



**Universidad  
Europea Madrid**

LAUREATE INTERNATIONAL UNIVERSITIES

# TESIS DOCTORAL

SERIE SALUD

## Importancia de los parámetros de la repolarización ventricular en el electrocardiograma en la enfermedad de Kawasaki.

Programa de Doctorado en Biomedicina y Ciencias de la Salud  
Escuela de Doctorado e Investigación

Ana Barrios Tascón

Dirigida por:

Dr. Alfredo Tagarro García

Dra. Georgia Sarquella-Brugada

Madrid, 2018



## INFORME Y AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES PARA PRESENTAR LA TESIS DOCTORAL

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una enfermedad infantil, aguda y febril de origen probablemente infeccioso y/o autoinmune. La EK causa vasculitis sistémica, miocarditis y dilatación coronaria en niños. Los aneurismas coronarios se producen hasta en un 25% de los pacientes que no reciben tratamiento de manera precoz. El riesgo se reduce a menos del 5% tras tratamiento antiinflamatorio con inmunoglobulina intravenosa (IG i.v, corticoides). Los niños con afectación coronaria tienen un mayor riesgo de presentar infarto de miocardio o muerte súbita. Aunque la enfermedad isquémica es la mayor causa de muerte, hay también una proporción de pacientes que desarrollan arritmias ventriculares que pueden desencadenar muerte súbita. Incluso la propia isquemia miocárdica puede provocar arritmia ventricular maligna.

La falta de un test diagnóstico concreto para la EK y la gravedad de las complicaciones coronarias si se demora el diagnóstico hacen necesario introducir nuevas herramientas que faciliten la detección de esta enfermedad. La afectación coronaria confirma el diagnóstico en la mayoría de los casos, pero puede no estar presente en la primera semana de enfermedad. Así mismo, se sabe que, a pesar de un tratamiento precoz, un 10-20% de los pacientes van a continuar con una situación pro inflamatoria que favorece la formación de aneurismas coronarios. En Japón se han validado sistemas de puntuación que predicen la resistencia al tratamiento de primera línea y la detección de pacientes más susceptibles a la afectación coronaria. Estos pacientes son candidatos a recibir un tratamiento más agresivo desde el inicio. Sin embargo, estas escalas de puntuación no son extrapolables a nuestra población. El electrocardiograma (ECG) forma parte de la valoración cardiológica de rutina en estos pacientes y podría utilizarse como herramienta diagnóstica de primera línea para la detección de pacientes con más riesgo de afectación coronaria.

Dentro de los parámetros de medida de la repolarización en el ECG el índice Tp-Te/QT es el índice que mejor refleja la heterogeneidad ventricular. Su variación se relaciona con el aumento del riesgo de arritmias ventriculares en adultos. Su conocimiento en niños es limitado. El cálculo del índice Tp-Te/QT podría introducirse en la práctica clínica habitual para intentar identificar pacientes con más probabilidad de sufrir isquemia miocárdica secundaria a la afectación coronaria. El uso del intervalo QTc, parámetro validado y reconocido en la medida de la repolarización ventricular en cualquier ECG pediátrico, podría ser una herramienta útil en la identificación de pacientes de alto riesgo en la EK. Los cambios del índice Tp-Te/QT y del intervalo QTc en fase aguda de la EK conllevarían la administración precoz de un tratamiento más agresivo para intentar revertir el efecto inflamatorio vascular en estos pacientes.

El objetivo de esta tesis es determinar si existe una asociación entre el índice Tp-Te/QT medido mediante método manual y la presencia de afectación coronaria en pacientes diagnosticados de EK, así como comprobar si existe algún parámetro en el ECG posible predictor de afectación coronaria en estos pacientes.

Se realizó estudio transversal de una cohorte de pacientes con EK españoles y japoneses, una cohorte de pacientes sanos y una cohorte de pacientes febriles de distinta etiología a la EK.

Los resultados obtenidos más relevantes obtenidos en nuestra población fueron:

- 1) No existe una asociación entre el índice Tp-Te/QT obtenido mediante método manual en derivaciones V5 y V6 y la presencia de afectación coronaria en pacientes diagnosticados de EK.
- 2) Existe un aumento del índice Tp-Te/QT y, por tanto, mayor riesgo teórico de arritmias ventriculares, en los pacientes diagnosticados de EK en el periodo agudo con respecto al periodo de recuperación en nuestra muestra y en todos los pacientes con EK con respecto a los pacientes sanos.
- 3) El intervalo QTc en derivaciones V5 y V6 es significativamente menor en los pacientes diagnosticados de EK con afectación coronaria en periodo agudo con respecto a los que no tienen afectación coronaria. Podría ser un marcador de afectación coronaria en el periodo agudo de esta enfermedad.
- 4) Un intervalo QTc < 385 mseg en derivación V6 en el periodo agudo de pacientes con EK se asocia con un aumento de riesgo de afectación coronaria.
- 5) El intervalo QTc se acortan con el aumento de temperatura en pacientes sanos.

La posibilidad de que la medida del índice Tp-Te/QT pudiera ayudar al diagnóstico de estos pacientes, y de que mediante la medida del intervalo QTc fuéramos capaces de predecir qué niños tienen más riesgo de afectación coronaria con idea de implementar su tratamiento desde un inicio, sería un gran avance en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Tras nuestros resultados, abrimos la posibilidad de realizar estudios prospectivos para confirmar el uso del índice Tp-Te/QT y el intervalo QTc como posibles herramientas de ayuda en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

La doctoranda ha publicado como primera autora el Consenso de manejo cardiológico de Enfermedad de Kawasaki en Anales de Pediatría (índice de impacto: 1,318).

También ha publicado un artículo en relación a Aneurismas gigantes en enfermedad de Kawasaki (Anales de Pediatría, índice de impacto: 1,318).

Ha presentado comunicaciones en relación a la tesis doctoral en 3 congresos nacionales, 2 de ellos como ponente en mesa redonda (Asociación Española de Pediatría y Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas del 2018). Participa de forma activa en el registro KAWARACE.

Además, es colaboradora en otros proyectos de investigación financiados por la Universidad Europea (Proyecto VALS DANCE, UEM03/2017).

Los Drs D. Alfredo Tagarro García y D<sup>a</sup> Georgia Sarquella-Brugada, directores de la Tesis, de la que es autora D<sup>a</sup> Ana Barrios Tascón

AUTORIZAN la presentación de la referida Tesis para su defensa en cumplimiento del Real Decreto 99/2011, de 28 de enero, por el que se regulan las Enseñanzas Oficiales de Doctorado, y de acuerdo al Reglamento de Enseñanzas Universitarias Oficiales de Doctorado de la Universidad Europea de Madrid RD 1393/2007 y RD99/2011.

Madrid 24 de Octubre de 2018

Fdo.: LOS DIRECTORES

Dr. Alfredo Tagarro García

Dra. Georgia Sarquella-Brugada



ESCUELA DE DOCTORADO E INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD  
EUROPEA DE MADRID



## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo no es solo mío, es también de todos los que trabajan y comparten conmigo todos y cada uno de los ámbitos de mi vida, y que sé que formarán parte de la misma ahora y siempre. Algunos de ellos no saben que me han ayudado a realizar este proyecto, pero lo han hecho sólo por formar parte de mi realidad.

Gracias a mis directores de tesis. A Georgia por su disponibilidad, cercanía, ayuda, por su experiencia y sabiduría, por recibirme siempre con una sonrisa. Gracias por demostrarme que los grandes lo son por algo. A Alfredo por ser mi referente. Gracias por tu apoyo, por creer en mí y acompañarme en este recorrido. Gracias por ser mi amigo y soportarme. Y, sobre todo, gracias por enseñarme que la humildad es condición inherente a ser brillante.

Gracias Sara, sin tu ayuda no tendría nada que escribir ni defender. Has sido mis gafas durante todo este recorrido, y siempre, a pesar de las prisas y las presiones, con una sonrisa.

Gracias al proyecto KAWARACE que me ha permitido utilizar su registro para la realización de mi tesis. Gracias al Dr. Miura por compartir sus datos conmigo. Siempre ha estado disponible para mí, respondiendo a mis dudas tan rápido que a veces dudaba que estuviera tan lejos. Solo espero que esta alianza española-japonesa dure muchos años. Gracias también a la Dra. Braschi, que no dudó ni un momento en compartir su base de datos conmigo, sugiriendo mejoras para que este estudio tuviera validez. Ha sido un placer conocerles a los dos.

A todos y cada uno de mis compañeros del Infanta, gracias. Por ser como sois y hacer de mis mañanas de diario un hogar. Por los pases, los ángeles, las sesiones, la confianza, la ayuda, la disponibilidad, las sonrisas, las risas y las carcajadas, por preguntar, por felicitar y apoyar. Y por ser como seréis, gracias.

Gracias a mi Ishi Club y a su filosofía. Es un arte vivir esperando siempre lo mejor y disfrutando de lo peor, valorar la belleza con tanta intensidad, vivir siempre con una sonrisa pase lo que pase y tener siempre una palabra de ánimo para allanar el camino.

A mi trío Calavera. Gracias por las gamberradas y las canciones durante este tiempo. Porque me encanta vuestra manera canalla de ver la vida y cómo disfrutáis de ella con tanta pasión. Por vuestro cante y vuestro baile durante esta tesis, gracias.

Gracias a mis Bradi-takis, “La Barrios” no suena en ningún sitio mejor que con vosotras. Por ser mi casa, y porque veros en este tiempo me ha dejado el corazón contento lleno de alegría. Gracias por vuestro apoyo a muerte, en Madrid, en la Zenia o donde sea, ahora que tenemos caravana. Por vuestros maridos y por vuestros hijos, de ahora y siempre, gracias.

A mis padres, gracias por enseñarme que darse a los demás y estar siempre disponible es un arte. Gracias por quitarle importancia a las cosas y quererme como soy y como hubiera podido ser, sin importaros títulos y subtítulos. Gracias por enseñarme que nunca es tarde si lo que vas a hacer te apasiona, pero también por ponerme los pies en el suelo y recordarme que uno es persona antes que profesional.

A mis 3 hermanos. Gracias Fer por ser un Ironman de competición y de corazón, por ser mi entrenador y mi “coach”, porque los problemas nunca lo

son tras hablarlos contigo. Gracias Nacho por tu paz, por tu yoga, tu filosofía de la vida, por tenerme siempre en cuenta en tus decisiones y por nuestro Murakami y el juego que nos ha dado durante la tesis. Gracias Jess porque la vida es mucho mejor desde que el claqué marca el ritmo en esta familia. Gracias Mari Carmen por quererme como una hija y, sobre todo, por querer a Lucía y Guille como tus nietos y cuidarlos como tales mientras yo realizaba mi tesis. Son los niños con más suerte del mundo porque tienen 5 abuelos. Gracias también a Carlos y Marisol por acudir en nuestra ayuda siempre que os hemos necesitado, a pesar de las dificultades. Por preguntar e interesaros por el desarrollo de la tesis constantemente. Gracias Carlos e Isabel por hacer que mis hijos hayan tenido momentos de felicidad enormes cuando yo no podía estar con ellos, eso no tiene precio.

Lucía tiene 8 años y Guille tiene 5. Son los 13 años que más quiero. Gracias por cederme el tiempo que os debo como mamá para hacer esto. Gracias por vuestros abrazos y alegrías, por no entender muchas cosas y comprender demasiadas para lo pequeños que sois. Sólo quiero que aprendáis algo de esto, con ayuda de la gente que os quiere, se pueden hacer grandes cosas.

Y gracias Víctor. Mi compañero, mi apoyo. Por no desfallecer ni permitir que yo lo hiciera. Por hacerlo todo fácil. Por aguantarme. Has sido la luz que ha iluminado mi camino sin que lo supieras. Yo sólo quería ser como tú. Eres mi inspiración. Gracias.



*“Si hay un contrincante al que debes vencer  
en una carrera de larga distancia,  
ese no es otro que el tú de ayer.”*

*H. Murakami.*

A Lucía y Guille.

A Víctor.



## ÍNDICE

### RESUMEN/ABSTRACT

0. INTRODUCCIÓN.....	21
0.1. Enfermedad de Kawasaki.....	23
0.2. Fisiología de la conducción eléctrica cardiaca.....	56
1. JUSTIFICACIÓN.....	65
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	71
2.1. Hipótesis de trabajo.....	73
2.2. Objetivos.....	73
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	77
3.1. Estrategia de búsqueda.....	79
3.2. Marco asistencial.....	81
3.3. Consideraciones éticas.....	82
3.4. Diseño.....	83
3.5. Participantes.....	84
3.6. Variables estudiadas.....	86
3.7. Fuentes de datos/medidas.....	88
3.8. Sesgos.....	91
3.9. Tamaño del estudio.....	94
3.10. Análisis estadístico.....	94
4. RESULTADOS.....	97
4.1. Descripción de la muestra.....	99
4.2. Resultados en función de los objetivos.....	111
5. DISCUSIÓN.....	135
5.1. Características demográficas de la muestra.....	139
5.2. Discusión de los objetivos.....	150

5.3 Limitaciones del estudio.....	177
5.4 Líneas futuras de investigación.....	179
6. CONCLUSIONES.....	181
7. BIBLIOGRAFÍA.....	185
8. ANEXOS.....	217
8.1. Hospitales participantes en el Estudio KAWARACE.....	219
8.2. Tratamiento en la fase aguda de la Enfermedad de Kawasaki.....	221
8.3. Informe del Comité ético de investigación Clínica.....	223
8.4. Fármacos que modifican el intervalo QT.....	224
8.5. Visualización de las arterias coronarias por planos ecográficos.....	226
8.6. Producción científica durante la tesis.....	235
8.7. Índice de Figuras y Tablas.....	237
8.8. Índice de siglas.....	243

## RESUMEN/ ABSTRACT

### Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda autolimitada que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre. Es la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en niños en nuestro medio. Hasta un 25% de pacientes no tratados desarrollan aneurismas coronarios. El diagnóstico debe ser rápido, basado en criterios clínico y con el apoyo de pruebas complementarias. Entre el 10-20% de los pacientes no responden al tratamiento habitual con inmunoglobulina intravenosa y serán más susceptibles de desarrollar lesiones coronarias. Los niños con alteraciones coronarias tienen un mayor riesgo de presentar infarto de miocardio y arritmias ventriculares que pueden desencadenar muerte súbita. El ECG es una técnica de fácil realización, reproducible, de escaso coste y alta disponibilidad en cualquier centro médico. El índice Tp-Te/QT es el índice que mejor refleja la heterogeneidad ventricular en el ECG basal. Su variación se relaciona con el aumento del riesgo de arritmias ventriculares en adultos. Su conocimiento en niños es limitado. El intervalo QTc es la medida más extendida de la repolarización ventricular en el ECG en la práctica clínica común en niños.

### Objetivos

Buscar una asociación entre la presencia de afectación coronaria en la EK y el riesgo de arritmias ventriculares mediante la medida manual, y por tanto reproducible, del índice Tp-Te/QT en el ECG basal que se realiza en la valoración cardiológica reglada de estos pacientes. Ampliar la búsqueda de esta posible asociación con otros intervalos medidos de manera manual en el ECG de estos pacientes.

## Material y métodos

Estudio transversal de una cohorte de pacientes españoles y japoneses con EK, una cohorte de pacientes sanos y una cohorte de pacientes febriles de distinta etiología a la EK.

## Resultados

No se encontró una asociación entre el índice Tp-Te/QT obtenido mediante método manual en derivaciones V5 y V6 y la ausencia/presencia de afectación coronaria en pacientes diagnosticados de EK nuestra muestra, ni en el periodo agudo (V5: 0,25 [0,21-0,27] vs 0,25 [0,20-0,27] mseg,  $p=0,801$ ; V6: 0,24 [0,21-0,27] vs 0,25 [0,20-0,27] mseg,  $p=0,863$ ) ni en el periodo de recuperación (V5: 0,23 [0,20-0,25] vs 0,23 [0,19-0,25] mseg,  $p=0,683$ ; V6: 0,23 [0,20-0,25] vs 0,23 [0,17-0,25] mseg,  $p=0,498$ ).

Se encontró un aumento significativo del índice Tp-Te/QT en los pacientes diagnosticados de EK en el periodo agudo con respecto al periodo de recuperación (V5: 0,25 [0,21-0,27] vs 0,23 [0,20-0,25] mseg,  $p=0,002$ ; V6: 0,25 [0,20-0,27] vs 0,23 [0,19-0,25] mseg,  $p=0,046$ ) y en todos los pacientes con EK con respecto a los pacientes sanos (periodo agudo V5: 0,25 [0,21-0,27] vs 0,21 [0,2-0,23] mseg,  $p=0,001$ ; periodo recuperación V5: 0,23 [0,2-0,25] vs 0,21 [0,2-0,23] mseg,  $p=0,001$ ). El intervalo QTc en derivaciones V5 y V6 fue significativamente menor en los pacientes diagnosticados de EK con afectación coronaria en periodo agudo (V5: 378 [364-395] vs 390 [371-411] mseg,  $p=0,042$ ; V6: 377 [364-392] vs 390 [371;410] mseg,  $p=0,014$ ). Un intervalo QTc < 385 mseg en derivación V6 se asocia con un aumento de riesgo de 2,5 veces de tener afectación coronaria (OR: 2.5 [1.2;5.3],  $p=0,016$ ). En pacientes sanos vs febriles un intervalo QTc < 392 mseg, se asocia 2,1 veces más a ser paciente febril (OR: 2,1[1,28;3,64],  $p=0,0003$ ).

**Conclusiones**

No existe una asociación entre el índice  $Tp\text{-}Te/QT$  y la presencia de afectación coronaria en pacientes con EK. Existe un aumento del índice  $Tp\text{-}Te/QT$  y, por tanto, mayor riesgo de arritmias ventriculares, en pacientes con EK en el periodo agudo con respecto a la recuperación y en pacientes con EK en periodo agudo con respecto a los controles sanos. El intervalo QTc podría ser marcador de afectación coronaria en la EK en el periodo agudo en esta enfermedad. El intervalo QTc disminuye con el aumento de la temperatura.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Kawasaki disease (KD) is a self-limited acute vasculitis that affects small and medium-sized vessels. It is the most common cause of acquired heart disease in children in our environment. Up to 25% of untreated patients develop coronary aneurysms. The diagnosis must be quick, based on clinical criteria and supported by complementary tests. Between 10-20% of patients do not respond to the usual treatment with intravenous immunoglobulin. They are more susceptible to developing coronary lesions. Children with coronary abnormalities have a higher risk of myocardial infarction and ventricular arrhythmias that can trigger sudden death. The EKG is a technique that is easy to perform, reproducible, of low cost and high availability in any medical center. The Tp-Te/QT index is the index that best reflects ventricular heterogeneity in basal EKG. Its variation is related to the increased risk of ventricular arrhythmias in adults, its knowledge in children is limited. The QTc interval is the most widespread measure of ventricular repolarization in the EKG in common clinical practice in children.

### **Objectives**

To search for an association between the presence of coronary involvement in KD and the risk of ventricular arrhythmias by manual measurement, and therefore reproducible, of the Tp-Te/QT index in the baseline ECG that is performed in the regulated cardiological evaluation of these patients. Expand the search for this possible association with other intervals measured manually in the ECG of these patients.

### Material and methods

Cross-sectional study of a cohort of Spanish and Japanese patients with KD, a cohort of healthy patients and a cohort of febrile patients of different etiology to KD.

### Results

No association was found between the Tp-Te/QT index obtained by manual method in leads V5 and V6 and the absence / presence of coronary involvement in patients diagnosed with KE in our sample, or in the acute period (V5: 0.25 [ 0.21-0.27] vs 0.25 [0.20-0.27] msec, p = 0.801, V6: 0.24 [0.21- 0.27] vs 0.25 [0.20-27] msec, p = 0.863) or in the recovery period (V5: 0.23 [0.20-0.25] vs 0.23 [0.19-0.25] msec, p = 0.683, V6: 0.23 [0.20-0.25] vs 0.23 [0.17-0.25] msec, p = 0.498)

A significant increase in the Tp-Te/QT index was found in the patients with KD in the acute period with respect to the recovery period (V5: 0.25 [0.21-0.27] vs 0.23 [0, 20-0.25] msec, p = 0.002, V6: 0.25 [0.20-0.27] vs 0.23 [0.19-0.25] msec, p = 0.046) and in all patients with KD with respect to healthy patients (acute period V5: 0.25 [0.21-0.27] vs 0.21 [0.2-0.23] msec, p = 0.001, recovery period V5: 0.23 [0.2-0.25] vs 0.21 [0.2-0.23] msec, p = 0.001). The QTc interval in V5 and V6 was significantly lower in patients with KD with coronary involvement in acute period (V5: 378 [364-395] vs 390 [371-411] msec, p = 0.042; V6: 377 [364-392] vs 390 [371-410] msec, p=0.014). A QTc interval <385 msec in lead V6 is associated with a 2.5-fold increased risk of coronary involvement (OR: 2.5 [1.2; 5.3], p = 0.016). In healthy vs. febrile patients, a QTc interval <392 msec is associated 2.1 times more to being a febrile patient (OR: 2.1 [1.28, 3.64], p = 0.0003).

## **Conclusions**

There is no association between the Tp-Te/QT index and the presence of coronary involvement in patients with KD. There is an increase in the Tp-Te/QT index and, therefore, an increased risk of ventricular arrhythmias, in patients with KD in the acute period with respect to recovery period and in patients with KD in the acute period with respect to healthy controls. The QTc intervals could be marker of coronary involvement in the KD in the acute period in this disease. The QTc interval decrease with the increase in temperature.

