexo masculino.

La detección de formaciones de arteritis, lesiones estenóticas o aneurismas coronarios se realizó llevando a cabo el estudio ecocardiográfico correspondiente en cada uno de los pacientes, desde la etapa aguda de la enfermedad y acorde a la evolución del cuadro clínico.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 19. Para las variables cuantitativas utilizamos estadística descriptiva: media, desviación estándar, valores mínimos y máximos. Se calculó el valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), sensibilidad y especificidad de la HS para predecir ACC, además de sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). La HS se consideró positiva si el puntaje era  $\geq 4$ .

## RESULTADOS

Ciento ochenta y dos pacientes cumplieron con los criterios para el diagnóstico de EK. Tres fueron eliminados por no contar con un estudio ecocardiográfico adecuado para el análisis, por lo que 179 casos fueron incluidos en el estudio. Ciento veinticuatro pacientes tuvieron EK completa y 55 incompleta. Cuarenta y nueve presentaron la EK en primavera, 31 en verano,

37 en otoño y 62 en invierno. Se trató de 111 varones y 68 niñas, con edades de dos meses a 18 años ( $31.15 \pm 24.5$  meses); 33 tuvieron menos de 12 meses.

El tiempo desde el inicio de la fiebre hasta el diagnóstico de la EK fue de dos a 31 días ( $9.45 \pm 15.23$  días). La PCR se encontró de cero a  $160 \text{ mg/dL}$  ( $5.99 \pm 19.87$ ), los leucocitos variaron de 6,700 a 34,400 por  $\text{mm}^3$  ( $15,173 \pm 6,246$ ), 63 pacientes tuvieron más de 12,000 leucocitos por  $\text{mm}^3$ ; las plaquetas fueron de 92,000 a 1,256,000 por  $\text{mm}^3$  ( $369,936 \pm 266,958$ ); 35 pacientes tuvieron menos de 350,000 plaquetas por  $\text{mm}^3$ . La albúmina  $4.83 \pm 6.95$ ; 94 pacientes tuvieron menos de  $3.5 \text{ g/dL}$  de albúmina.

Cabe señalar que en la mayoría de los hospitales, los estudios de laboratorio fueron tomados al momento de su ingreso y repetidos entre el segundo y tercer día de su estancia; así mismo, el ecocardiograma fue realizado entre el primer y segundo día de internamiento. Esto con base en los criterios de sospecha de EK; de hecho, en muchos casos, el inicio de IGIV ocurrió antes de la toma del electrocardiograma.

Algunas características clínicas y epidemiológicas se muestran en el *cuadro 1*.

### Pacientes con anomalías en las arterias coronarias

Setenta y cuatro pacientes (41.3%) de 0.08 a 9.75 años ( $2.76 \pm 2.55$ ), tuvieron algún tipo de lesión a nivel de las arterias coronarias; 49 fueron varones (66.2%) y 25 mujeres (33.8%). Dieciocho se presentaron en 2008, 11 en 2009, 22 en 2010, 16 en 2011 y siete en 2012. Cincuenta y tres casos tuvieron diagnóstico de EK completa (71.6%) y 21 incompleta (28.4%), y el diagnóstico se estableció entre los días cuatro y 31 del inicio de la enfermedad ( $11.97 \pm 6.64$ ).

### Resultados de laboratorio en los pacientes con anomalías en las arterias coronarias

El valor de leucocitos totales fue de 6,700 a 26,900 por  $\text{mm}^3$  ( $14,638 \pm 6,003$ ), en 48 fue  $> 12,000$ ; la cuenta plaquetaria fue de 99,000 a 1,173,000 por  $\text{mm}^3$  ( $475,652 \pm 241,294$ ), en 25 fue  $< 350,000$ ; la proteína C reactiva se reportó de cero a  $160 \text{ mg/dL}$  ( $8.93 \pm 27.04$ ), en nueve pacientes fue mayor a 3 el hematocrito se encontró entre 13.3 y 43.5% ( $33.03 \pm 5.13$ ), en 50 fue  $< 35\%$ ; la concentración de albúmina fue de 1.5 a  $29.3 \text{ g/dL}$  ( $3.43 \pm 3.58$ ), en 41 fue  $< 3.5 \text{ g/dL}$ ; la velocidad de sedimentación globular fue de seis a 107 mm/h ( $34.36 \pm 18.86$ ), y en 47 (77%) fue mayor a 20 mm/h.