## **0. INTRODUCCIÓN**



### 0.1. Enfermedad de Kawasaki.

El primer caso de enfermedad de Kawasaki (EK) fue descrito por el profesor Tomisaku Kawasaki en 1961. Se trataba de un niño de 4 años que había presentado un exantema febril. El Dr. Kawasaki describió las características clínicas y planteó el diagnóstico en este niño como "desconocido". Un año después, tras observar a otro niño de 1 año diagnosticado de sepsis y con manifestaciones clínicas similares al paciente previo, se planteó que estos dos niños probablemente tenían una enfermedad única que no se había descrito anteriormente. En el año 1967, publicó una serie con los primeros 50 casos descritos en una revista japonesa y denominó la enfermedad como "síndrome linfomucocutáneo"(1). Esta publicación fue recibida con cierto escepticismo entre los académicos de Japón. Inicialmente se pensaba que esta enfermedad era relativamente benigna y no dejaba secuelas residuales. Sin embargo, en la primera encuesta nacional japonesa de EK (1970) se documentaron 10 casos de muerte súbita cardiaca tras padecer la enfermedad. Todos ellos tenían anomalías significativas en las arterias coronarias en la necropsia. La EK fue descrita por primera vez en inglés en 1974(2) y el vínculo entre EK y vasculitis de las arterias coronarias ya estaba bien establecido.

Posteriormente Kato et al(3) estudiaron mediante angiografía a 20 pacientes recuperados de EK y observaron que 12 de ellos tenían aneurismas coronarios múltiples. Esta no fue solo la primera descripción de aneurismas coronarios en pacientes vivos, sino también el primer reconocimiento de que estos aneurismas pueden existir en niños que están completamente asintomáticos.

La EK, tal como la conocemos en la actualidad, es una enfermedad aguda y autolimitada, febril, de origen desconocido, que causa vasculitis sistémica, miocarditis y dilatación coronaria. Afecta predominantemente a niños menores de 5 años. Es la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en niños en países desarrollados. Ante la falta de un test patognomónico, su diagnóstico se basa en criterios clínicos y en la exclusión de otras entidades de etiología conocida(4).

Los aneurismas coronarios se producen hasta en un 25% de los pacientes que no reciben tratamiento de manera precoz. El riesgo se reduce a menos del 5% tras tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IG i.v)(5,6). No se ha demostrado una reducción sustancial del riesgo con otros tratamientos. El pronóstico a largo plazo está determinado por la afectación coronaria inicial y su evolución posterior.

### **0.1.1. Epidemiología.**

La incidencia de la EK difiere ampliamente entre las diferentes poblaciones, y es mucho más frecuente en Asia que en Europa. La mayor incidencia se encuentra en Japón con cifras de incidencia anual de 308/100.000 en 2014(7). La gran susceptibilidad de niños de procedencia japonesa queda reflejada en las cifras de EK de descendientes japoneses que residen en Hawai (210.5/100.000 niños menores de 5 años)(8), siendo la incidencia en niños de origen caucásico comparable a la de niños caucásicos residentes en otros estados americanos. Tras Japón, la incidencia mayor se encuentra en Corea (194.7/100.000 en 2014)(9) y Taiwan (67.3/100.000)(10). En Estados

Unidos, la incidencia de la EK estimada por altas hospitalarias es aproximadamente del 25/100.000 niños menores de 5 años, lo que supone una incidencia 10-15 veces menor que en países asiáticos(11).

La mayoría de países europeos tienen una incidencia inferior a 16/100.000. con un incremento en países nórdicos en la última década.

En España, el primer estudio epidemiológico publicado se llevó a cabo entre 1999-2002 en un Hospital de la Comunidad de Madrid (Hospital Universitario La Paz), con una incidencia calculada de 15.1/100.000 niños menores de 5 años(12). En Cataluña, la incidencia media anual fue de 8/100.000 niños menores de 5 años de edad(13). Esta diferencia de incidencia probablemente se deba a diferencias demográficas y a que el estudio realizado en Madrid se basaba en series de casos y revisiones retrospectivas.

En España, la incidencia a nivel nacional aún se desconoce. En la actualidad se está desarrollando el estudio multicéntrico KAWARACE. El KAWARACE es un registro multicéntrico nacional retrospectivo y prospectivo de los factores epidemiológicos, clínicos, analíticos y microbiológicos determinantes de la respuesta al tratamiento de la EK y el riesgo del desarrollo de aneurismas coronarios en pacientes menores de 14 años en nuestro medio. En el registro participan desde 2016 las Sociedades Españolas de Reumatología, Infectología y Cardiología Pediátricas. Se han incluido 84 centros y 187 investigadores en toda España con representación de todas las Comunidades Autónomas. Se espera poder determinar datos de incidencia en España a raíz de los resultados de este estudio.

La incidencia de la EK en Cataluña es similar a la encontrada en países del entorno como Portugal(14), Francia(15), Reino Unido(16), Alemania(17) e Israel(18) y algo menor que la incidencia en Italia recientemente publicada(19) (Tabla 1).

**Tabla 1. Incidencia de la Enfermedad de Kawasaki.**

País	Periodo del estudio	Incidencia Ratio/100.000 niños < 5 años
<b>ASIA Y USA</b>		
Japón(7)	2013-2014	308
Corea(9)	2013-2014	194,7
Taiwan(10)	2000-2010	67,3
Shanghai(20)	2008-2012	50,5
USA(11)	1997-2007	25
<b>EUROPA</b>		
Irlanda(21)	1996-2000	15,2
Italia(19)	2008-2013	14,7
Finlandia(22)	1999-2009	11,4
Francia(15)	2005-2006	9,0
Inglaterra(16)	1998-2003	8,4
Suecia(22)	1999-2009	7,4
Alemania(17)	2011-2012	7,2
Portugal(14)	2000-2011	6,5
Israel(18)	1999-2009	6,4
Holanda(23)	2008-2012	5,8
Noruega (22)	1999-2009	5,4
Inglaterra-Irlanda(24)	2013-2015	4,55
<b>ESPAÑA</b>		
Madrid(25)	1999-2002	15,1
Cataluña(13)	2004-2013	8

El hecho de que se trate de una enfermedad con una incidencia baja en nuestro medio, con un diagnóstico basado en criterios clínicos y en la exclusión de otras entidades de etiología conocida, hace que el problema principal sea la tasa de identificación, menor que en países asiáticos. Aun así, la incidencia se ha incrementado en la última década probablemente debido a una mayor concienciación y a un mejor diagnóstico de la enfermedad.

La EK afecta predominantemente a varones (1.5:1), generalmente menores de 5 años. En Norteamérica se ha descrito un predominio estacional con picos de incidencia en invierno y primavera(4).

Existen teorías sobre factores predisponentes que por el momento se han revelado inconsistentes. Los estudios epidemiológicos que demuestran que EK se asocia con antecedentes de enfermedad respiratoria y exposición a la limpieza de alfombras no se han confirmado. Otros factores que se han relacionado con EK incluyen eccema, uso de humidificador y residencia cerca de acúmulos de agua. También se sugirió que el riesgo de EK podría estar relacionado con exposiciones perinatales, incluida la edad materna más avanzada, la colonización por estreptococo del grupo B materno y la hospitalización en la infancia temprana por una enfermedad bacteriana(4).

Las tasa de recurrencia estudiada en Japón ronda el 3%(26). El riesgo de sufrir la enfermedad en hermanos de pacientes afectados se estima 10 veces más alto que en la población general(27). Este último hallazgo, junto con la predisposición elevada a padecer la enfermedad de pacientes japoneses que residen fuera de su país y el incremento del riesgo si uno de los padres la sufrió de niño, evidencian cierta susceptibilidad genética. Se han implicado varios genes en la susceptibilidad a la EK y en la evolución de la enfermedad, con posible relación de los mismos con el curso de la enfermedad, formación de aneurismas y respuesta al tratamiento con IG i.v. (Tabla 2).

**Tabla2. Genes implicados en la susceptibilidad a la Enfermedad de Kawasaki(4).**

Gen	Localización cromosómica	Método genético	Poblaciones validadas	Significado potencial	Referencia/Año
FCGR2A	1q23	GWAS	Descendientes europeos, Taiwaneses, Coreanos, Chinos.	Baja afinidad del receptor para el fragmento FC de IgG; alelo de riesgo tiene menor afinidad de unión.	Khor 2011(28)
CASP3	4q34-35	Análisis de enlace (linkage) Estudio de genes candidatos	Japoneses, Taiwaneses, Coreanos, Chinos, Euro-americanos.	Media la apoptosis en células inmunes y cardiomiocitos Alelo de riesgo disminuye la transcripción de genes.	Onouchi 2010(29)
HLA II	6p21.3	GWAS	Japoneses, Taiwaneses, Coreanos.	Marcador de activación para células inmunes; presentación antigénica.	Onouchi 2012(30)
BLK	8p23-22	GWAS	Japoneses, Taiwaneses, Coreanos.	Transducción de la señal del receptor de células B.	Onouchi 2012(30)
IPTKC	19q13.2	Análisis de enlace (linkage) TDT	Japoneses, Taiwaneses, Coreanos, Chinos, Euro-americanos.	Regulador negativo de la vía de señalización de calcineurina-NFAT; alelo de riesgo aumenta la señalización.	Onouchi 2008(31)
CD40	20q12-13.2	GWAS	Japoneses, Taiwaneses, Coreanos.	Alelos de riesgo asociados con el aumento de la traducción	Onouchi 2012(30)

**0.1.2. Causas y patogénesis.**

Tras 4 décadas de investigación, la causa de la EK sigue siendo desconocida. El conocimiento actual sugiere una respuesta inmune a un antígeno clásico que protege contra futuras exposiciones en la mayoría de los pacientes(32). Se han estudiado múltiples patógenos candidatos. Una de las líneas de investigación más recientes sugiere la infección de la vía aérea superior por

un virus RNA. Se han encontrado cuerpos de inclusión citoplasmático en células epiteliales bronquiales y en otras células que contienen RNA y que podrían estar en relación con el agente desencadenante de la EK(4). Sin embargo, las muestras procedentes de autopsias son escasas y el estudio de tejido afecto (arterias coronarias) sólo se puede obtener en pacientes candidatos a trasplante cardiaco.

Otra línea de investigación relaciona los patrones de viento troposférico estacional con el transporte de un agente que, inhalado por pacientes con susceptibilidad genética, desencadena la cascada inmunológica de la EK(33). Aunque se ha postulado la respuesta inmune frente a un superantígeno como causa probable, estudios posteriores sustentan una respuesta clásica a un antígeno convencional. La activación del sistema inmune innato es un evento precoz con un aumento de neutrófilos circulantes y una activación de interleukinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6) así como el factor de necrosis tumoral (TNF). En la primera semana de inicio de la fiebre se encuentran en la circulación células T proinflamatorias y reguladoras(32). La expansión de células T reguladoras tras la administración de IG i.v se asocia con cese de la fiebre y mejoría clínica(34). El carácter autolimitado de la enfermedad y la baja tasa de recurrencias (3% en Japón) sugieren la formación de células B y T memoria que protegen frente a la exposición del agente desencadenante de la EK.

### **0.1.3. Patología.**

La afectación clínica más relevante se produce en las arterias coronarias, y es la que marca el pronóstico. Sin embargo, la EK se caracteriza por una inflamación sistémica en todas las arterias de mediano calibre en múltiples órganos y tejidos durante la fase febril, dando lugar a hallazgos clínicos asociados. Se puede producir afectación en hígado (hepatitis), pulmón (neumonitis intersticial), tracto gastrointestinal (dolor abdominal, vómitos, diarrea, hidropesía vesicular), meninges (meningitis aséptica, irritabilidad), corazón (miocarditis, pericarditis, valvulitis), tracto urinario (piuria), páncreas (pancreatitis), ganglios linfáticos (linfadenopatías).

Un reciente modelo basado en el estudio de muestras de tejido arterial de 41 pacientes afectados de EK identifica tres procesos patológicos:

La primera etapa consiste en una arteritis necrotizante producida por infiltración de neutrófilos activados con afectación de la adventicia arterial causando aneurismas. Es un proceso autolimitado y se completa a las 2 semanas del inicio de la enfermedad.

El segundo proceso consiste en una vasculitis subaguda/crónica con infiltración de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos que comienza a las 2 semanas de inicio de la enfermedad y que puede continuar tras meses o años en algunos pacientes. Estos cambios están ligados al siguiente proceso.

El tercer proceso consiste en una proliferación miofibroblástica luminal derivada de las células musculares de la media que comienza en las primeras 2 semanas y que persiste meses o años, siendo la causa potencial de la estenosis arterial(35).

El pronóstico del daño coronario dependerá de la severidad de la lesión.

#### 0.1.4. Diagnóstico.

El diagnóstico de la EK se basa en el cumplimiento de una serie de criterios clínicos. No existe un test diagnóstico específico(4).

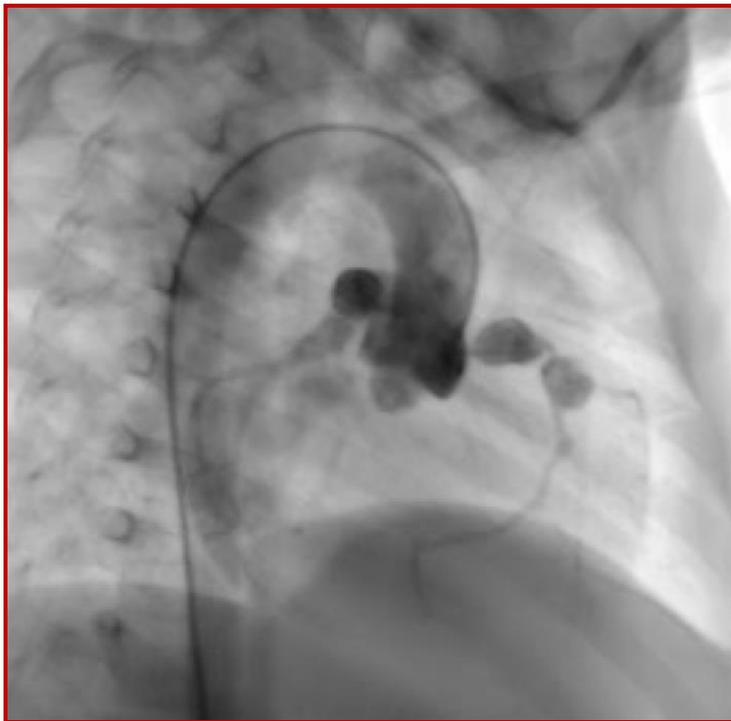
La EK clásica se diagnostica con la presencia de fiebre de al menos 5 días de duración considerando el día de inicio de la fiebre el primer día de fiebre, junto con al menos 4 de los 5 criterios clínicos principales que siguen:

- Labios eritematosos y agrietados, lengua en “fresa” y/o eritema de la mucosa oral y faríngea.
- Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado.
- Exantema: maculopapular, eritrodermia difusa o tipo eritema multiforme.
- Eritema y edema de manos y pies en la fase aguda y/o descamación periungueal en la fase subaguda.
- Adenopatía laterocervical ( $\geq 1,5$  cm de diámetro), generalmente unilateral.

Si existen  $\geq 4$  criterios clínicos principales, particularmente ante la presencia de edema o enrojecimiento de manos y pies, el diagnóstico puede llevarse a cabo con 4 días de fiebre. Expertos en la enfermedad pueden establecer el diagnóstico con 3 días de evolución de la fiebre en casos muy concretos.

La afectación coronaria confirma el diagnóstico de EK en la mayoría de los casos (Figura 1). Los análisis de laboratorio en la fase aguda muestran típicamente una elevación de leucocitos con predominancia de neutrófilos y elevación de reactantes de fase aguda como la Proteína Reactiva del Complemento (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Pueden estar presentes niveles bajos de sodio sérico (Na) y albúmina (Ab), elevación de enzimas hepáticas y piuria estéril. La trombocitosis suele ser común en la segunda semana tras el inicio de la fiebre.

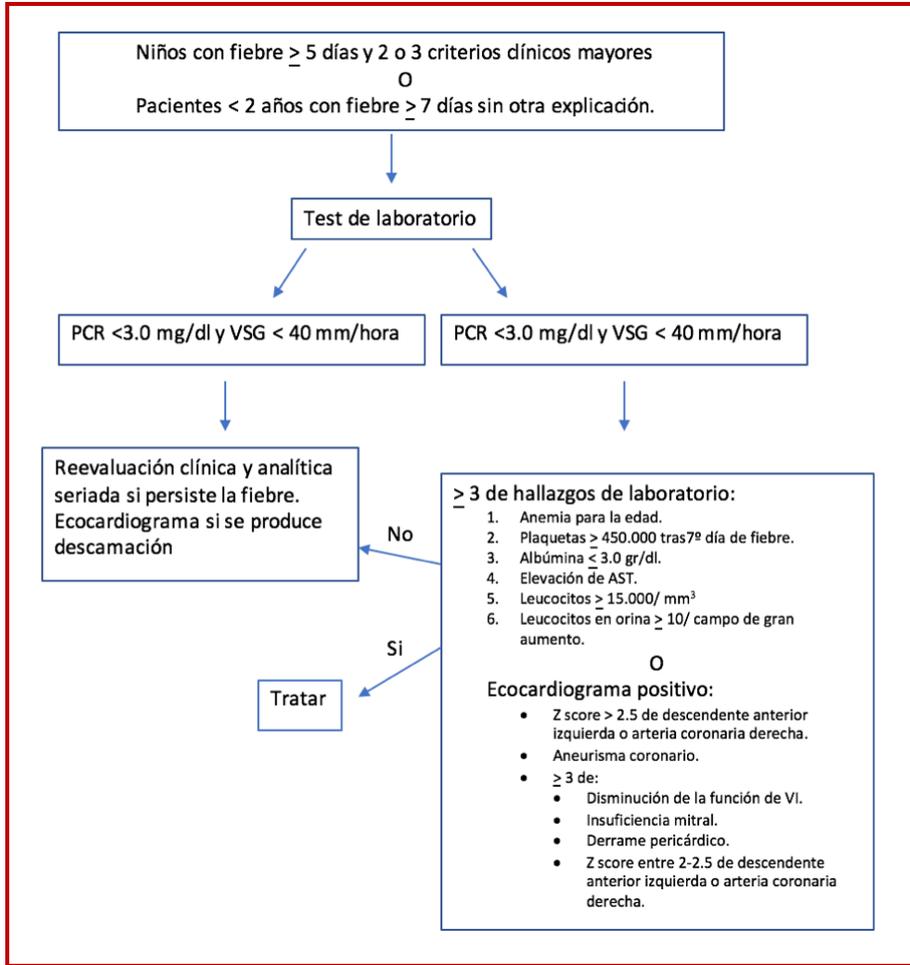
**Figura 1. Coronariografía con aneurismas coronarios en paciente con EK. Imagen cedida por Dra. Sarquella-Brugada.**



Los criterios clínicos no identifican a todos los pacientes con la enfermedad. En pacientes que no cumplen los criterios clínicos de la EK se deben considerar los criterios de EK incompleta. El diagnóstico solo se confirma con la presencia de aneurismas coronarios en el ecocardiograma. Sin embargo, la dilatación coronaria generalmente no se detecta hasta pasada la primera semana de evolución de la enfermedad, y un ecocardiograma normal en este periodo de tiempo no descarta el diagnóstico. Existe un retraso en el diagnóstico en pacientes afectados de EK incompleta, sobre todo en menores de 6 meses de edad o aquellos sin cambios en la mucosa oral y sin afectación conjuntival(36). Es importante identificar a todos los pacientes que requieren un tratamiento precoz para intentar prevenir el daño coronario. La EK incompleta ocurre principalmente en pacientes menores de 2 años que son los que pueden tener fiebre como único hallazgo clínico o síntomas muy sutiles junto con la fiebre. Los hallazgos de laboratorio y las secuelas a largo plazo son similares en la EK completa e incompleta. Aunque no existen test de laboratorio patognomónicos, ciertos cambios pueden orientar a la sospecha diagnóstica.

El diagnóstico de EK incompleta, denominada en algunas ocasiones como atípica, se debe considerar en cualquier niño con un cuadro de fiebre prolongada de origen desconocido, que cumple menos de 4 de los criterios clínicos mayores para el diagnóstico de EK completa, pero con alteraciones analíticas o ecográficas compatibles (Figura 2).

Figura 2. Algoritmo diagnóstico de EK incompleta (Basado en comité de expertos)(4).



Los avances en el diagnóstico de esta patología actualmente se centran en la identificación de test diagnósticos de expresión génica molecular más que en los criterios clínicos. A este respecto, se ha publicado recientemente un estudio que identifica un test de 13 transcripciones génicas basadas en la inmunopatogenia de la enfermedad capaz de distinguir a pacientes con EK

de pacientes con enfermedades febriles bacterianas, virales e inflamatorias (37). En el grupo de validación, el test clasificó a los pacientes con EK con una curva ROC y área bajo la curva de 94,6% (IC 95%, 91,3-98,0%), sensibilidad de 85,9% (IC 95%, 76,8-92,6%) y especificidad de 89,1 % (IC 95%, 83,0-93,7%). Este hallazgo abre un camino nuevo en el diagnóstico de esta enfermedad.

#### **0.1.5. Lesiones cardiológicas.**

Las manifestaciones y complicaciones cardiológicas representan la mayor causa de morbilidad y mortalidad en la EK, tanto en la fase aguda como en el seguimiento.

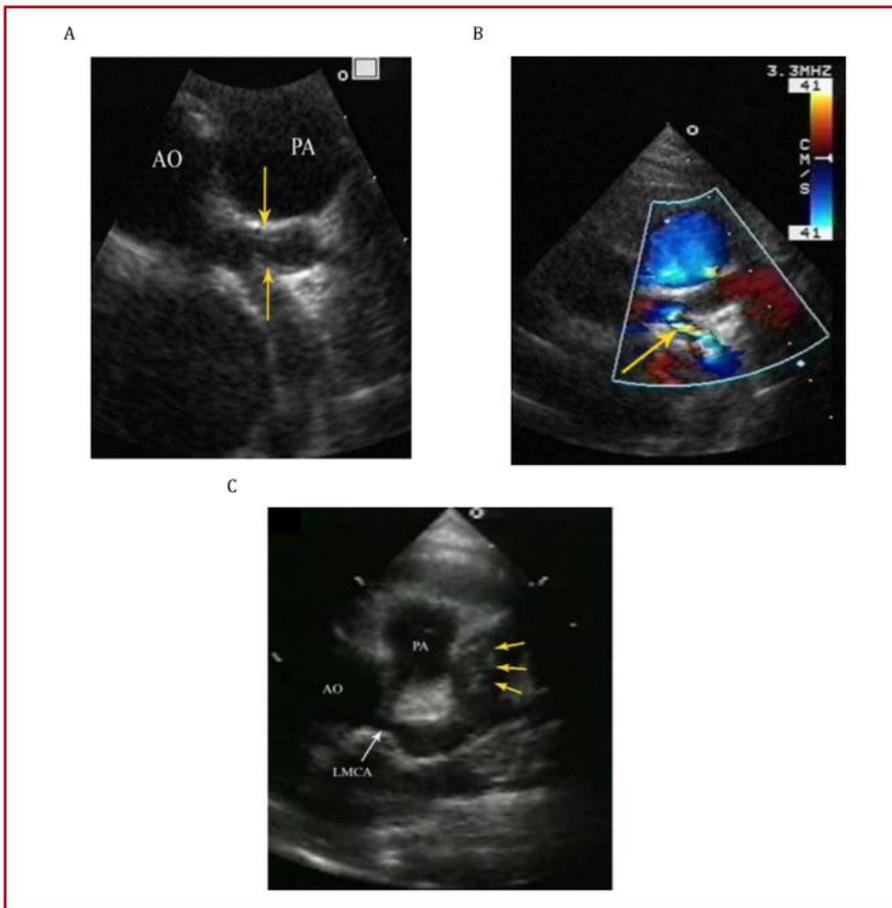
Se produce una inflamación a nivel del pericardio, miocardio, endocardio, incluyendo válvulas, y arterias coronarias. En el periodo agudo se puede objetivar precordio hiperdinámico y taquicardia. Puede aparecer ritmo de galope secundario a disfunción diastólica por edema e inflamación miocárdica. No es común la presencia de roce pericárdico o signos de taponamiento ya que el derrame pericárdico, si existe, suele ser de escasa cuantía. Puede auscultarse soplo sistólico de insuficiencia mitral (IM) si esta es importante. El soplo diastólico secundario a insuficiencia aórtica (IAo) es más raro(38).

##### **0.1.5.1. Alteraciones coronarias.**

Las lesiones coronarias se diagnostican y clasifican en función de su diámetro interno objetivado mediante ecocardiograma o angiografía (Figura 3). La presencia de lesión coronaria se considera un criterio específico que

apoya el diagnóstico de enfermedad, sobre todo en aquellos pacientes que no cumplen todos los criterios clínicos de la EK completa.

**Figura 3. Imagen de ecocardiograma en EK(39).** (A) Engrosamiento de la pared luminal de la arteria coronaria dentro de una arteria coronaria aneurismática en un paciente con enfermedad de Kawasaki. (B) La señal de Doppler color turbulento en la arteria coronaria circunfleja, sugiere estenosis. (C) Arteria coronaria descendente anterior izquierda gravemente dilatada con formación de trombo en el segmento medio. AO, Aorta. PA, arteria pulmonar. LMCA, arteria circunfleja.



Durante el periodo agudo de EK, las lesiones pueden variar desde una dilatación simple hasta aneurismas de número, tamaño y características variables. La afectación comienza en el trayecto proximal y se extiende distalmente (Figura 3).

Los aneurismas están localizados en las arterias coronarias a nivel epicárdico, siendo las localizaciones más frecuentes segmentos proximales de la arteria descendente anterior y la coronaria derecha, seguidas por el tronco de la coronaria izquierda y la arteria circunfleja, segmentos distales de la coronaria derecha, y arteria descendente posterior, siempre con predilección por las zonas de bifurcación(38).

La ecocardiografía es la primera prueba de imagen diagnóstica a realizar porque no es invasiva y tiene alta sensibilidad y especificidad para la detección de anomalías en los segmentos coronarios proximales.

El primer ecocardiograma se debe realizar tan pronto como se sospeche el diagnóstico, pero sin que su realización demore el inicio del tratamiento. En ocasiones se precisa de sedación previa, sobre todo en menores de 3 años o pacientes irritables. El ecocardiograma inicial realizado en la primera semana de enfermedad suele ser típicamente normal, pero eso no descarta el diagnóstico(38).

Recientemente se ha publicado en nuestro país, el consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico sobre la EK(38) (Tabla 3). Según sus recomendaciones, el ecocardiograma debe estar supervisado por un cardiólogo infantil con experiencia. La imagen bidimensional (2D) se

recogerá con el transductor de máxima frecuencia posible para mejorar la definición, y debe ser grabado para poder comparar con estudios ulteriores. Aparte de los planos anatómicos estándar (paraesternal, apical, subcostal y supraesternal), se debe buscar la mejor imagen del tronco la arteria coronaria izquierda (ACI), la descendente anterior izquierda (ADI), arteria coronaria derecha en su segmento proximal, medio y distal (ACD) y arteria circunfleja(40) (Anexo 4).

**Tabla 3. Valoración ecocardiográfica de las anomalías coronarias en la EK.** Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la EK(38).

<p><b>Ecocardiograma:</b>                  Utilizar sondas con la frecuencia más alta posible, disminuir la profundidad y reducir el sector del área a estudiar con foco situado en la zona interesada. Compresión entre 50-60 y ganancia 60-65 %. Medir bordes internos de la coronaria evitando zonas de bifurcación. La afectación coronaria, de forma característica, ocurre inicialmente en los segmentos proximales con extensión distal.</p>				
<p><u>1. Según tamaño (Z- score):</u></p>				
Coronarias normales	Dilatación /Ectasia	Aneurismas pequeños	Aneurismas medianos	Aneurismas gigantes
z-score: <2	z-score ≥2 y <2.5	z-score ≥2,5 a <5	z-score ≥5 a <10 y diámetro < 8mm	z-score ≥10 y/o diámetro ≥ 8 mm
<p><u>2. Localización:</u>                  Identificar la coronaria y el segmento afectado (proximal, medio o distal).                  Planos ecocardiográficos:                  -Coronaria izquierda: paraesternal eje corto a nivel de la válvula aorta, paraesternal eje largo (superior tangencial), subcostal eje largo.                  -Descendente anterior: paraesternal eje corto a nivel de la aorta, paraesternal eje largo (superior tangencial), paraesternal eje corto del ventrículo izquierdo.                  -Circunfleja: paraesternal eje corto a nivel de la aorta, eje apical 4 cámaras.                  -Coronaria derecha: paraesternal eje corto a nivel de la válvula aórtica, paraesternal eje largo (inferior tangencial), subcostal eje corto a nivel del surco atrioventricular y subcostal coronal enfocado al tracto de salida derecho.                  -Descendente posterior: eje apical 4 cámaras (inferior), paraesternal eje largo (inferior tangencial), subcostal (inferior).</p>				
<p><u>3. Según morfología:</u>                  -Saculares: cuando los diámetros axiales y laterales son casi iguales.                  -Fusiformes: cuando la dilatación coronaria es simétrica con una disminución progresiva de calibre tanto proximal como distal.</p>				

El estudio ecocardiográfico debe incluir medidas cuantitativas del diámetro interno coronario: de capa interna a capa interna del vaso, excluyendo puntos de bifurcación que pueden tener una dilatación focal normal. Debe registrarse también el número, la localización y la presencia de trombos o lesiones estenóticas. Si el paciente tiene lesiones con riesgo de formación de trombos como pueden ser aneurismas gigantes, se debe aumentar la escala de grises para facilitar su visualización.

Desde el punto de vista cualitativo los aneurismas se clasifican como saculares si los diámetros axial y lateral son similares o fusiformes si existen bordes afilados. Cuando una arteria coronaria está dilatada sin segmento aneurismático se considera ectasia coronaria, teniendo en consideración que en ocasiones la ectasia puede ser una variación normal en función de la distribución y dominancia.

La clasificación cuantitativa depende de la dimensión intraluminal. Las guías japonesas clasifican las lesiones según el tamaño absoluto o relativo del diámetro de la luz interna(41) (Tabla 4).

**Tabla 4. Clasificación de aneurismas en función de su tamaño. Guía japonesa(41).**

Tipo de aneurisma	< 5 años	≥ 5 años
Pequeño	Diámetro interno < 4mm	Dilatación ≤ 1,5 veces el segmento adyacente
Mediano	Diámetro interno > 4 mm pero ≤8 mm	Dilatación de la luz entre 1,5-4 veces el segmento adyacente
Grande/gigante	Diámetro interno > 8 mm	Dilatación > 4 veces el segmento adyacente

Estos criterios no tienen en cuenta el tamaño del paciente, que claramente relativiza el tamaño coronario normal.

La corrección de las medidas en base a la superficie corporal en forma de Z scores (unidades de desviación estándar de la media), basadas en ecuaciones de regresión, permite la estandarización de la medida, facilita una clasificación de las lesiones y la comparación temporal entre distintas poblaciones. Se han postulado muchas fórmulas para calcular el Z score. El sistema más riguroso hasta la fecha, basado en una población amplia (1036 sujetos) y con un modelo estadístico adecuado basado en la aplicabilidad de la raíz cuadrada al modelo de regresión y calculando la superficie corporal en base al método de Haycock, es el publicado en el 2011 por el grupo canadiense de Dallaire(42).

La clasificación propuesta por la American Heart Association en el 2017(4), teniendo en cuenta el Z score, considera:

- Normalidad:  $< 2$
- Dilatación entre 2-2,5 o si al principio es  $< 2$  pero disminuye en Z score  $\geq 1$  a lo largo del seguimiento.
- Aneurisma pequeño:  $\geq 2,5 - <5$ .
- Aneurisma mediano:  $\geq 5 - <10$  y medida absoluta  $< 8$  mm.
- Aneurisma grande/gigante:  $\geq 10$  o medida absoluta  $\geq 8$  mm.

Estas son las recomendaciones también propuestas en nuestro país (Tabla 3). Sin embargo, la medida de las arterias coronarias mediante ecocardiograma tiene sus limitaciones. Las medidas de las que se extrapolan los Z score se han realizado en pacientes afebriles, sanos. Existen estudios recientes(43,44) donde se describe aumento del diámetro coronario en pacientes con cuadros febriles de etiología diferente a la EK. Estos estudios sugieren que un punto de corte de Z score entre 2-2,5 podría diferenciar la

afectación coronaria secundaria a EK, con una especificidad cercana al 98% si se toma como punto de corte un Z score  $\geq 2,5$ .

Otra de las limitaciones potenciales de esta técnica de medida es que las fórmulas de regresión que se utilizan para calcular el Z score de la arteria circunfleja se infieren de las medidas de la coronaria izquierda. Además, las medidas de los Z scores únicamente reflejan valores normales en segmentos proximales. Utilizar el criterio de dimensión  $\geq 1,5$  veces el segmento proximal, sería de utilidad para definir anormalidad en segmentos distales coronarios, así como de otros lechos arteriales.

Tampoco está definida aún la sensibilidad y especificidad para detectar trombos intracoronarios mediante esta técnica de imagen. La visualización de las arterias coronarias se hace más complicada conforme el paciente crece y las calcificaciones también puede dificultar la valoración de la luz intraluminal. Es razonable utilizar otras técnicas de imagen avanzadas como la tomografía computerizada con angiografía (angioTAC), la resonancia nuclear magnética cardíaca (cardio RNM) o la angiografía coronaria mediante cateterismo para valorar a aquellos pacientes con anomalías proximales severas en la fase aguda cuando el manejo depende de la visualización del territorio coronario distal.

El pronóstico del daño coronario va a depender de la severidad de la lesión. Algunos pacientes tienen dimensiones coronarias siempre en rango normal, pero con medidas repetidas se objetiva una reducción del z score (mediana: 0,42) del valor inicial en un 50% de los mismos, tomando al paciente como su propio control (45). La mayor disminución se produce en las primeras 4-8

semanas de evolución. La prevalencia de este tipo de dilatación es en torno al 32-50%. Sin embargo, no está claro que esta dilatación coronaria transitoria en la fase aguda se deba realmente al propio proceso inflamatorio en la pared arterial o a factores funcionales y hemodinámicos que se desencadenan en respuesta a la fiebre y a mediadores inflamatorios circulantes(43,44).

Cuando existen aneurismas, la resolución en los primeros 3 meses es del 15%(46), con regresión del 50% en los 2 años siguientes, dependiendo del grado de afectación(45). Sin embargo, las secuelas a largo plazo aún se desconocen.

Los pacientes con afectación coronaria grave no suelen tener síntomas cardiológicos salvo que se produzca isquemia miocárdica secundaria a obstrucción y trombosis. Los síntomas de isquemia en niños son atípicos e inespecíficos(4). Sin embargo, la mortalidad a largo plazo entre pacientes japoneses afectados de la EK con secuelas cardiológicas es mayor que la población general(47). Estudios recientes sugieren una alta prevalencia de eventos cardíacos adversos relacionados con EK en adultos jóvenes. En Estados Unidos, el 5% de los IAM en pacientes menores de 40 años ocurren en pacientes con historia conocida (1.5%) o sospechada (3.5%) de EK(48). En Japón, hasta un 9% de los IAM y muerte súbita cardíaca en adultos jóvenes es atribuible a antecedentes de EK(41).

Los aneurismas grandes/gigantes ( $\geq 8$  mm de diámetro, z score  $>10$ ) no se resuelven, regresan ni remodelan. Raramente se rompen, pero suelen contener trombos en su interior que pueden llegar a ocluir la luz. Los

aneurismas con daño marcado, pero con la capa media preservada pueden estenosarse de manera progresiva como resultado de la proliferación miofibroblástica luminal.

#### 0.1.5.2. Disfunción miocárdica.

La pericarditis y miocarditis resultan de la inflamación subaguda/crónica que generalmente se concentra alrededor de las arterias coronarias.

Los resultados de biopsias realizadas en el periodo agudo de la EK sugieren una incidencia casi universal de miocarditis(49). A través de estudios con trazadores como el Galio 67 o Tecnecio 99, se ha objetivado inflamación del miocardio hasta en un 50-70% de los pacientes(50). Estos cambios inflamatorios en el miocardio ocurren antes de las alteraciones coronarias y sin que exista daño isquémico previo. Existe edema del miocardio pero sin gran afectación celular ni necrosis de miocitos, lo que favorece el carácter transitorio de la lesión y su rápida respuesta a la medicación antiinflamatoria, a diferencia de otras causas de miocarditis(51).

Por esta razón, es necesario evaluar la función sistólica y diastólica mediante ecocardiograma en todos los pacientes con sospecha de EK. Deben registrarse medidas del diámetro telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, así como la fracción de acortamiento y la fracción de eyección. También se debe evaluar de la función regional de la pared ventricular. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, independientemente de la función sistólica normal valorada por eco bidimensional, los pacientes con EK tienen una deformidad miocárdica reducida por inflamación del miocardio. El uso de parámetros que evalúen

la deformación (“strain”) miocárdico como el acortamiento, engrosamiento o alargamiento del mismo serían indicadores más sensibles de afectación miocárdica que la ecografía bidimensional(52). El análisis de la deformación o “strain” y la tasa de deformación o “strain rate” podrían valorar cuantitativamente la contractilidad segmentaria tanto mediante doppler tisular como con ecografía bidimensional mediante el rastreo de señales miocárdicas (“speckle tracking”). Un estudio reciente utilizando dichos parámetros muestra, incluso, que existe diferencia de afectación en función de la capa del miocardio analizada, siendo el endocardio la capa más sensible a la inflamación(53).

En Estados Unidos, aproximadamente el 5% de pacientes con EK debutan con shock cardiocirculatorio requiriendo expansión de volumen, drogas vasoactivas o traslado a una Unidad de Cuidados Intensivos. La presencia de trombocitopenia y coagulopatía es común en estos casos. Los pacientes con esta presentación tienen más riesgo de resistencia a la IG i.v, afectación coronaria y disfunción miocárdica prolongada(54–56).

### 0.1.5.3. Anormalidades valvulares.

La incidencia de insuficiencia mitral (IM) en pacientes con EK en fase aguda es del 25%(51). En fase precoz suele ser de rango moderado y no parece persistir con la evolución. La IM se ha correlacionado con otros marcadores analíticos de inflamación y se presencia parece secundaria a la pancarditis o al mecanismo inflamatorio global que se producen en la fase aguda de la enfermedad.

La insuficiencia aórtica (IAo) es mucho menos frecuente (1%)(51). Se suele asociar con la dilatación de la raíz aórtica y también aparece en el curso precoz de la enfermedad. Su presencia se ha relacionado con dilatación coronaria(51,57). La dilatación de la raíz aórtica se ha descrito en torno al 10% de pacientes durante la fase aguda de la enfermedad(51).

La valoración de las insuficiencias valvulares se lleva a cabo mediante ecocardiograma y aplicación de Doppler color y pulsado.

Se debe registrar la medida de la raíz aórtica y compararla con las referencias de normalidad en función con la superficie corporal.

#### **0.1.6. Tratamiento de la Enfermedad de Kawasaki.**

Todos los pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de EK deben ser tratados tan pronto como sea posible. El objetivo principal del tratamiento en la fase aguda es reducir la inflamación y el daño arterial coronario.

##### **0.1.6.1. Tratamiento de primera línea.**

El tratamiento médico de primera línea en la EK es la infusión de gammaglobulina inespecífica intravenosa(4). La eficacia de su uso en el periodo agudo para disminuir la prevalencia de aneurismas coronarios ha sido demostrada ampliamente(6,58,59). La gammaglobulina es un producto biológico, consistente en una concentración de inmunoglobulina IgG (al menos 95%) y otras inmunoglobulinas humanas, derivado del plasma de donantes humanos, con diferencias de fabricación según el laboratorio

farmacéutico. Quizá por eso, los efectos secundarios (anemia hemolítica, meningitis aséptica, shock anafiláctico(60–63)) varían en función del producto administrado(64–66). Su mecanismo de acción es desconocido, aunque se sabe que puede estar en relación con la modulación de la producción de citoquinas, neutralización de toxinas y otros agentes patógenos, regulación de la actividad de las células T, supresión de la síntesis de antígenos y provisión de anticuerpos(67). Se debe administrar tan pronto como sea posible en los primeros 10 días de enfermedad o incluso más tarde si se mantiene el cuadro febril de origen desconocido, persistencia de la actividad inflamatoria constatada por el aumento de PCR o VSG o la presencia de aneurismas coronarios (Z score de arterias coronarias > 2.5). El tratamiento estándar es una infusión única de 2 gr/Kg de gammaglobulina(6,58,59,68). Se debe iniciar tratamiento conjunto con ácido-acetilsalicílico (AAS)(69) a dosis moderadas (30-50 mg/Kg/día) o altas (80-100 mg/kg/día) hasta que el paciente se encuentre afebril. A pesar de su actividad antiinflamatoria, parece que el tratamiento con AAS no reduce la frecuencia de aparición de aneurismas coronarios. Sin embargo, en los estudios que demostraron la eficacia de la IG i.v, se utilizó como tratamiento adyuvante, por lo que clásicamente se asocia a su uso(70).

El tratamiento con corticoides como terapia adyuvante de primera línea es controvertido, pero cada vez hay más estudios que apoyan su uso(71,72), sobre todo en pacientes con EK grave o con factores de riesgo de formación de aneurismas coronarios (Figura 4).

Las terapias biológicas con infliximab, anticuerpo monoclonal anti factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ) o etanercept, receptor soluble del  $TNF\alpha$ ,

parecen eficaces en disminuir la inflamación, pero no así en suprimir la vasculitis(73,74). Existe un ensayo clínico que evalúa el uso de infliximab junto la terapia convencional como tratamiento de primera línea. Los resultados muestran que la reducción de la inflamación es más rápida con menos días de fiebre en los pacientes tratados con infliximab. Sin embargo, no hay diferencia en el porcentaje de reaparición de la fiebre ni en la aparición de lesiones coronarias(75).

Su uso como adyuvantes al tratamiento de primera línea parece seguro, pero no mejora el pronóstico coronario.

#### 0.1.6.2. Pacientes con resistencia a la IG i.v.

Aproximadamente entre 10-20% de los pacientes con EK, tiene fiebre persistente después del tratamiento con IG i.v y AAS(76,77). En estos pacientes persiste la fiebre, inflamación y posibilidad de daño coronario. No hay datos evidentes de qué tratamiento utilizar en los pacientes resistentes a la primera dosis de IG i.v. Muchos expertos recomiendan una segunda dosis de IG i.v, aunque nunca se ha llevado a cabo un ensayo clínico para comprobar su efectividad(78,79). Los corticoides también se han utilizado como tratamiento de segunda línea en estos pacientes(80).

Parece que los ciclos prolongados de corticoides podrían suprimir la inflamación vascular, pero no existen ensayos clínicos que comparen diferentes regímenes de esteroides, así que tanto la opción del tratamiento en bolos, como el tratamiento oral prolongado parecen opciones a considerar.

Existe un ensayo clínico que comparan el uso de infliximab en pacientes resistentes a la IG i.v frente a una segunda dosis de la misma(81). Los pacientes que reciben infliximab tienen menor tiempo de hospitalización y menos días de fiebre, pero no existen, de nuevo, diferencias en cuanto al pronóstico coronario y tampoco respecto a los efectos secundarios. En base a estos resultados, infliximab puede ser considerado como una alternativa a una segunda dosis de IG i.v en pacientes resistentes a la primera.

Existen 3 casos publicados, con ensayos clínicos en marcha, que describen el uso exitoso de anakinra, agonista del receptor de la interleukina 1 (IL-1), en pacientes con EK altamente refractaria al tratamiento convencional(82–85). Disminuye la fiebre y los parámetros analíticos con mejoría de las secuelas cardíacas a corto plazo, por lo que debe considerarse su uso como terapia en pacientes resistentes al tratamiento convencional (83,84).

Con respecto a otras terapias, la ciclosporina parece disminuir el tiempo de hospitalización y la fiebre, pero no las secuelas cardíacas. En la actualidad se realiza un ensayo clínico en Japón con el uso de la ciclosporina junto con IG i.v(86). La ciclofosfamida, muy utilizada en otras vasculitis, debería reservarse para casos muy severos por sus efectos secundarios.