**Cuadro 1. Características clínico-epidemiológicas de los 182 pacientes con enfermedad de Kawasaki en el periodo de estudio: 2008-2012.**

Estaciones del año	Completa	Incompleta	Total general	2008	2009	2010	2011	2012	Total general
Invierno	46	16	62	8	17	13	15	9	62
Femenino	16	7	23	2	4	5	7	5	23
Masculino	30	9	39	6	13	8	8	4	39
Otoño	28	9	37	9	4	14	6	4	37
Femenino	14	3	17	6	2	4	2	3	17
Masculino	14	6	20	3	2	10	4	1	20
Primavera	30	19	49	8	5	15	13	8	49
Femenino	8	10	18	3	2	7	5	1	18
Masculino	22	9	31	5	3	8	8	7	31
Verano	20	11	31	5	5	7	7	7	31
Femenino	8	4	12	2	0	3	3	4	12
Masculino	12	7	19	3	5	4	4	3	19
Total	124	55	182	30	31	51	42	28	182

### Anormalidades de las arterias coronarias

En 45 pacientes (60.8%) se demostró afección en ambas arterias coronarias, y en 29 (39.2%), sólo una estuvo afectada; en 19 la arteria coronaria izquierda (ACI) y en 10 la arteria coronaria derecha (ACD). Cuarenta y siete mostraron aneurisma en al menos una arteria coronaria (63.5%); de ellos, 25 tuvieron aneurismas en ambas (33.78%). Las lesiones coronarias consistieron en aneurisma de la ACD en 38 (51.35%), aneurisma de la ACI en 33 (44.56%), ectasia de la ACI en 32 (43.24%) y ectasia de la ACD en 16 (21.62%).

Los resultados de laboratorio así como la presencia de anomalías en las arterias coronarias, se muestran en los *cuadros 2 y 3*, los cuales están separados de acuerdo al sexo de los pacientes.

### Tratamiento

Los 74 pacientes con afección en las arterias coronarias recibieron IGIV. El tratamiento con IGIV se indicó en 55 niños antes del reporte del ecocardiograma (74.32%). Los demás recibieron IGIV después del reporte de afección coronaria mediante ecocardiograma.

### Puntuación de Harada y su correlación con las anomalías de las arterias coronarias

Tomando en cuenta los criterios demográficos y por laboratorio utilizados para la evaluación por la pun-

tuación de Harada (HS), 46 niños tuvieron un puntaje menor a tres (uno en seis, dos en 16, tres en 24) y 28, mayor a cuatro (cuatro en 22 y cinco en seis). Treinta y cinco pacientes con HS de tres o menos (76%) tuvieron algún tipo de lesión en las arterias coronarias: aneurisma coronario en 26 (10 de ellos en ambas arterias coronarias) y ectasia coronaria en 25 (asociada a aneurisma en otra coronaria en 16). Veintiocho pacientes con puntuación de Harada de cuatro o mayor (100%) tuvieron algún tipo de lesión en las arterias coronarias: aneurisma coronario en 21 (15 de ellos en ambas arterias coronarias) y ectasia coronaria en 11 (asociada a aneurisma en otra coronaria en cuatro). Los seis pacientes con puntuación de Harada de cinco tuvieron aneurismas coronarios (cuatro de ellos en ambas coronarias y uno asociado a ectasia en otra arteria coronaria).

### Utilidad de la puntuación de Harada para predecir el desarrollo de aneurismas en las arterias coronarias

La prueba diagnóstica (puntuación de Harada) fue positiva en 28 pacientes (en 21 con aneurismas coronarios evaluados por ecocardiograma y en siete sin aneurismas) y negativa en 46 (25 con aneurismas coronarios evaluados por ecocardiograma y 21 sin aneurismas). El valor predictivo positivo de la HS para predecir aneurismas coronarios fue de 72.41%, el valor predictivo negativo fue de 45.65%, con una sensibilidad de 45% y una especificidad de 72%.

Cuadro 2. Relación de tipo de Kawasaki y su asociación de puntuación de Harada con anomalías cardíacas en pacientes masculinos, n = 49.