También se han descrito casos en los que la plasmaféresis ha sido efectiva en pacientes resistentes(87,88). Sin embargo, dados sus efectos secundarios, se debe reservar para pacientes en los que el resto de medicaciones ha fallado.

0.1.6.3. Predicción a la resistencia a la terapia convencional.

Los pacientes con EK resistentes al tratamiento de primera línea y que representan en torno al 10-20%, tienen más riesgo de formación de aneurismas coronarios(78,89,90) y podrían beneficiarse del tratamiento adyuvante con corticoides en una primera fase. Los corticoides fueron utilizados como terapia de primer orden hasta 1984, cuando se demostró la eficacia de la IG i.v(59). En Japón se han llevado a cabo 3 ensayos clínicos para comprobar la eficacia de la terapia adjunta con corticoides en pacientes con alto riesgo de resistencia a la terapia con IG i.v más AAS. Estos estudios se han basado en el cumplimiento de determinados scores. Okada et al(91), mediante un ensayo multicéntrico, observaron que el grupo de tratamiento con bolos de metilprednisolona (30 mg/kg/dosis) junto con IG i.v y AAS en pacientes de alto riesgo definidos por el score de Sano (Tabla 5), tenían una incidencia menor de aneurismas coronarios que el grupo control (24,2% (IC 95% 13,2-35,2%) vs 46,9% (IC 95% 28,6-65,2%),  $p = 0,025$ ). Egami et al(92) y Ogata et al(93) realizaron un ensayo randomizado en que los pacientes que cumplían el score de Egami de predicción de resistencia a la IG i.v (Tabla 5), y a los que se asociaba un bolo único de metilprednisolona al tratamiento convencional con IG i.v y AAS, tenían también una menor incidencia de aneurismas coronarios al mes de inicio de los síntomas (9,1% vs 38,5%,  $p = 0,04$ ). En el ensayo clínico RAISE (Randomized Controlled Trial to Assess Immunoglobulin Plus Steroid Efficacy for Kawasaki Disease)(71), se intentó comprobar la eficacia del tratamiento con IG i.v junto con AAS, más prednisolona oral durante 5 días seguida de pauta descendente durante días en pacientes de alto riesgo definidos por el score de Kobayashi (Tabla 5). El grupo de tratamiento con corticoides tuvo una incidencia menor de alteraciones coronarias (3% frente a 23%, OR: 0,20; IC 95%: 0,12-0,28,

$p < 0,0001$ ), menor resistencia al tratamiento, y resolución más precoz de la fiebre y de los niveles de PCR.

Un reciente meta-análisis que incluye estos 3 estudios que utilizan distintos regímenes de tratamiento con corticoides y scores de predicción de resistencia, refleja que la combinación de corticoides con dosis estándar de IG i.v y ASA en pacientes japoneses con alto riesgo de resistencia al tratamiento con IG i.v, disminuye la prevalencia de afectación coronaria (10,2% vs 29,6%, OR: 0,2; IC 95%: 0,1- 0,36,  $p < 0,001$ ), duración de la fiebre, e inflamación(94). Sin embargo, en población norteamericana estos scores de predicción japoneses tienen buena especificidad (85-87%) pero baja sensibilidad (33-42%) para predecir la resistencia a la IG i.v(95) (Tabla 5). En la serie española del registro KAWARACE, ocurre lo mismo. La especificidad de estos scores de predicción de resistencia en la población española con EK se sitúa en torno al 75% con una sensibilidad baja, aproximadamente del 25% (Tabla 5). Es necesario el desarrollo de nuevos modelos predictivos para la detección de pacientes con alto riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios más allá de la población japonesa. Una posibilidad es incorporar herramientas como el electrocardiograma, que podrían mostrar cambios en relación con el miocardio, las coronarias, o la repolarización. El electrocardiograma es una técnica de fácil realización, reproducible, de escaso coste y alta disponibilidad en cualquier centro médico. Por ello, encontrar un modelo de predicción basado en su uso sería de gran importancia en esta enfermedad.

Se desconoce si los sistemas de puntuación para predecir la resistencia al tratamiento convencional, podrían aplicarse, no ya para el tratamiento con corticoides, sino para el tratamiento precoz con terapia biológica.

**Tabla 5. Sistemas de puntuación para predecir la resistencia y el rendimiento de la IVIG japoneses en la población española (KAWARACE)(96).**

	EGAMI	KOBAYASHI	SANO
	≤4 días de enfermedad (1p)	Sodio ≤133 (2p)	Bilirrubina total ≥0.9 mg/dl (1p)
	ALT >100 U/L (1p)	≤4 días de enfermedad (2p)	AST ≥200 U/L (1p)
	≤300 x10 <sup>9</sup> /L plaquetas (1p)	ALT≥ 100 U/L (1p)	PCR≥7 mg/dL (1p)
	PCR ≥8 mg/dL (1p)	≤300 x10 <sup>9</sup> /L plaquetas (1p)	
	Edad ≤6 meses (2p)	PCR ≥10 mg/dL (1p)	
		Edad ≤12 meses (1p)	
		≥80% neutrófilos (2p)	
<b>Alto riesgo</b>	<b>≥3 puntos</b>	<b>≥5 puntos</b>	<b>≥2 puntos</b>
<b>Anormalidades coronarias</b>			
Sensibilidad (%)	26	25	24.6
Especificidad (%)	70	75	79
VPP (%)	52	49	47
VPN (%)	42	52	58
<b>Aneurismas coronarios</b>			
Sensibilidad (%)	24	22	14
Especificidad (%)	70	70	64
VPP (%)	38	32	23.5
VPN (%)	54	59	49
<b>Resistencia a IG i.v</b>			
Sensibilidad (%)	34	35.4	25
Especificidad (%)	75	77.4	79
VPP (%)	23	25.6	22.4
VPN (%)	84	84	84.4
<i>ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; PCR, proteína C-reactiva; IG i.v, inmunoglobulina intravenosa</i>			

En el 2017, se publicó un metaanálisis que aumentó la controversia al respecto del tratamiento con corticoides(97). En el mismo se sugiere que, dada la falta de efectos adversos reseñables secundarios al uso de corticoides, y la evidencia que su tratamiento disminuye la inflamación,

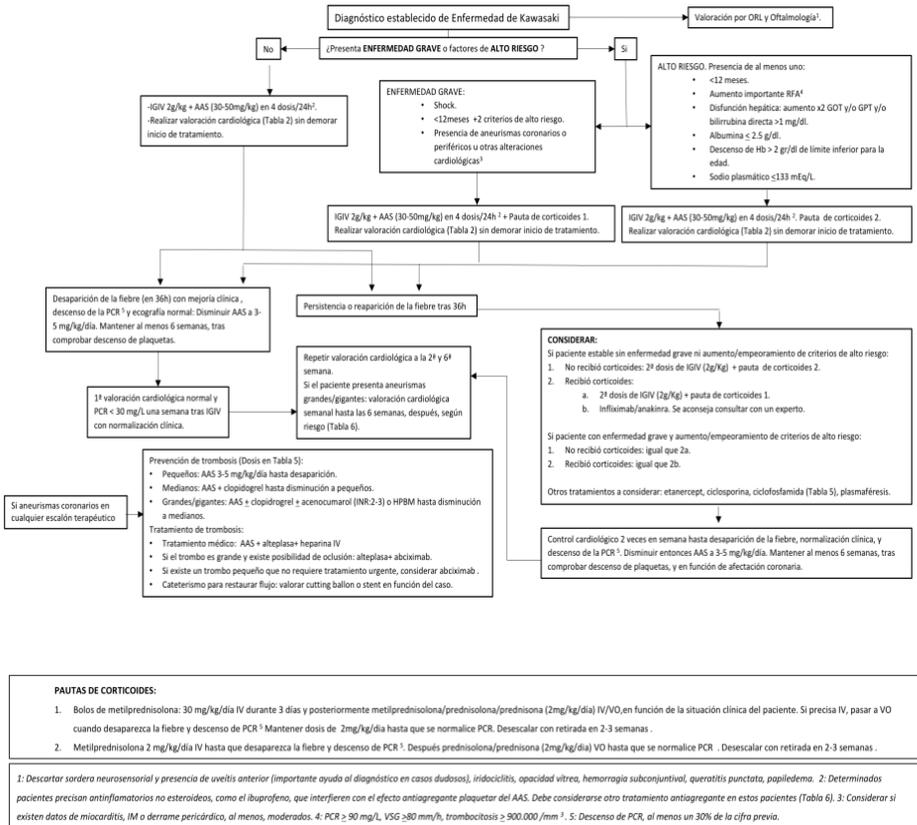
mejora el pronóstico coronario y acorta la duración de los síntomas, debería considerarse el uso de ciclos prolongados de corticoides en todos los pacientes diagnosticados de EK, independientemente del riesgo de resistencia a la IG i.v, hasta que se desarrollen nuevos estudios al respecto. Puntualizan que los periodos de seguimiento de los estudios analizados fueron cortos y se necesita un seguimiento más a largo plazo para evaluar la implicación del uso de corticoides de manera generalizada, así como la necesidad de estudios del tratamiento con corticoides fuera de Japón.

La Academia Americana de Cardiología considera el uso de corticoides en pauta larga junto con IG i.v en pacientes con factores predictores de no respuesta a la IG i.v, así como la utilización de bolos de metilprednisolona para el tratamiento adicional de los que no responden a la dosis inicial o recurrente de IG i.v y junto con la segunda dosis de IG i.v en pacientes que no responden a la IG i.v inicial en formas de pauta larga con disminución gradual.

Los corticoides se pueden considerar como terapia preventiva para niños con EK grave y como terapia de rescate para pacientes que no responden inicialmente. Sin embargo, el uso sistemático de corticoides en todos los enfermos con EK precisa de más estudios, sobre todo fuera de Japón.

En base a la evidencia previa, el Consenso nacional español sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la EK ha propuesto diferentes pautas de tratamiento en función de los factores de riesgo al diagnóstico, situación clínica del paciente y respuesta al tratamiento convencional y esteroideo previo(38) (Figura 4).

**Figura 4. Tratamiento en la fase aguda de la EK. Consenso nacional sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la EK(38). Figura reproducida en Anexo 2 con más detalle.**



**0.1.7. Pronóstico y mortalidad.**

La tasa de mortalidad de la EK oscila alrededor del 0,1% en Japón. Los niños con alteraciones coronarias tienen un mayor riesgo de presentar infarto de miocardio (IAM) o muerte súbita(98,99). En países europeos de nuestro

entorno como el Reino Unido el índice de mortalidad por EK se estima en torno al 3,5%(100).

Sin embargo, a pesar de la alta frecuencia de lesión coronaria en pacientes con EK, sólo unos pocos pacientes desarrollarán un IAM en el momento agudo por el rápido desarrollo de circulación colateral que protege de la isquemia(101). No obstante, la mortalidad a largo plazo entre pacientes japoneses afectos de la EK con secuelas cardiológicas es mayor que la población general(47).

Según los datos derivados de registros previos japoneses, el 24,4% de pacientes afectos tienen lesiones coronarias objetivadas mediante angiografía tras 10 a 12 años del diagnóstico de la EK y el 0,8% de pacientes fallece 4,4 ± 1,6 años tras la instauración de la EK(102). Estos datos se derivan de pacientes diagnosticados antes de la instauración de la IG i.v como tratamiento habitual.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se recogen datos de 1006 pacientes con enfermedad de Kawasaki menores de 19 años a los que se realizó una angiografía coronaria y encontraron que la tasa de supervivencia libre de eventos coronarios a los 10 años fue de 100%, 94% y 52% en hombres y 100%, 100% y 75% en mujeres para aneurismas pequeños, medianos y grandes, respectivamente. Los aneurismas grandes, el sexo masculino y la resistencia al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa se asocian con eventos coronarios adversos futuros(103).

La EK en fase aguda no suele presentarse en población adulta. Los pacientes con historia de EK fueron dados de alta o son aquellos que han tenido secuelas. El seguimiento se programa en función de la presencia y gravedad de la afectación coronaria, presente o pasada, centrándose en los cambios de dichas arterias, en la función valvular y en las anomalías miocárdicas (función, perfusión y cicatrices)(38). Existe una prevalencia de eventos cardíacos adversos relacionados con EK en adultos jóvenes. En Estados Unidos, el 5% de los IAM en pacientes menores de 40 años ocurren en pacientes con historia conocida (1.5%) o sospechada (3.5%) de EK(48). En Japón, hasta un 9% de los IAM y muerte súbita cardíaca en adultos jóvenes es atribuible a antecedentes de EK(104).

La AHA recomienda la transición a cardiología de adultos en torno a los 18-21 años(4). Los cardiólogos de adultos necesitan estar al tanto de esta cohorte creciente de adultos jóvenes con riesgo de secuelas cardíacas de su enfermedad infantil, haciendo esencial la colaboración entre el cardiólogo infantil y de adultos.

## 0.2. Fisiología de la conducción eléctrica cardiaca.

Los canales iónicos son proteínas transmembrana que permiten el transporte de iones dentro y fuera de los cardiomiocitos. Este proceso está regulado a través de la sincronización entre la apertura y cierre de dichos canales produciendo un gradiente eléctrico y generando el potencial de acción cardiaco(105). Las alteraciones en las proteínas de estos canales inducen cambios en su funcionalidad(106–110). La célula cardiaca se despolariza debido a una entrada rápida y masiva de fuerzas positivas, principalmente a través de los canales de sodio (Na). Esto produce la fase 0 del potencial de acción. Inmediatamente después comienza la fase de repolarización en el que la célula tiene que eliminar cargas positivas para alcanzar la situación de reposo inicial. Este último proceso es más lento y se produce principalmente por el balance entre canales de potasio (K) y calcio (Ca), generando la fase 1,2 y 3 del potencial de acción (Figura 5).

El intervalo QT y QTc, definidos en el electrocardiograma (ECG) como el intervalo temporal desde el inicio de la onda Q hasta el final de la onda T (QT) y el mismo corregido por la frecuencia cardiaca (QTc), son índices del estado de la repolarización ventricular (Figura 6)(111).

Figura 5. A. Canales implicados en la generación del potencial de acción. B. Correlación del mismo con el ECG de superficie.

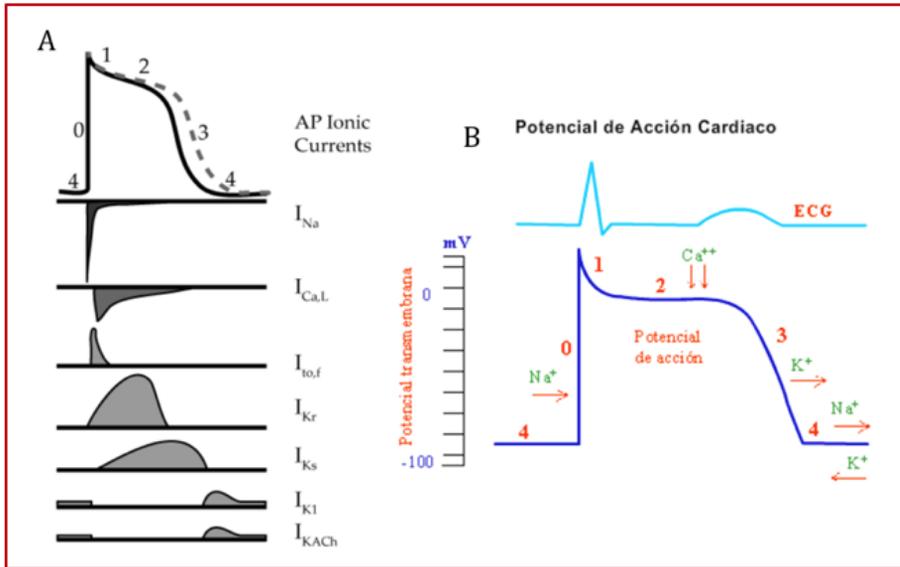
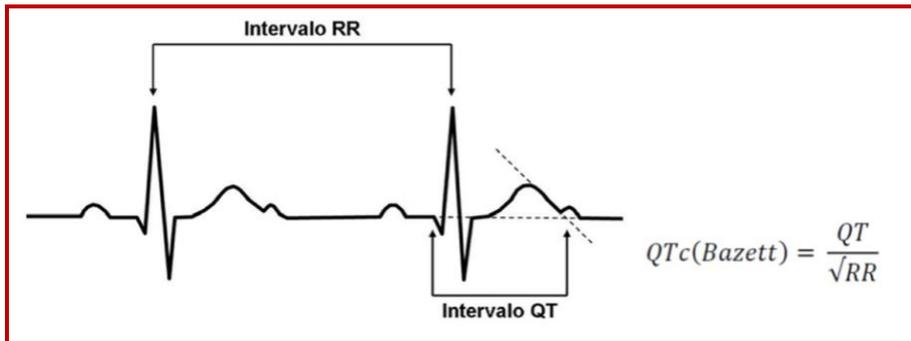


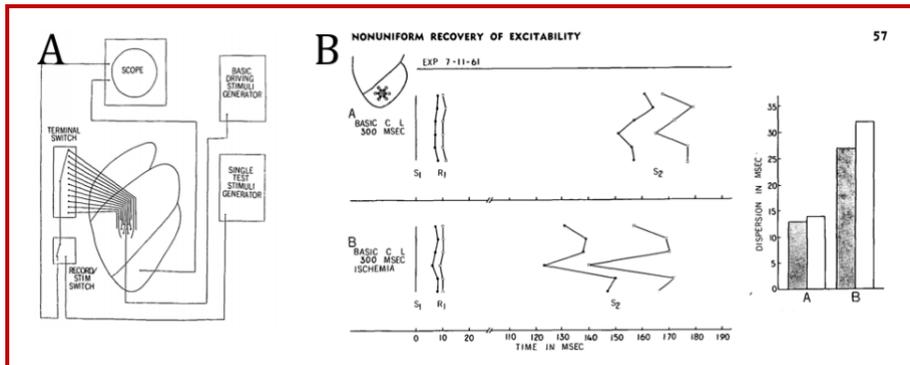
Figura 6. Intervalo QT y corrección por la frecuencia cardiaca según la fórmula de Bazett.



La heterogeneidad de la repolarización ventricular es la variación regional de la misma. En 1964, Han y Moe establecieron la asociación entre el aumento de la heterogeneidad de la repolarización ventricular y el menor umbral para la fibrilación ventricular. Demostraron que la diferencia entre

los períodos refractarios en áreas adyacentes podía ser responsable de la presencia de arritmias y en especial de la fibrilación ventricular, tras la inducción de isquemia miocárdica (Figura 7)(112).

**Figura 7. Comparación de patrones de recuperación en el músculo ventricular antes y después de la inducción de la isquemia miocárdica.** (A) Estimulación y registro de 13 electrodos unipolares en ventrículos de perro. Se utilizaron 2 electrodos bipolares ubicados también en la superficie ventricular para detectar respuestas ventriculares. (B) S1: estímulo ventricular a una velocidad mayor que la frecuencia sinusal. R1: respuesta al estímulo de conducción. S2: segundo estímulo a varios intervalos después de la primera respuesta. El intervalo R1-S2 representa una estimación del periodo refractario en los distintos puntos de prueba. La falta de uniformidad de la recuperación, estimada como el rango de variación temporal de S2 en varios puntos, se muestra en el gráfico de barras de la figura. La barra sombreada representa la dispersión de los seis electrodos internos y la barra clara de los seis electrodos externos. Existe una dispersión claramente mayor tras la inducción de isquemia miocárdica.



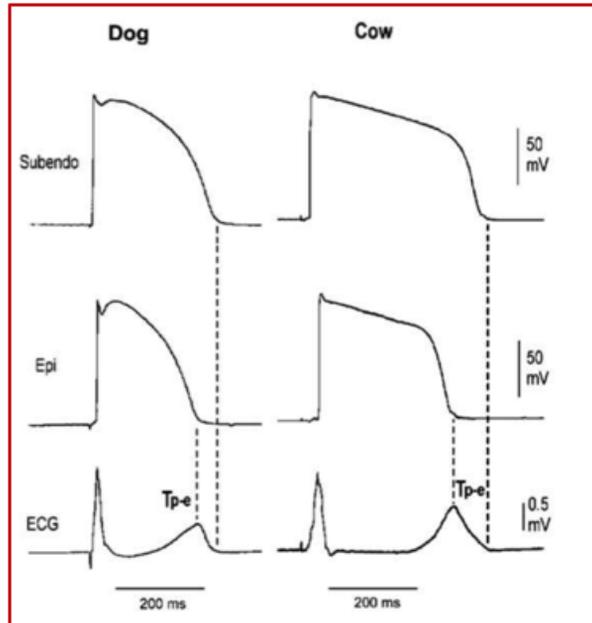
Se han descrito intervalos para intentar cuantificar dicha heterogeneidad, como la dispersión de QT y QTc (diferencia entre el QT máximo y el mínimo en un electrocardiograma (ECG) estándar de 12 derivaciones). La dispersión de QT se propuso originalmente para medir la dispersión espacial de los tiempos de recuperación ventricular. La excesiva dispersión en el tiempo de

repolarización se traduce en una prolongación del período vulnerable y un aumento en la susceptibilidad a las arritmias malignas(113–120).

El miocardio ventricular es una estructura eléctricamente heterogénea. Está compuesto por 3 células miocárdicas diferentes – epicárdicas, miocárdicas y células M (midmyocardial). Aunque estas células son histológicamente similares, tienen propiedades electrofisiológicas diferentes. En estudios realizados con modelos animales las células del epicardio tienen el potencial de acción más corto mientras que las células del endocardio tienen el potencial de acción más largo. El final de la repolarización de las células epicárdicas coincide con el pico de la onda T (Tp) y el final de la repolarización de las células del endocardio con el final de la onda T (Te) en el ECG (Figura 8)(121).

La dispersión de QT se propuso originalmente para medir la dispersión espacial de los tiempos de recuperación ventricular. Más tarde, se demostró que la dispersión de QT no refleja directamente la dispersión de los tiempos de recuperación por las variaciones en la morfología de la onda T y al error de la medición de QT secundario. En realidad, la dispersión de QT es una medida cruda y aproximada de la anormalidad del curso completo de la repolarización.