Kawasaki C (clásica) I (incompleta)	Año del diagnóstico	Sexo * M (masculino)	Edad * (años)	Día del diagnóstico	VSG mm/h	PCR * mg/dL	Hcto * %	Leucocitos * 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	PLT * 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Alb * g/dL	Ectasia coronaria izquierda	Ectasia coronaria derecha	Aneurism coronar izquierdo	Aneurism coronar derecho
—	2010	M	0.9	14	55	80	36	15,400	400,000	1.5	1	0	0	0
—	2009	M	4	18	23	80	32.7	21,500	506,000	3.2	1	0	1	1
—	2010	M	1	8	sd	sd	23.7	16,300	369,000	1.8	1	0	1	1
C	2011	M	2	30	36	32	34.8	13,100	669,000	5.4	1	0	1	1
C	2009	M	6	12	35	80	30.9	16,000	360,000	3.5	1	0	0	0
C	2011	M	0.8	11	12	1	25.2	23,600	508,000	2	1	1	0	1
C	2009	M	0.1	11	55	1	34.2	19,900	240,000	6.1	1	1	1	1
—	2008	M	5.5	14	42	1	32.4	13,100	99,000	2.42	0	0	1	0
C	2012	M	1.3	8	sd	1	33.9	13,090	320,000	2.2	1	0	0	0
C	2010	M	3.7	20	53	1	31.2	20,520	143,000	3.1	0	0	1	1
C	2010	M	3	7	23	1	33.6	6,700	123,000	2.3	0	0	0	1
C	2011	M	4	7	32	1	38.7	12,600	246,000	2.5	1	1	0	1
C	2010	M	2.1	15	20	0	29.7	20,600	667,000	2.7	1	1	0	1
C	2011	M	2.4	5	26	1	32.4	20,100	530,000	2.6	1	1	0	0
C	2010	M	3.2	28	18	1	37.2	14,800	213,000	2.5	1	1	1	1
C	2012	M	17.9	9	36	1	34.5	13,400	240,000	sd	1	0	0	0
C	2008	M	2	10	30	1	31.8	12,600	547,000	2.7	1	1	1	1
C	2010	M	6.2	7	28	1	31.8	12,470	344,000	3.9	0	0	0	1
—	2011	M	1.7	5	82	0	29.7	23,620	410,000	2.2	1	1	0	1
C	2008	M	1	12	20	12	31.2	11,570	1,056,000	3.4	1	0	1	1
—	2010	M	0.6	17	25	1	28.8	11,700	854,000	2.4	1	0	0	0
—	2009	M	0.1	20	61	1	29.7	11,500	680,000	2.8	1	1	1	1
—	2011	M	0.4	8	12	0	32.4	11,570	305,000	3.5	1	0	0	0
—	2008	M	0.11	26	42	1	13.3	19,120	1,173,000	3.8	0	0	1	1
—	2008	M	0.5	10	38	sd	31.2	15,000	680,000	sd	0	0	1	1
—	2008	M	2.3	5	sd	1	36.6	5,700	234,000	sd	1	1	1	1
—	2009	M	3.9	4	32	1	39.6	2,900	127,000	2.2	1	1	1	0
—	2010	M	5.3	9	sd	sd	37.8	8,500	586,000	2.6	0	0	0	1

\* Criterios de la puntuación de Harada considerados como predictores coronarios. sd: sin datos.