**Figura 8. Modelo de repolarización ventricular animal (perro y vaca) y su relación con la onda T en el ECG.** El final de la repolarización en el epicardio coincide con el pico de la onda T, el final de la repolarización del subendocardio coincide con el final de la onda T en el ECG de superficie. El intervalo Tp- Te representa tiempo de dispersión de la repolarización.



Por ello, se postula que el intervalo Tp-Te puede utilizarse como un mejor índice de la dispersión de la repolarización total reflejando la heterogeneidad de la misma (transmural, apicobasal o global). Los cambios en este parámetro pueden predecir también riesgo de arritmia ventricular.

Si además se relativiza la dispersión de la repolarización total (Tp-Te) con la duración de la misma (intervalo QT), surge el índice Tp-Te/QT que permanecerá estable independientemente de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la variación interindividual del intervalo QT. Podremos concluir entonces, que el índice Tp-Te/QT es el parámetro que mejor refleja la heterogeneidad de la repolarización ventricular en el ECG de superficie(121,122).

Se ha demostrado la utilidad del índice Tp-Te/QT para evaluar el sustrato arritmogénico en pacientes con infarto de miocárdico, miocardiopatía hipertrófica o síndrome de Brugada(123–126). Se han obtenido los valores de normalidad del índice Tp-Te/QT (0,15-0,25, con una media de  $0,21 \pm 0,003$ ) en individuos adultos sanos(121). Recientemente se han publicado valores de normalidad de parámetros de medida de la repolarización ventricular en pacientes de distintos grupos de edad, incluyendo población pediátrica(127). En este registro se obtiene la medida mediante método manual del índice Tp-Te/QT en 196 pacientes caucásicos con edades comprendidas desde 1 día a 11 años. La repolarización en niños reflejada en el ECG de superficie como la morfología de la onda T, sufre modificaciones con la edad. Durante los primeros 7 días de vida es generalmente positiva en la mayoría de las derivaciones del electrocardiograma y posteriormente permanece negativa en las derivaciones precordiales derechas hasta la adolescencia donde se adquiere el patrón típico de adulto. Sin embargo, los valores de normalidad el índice Tp-Te/QT en los pacientes recogidos en el estudio anterior no se modifican en función de la edad, hasta llegada la adolescencia, permaneciendo estables desde el nacimiento hasta los 11 años.

#### **0.2.1. Electrocardiograma en la Enfermedad de Kawasaki.**

Durante la fase aguda de la EK se pueden detectar arritmias en el electrocardiograma basal, incluyendo anomalías en la función del nodo

sinusal y del nodo auriculoventricular, con prolongación del intervalo PR y cambios inespecíficos del segmento ST y de la onda T(128).

Los extrasístoles ventriculares y la taquicardia ventricular se han identificado como marcadores de daño miocárdico subyacente y como predictores de consecuencias a largo plazo, incluida la muerte súbita tardía al igual que en el infarto agudo de miocardio(129,130).

Aunque la enfermedad isquémica es la mayor causa de muerte en la EK, hay un cierto número de pacientes que desarrollan arritmias ventriculares que pueden desencadenar muerte súbita. La propia isquemia miocárdica puede, incluso, provocar arritmia ventricular maligna(128). Estudios en animales han mostrado que la isquemia miocárdica causa diferencias en el potencial de acción entre los músculos epi y endocárdicos, resultando en reentrada en fase 2 de la repolarización, que puede progresar a fibrilación ventricular.

En estudios realizados en pacientes con aneurismas coronarios secundarios a EK, se ha descrito la alteración de la dispersión de la repolarización ventricular, debido probablemente a daño isquémico miocárdico, mediante la medida de la dispersión del intervalo QT y del QTc(131,132).

Estudios recientes han demostrado un impacto electrofisiológico en pacientes con EK incluso en ausencia de una importante disfunción ventricular o de afectación coronaria. Ghelani et al(133) encontró un aumento de la dispersión del intervalo QT en pacientes del Norte de la India afectados de EK independientemente de la afectación coronaria. Kuriki et al(134) también describió una elevación en el índice de variabilidad del

intervalo QT en pacientes con EK en fase aguda que se correlacionaba con el aumento de marcadores inflamatorios y que se normalizaba una vez transcurrido el periodo inflamatorio.

Existe un único estudio con 34 pacientes, que relaciona un aumento del índice Tp-Te/QT en la fase aguda con respecto al índice Tp-Te/QT en la fase de recuperación en niños afectados por la EK con afectación coronaria. La afectación coronaria en este estudio no está descrita específicamente como aneurismas coronarios. Este estudio concluye que el índice Tp-Te/QT fue significativamente mayor en pacientes con EK y afectación coronaria. Sin embargo, el número de pacientes fue escaso, 34 pacientes en total(135).



## **1. JUSTIFICACIÓN**



La falta de un test diagnóstico concreto para la EK y la gravedad de las complicaciones coronarias si se demora el diagnóstico hacen necesario introducir nuevas herramientas que faciliten la detección de esta enfermedad. La afectación coronaria confirma el diagnóstico en la mayoría de los casos, pero puede no estar presente en la primera semana de enfermedad. Así mismo, se sabe que, a pesar de un tratamiento precoz, un 10-20% de los pacientes van a continuar con una situación pro inflamatoria que favorece la formación de aneurismas coronarios. En Japón se han validado sistemas de puntuación que predicen la resistencia al tratamiento de primera línea y la detección de pacientes más susceptibles a la afectación coronaria. Estos pacientes son candidatos a recibir un tratamiento más agresivo desde el inicio. Sin embargo, se ha demostrado que estas escalas de puntuación no son extrapolables a nuestra población. El electrocardiograma forma parte de la valoración cardiológica de rutina en estos pacientes y podría utilizarse como herramienta diagnóstica de primera línea para la detección de pacientes con más riesgo de afectación coronaria.

El índice  $Tp\text{-}Te/QT$  es el índice que mejor refleja la heterogeneidad ventricular y su variación se relaciona con el aumento del riesgo de arritmias ventriculares. Por este motivo, es posible que los pacientes con afectación coronaria en la EK tengan un aumento del índice  $Tp\text{-}Te/QT$ , como marcador de un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, por daño miocárdico isquémico secundario.

Sería también de interés encontrar algún otro parámetro de medida de la repolarización ventricular que pudiera predecir qué pacientes tienen un aumento del riesgo de afectación coronaria, al margen del parámetro descrito, siempre mediante la medida manual y reproducible de su intervalo en el ECG de superficie. El intervalo QTc forma parte de la valoración de la repolarización rutinaria de cualquier ECG realizado en niños. Cambios significativos en este intervalo en función de la afectación coronaria abrirían una posibilidad diagnóstica de gran interés en esta enfermedad.

El electrocardiograma es una técnica de fácil realización, reproducible, de escaso coste y alta disponibilidad en cualquier centro médico. Sería de potencial gran utilidad diagnóstica encontrar una asociación entre la presencia de afectación coronaria en la EK y las medidas de la repolarización o de la heterogeneidad en la repolarización en el ECG basal. En caso de encontrar una asociación, se podrían introducir estos parámetros en la práctica clínica habitual e intentar identificar pacientes con más probabilidad de sufrir isquemia miocárdica secundaria a afectación coronaria. Simplemente con la interpretación de un ECG basal, podrían utilizarse marcadores de afectación coronaria, aunque dicha afectación no fuera detectada en el ecocardiograma o no se dispusiera de dicha técnica en un momento dado.

Una alteración de la heterogeneidad de la repolarización se traduciría en un aumento del índice Tp-Te/QT o cambios en el intervalo QTc. El aumento del índice Tp-Te/QT o cambios en el QTc en fase aguda de la EK conllevarían a la

administración precoz de un tratamiento más agresivo para intentar revertir el efecto inflamatorio vascular, independientemente de si se trata de terapia con corticoides o la posibilidad de introducir nuevas terapias biológicas.



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 2.1. Hipótesis de trabajo.

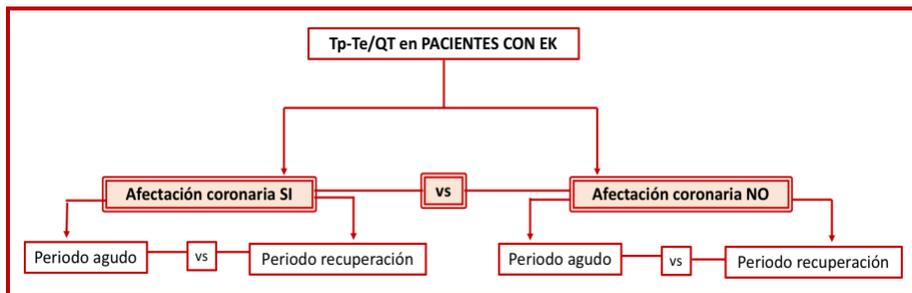
La presencia de afectación coronaria en la enfermedad de Kawasaki se asocia con una alteración de la heterogeneidad de la repolarización ventricular calculada mediante la medida del índice  $T_p\text{-}T_e/\text{QT}$  obtenido mediante método manual.

## 2.2. Objetivos.

### 2.2.1. Principal.

Determinar si existe una asociación entre el índice  $T_p\text{-}T_e/\text{QT}$  y la presencia de **afectación coronaria** en pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki. Determinar si esta potencial asociación se produce en fase aguda y/o en fase de recuperación (Figura 9)

Figura 9. Esquema de comparación del objetivo principal.

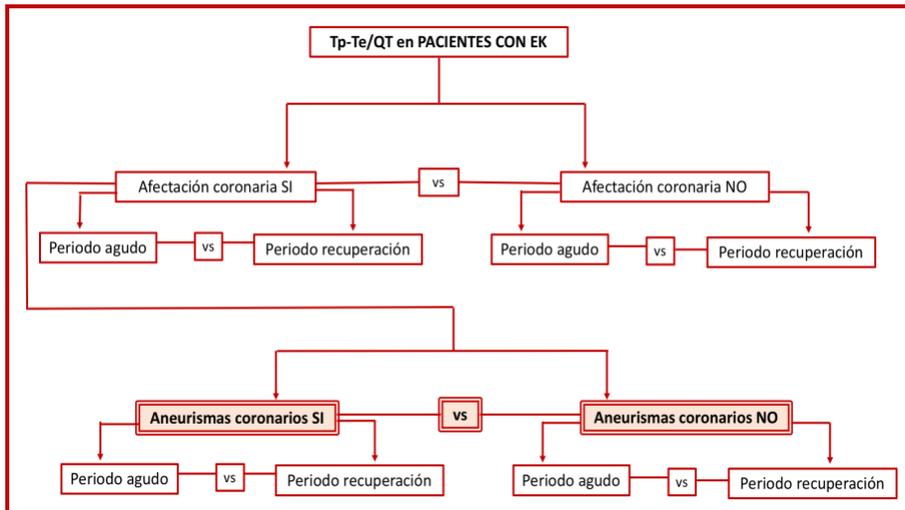


### 2.2.2. Secundarios.

2.2.2.1. Determinar si existe asociación entre el índice Tp-Te/QT y:

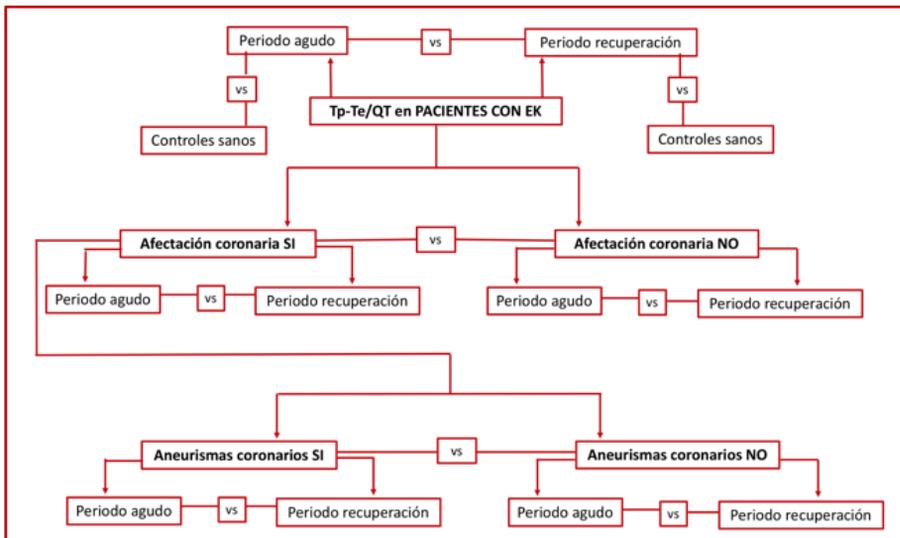
- a. **aneurismas coronarios** en pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki en fase aguda y en fase de recuperación (Figura 10).

**Figura 10.** Esquema de comparación del índice Tp-Te/QT en el subgrupo de aneurismas coronarios.



- b. **miocarditis** en fase aguda de la enfermedad de Kawasaki.
- c. entre **distintas sub-poblaciones** (Figura11).

**Figura 11.** Esquema de subgrupos de comparación del índice Tp-Te/QT en nuestra muestra.

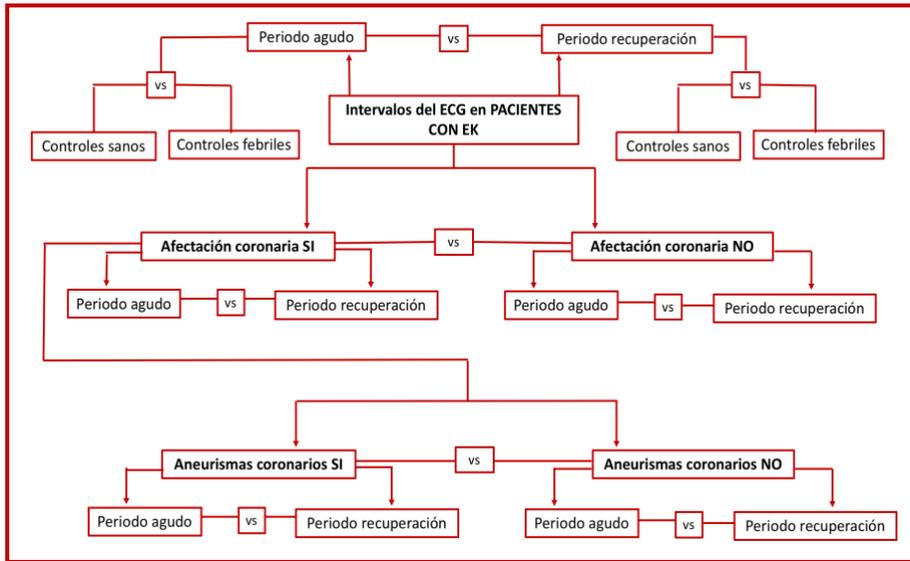


- d. **parámetros marcadores de inflamación:** plaquetas, sodio (Na), proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) en el periodo agudo de la enfermedad.
- e. **días de fiebre.**
- f. **falta de respuesta al tratamiento** de primera línea.

2.2.2.2 Determinar si existen diferencias significativas entre alguno de los **intervalos del ECG** medidos mediante método manual en este estudio entre las distintas subpoblaciones (Figura 12).

Si existiera alguna diferencia significativa relevante en alguno de los intervalos del ECG en los grupos de comparación previos, comparar los datos con respecto a los valores en niños sanos y en pacientes febriles de distinta etiología, así como comparación de ambos grupos control entre sí.

Figura 12. Esquema de subgrupos de comparación de intervalos del ECG en nuestra muestra.



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**



### 3.1. Estrategia de búsqueda.

La estrategia de búsqueda bibliográfica se realizó según las recomendaciones PRISMA(136) para el desarrollo de revisiones sistemáticas, para responder a la pregunta básica planteada en la hipótesis del estudio y elaborada según el formato PICOS (Paciente/ Intervención/ Comparación/ Outcome o resultado/ Study design o diseño del estudio): ¿La presencia de afectación coronaria en la enfermedad de Kawasaki se asocia con una alteración de la heterogeneidad de la repolarización ventricular?.

Se definieron los descriptores más adecuados tanto en términos DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud(137)) como en términos MeSH:

*“Síndrome Mucocutáneo Linfonodular”, “Mucocutaneous Lymph Node Syndrome”, “Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/diagnosis”, “Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/diagnostic imaging”, “Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/drug therapy”, “Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/epidemiology”, “Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/etiology”, “Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/genetics”, “Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/mortality”, “Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/pathology”, “Mucocutaneous Lymph Node Syndrome/therapy”,* y por texto libre: *“Kawasaki disease”, “Kawasaki syndrome”* y *“Electrocardiography”*. Con el fin de mejorar y equilibrar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda, se realizaron combinaciones de los términos. La búsqueda se filtró por los tipos de estudios más adecuados según las características de las preguntas y por los idiomas castellano e inglés.

Se inició la búsqueda en las siguientes fuentes de información: Colaboración Cochrane(138) (Biblioteca Cochrane Español(139)), Revistas con resúmenes estructurados (AAP GrandRounds (121), Current Best Evidence de la revista Journal of Pediatrics(141), Guías de práctica clínica (Guías de la American Academy of Pediatrics (AAP)(142), Guías The National Institute for health and care excellence (NICE)(143), Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) (144), Proyecto Guía salud(145) y Bases de datos de MBE (Trip data base(146), SUMSearch(147)). La búsqueda se completó en Medline en su versión electrónica PubMed(148), Embase(149). Se revisaron los libros de ponencias y comunicaciones de los congresos de la Asociación Española de Pediatría, Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías congénitas, Congreso Europeo de Pediatría y World Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (WCPCCS) de los últimos 5 años.

El procedimiento de selección de los resultados fue inicialmente por título y resumen. Aquellos estudios que fueron considerados útiles para dar respuesta a las preguntas fueron sometidos a lectura crítica siendo evaluados y clasificados de acuerdo a las recomendaciones PRISMA y a la adaptación de los niveles de evidencia del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford, propuesta por NICE (The National Institute for Health and Care Excellence).

### 3.2. Marco asistencial.

Este subestudio fue parte del registro KAWARACE. El KAWARACE es un estudio multicéntrico nacional retrospectivo y prospectivo de los factores epidemiológicos, clínicos, analíticos y microbiológicos determinantes de la respuesta al tratamiento de la EK y el riesgo del desarrollo de aneurismas coronarios en pacientes menores de 14 años en España(96,150,151).

Los hospitales participantes en dicho registro son todos aquellos hospitales de la red nacional (públicos o privados) cuyos profesionales involucrados en el cuidado de pacientes con EK aceptaron participar. En 2016 se propuso a todos los centros con algún miembro de las Sociedades de Reumatología, Infectología y/o Cardiología Pediátricas (SEIP, SERPE, SECARDIOPED), su participación en el registro. En total, participan 84 centros y 187 investigadores de toda España con representación de todas las Comunidades Autónomas (Anexo 1).

La duración del estudio comprendía una fase retrospectiva de los últimos 5 años y una fase prospectiva posterior que se desarrolla en la actualidad.

Conjuntamente con la población reclutada en el estudio KAWARACE, se analizó una cohorte de pacientes japoneses afectos por esta enfermedad. Los datos de estos pacientes se obtuvieron gracias a la colaboración con el Dr. Masaru Miura, jefe del Departamento de Cardiología del Tokyo Metropolitan Children's Medical Center y experto mundial en el campo de la EK.

Los valores de los parámetros de repolarización ventricular obtenidos en nuestro estudio de pacientes con EK, fueron referidos a una muestra de niños sanos recopilada por la Dra. Braschi, adjunta del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Palermo, e investigadora principal en el estudio “Age- and sex-based reference ranges for non-invasive ventricular repolarisation parameters”(127).

Contamos con una cohorte de pacientes con enfermedad febril de etiología diferente a la EK a los que se realizó un ECG coincidiendo con convulsión febril. Estos pacientes procedían de una base de datos recopilada por la Dra. Sarquella-Brugada en el Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona para el estudio de la posible presencia de canalopatías diagnosticadas por el aumento de temperatura. Los datos de nuestro interés de este registro fueron el intervalo QT y el QTc. No existían datos del índice Tp-Te/QT en esta cohorte por no corresponder a los objetivos del estudio previamente descrito.

### 3.3. Consideraciones éticas.

El estudio KAWARACE fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital 12 de Octubre con número de registro 15/316 (Anexo 3).

Este proyecto cumple con los principios de la Declaración de Helsinki y con el marco legal de los derechos humanos y confidencialidad de datos según la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personales (LOPD), la Ley 41/2002 de 14 de noviembre que regula la autonomía del

paciente y su derecho a la información y documentación clínica, y el Real Decreto 1720/2007 de 21 de diciembre que regula la seguridad de los archivos que contienen datos de pacientes.

Todos los hospitales incluidos en el estudio tramitaron la aprobación del estudio por parte de los Comités de Ética de sus propios centros.

Todos los centros colaboradores mediante el cese de datos en la realización de esta tesis (Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, Hospital Universitario de Palermo, Hospital Sant Joan de Deu) contaban con la aprobación del Comité de Ética de su centro.

Todos los pacientes incluidos en el estudio firmaron el consentimiento informado. Al tratarse de menores de edad, sus padres o tutores legales fueron los responsables de autorizar la participación del menor y firmar así dicho consentimiento.

### **3.4. Diseño.**

**3.4.1. Para el desarrollo del objetivo principal:** Estudio observacional transversal de una muestra de pacientes con enfermedad de Kawasaki.

**3.4.2. Para el desarrollo de objetivos secundarios:** Se desarrollaron varios estudios para la obtención de los objetivos secundarios:

- a. Estudio observacional transversal de una muestra de pacientes con enfermedad de Kawasaki.

- b. Estudio observacional de cohortes de pacientes con enfermedad de Kawasaki.
- c. Estudio de casos y controles anidados en una cohorte de pacientes con enfermedad de Kawasaki.