Continúa cuadro 2. Relación de tipo de Kawasaki y su asociación de puntuación de Harada con anomalías cardíacas en pacientes masculinos, n = 49.														
Kawasaki C (clásica) I (incompleta)	Año del diagnóstico	Sexo * M (masculino)	Edad * (años)	Día del diagnóstico	VSG mm/h	PCR * mg/dL	Hcto * %	Leucocitos * 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	PLT * 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Alb * g/dL	Ectasia coro-naria izquierda	Ectasia coro-naria derecha	Aneurism coronar izquierdo	Aneurism coronario derecho
C	2010	M	7.2	20	53	1	34.8	11,800	363,000	3.1	1	1	0	0
C	2010	M	3	4	sd	1	36.9	10,200	291,000	3.1	0	1	0	0
C	2011	M	2.7	6	20	sd	33	9,700	409,000	3	0	1	0	0
C	2011	M	7.6	17	32	1	35.7	6,700	623,000	2.4	1	1	0	0
C	2008	M	3.2	5	30	1	31.8	22,800	859,000	sd	0	1	1	1
C	2012	M	3	5	57	0	26.4	4,660	223,000	sd	0	0	0	1
C	2008	M	1.7	6	25.3	1	31.5	19,720	598,000	29.3	0	1	0	0
C	2009	M	4.3	12	sd	1	29.4	12,940	604,000	3.9	0	0	1	1
C	2011	M	2.1	10	sd	sd	31.2	15,400	526,000	sd	1	0	0	0
C	2012	M	6.11	7	sd	1	40.8	10,500	103,000	3.5	1	0	0	0
C	2009	M	4.1	21	16	1	37.8	17,500	855,000	2.6	1	0	0	1
C	2011	M	1.4	8	31	1	33.6	17,560	676,000	sd	1	0	0	1
C	2011	M	1.3	31	45	1	31.2	24,870	587,000	3.8	0	0	1	0
C	2009	M	1.2	9	sd	sd	34.2	sd	sd	sd	1	0	0	0
C	2011	M	2	15	6	0	33	7,200	591,000	sd	1	1	0	1
I	2008	M	5.6	6	28	1	36	20,500	604,000	2.87	1	0	1	0
C	2009	M	2.6	15	60	1	28.4	26,900	624,000	sd	1	0	1	0
C	2008	M	2	13	28	3	38.1	16,500	630,000	4.1	1	0	0	0
C	2008	M	1	15	34	2.2	34.2	13,850	424,000	sd	1	0	1	1
C	2012	M	1	10	34	2	31.5	6,300	326,000	3.6	1	0	1	1
C	2012	M	0.8	6	15	1	36.9	13,580	601,000	3.7	1	1	0	0
* Criterios de la puntuación de Harada considerados como predictores coronarios. sd: sin datos.														

\* Criterios de la puntuación de Harada considerados como predictores coronarios. sd: sin datos.

Cuadro 3. Relación del tipo de Kawasaki y su asociación de puntuación de Harada con anomalías cardíacas en pacientes femeninos, n = 25.																							
Kawasaki	C (clásica)	I (incompleta)	Año del diag- nóstico	Sexo *	F (femenino)	Edad *	(años)	Día del diagnóstico	VSG mm/h	PCR *	mg/dL	Hcto *	%	Leucocitos *	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	PLT *	10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Alb *	g/dL	Ectasia coronaria izquierda	Ectasia coronaria derecha	Aneurism coronario izquierdo	Aneurism coronario derecho
I			2008	F	F	2.9		4	12	1		39.6		4,600		123,000		sd		0	0	1	0
C			2009	F	F	3.9		10	12	1		36.6		3,000		99,000		1.9		1	1	0	0
I			2010	F	F	3		9	11	0		41.7		5,200		197,000		4.1		1	1	0	0
C			2011	F	F	1.1		14	30	1		38.1		11,300		975,000		2.7		0	0	0	1
C			2008	F	F	1.3		6	sd	1		43.5		11,680		519,000		2.66		1	1	0	0
C			2011	F	F	2		5	sd	1		42.6		9,080		209,000		sd		1	0	0	0
C			2010	F	F	1.9		22	25	1		31.2		13,090		778,000		4.1		0	0	1	1
C			2009	F	F	2.1		23	20	1		20.1		20,400		801,000		2.28		1	0	0	1
C			2008	F	F	2.6		18	46	1		28.5		10,400		417,000		1.8		1	1	1	1
C			2011	F	F	7		20	76	1		sd		21,490		629,000		sd		1	1	0	0
I			2012	F	F	2.1		10	107	0		31.2		14,350		670,600		3.4		1	0	0	0
C			2010	F	F	2		21	33	0		35.4		16,000		654,000		2.2		0	0	1	1
C			2008	F	F	2.6		19	21	1		42.9		8,700		345,000		3.2		1	1	1	1
C			2010	F	F	3		7	sd	1		34.8		9,000		312,000		2.9		1	1	0	0
C			2010	F	F	2.7		5	37	1		32.7		24,890		370,000		sd		1	0	0	0
C			2010	F	F	0.8		15	50	1		33.3		12,800		807,000		sd		1	1	0	1
C			2010	F	F	1.1		9	58	1		27.9		15,300		544,000		2.4		1	1	0	0
C			2010	F	F	2.5		11	38	1		33.9		24,500		473,000		2.4		0	0	1	1
C			2008	F	F	3.2		9	21	sd		36.6		13,500		265,000		2.1		1	1	1	0
I			2010	F	F	2		7	33	81.7		32.4		13,600		399,000		2.88		1	0	1	1
I			2010	F	F	0.8		20	22	10		29.4		18,900		612,000		2.8		1	0	1	1
I			2010	F	F	0.5		6	49	160		23.1		26,900		109,000		sd		1	0	1	1
C			2010	F	F	0.1		5	sd	1		35.7		21,630		260,000		3.35		0	0	1	0
C			2008	F	F	0.8		15	7	1		24.6		25,800		519,000		3.1		1	0	1	0
I			2011	F	F	0.7		5	38	sd		34.5		15,500		490,000		3.3		0	1	0	0

\* Criterios de la puntuación de Harada considerados como predictores coronarios. sd: sin datos.

\* Criterios de la puntuación de Harada considerados como predictores coronarios. sd: sin datos.



De los 28 pacientes con HS positiva, 15 tuvieron aneurismas en ambas arterias coronarias; ninguno de los 46 pacientes con HS negativa tuvo aneurismas en ambas arterias coronarias. Por lo tanto, el valor predictivo positivo de la HS para predecir aneurismas coronarios en ambas arterias coronarias fue de 53.57%, mientras que el valor predictivo negativo para aneurismas en ambos sistemas coronarios fue de 100%, con una sensibilidad de 1% y una especificidad de 77%.

El análisis de prueba diagnóstica y sus intervalos de confianza para  $HS \geq 4$  puntos se señalan en el *cuadro 4*.

## DISCUSIÓN

La EK es una causa de muerte súbita y por insuficiencia cardíaca en niños y jóvenes. Cuando existe afección coronaria con aneurismas, habitualmente la progresión de la enfermedad es rápida y fatal. El tratamiento quirúrgico para niños pequeños con aneurismas coronarios continúa siendo un reto debido al tamaño reducido de los vasos. Por todo lo anterior, el tratamiento con IGIV está indicado siempre que se establece el diagnóstico de EK. Existe asociación entre el inicio temprano del tratamiento con la frecuencia de afección coronaria, por lo que éste no debe retrasarse en espera de un ecocardiograma. El buscar predictores de riesgo de desarrollo de anomalías coronarias puede favorecer un seguimiento más estrecho en los pacientes con EK, pero no debe utilizarse para evitar la vigilancia a los casos clasificados “de bajo riesgo”, y menos aun, para no dar tratamiento con IGIV.

La puntuación de Harada, o *Harada score*, se desarrolló para identificar a niños de alto riesgo para el desarrollo de AAC en un momento en que no todos los niños con EK fueron tratados con IGIV en Japón. Esta puntuación se ha adoptado también en otros países, sobre todo en los EUA; en ambos países ha demostrado ser una herramienta de cribado eficaz. La HS en Japón ha

tenido una adecuada sensibilidad para seleccionar grupos de niños con riesgo alto para recibir terapia con IGIV para evitar AAC, pero con muy baja especificidad.<sup>2,7,8</sup>

En un estudio reciente realizado del 2001 al 2011 en la Unidad de Cardiología en una clínica de Cleveland, cuando se aplicó la HS a sus pacientes (al momento del diagnóstico de EK), la puntuación se separó tanto de alto como bajo riesgo de desarrollo de AAC. El grupo de alto riesgo incluyó nueve de 10 niños que desarrollaron AAC (19% del total de 106 pacientes analizados; sólo en 93 de ellos se pudieron analizar los datos de la HS. No obstante, estos datos se consideraron similares a los resultados de la literatura japonesa para evaluar niños con alto riesgo de desarrollar AAC. Este estudio sugirió que la puntuación de Harada era efectiva en la población de EUA en la selección de un grupo de niños de alto riesgo con EK quienes podrían beneficiarse de la evaluación para la terapia adicional más allá de la IGIV estándar.<sup>9</sup>

En un trabajo de 13 años publicado por González-Jiménez y su equipo, con un total de 19 pacientes, los factores de riesgo para desarrollo de aneurismas, como la HS, no mostraron diferencias significativas entre el grupo con alteraciones ecocardiográficas y aquel sin alteraciones, salvo en sólo ser del sexo masculino y tener leucocitosis. Ello fue considerado por el número pequeño de casos descritos.<sup>10</sup>

En el presente estudio, la puntuación de Harada no demostró ser una herramienta útil para predecir afección coronaria. Treinta y cinco de 46 pacientes (76%), a pesar de tener un HS de tres o menos tuvieron afección en las arterias coronarias; 26 de ellos con aneurismas (56%) y 10, incluso, con aneurismas en ambas coronarias (21.7%). Con estos datos podemos concluir que la HS no debe recomendarse para predecir el desarrollo de lesiones en las arterias coronarias en los niños mexicanos.