### 3.5. Participantes.

#### 3.5.1. Grupo de pacientes con enfermedad de Kawasaki:

- a. Criterios de inclusión:
  - Pacientes menores de 14 años que cumplieran los criterios diagnósticos para la EK completa o incompleta.
  - Pacientes a los que se les realizó ECG en el periodo agudo de la enfermedad (desde la sospecha de la enfermedad hasta las 6 semanas desde el inicio de los síntomas) y en la fase de recuperación (> 6 semanas desde el inicio de los síntomas).
- b. Criterios de exclusión:
  - ECG artefactados por distorsión en la imagen.
  - Pacientes con ECG artefactados por el movimiento que no fueron valorables para el cálculo de Tp-Te/QT.
  - Pacientes con ECG con ondas T < 1 mm de altitud, isodifásicas o negativas en V5/V6, lo que imposibilita el cálculo de Tp-Te.
  - Pacientes con ECG con FC > 180 lpm. A partir de dicha frecuencia el final de la onda T se superpone al inicio de la onda P e impide el cálculo del intervalo Tp-Te.

- Pacientes en tratamiento con catecolaminas, diuréticos o medicaciones que modificaban el intervalo QT en el momento del ECG (Anexo 4).

### 3.5.2. Grupo de pacientes sanos:

- a. Criterios de inclusión:
  - Grupo de pacientes recogidos en el estudio de Braschi et al con edades comprendidas entre el 1 día de vida y los 11 años de edad sin antecedentes familiares de enfermedad arritmogénica y / o muerte súbita, cardiopatía, patología endocrinológica y uso de fármacos ni alteraciones electrocardiográficas como
    - fibrilación auricular, bloqueo de rama izquierda o derecha, bloqueo auriculoventricular ni preexcitación.
- b. Criterios de exclusión: los recogidos en el propio estudio:
  - Clínicos: antecedentes familiares de enfermedad arritmogénica y / o muerte súbita, cardiopatía, patología endocrinológica y uso de fármacos.
  - Electrocardiográficos: fibrilación auricular, bloqueo de rama izquierda o derecha, bloqueo auriculoventricular y preexcitación.

### 3.5.3. Grupo de pacientes con proceso febril de etiología diferente a la EK:

- a. Criterios de inclusión:
  - Grupo de pacientes con convulsión febril recogidos por la Dra. Sarquella-Brugada con ECG en periodo febril e incluidos en el

estudio de presencia de canalopatías diagnosticadas por el aumento de temperatura. Las edades de los pacientes fueron comprendidas entre el año y los 3 años.

- b. Criterios de exclusión: la presencia de canalopatías y los recogidos en el propio estudio:
  - Imposibilidad de realizar el ECG, inestabilidad hemodinámica, no consentimiento.

### 3.6. Variables estudiadas.

#### 3.6.1. Variable principal.

- a. Índice Tp-Te/QT: cuantitativa.

#### 3.6.2. Variables secundarias.

- a. Afectación coronaria: dicotómica SI/NO según z score MONTREAL: > 2.
- b. Aneurismas coronarios: dicotómica SI/NO según z score MONTREAL: > 2,5.
- c. Miocarditis: dicotómica SI/NO.

#### 3.6.3. Resto de variables recogidas.

- a. Edad (meses/años para comparación con individuos sanos) cuantitativa. Puede ser transformadas en dicotómica en función de aplicación de un límite.
- b. Sexo: dicotómica V/M.
- c. Peso (Kilogramos): cuantitativa.

- d. Talla (centímetros): cuantitativa.
- e. Tipo de EK (completa/incompleta/atípica/sospecha): cualitativa.
- f. Duración de la fiebre (días de fiebre cumplidos): cuantitativa.
- g. Parámetros analíticos: todas las variables son cuantitativas, pudiendo ser transformadas en dicotómica en función de aplicación de un límite:
  - Plaquetas:  $\times 10^9/L$
  - Sodio:  $mmol/L$
  - PCR:  $mg/L$
  - VSG:  $mm/h$
- h. Tipo de afectación coronaria: dicotómicas SI/NO
  - Hiperrefringencia
  - Ectasia
  - Aneurisma
- i. Tamaño del aneurisma (pequeño/grande/gigante): cualitativa.
- j. Tratamiento durante el ingreso: dicotómica específica: IG i.v., AAS, Corticoides, Terapias Biológicas.
- k. Respuesta al tratamiento de primera línea: desaparición de la fiebre en las primeras 36 horas tras administración de tratamiento de primera línea (IG i.v +/- corticoides). Variable dicotómica: SI/NO.
- l. Resto de variables en el ECG: todas las variables son cuantitativas, pudiendo ser transformadas en dicotómica en función de aplicación de un límite:
  - Frecuencia cardiaca (FC): lpm.
  - Intervalo RR: mseg.
  - Intervalo QT: mseg.

- Intervalo QTc: mseg.
- Intervalo Tp-Te: mseg.

### 3.7. Fuentes de datos/medidas.

Los ECG se obtuvieron de la base de datos del estudio KAWARACE alojada en REDCap (Research Electronic Data Capture). La REDCap es una base de datos online, desarrollada por un conjunto de Universidades estadounidenses, diseñada específicamente para estudios de investigación. La utilizada para este estudio se encuentra alojada en la web institucional del i+12. Los datos de los pacientes fueron anonimizados, y se recogieron mediante un código con tres letras que identificaba el hospital y un número de orden de los pacientes en cada centro.

Para aumentar el tamaño muestral e intentar implementar la potencia del estudio, conjuntamente, se obtuvieron los ECG de una base de datos de pacientes con EK japoneses, procedentes de la base de datos del Departamento de Cardiología del Tokyo Metropolitan Children's Medical Center e identificados mediante un número de orden que garantizaba el anonimato.

En los casos, se recogió el ECG de la fase aguda y el ECG de la fase de recuperación realizado tras las 6 semanas del diagnóstico.

Los ECG se imprimieron en formato PDF, y se recodificaron según un listado custodiado por un investigador externo para facilitar la lectura ciega.

En los controles sanos, los datos numéricos de los intervalos del ECG medidos en nuestro estudio se recogieron de la base de datos del Hospital Universitario de Palermo, identificados mediante un número de orden.

En los controles febriles, los datos numéricos de los intervalos QT y QTc del ECG se recogieron de la base de datos del Hospital Sant Joan de Deu de Barcelona, identificados mediante un número de orden.

Se creó una base de datos en SPSS a la cual tuvo acceso únicamente el investigador principal, la investigadora estadística y los directores de tesis.

Los intervalos de ECG en los casos fueron medidos por la doctoranda, cardióloga infantil, de forma ciega (desconocía si los pacientes tenían o no afectación coronaria para evitar sesgos).

A efectos de este trabajo, los datos de medida de los parámetros de repolarización ventricular en el electrocardiograma siempre serán referidos a su obtención mediante método manual.

El ECG se realizó a una velocidad de 25 mm/seg con una amplitud de 10 mm/mV, tal como indican las guías para la realización de los ECG en pediatría(152). Los ECG fueron recogidos en diversos formatos electrónicos, y para evitar sesgos de medidas por proceder de distintas fuentes, se realizó corrección matemática para equiparar la medida de intervalos en papel de impresión convencional al sistema métrico internacional.

El intervalo RR medido como longitud entre dos ondas R consecutivas, se expresó en milisegundos.

La medida de la FC teniendo en cuenta la velocidad del papel de 25 mm/seg se llevó a cabo mediante el método de dividir 60.000 entre el resultado de RR en milisegundos, con resultado expresado en latidos por minuto.

El intervalo QT se midió desde el inicio de QRS hasta final de la onda T en derivaciones V5 y V6 y se expresó en milisegundos.

Para el cálculo del intervalo QT corregido por la frecuencia cardiaca se utilizó la fórmula de Bazett:  $QT_c = QT/VRR$ . Su cálculo se realizó también en derivaciones V5 y V6 y se expresó en milisegundos.

Las medidas del intervalo Tp-Te y del índice Tp-Te/QT se calcularon en derivaciones V5 y V6 por ser las derivaciones que mejor reflejan el eje transmural del ventrículo izquierdo y aquellas donde suele existir onda Q.

Se utilizó el método tangencial estándar de medida. El pico de la onda T se definió como el punto de la amplitud máxima de dicha onda. El final de la onda T se definió como un punto donde la tangente de la deflexión descendente intersecciona con la línea isoelectrica. Cuando existían ondas U, el intervalo QT se midió hasta el nadir de la curva entre las ondas T y U. Cuando la onda T era bífida, se midió el intervalo entre el primer y el segundo componente; si el intervalo de tiempo fue  $\leq 0.15$  segundos, el segundo componente fue interpretado como una parte de la onda T; de lo contrario, el segundo componente se identificó como una onda U(153).

Los parámetros universales, analíticos, ecográficos y datos referentes al tratamiento se obtuvieron de las mismas bases de datos. Se recogieron parámetros analíticos de la fase aguda de la enfermedad y eligiendo parámetros extremos si existían varias determinaciones.

Los datos ecográficos fueron aquellos obtenidos por cada cardiólogo infantil de cada hospital español y del hospital japonés participantes en el estudio en la fase aguda de la enfermedad y en el periodo de recuperación. Las medidas de las arterias coronarias se trasladaron al score de Montreal para el cálculo ajustado a superficie corporal y obtención del z score. La definición de afectación coronaria se hizo conforme a los criterios de la American Heart Association como z score del tamaño coronario  $> 2$ , definiendo aneurisma como dilatación con z score  $> 2,5$  (4). A efectos de este trabajo, “afectación coronaria” se definirá como cualquier anomalía coronaria: Hiperrefringencia, ectasia o aneurisma.

Se consideró miocarditis como a) la alteración de la contractilidad global (fracción de acortamiento  $< 25\%$ ) o b) alteración de la contractilidad segmentaria.

### **3.8. Sesgos.**

#### **3.8.1. Sesgos de selección.**

Para evitar estos sesgos, la población fue comparable prácticamente en todos los aspectos salvo en la variable dependiente que se estudiaba, la

presencia de afectación coronaria y la procedencia de los pacientes, ya que para aumentar el tamaño muestral e intentar implementar la potencia del estudio, se incluyeron poblaciones española y japonesa.

Se estableció la población de afectos de EK como pacientes, incluidos en un estudio multicéntrico nacional y procedente del registro japonés, menores de 14 años que cumplían los criterios diagnósticos para la EK completa o incompleta y a los que se les realizó ECG en el periodo agudo de la enfermedad y en la fase de recuperación. La variable dependiente fue la presencia de afectación coronaria.

En la segunda fase de comparación con una población de pacientes sanos y otra población de pacientes con cuadro febril de etiología diferente a la EK, la inclusión o exclusión de pacientes no se hizo según características que podían estar relacionadas con la exposición a la enfermedad. Los criterios de EK son lo suficientemente sensibles y específicos para garantizarnos un escaso número de falsos positivos y negativos. En la segunda fase del estudio, la población de individuos sanos fue un grupo de pacientes sanos de etnia caucásica con edades comprendidas entre 1 día y los 11 años, ajustados de manera equitativa en función de la edad y sexo. La población de pacientes con cuadro febril de distinta etiología también fue un grupo de pacientes de etnia caucásica con edades comprendidas entre el año y los 3 años, ajustados en función de la edad y sexo.

### **3.8.2. Sesgos de información o clasificación.**

Para evitar este tipo de sesgos los datos de los pacientes fueron anonimizados, y se recogieron mediante un código con tres letras que identificaba el hospital y un número de orden de los pacientes en cada centro. Los ECG se imprimieron en formato PDF y se recodificaron según un listado custodiado por un investigador externo.

En la cohorte de pacientes sanos y de pacientes febriles de distinta etiología, los datos también fueron anonimizados, y se identificaron mediante un número de orden.

Otra estrategia para evitar el sesgo de medida fue la medición de los intervalos de ECG por la doctoranda, cardióloga infantil, de forma ciega. No sabía si los pacientes tenían o no afectación coronaria.

La corrección matemática realizada para unificar medidas del ECG conforme al sistema métrico internacional, por tratarse de documentos impresos, unificó las medidas independientemente del formato de la imagen aportado en cada registro.

### **3.8.3. Sesgos de análisis.**

Para evitar estos sesgos, se realizaron análisis ajustados por edad y sexo en los distintos grupos de pacientes estudiados.

### 3.9. **Tamaño del estudio.**

El cálculo del tamaño muestral se basó en los hallazgos del único artículo publicado en el que se compara el índice Tp-Te/QT en pacientes con EK con afectación coronaria vs sin afectación coronaria. Aquellos con afectación coronaria transitoria tenían un índice Tp-Te/QT significativamente mayor que aquellos sin afectación coronaria ( $0,287 \pm 0,054$  vs  $0,23 \pm 0,049$ ;  $p=0,026$ ).

Basados en el estudio de Fujino(135), acerca de la aplicabilidad del índice Tp-Te/QT en la EK, una prueba de dos grupos con un nivel de significación de 0,05 a doble cola tenía un 90% de potencia para detectar una diferencia en las medias de 0,049, cuando los tamaños de las muestras en los grupos “afectación coronaria SI” y “afectación coronaria NO” eran 14 y 87, respectivamente. En este caso era necesario, al menos, un tamaño de muestra total de 100 pacientes. Nuestro estudio se realizó en una muestra de 180 pacientes.

### 3.10. **Análisis estadístico.**

#### 3.10.1. **Análisis descriptivo.**

Todos los datos fueron resumidos en total y segregados por las diferentes variables respuesta (afectación coronaria, aneurisma y periodos ECG). En las tablas resumen, las variables continuas se presentaron mediante rangos intercuartílicos y medianas en el caso de variables no paramétricas y con media y desviación estándar en aquellas que seguían una distribución

normal. Para analizar la normalidad se empleó la prueba de Shapiro-Wilk. Por su parte, las variables categóricas fueron resumidas con los contajes absolutos y frecuencias relativas sin tener en cuenta los valores faltantes.

Para el análisis comparativo de las variables continuas se utilizó la prueba T-Student para variables normales y test no paramétricos como U-Mann Whitney para aquellas que no lo fueron. En las tablas de asociación, se mostrarán los odd ratios junto con sus intervalos de confianza al 95% tanto en el análisis univariante como el multivariante ajustando por cada variable de confusión correspondientemente indicada en las tablas resumen.

Todas las categorizaciones de las variables cuantitativas fueron realizadas mediante el cálculo de puntos de corte óptimos que maximizaran el área bajo la curva (AUC), iterando con 100 *bootstrap*.

Todas las pruebas de hipótesis serán analizadas mediante el 5% de nivel estadístico y los p-valores serán redondeados a tres posiciones decimales. En las tablas resumen, cualquier valor inferior a 0.001 será reportado como <0.001.

Para la correlación del índice Tp-Te/QT con variables analíticas (plaquetas, sodio, PCR, VSG) y duración de la fiebre se transformaron las variables mediante el logaritmo de su valor para aproximar a una distribución normal y se realizó una regresión lineal reportando el coeficiente de correlación de Pearson ajustado, R.

Todos los análisis y gráficas se realizaron con el Software R utilizando paquetes como ggplot2, caret, compareGroups y stats.



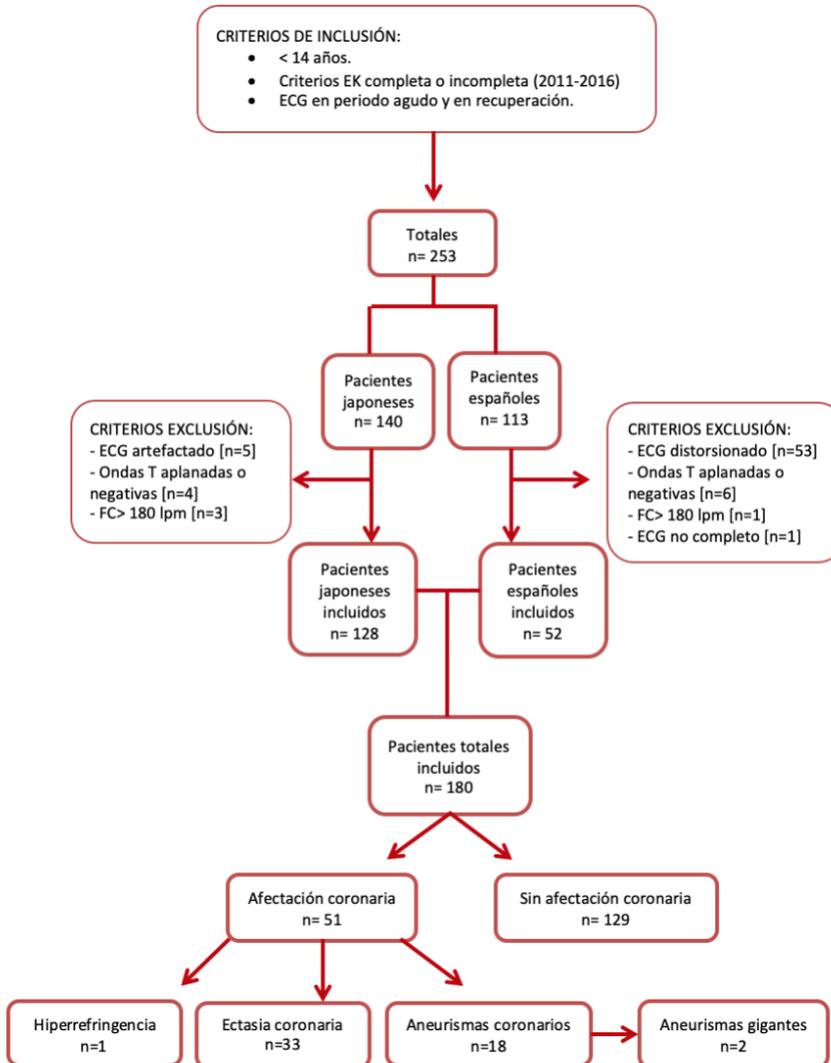
## **4. RESULTADOS**



#### 4.1. Descripción de la muestra.

##### 4.1.1. Casos y controles.

Figura 13 . Diagrama de flujo de casos.



Se seleccionaron un total de 140 pacientes japoneses y 113 españoles, menores de 14 años con criterios de EK completa o incompleta diagnosticados en el periodo 2011-2016 y que contaran con ECG realizado en fase aguda de la enfermedad y en la fase de recuperación. Los motivos de exclusión fueron por orden de importancia, el artefacto/distorsión del ECG (n=58), alteraciones de la onda T que imposibilitaban su correcta medida (n=10) y taquicardia > 180 lpm (n=4). Un paciente fue excluido por ausencia de las derivaciones V5 y V6 en el ECG (Figura 13).

Los pacientes se clasificaron en función de la afectación coronaria, con 51/180 (28,3%) pacientes con afectación coronaria. Hubo 18/180 (10%) pacientes con aneurismas coronarios. Hubo 2/180 (1,1%) pacientes con aneurismas gigantes.

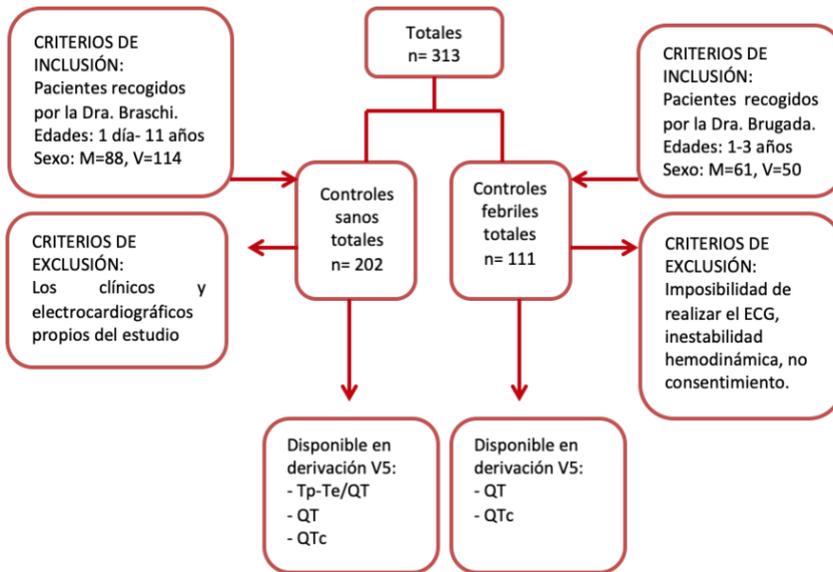
Dentro de la afectación coronaria hubo ectasia en 33/51 (64,7%) pacientes, aneurismas en 18/51 (35,2%) pacientes o hiperrefringencia 1/51 (1,9%) pacientes (paciente afecto también de aneurisma coronario).

En nuestra muestra no hubo pacientes diagnosticados de miocarditis con los criterios ecocardiográficos previamente descritos.

Con respecto a los controles, se agruparon un total de 313 pacientes divididos entre pacientes sanos y pacientes febriles con etiología diferente a la EK (Figura 14). Los datos de los pacientes sanos se obtuvieron del estudio de Braschi et al sobre el cálculo de valores de normalidad de los intervalos de la repolarización en pacientes con edades comprendidas entre el día de vida y los 11 años (n=202)(127). Las medidas disponibles en esta cohorte fueron el índice Tp-Te/QT e intervalos QT y QTc en derivación V5.

Los casos febriles de etiología distinta a la EK se obtuvieron del estudio de la Dra. Sarquella-Brugada (n=111). Las edades comprendían desde los 18 meses de edad hasta los 3 años. Los intervalos disponibles en esta cohorte fueron QT y QTc en derivación V5.

**Figura 14. Diagrama de flujo de controles.**



#### 4.1.2. Características demográficas de la población y variables clínicas de los casos.

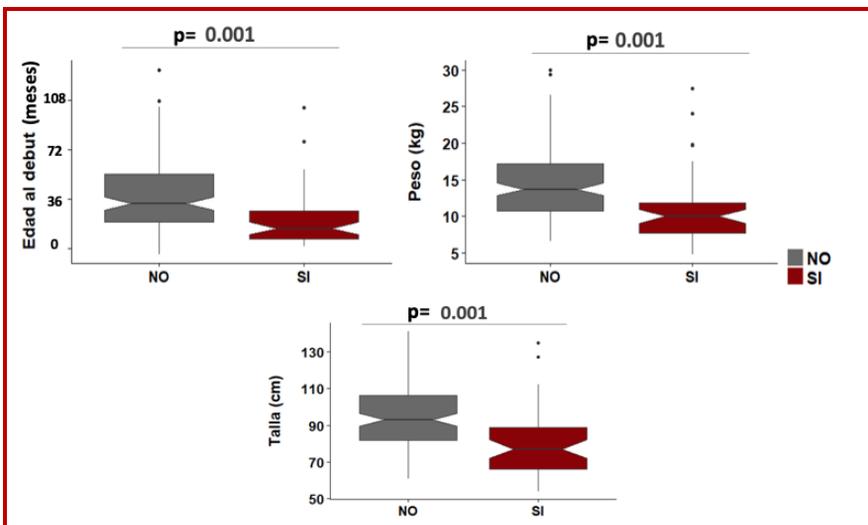
(Las tablas 6 y 7 recogen diferencias de distribución y asociación).

##### 4.1.2.1. Edad.

La mediana de edad de la muestra fue de 31,1 [15,3-48,1] meses. Los pacientes con alteración coronaria tenían menor edad de manera significativa: 14,8 [7,11-27,6] vs 33,1 [19,4-54,5] meses,  $p < 0,001$  (Figura

15), con una asociación con la afectación coronaria negativa en relación con la edad (OR: 0,63 [0,50;0,79]). En el subgrupo de pacientes con aneurismas la edad fue menor que aquellos sin aneurismas, manteniendo la significación estadística: 11 [4,2-26,3] vs 31,1 [15,3-48,1] meses,  $p < 0,001$  y la asociación (OR: 0,62 [0,42;0,90]).

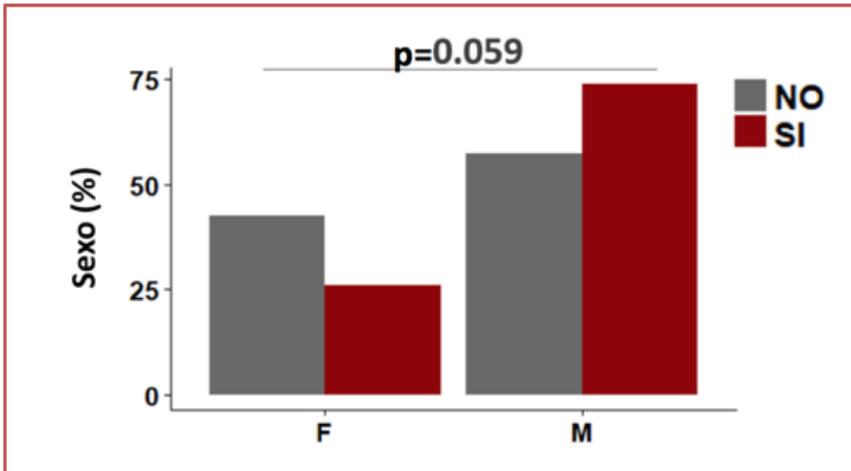
**Figura 15. Diagramas de cajas de distribución de edad, peso y talla en función de la afectación coronaria NO/SI.**



#### 4.1.2.2. Sexo.

Los pacientes varones fueron 111/180 (61,6%) con un porcentaje de los mismos mayor, casi alcanzando la significación estadística en la distribución ( $p=0,059$ ) en pacientes con afectación coronaria (37/51, 74%) (Figura 16) y con un aumento de riesgo en varones en ese grupo (OR: 2,4 [1,1;5,3]). En pacientes con aneurismas coronarios el porcentaje de varones también fue mayor, 12/18 (66,7%), pero sin encontrarse diferencias significativas en la distribución ni en la asociación.

Figura 16. Diagramas de barras de distribución de sexo en función de la afectación coronaria NO/SI.



#### 4.1.2.3. Peso.

Los pacientes con afectación coronaria tuvieron una distribución del peso significativamente menor (10,0 [7,66-11,9] vs 13,7 [10,7-17,2] Kg,  $p < 0,001$ ) (Figura 15). Esta significación se mantuvo en pacientes con aneurismas coronarios (8,89 [6,81-11,5] vs 12,7 [10 -16,4] Kg,  $p = 0,001$ ).

#### 4.1.2.4. Talla.

Los pacientes con afectación coronaria tuvieron una distribución de la talla significativamente menor ( $79,8 \pm 16,8$  vs  $94,1 \pm 16,8$  cm,  $p < 0,001$ ) (Figura 15). Esta significación se mantuvo en pacientes con aneurismas coronarios ( $77,8 \pm 18,0$  vs  $91,2 \pm 17,5$  cm,  $p = 0,009$ ).

#### 4.1.2.5. Etnia.

Con respecto a la población con EK estudiada, no hubo diferencias significativas en la distribución de afectación coronaria ni de aneurismas coronarios con respecto a esta condición.

### 4.1.2.6. Tipo de EK.

El tipo de enfermedad más frecuente, 123/180 (68,7%), fue la EK completa. Los casos con EK completa fueron, también, los más frecuentes tanto en pacientes con afectación coronaria, 37/51 (72,5%), como en pacientes con aneurismas, 13/18, (72,2%) sin encontrarse significación estadística en las diferencias de distribución.

### 4.1.2.7. Días de fiebre.

La mediana de duración de la fiebre en los 180 pacientes fue de 4 [3-6] días.

La mediana de duración de la fiebre en pacientes con afectación coronaria fue de 5 días [2-6], mayor que los 4 días de mediana [3-6] de pacientes sin afectación, pero sin alcanzar significación estadística.

La duración de la fiebre fue aún mayor en aquellos pacientes con aneurismas coronarios con una mediana de 6 [2-9] días frente a los que no tuvieron aneurismas: 4 [3-5] días, pero, no obstante, sin significación estadística.

### 4.1.2.8. Tratamiento. Resistencia al tratamiento.

No recibieron tratamiento con IG i.v 8/180 (4,4%) de los pacientes.

Todos los pacientes con afectación coronaria salvo uno, 50/51 (98%), recibieron tratamiento con IG i.v. De los 18 pacientes con aneurismas

coronarios recibieron tratamiento con IG i.v 17. Solo un paciente que no fue tratado con IG i.v desarrolló aneurisma coronario pequeño-moderado.

La falta de respuesta al tratamiento de primera línea fue más frecuente de manera significativa en pacientes con afectación coronaria (17,6% vs 6,4%,  $p=0,045$ ), con un riesgo disminuido en pacientes con buena respuesta (OR: 0,3 [0,1;0,9]). La necesidad de una segunda dosis de IG i.v en este grupo de afectación coronaria fue también más frecuente con un aumento de riesgo de afectación coronaria en este grupo (29,4% vs 10,9%,  $p=0,005$ ; OR: 2,9 [1,2;7,2])

Estas diferencias estadísticamente significativas no se mantienen en el grupo de aneurismas coronarios con un porcentaje de falta de respuesta a la primera dosis de IG i.v del 22,2% con respecto al 8,2% de pacientes sin aneurismas y de administración de segunda dosis de IG i.v en el 27,8% en el grupo con aneurismas frente al 14,8% en pacientes sin aneurismas.

El tratamiento con AAS fue administrado en todos los pacientes salvo en 5 de los 180.

El tratamiento con corticoides fue administrado en 45/180 (25%) pacientes. La afectación coronaria y los aneurismas coronarios no fueron más frecuentes de manera significativa en el grupo de pacientes tratados con corticoides.

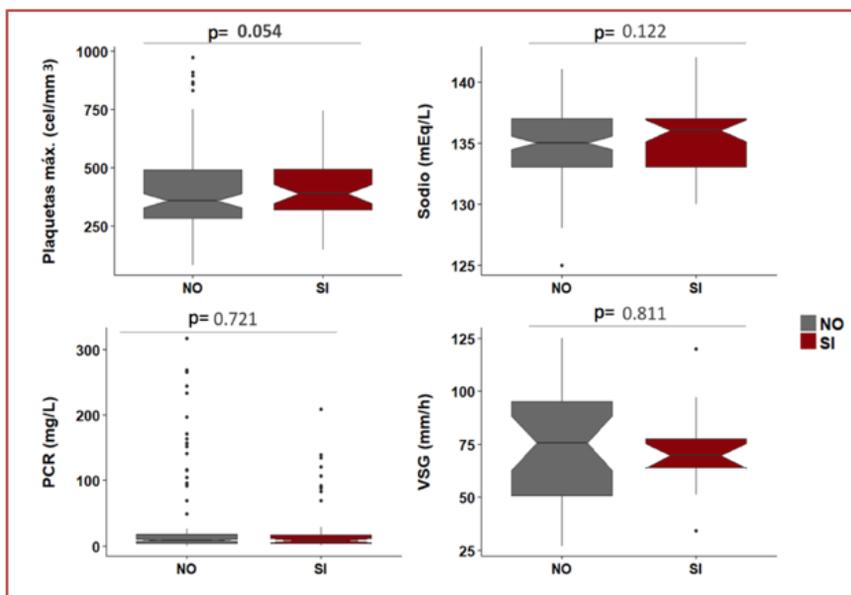
Un único paciente recibió tratamiento con anti-TNF por EK incompleta resistente al tratamiento a la primera y segunda dosis IG i.v y a bolos de metilprednisolona. Este paciente no tuvo afectación coronaria.

### 4.1.3. Parámetros analíticos.

#### 4.1.3.1. Plaquetas.

La distribución de la cifra máxima de plaquetas fue mayor en pacientes con afectación coronaria alcanzando prácticamente la significación estadística (407 [326-550] vs 359 [285-502]  $\times 10^9/L$ ,  $p=0,054$ ) (Tabla 6, Figura 17). Este aumento significativo se mantuvo en pacientes con aneurismas coronarios (545 [400-740] vs 360 [292-494]  $\times 10^9/L$ ,  $p=0,004$ ). (Tabla 7).

**Figura 17. Diagramas de cajas de distribución de plaquetas máximas, sodio, PCR y VSG en función de la afectación coronaria NO/SI.**



#### 4.1.3.2. Sodio.

Las cifras de sodio fueron muy similares en pacientes con y sin afectación coronaria (mediana 136 [133-137] vs 135 [133-137] mmol/L) (Tabla 6,

Figura 17), así como en pacientes con/sin aneurismas (136 [133-137] vs 135 [133-137] mmol/L) sin observarse diferencias significativas (Tabla 7).

4.1.3.3. PCR.

Las cifras de PCR, a pesar de ser mayores, no fueron estadísticamente significativas entre los grupos con/sin afectación coronaria (8,89 [4,6-59,0] vs 8.70 [4,2-17,9] mg/L) (Figura 17) ni tampoco en los grupos con/sin aneurismas (13 [5,8-89] vs 8,36 [4,2-17,9] mg/L).

4.1.3.4. VSG.

Los datos de VSG solo estuvieron disponibles en la población española. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con/sin afectación coronaria (69,5 [64-77,5] vs 75,5 [50,8-95] mm/h) (Figura 17) ni tampoco en aquellos con/sin aneurismas (74,5 [58-77,5] vs 72,2 [55,2-94,2] mm/h).

**Tabla 6. Características demográficas y de laboratorio de la muestra global, los pacientes sin afectación coronaria y los pacientes con afectación coronaria.**

	TOTAL N=180	COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DE AFECTACIÓN CORONARIA		
		AFECTACIÓN NO N=129	AFECTACIÓN SI N=51	p.overall OR* [IC95%]
Edad al debut meses	31,1 [15,3-48,1]	33,1 [19,4-54,5]	14,8 [7,1-27,6]	<b>&lt;0,001</b> <b>0,63 [0,50;0,79]</b>
Sexo:				
Femenino	68 (38%)	55 (42,6%)	13 (26,0%)	0,059
Masculino	111 (62%)	74 (57,4%)	37 (74,0%)	<b>2,4 [1,1;5,3]</b>
Peso kg	12 [9,7 -16,1]	13,7 [10,7-17,2]	10,0 [7,66-11,9]	<b>&lt;0,001</b>
Talla cm	90 ±17	94,1 ±16,8	79,8 ±16,8	<b>&lt;0,001</b>
Etnia				

RESULTADOS

	TOTAL N=180	COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DE AFECTACIÓN CORONARIA		
		AFECTACIÓN NO N=129	AFECTACIÓN SI N=51	p-overall OR* [IC95%]
Japonesa	128 (71,1%)	93 (72,1%)	35 (68,6%)	0,780
Otras	52 (28,9%)	36 (27,9%)	16 (31,4%)	1,18 [0,57;2,39]
Tipo:				
Atípico	1 (0,6%)	0 (0,00%)	1 (1,9%)	1,000
Completo	123 (68,7%)	86 (67,2%)	37 (72,5%)	
Incompleto	53 (29,7%)	40 (31,2%)	13 (25,5%)	
Sospecha de EK	2 (1,1%)	2 (1,5%)	0 (0,00%)	
Duración de la fiebre				
n	174 (96%)	125 (96,9%)	49 (96%)	
días	4,0 [3,0-6,0]	4,0 [3,0-6,0]	5,0 [2,0-6,0]	0,871
Plaquetas máximas				
n	176 (97,7%)	127 (98,4%)	49 (96%)	
	369 [298-507]	359 [285-502]	407 [326-550]	<b>0,054</b>
Sodio				
n	176 (97,7%)	127 (98,4%)	49 (96%)	
	135[133-137]	135 [133-137]	136 [133-137]	0,122
PCR				
n	177 (98,3%)	127 (98,4%)	50 (98%)	
	8,7 [4,4-20,0]	8,7 [4,2-17,9]	8,8 [4,6-59,0]	0,721
VSG				
n	44 (24,4%)	30 (23,2%)	14 (27%)	
	73,5 [53-88,8]	75,5 [50,8-95,0]	69,5 [64,0-77,5]	0,811
Hiperrefringencia:				
No	51 (98,1%)			
Si	1 (1,9%)			
Ectasia:				
No	133 (73,9%)			
Si	47 (26,1%)			
Aneurisma:				
No	162 (90)			
Si	18 (10)			
Tamaño del aneurisma				
No aneurisma	163 (90,6%)			
Pequeño	15 (8,3%)			
Grande	2 (1,1%)			
Miocarditis: 0	162 (100%)			
Primera dosis Gammaglobulina				
No	8 (4,4%)	7 (5,43%)	1 (1,96%)	0,444
Si	172 (95,6%)	122 (94,6%)	50 (98,0%)	2,9 [0,5;54,3]

	TOTAL N=180	COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DE AFECTACIÓN CORONARIA		
		AFECTACIÓN NO N=129	AFECTACIÓN SI N=51	p.overall OR* [IC95%]
Respuesta al tratamiento:				
No	17 (9,7%)	8 (6,45%)	9 (17,6%)	<b>0,045</b> <b>0,3 [0,1;0,9]</b>
Si	158 (90,3%)	116 (93,5%)	42 (82,4%)	
Segunda dosis Gammaglobulina				
No	151 (83,9%)	115 (89,1%)	36 (70,6%)	<b>0,005</b> <b>2,9 [1,2;7,2]</b>
Si	29 (16,1%)	14 (10,9%)	15 (29,4%)	
Ácido Acetil Salicílico				
No	5 (2,8%)	3 (2,33%)	2 (3,92%)	0,623 0,5 [0,04;12,1]
Si	175 (97,2%)	126 (97,7%)	49 (96,1%)	
Corticoides:				
No	135 (75%)	95 (73,6%)	40 (78,4%)	0,633 1,2 [0,5;2,8]
Si	45 (25%)	34 (26,4%)	11 (21,6%)	
Anti-TNF:				
No	179 (99,4%)	128 (99,2%)	51 (100%)	1,000 1,2[0,5;2,8]
Si	1 (0,6%)	1 (0,7%)	0 (0,00%)	

\* Ajustado por edad y sexo.

**Tabla 7. Características demográficas y variables analíticas de la muestra global y comparación en función de aneurismas coronarios.**

	TOTAL N=180	COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DE ANEURISMAS CORONARIOS		
		ANEURISMAS NO N=162	ANEURISMAS SI N=18	p.overall OR[IC95%]
Edad al debut meses	31,1 [15,3-48,1]	31,1 [15,3-48,1]	11,0 [4,2-26,3]	<b>0,001</b> 0,62 [0,42;0,90]
Sexo:				
Femenino	68 (38%)	62 (38,5%)	6 (33,3%)	0,863 1,24 [0,45;3,78]
Masculino	111 (62%)	99 (61,5%)	12 (66,7%)	
Peso kg	12 [9,7 -16,1]	12,7 [10 -16,4]	8,8 [6,8-11,5]	<b>0,001</b>
Talla cm	90 ±17	91,2 ±17,5	77,8 ±18,0	<b>0,009</b>
Etnia				
Japonesa	128 (71,1%)	118 (72,8%)	10 (55,6%)	0,145 2,14 [0,76;5,86]
Otras	52 (28,9%)	44 (27,2%)	8 (44,4%)	

RESULTADOS

	TOTAL N=180	COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DE ANEURISMAS CORONARIOS		
		ANEURISMAS NO N=162	ANEURISMAS SI N=18	p.overall OR[IC95%]
Tipo:				
Atípico	1 (0,6%)	1 (0,62%)	0 (0,00%)	1,000
Completo	123 (68,7%)	110 (68,3%)	13 (72,2%)	
Incompleto	53 (29,7%)	48 (29,8%)	5 (27,8%)	
Sospecha de EK	2 (1,1%)	2 (1,24%)	0 (0,00%)	
Duración de la fiebre				
n	174 (96%)	157 (96,9%)	17 (94,4%)	
días	4,0 [3,0-6,0]	4,0 [3,0-5,0]	6,0 [2,0-9,0]	0,072
Plaquetas máximas				
n	176 (97,7%)	159 (98,1%)	17 (94,4%)	
	369 [298-507]	360 [292-494]	545 [400-740]	<b>0,004</b>
Sodio				
n	176 (97,7%)	159 (98,1%)	17 (94,4%)	
	135 [133-137]	135 [133-137]	136 [133-137]	0,730
PCR				
n	177 (98,3%)	160 (98,7%)	17 (94,4%)	
	8,7 [4,4-20,0]	8,3 [4,2-17,9]	13 [5,8-89]	0,157
VSG				
n	44 (24,4%)	38 (23,4%)	6 (33,3%)	
	73,5 [53-88,8]	72,0 [55,2-94,2]	74,5 [58-77,5]	0,891
Afectación coronaria:				
No	129 (71,7%)	129 (79,6%)	0 (0,0%)	<b>&lt;0,001</b>
Si	51 (28,3%)	33 (20,4%)	18 (100%)	
Hiperrefringencia:				
No	51 (98,1%)	44 (100%)	7 (87,5%)	0,154
Si	1 (1,9%)	0 (0,00%)	1 (12,5%)	
Ectasia:				
No	133 (73,9%)	129 (79,6%)	4 (22,2%)	<b>&lt;0,001</b> <b>13,1 [4,32;50,2]</b>
Si	47 (26,1%)	33 (20,4%)	14 (77,8%)	
Miocarditis: 0	162 (100%)	162 (100%)	18 (100%)	
Primera dosis Gammaglobulina				
No	8 (4,4%)	7 (4,3%)	1 (5,5%)	0,577 0,8 [0,1;14,8]
Si	172 (95,6%)	155 (95,7%)	17 (94,4%)	
Respuesta al tratamiento:				
No	17 (9,7%)	13 (8,2%)	4 (22,2%)	0,079 0,3 [0,1;1,2]
Si	158 (90,3%)	144 (91,7%)	14 (77,8%)	
Segunda dosis Gammaglobulina				

	TOTAL N=180	COMPARACIÓN EN FUNCIÓN DE ANEURISMAS CORONARIOS		
		ANEURISMAS NO N=162	ANEURISMAS SI N=18	p.overall OR[IC95%]
No	151 (83,9%)	138 (85,2%)	13 (72,2%)	0,176
Si	29 (16,1%)	24 (14,8%)	5 (27,8%)	1,9 [0,5;5,8]
<b>Ácido Acetil Salicílico</b>				
No	5 (2,8%)	3 (1,8%)	2 (11,1%)	0,079
Si	175 (97,2%)	159 (98,1%)	16 (88,9%)	0,1 [0,001;2,7]
<b>Corticoides:</b>				
No	135 (75%)	121 (74,7%)	14 (77,8%)	1,000
Si	45 (25%)	41 (25,3%)	4 (22,2%)	1,3 [0,3;4,3]
<b>Anti-TNF:</b>				
No	179 (99,4%)	161 (99,4%)	18 (100%)	1,000
Si	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0 (0,00%)	

\* Ajustado por edad y sexo.

## 4.2. Resultados en función de los objetivos.

### 4.2.1. Principal.

Determinar si existe asociación entre el índice Tp-Te/QT obtenido mediante método manual y la presencia de afectación coronaria en pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki en fase aguda y en fase de recuperación (Figura 18).

Figura 18. Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación índice Tp-Te/QT según AFECTACIÓN CORONARIA.



**Tabla 8. Comparación del índice Tp-Te/QT en derivación V5 y V6 entre los grupos AFECTACIÓN CORONARIA NO y AFECTACIÓN CORONARIA SI.**

MEDIDAS	AFECTACIÓN CORONARIA NO N=129	AFECTACIÓN CORONARIA SI N=51	p.overall OR* [IC95%]
<b>DERIVACIÓN ECG V5</b>			
<b>Periodo Agudo</b>			
Tp-Te/QT	0,25 [0,21;0,27]	0,25 [0,20;0,27]	0,801 1,6 [0,0;1216,2]
<b>Periodo de Recuperación</b>			
Tp-Te/QT	0,23 [0,20;0,25]	0,23 [0,19;0,25]	0,683 0,0 [0,0;10,4]
<b>DERIVACIÓN ECG V6</b>			
<b>Periodo Agudo</b>			
Tp-Te/QT	0,24 [0,21;0,27]	0,25[0,20;0,27]	0,863 3,9 [0,0;4090]
<b>Periodo de Recuperación</b>			
Tp-Te/QT	0,23 [0,20;0,25]	0,23 [0,17;0,25]	0,498 0,0 [0,0;34,2]

\* Ajustado por edad y sexo.