Aunque el valor predictivo positivo y la sensibilidad de la HS son bajos, conocer cómo se integra la HS y

**Cuadro 4. Resultados del análisis como prueba diagnóstica de la puntuación de Harada  $\geq 4$ .**

Prueba evaluada	Todos los pacientes, % (IC 95%)	Con aneurisma en alguna AC,* % (IC 95%)	Con aneurisma en ambas AC,* % (IC 95%)
Sensibilidad	21 (71-90)	45 (21-80)	1 (0-11)
Especificidad	52 (32-80)	72 (50-82)	7 (4-25)
VPP (valor predictivo positivo)	22 (9-45)	72 (53-81)	53 (45-76)
VPN (valor predictivo negativo)	86 (42-100)	45 (32-65)	100 (93-100)

\* AC: arteria coronaria.



obtener su valor al evaluar a un niño con EK es útil, ya que puede emplearse como predictor de alto riesgo en el desarrollo de aneurismas coronarios cuando el valor es mayor a cuatro, y de muy alto riesgo para desarrollar aneurismas cuando es de cinco, ya que todos los niños con HS mayor a cuatro tuvieron algún tipo de lesión coronaria, con aneurisma coronario en el 75% (21/28) y con aneurisma en ambas arterias coronarias en el 53.5% (15/28). Más aún, todos los pacientes con HS de cinco tuvieron aneurismas coronarios (100%), y el 66.6% tuvieron aneurismas en ambas arterias coronarias (4/6). Por lo tanto, este grupo de niños debería tener un seguimiento mucho más estrecho, con ecocardiogramas frecuentes, aun cuando en la fase aguda no se hubiese identificado afección coronaria.

Debido a la poca disponibilidad de un cardiólogo pediatra y equipos de ecocardiografía avanzados en todas las regiones de nuestro país, se requieren más estudios con un mayor número de pacientes mexicanos con EK que nos permitan identificar factores de riesgo más útiles aplicados a nuestro entorno y faciliten la optimización de nuestros recursos. Mientras tanto, todo niño con EK debe ser tratado con IGIV y ha de tener un seguimiento por cardiología pediátrica, especialmente los casos con afección coronaria ya documentada.

### CONCLUSIONES

Con el análisis realizado en este estudio retrospectivo, la Red Mexicana de Vigilancia de EK, integrada por 10 hospitales en la República Mexicana, manifiesta que la HS no debe utilizarse como predictor de aneurismas coronarios en niños mexicanos con EK.

### Agradecimientos

Se agradece a los laboratorios Octapharma su apoyo de convocatoria para reunir a los integrantes del grupo Red de Vigilancia de Kawasaki en México. Se hace la

observancia de que ningún tipo de patrocinio fue recibido para la elaboración de este trabajo por parte del grupo que trabaja en la Red de vigilancia de Kawasaki en México. Por lo tanto, no existe conflicto de intereses por parte de los investigadores de este proyecto por algún tipo de financiamiento externo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Daniels SR, Specker B, Capannari TE, Schwartz DC, Burke MJ, Kaplan S. Correlates of coronary artery aneurysm formation in patients with Kawasaki disease. *Am J Dis Child*. 1987; 141: 205-207.
2. Harada K, Yamaguchi H, Kato H, Nishibayashi Y, Ichiro S, Okazaki T et al. Indication for intravenous gammaglobulin treatment for Kawasaki disease. In: Takahashi M, Taubert K, eds. *Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki disease*. Dallas, Tex: American Heart Association; 1993. pp. 459-462.
3. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn*. 1991; 33(6): 805-810.
4. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *Am J Cardiol*. 1998; 81: 1116-1120.
5. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC 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: 2747-2771.
6. Research Committee on Kawasaki Disease. *Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease*. Tokyo, Japan: Ministry of Health and Welfare; 1984.
7. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, Oki I et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2004; 46: 33-38.
8. Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Ballah K, Schonberger LB. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 245-249.
9. Tewelde H, Yoon J, Van WI, Worley S, Preminger T, & Goldfarb J. The Harada score in the US population of children with Kawasaki disease. *Hospital Pediatrics*. 2014, 4 (4) 233-238.
10. Gonzáles DJ, Alcántara LC, Jiménez ST, Ramos EP, Bousoño CG. Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en nuestro hospital. *Bol Pediatr*. 2010; 50: 4-10.