No se encontraron diferencias significativas en la distribución de la medida del índice Tp-Te/QT en derivaciones V5 y V6, en pacientes con afectación coronaria con respecto a los pacientes sin afectación en el periodo agudo ni en el periodo de recuperación (Tabla 8).

#### 4.2.2. Secundarios.

4.2.2.1. Determinar si existe asociación entre el índice Tp-Te/QT y la presencia de aneurismas coronarios en pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki en fase aguda y en fase de recuperación (Figura 19).

Figura 19. Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación índice Tp-Te/QT según ANEURISMAS CORONARIOS.

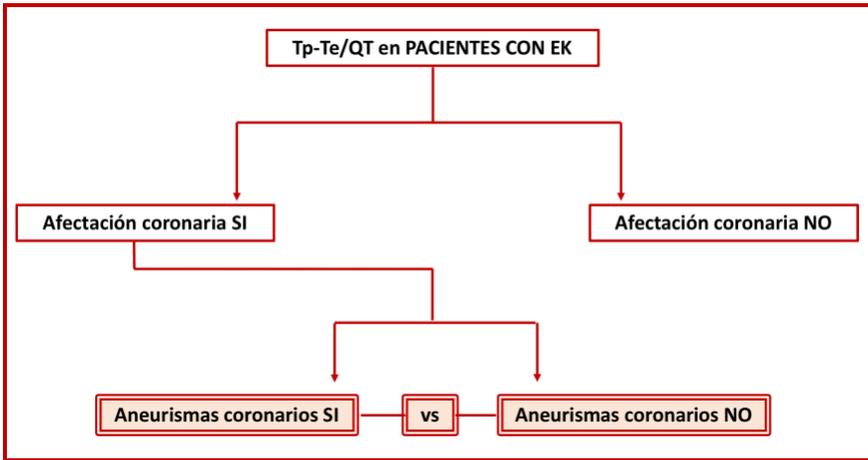


Tabla 9. Comparación del índice Tp-Te/QT en derivación V5 y V6 entre los grupos ANEURISMAS CORONARIOS NO y ANEURISMAS CORONARIOS SI.

MEDIDAS	ANEURISMA CORONARIO NO N=162	ANEURISMA CORONARIO SI N=18	p,overall OR* [IC95%]
<b>DERIVACIÓN ECG V5</b>			
<b>Periodo Agudo</b>			
Tp-Te/QT	0,25 [0,21-0,27]	0,23 [0,20-0,27]	0,549 1,2 [0,0;1046]
<b>Periodo de Recuperación</b>			
Tp-Te/QT	0,23 [0,20-0,25]	0,23 [0,18-0,25]	0,619 0,0 [0,0;547]
<b>DERIVACIÓN ECG V6</b>			
<b>Periodo Agudo</b>			
Tp-Te/QT	0,25 [0,20-0,27]	0,23 [0,20-0,28]	0,933 2,5 [0,0;3687]
<b>Periodo de Recuperación</b>			
Tp-Te/QT	0,23 [0,20-0,25]	0,21 [0,17-0,25]	0,298 0,0[0,0;474,3]

\* Ajustado por edad y sexo.

No se encontraron diferencias significativas en la distribución de la medida del índice  $Tp\text{-}Te/QT$  en pacientes con aneurismas coronarios con respecto a los pacientes sin aneurismas, No se encontraron diferencias en el periodo agudo, ni en el periodo de recuperación. (Tabla 9).

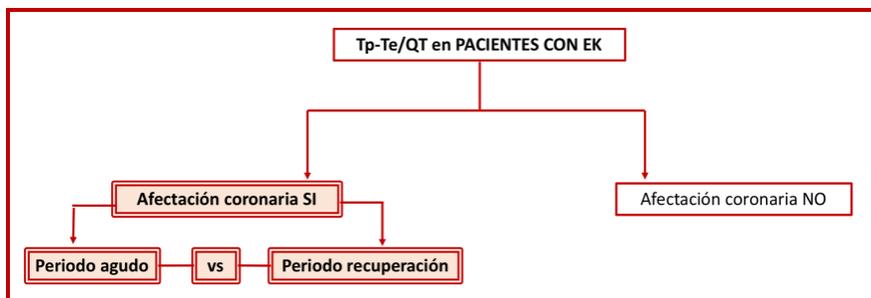
4.2.2.2. Determinar si existe una asociación entre el índice  $Tp\text{-}Te/QT$  y la presencia de miocarditis en pacientes en fase aguda de la enfermedad de Kawasaki.

No hubo pacientes diagnosticados de miocarditis en la muestra estudiada (Tabla 6 y 7).

4.2.2.3. Determinar si existe diferencia significativa en el índice  $Tp\text{-}Te/QT$  como medida de la heterogeneidad ventricular en el resto de subgrupos:

- a.
- a. En pacientes CON AFECTACIÓN CORONARIA, entre el PERIODO AGUDO VS PERIODO DE RECUPERACIÓN (Figura 20).

**Figura 20. Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación índice  $Tp\text{-}Te/QT$  dentro del grupo CON AFECTACIÓN CORONARIA.**



**Tabla 10. Comparación del índice Tp-Te/QT en derivación V5 y V6 en el grupo de AFECTACIÓN CORONARIA SI entre los subgrupos PERIODO AGUDO Y PERIODO DE RECUPERACIÓN.**

MEDIDAS	AFECTACIÓN CORONARIA SI N=51		p
	P. agudo	P. recuperación	
<b>DERIVACIÓN ECG V5</b>			
<b>Tp-Te/QT</b>	0,25[0,2-0,27]	0,23[0,19-0,25]	<b>0,054</b>
<b>DERIVACIÓN ECG V6</b>			
<b>Tp-Te/QT</b>	0,25[0,2-0,27]	0,23 [0,17-0,25]	<b>0,023</b>

El índice Tp-Te/QT en pacientes con afectación coronaria fue mayor en el periodo agudo con respecto al periodo de recuperación de la enfermedad rozando la significación estadística en derivación V5 (0,25[0,2-0,27] vs 0,23[0,19-0,25], p=0,054) y alcanzándola en V6 (0,25[0,2-0,27] vs 0,23 [0,17-0,25], p=0,023) (Tabla 10, Figura 22).

- b. En pacientes SIN AFECTACIÓN CORONARIA, entre el PERIODO AGUDO VS PERIODO DE RECUPERACIÓN (Figura 21).

**Figura 21. Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación índice Tp-Te/QT dentro del grupo SIN AFECTACIÓN CORONARIA.**

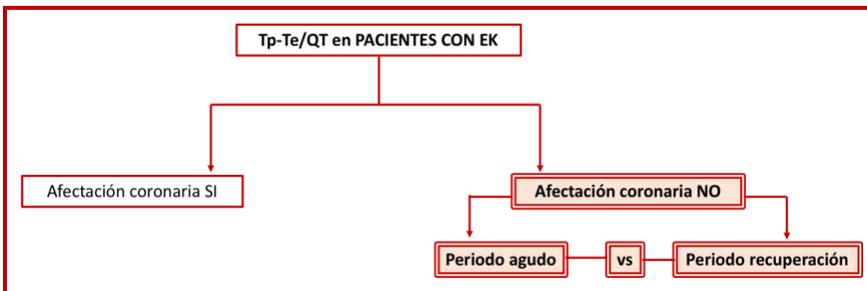
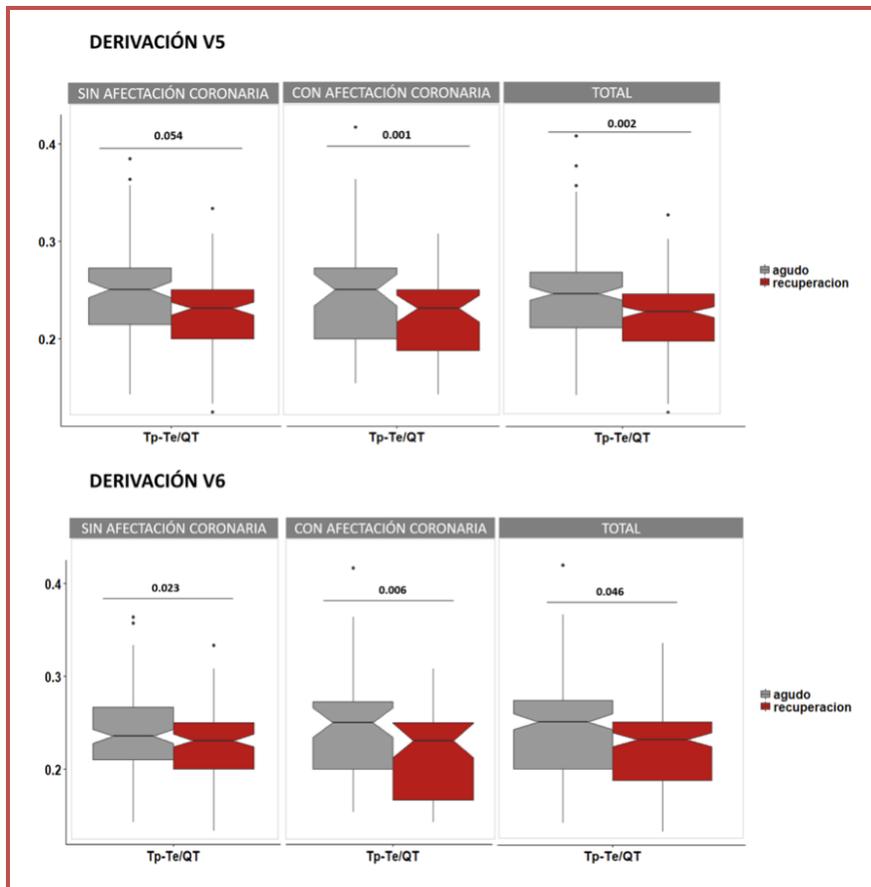


Tabla 11. Comparación del índice Tp-Te/QT en derivación V5 y V6 en el grupo de AFECTACIÓN CORONARIA NO entre los subgrupos PERIODO AGUDO Y PERIODO DE RECUPERACIÓN.

MEDIDAS	AFECTACIÓN CORONARIA NO N=129		p
	P. agudo	P. recuperación	
<b>DERIVACIÓN ECG V5</b>			
Tp-Te/QT	0,25[0,21-0,27]	0,23[0,2-0,25]	<b>0,001</b>
<b>DERIVACIÓN ECG V6</b>			
Tp-Te/QT	0,23[0,21-0,27]	0,23[0,2-0,25]	<b>0,006</b>

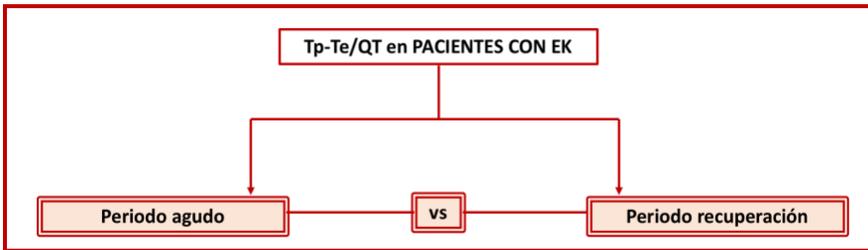
Figura 22. Diagramas de cajas de distribución del índice Tp-Te/QT en derivación V5 y V6 en pacientes con y sin afectación coronaria y pacientes totales en función del periodo agudo vs recuperación.



El índice Tp-Te/QT en pacientes sin afectación coronaria fue mayor en el periodo agudo con respecto al periodo de recuperación de manera significativa en derivación V5 (0,25[0,2-0,27] vs 0,23[0,2-0,25], p=0,001) y en V6 (0,23[0,21-0,27] vs 0,23 [0,2-0,25], p=0,006) (Tabla 11, Figura 22).

- c.
- c. En TODOS LOS PACIENTES CON EK entre el PERIODO AGUDO VS PERIODO DE RECUPERACIÓN (Figura 23).

**Figura 23. Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación índice Tp-Te/QT dentro del subgrupo PERIODO AGUDO VS PERIODO DE RECUPERACIÓN.**



**Tabla 12. Comparación del índice Tp-Te/QT en derivación V5 y V6 entre los grupos PERIODO AGUDO Y PERIODO DE RECUPERACIÓN.**

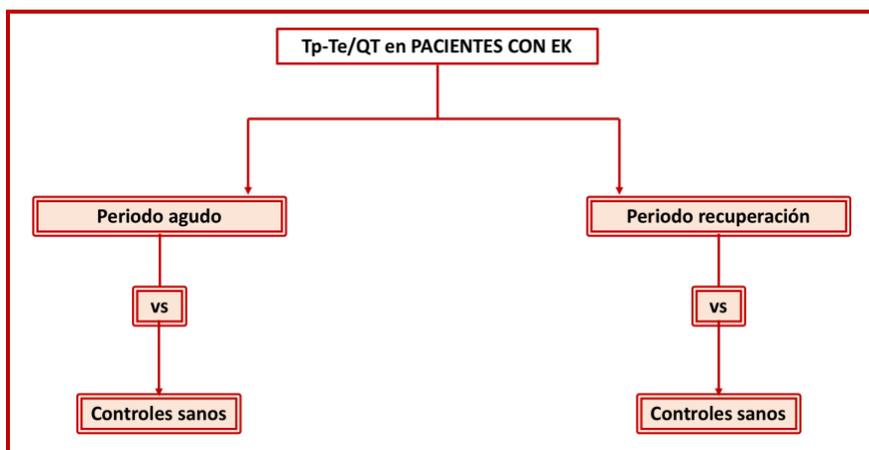
MEDIDAS	PERIODO AGUDO N=180	PERIODO RECUPERACIÓN N=180	p.overall
<b>DERIVACIÓN ECG V5</b>			
Tp-Te/QT	0,25 [0,21-0,27]	0,23 [0,20-0,25]	<b>0,002</b>
<b>DERIVACIÓN ECG V6</b>			
Tp-Te/QT	0,25 [0,20-0,27]	0,23 [0,19-0,25]	<b>0,046</b>

El índice Tp-Te/QT en pacientes con EK fue mayor en el periodo agudo con respecto al periodo de recuperación de la enfermedad de manera

estadísticamente significativa (0,25 [0,21-0,27] vs 0,23 [0,20-0,25], p=0,002) (Tabla 12, Figura 22).

- d. Entre TODOS LOS PACIENTES CON EK EN EL PERIODO AGUDO y grupo de NIÑOS SANOS y entre TODOS LOS PACIENTES CON EK EN EL PERIODO DE RECUPERACIÓN y grupo de NIÑOS SANOS (Figura 24).

**Figura 24. Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación índice Tp-Te/QT entre pacientes en PERIODO AGUDO VS SANOS y PERIODO DE RECUPERACIÓN VS SANOS.**



**Tabla 13. Comparación del índice Tp-Te/ QT en derivación V5 en casos en periodo agudo vs controles sanos (Tp-Te/ QT agudo). Comparación Tp-Te/ QT en derivación V5 en casos en periodo de recuperación vs controles sanos (Tp-Te/ QT rec).**

	CONTROLES SANOS N=202	CASOS N=180	p-overall	OR* [IC 95%]
Edad	4,5[1,7;8,00]	2,3 [1,2;3,9]	<0,001	
Sexo				
Femenino	88 (43,6%)	68 (38%)	0,750	
Masculino	114 (56,4%)	111 (62%)		
<b>Tp-Te/ QT agudo</b>	0,21 [0,2;0,23]	0,25[0,21;0,27]	<b>&lt;0,001</b>	
<b>&lt;0,25</b>	180 (91,8%)	77 (43,7)		

≥0,25	16 (8,2%)	103 (56,3%)		<b>13,7 [7,6;26,2]</b>
<b>Tp-Te/ QT rec</b>	0,21 [0,2;0,23]	0,23 [0,2;0,25]	<b>&lt;0,001</b>	
<0,25	180 (91,8%)	106 (59,9)		
≥0,25	16 (8,2%)	74 (40,1%)		<b>6,7 [3,7;12,8]</b>

\* *Ajustado por edad y sexo.*

Se ajustaron los controles sanos por edad y sexo.

El índice Tp-Te/QT en pacientes con EK en el periodo agudo fue mayor que en pacientes sanos (0,25 [0,21;0,27] vs 0,21 [0,2;0,23],  $p=0,001$ ) (Tabla 13, Figura 32).

El índice Tp-Te/QT en pacientes con EK en el periodo de recuperación fue mayor que en pacientes sanos (0,23 [0,2;0,25] vs 0,21 [0,2;0,23],  $p=0,001$ ) (Tabla 13).

Tras aplicar un punto de corte y transformar la variable en dicotómica, las cifras de Tp-Te/QT  $\geq 0,25$  seg. mostraban un aumento de asociación con tener EK con respecto a los pacientes sanos.

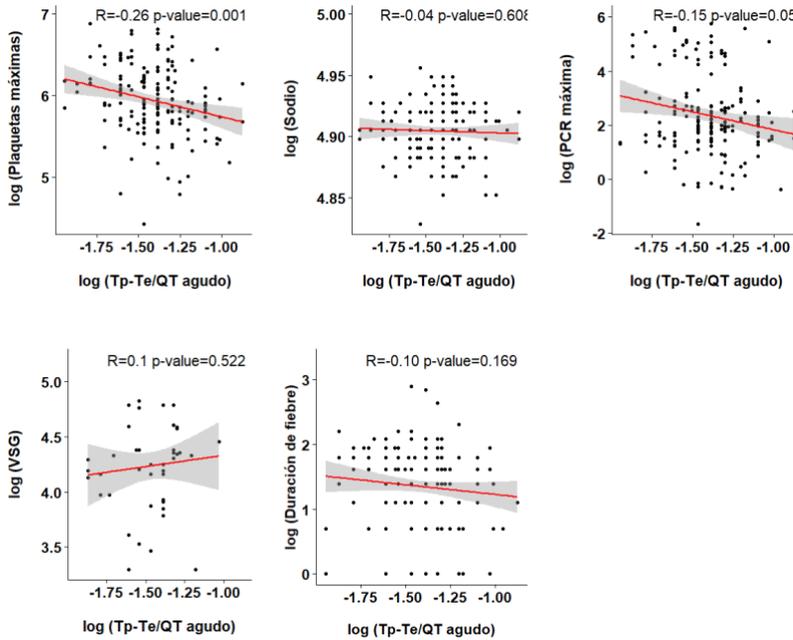
4.2.2.4. Determinar si existe una asociación entre el índice Tp-Te/QT en el periodo agudo de la enfermedad de Kawasaki y parámetros marcadores de inflamación: plaquetas, sodio (Na), proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG).

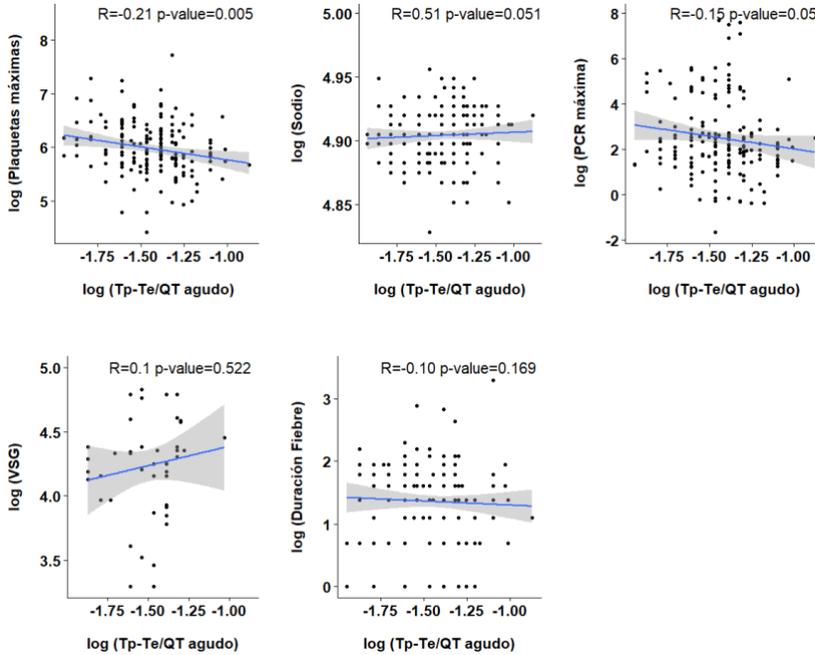
No hubo una buena correlación entre ninguna de las variables, marcadores de inflamación y el índice Tp-e/QT medido de manera manual en derivaciones V5-V6 (Figura 25).

4.2.2.5. Determinar si existe una asociación entre el índice Tp-Te/QT en el periodo agudo de la enfermedad de Kawasaki y los días de fiebre.

No hubo una buena correlación entre los días de fiebre y el índice Tp-e/QT medido de manera manual en derivaciones V5-V6 (Figura 25).

Figura 25. Gráficas de dispersión de variables (plaquetas, sodio, PCR, VSG y duración de la fiebre) y correlación lineal con índice Tp-Te/QT en periodo agudo en derivación V5 (rojo) y V6 (azul).





4.2.2.6. Determinar si existe una asociación entre el índice Tp-Te/QT en el periodo agudo de la enfermedad de Kawasaki y la falta de respuesta al tratamiento de primera línea.

No existía diferencia significativa en la medida del índice Tp-Te/QT obtenido mediante método manual en el periodo agudo de la enfermedad de Kawasaki y la falta de respuesta al tratamiento de primera línea (Tabla 14).

**Tabla 14.** Comparación del índice Tp-Te/QT en pacientes con respuesta al tratamiento de primera línea, y en pacientes sin respuesta.

	Respuesta Tratamiento NO	Respuesta Tratamiento SI	p. overall OR* [IC 95%]
Tp-Te/QT agudo v5	0,23[0,21-0,27]	0,25[0,21-0,27]	0,082 30429,7 [0,7,Inf]

\* Ajustado por edad y sexo.

4.2.2.7. Determinar si existen diferencias significativas entre **alguno de los intervalos del ECG** medidos mediante método manual en este estudio en los distintos grupos de comparación.

- a. Entre pacientes con EK con AFECTACIÓN CORONARIA SI vs AFECTACIÓN CORONARIA NO (Figura 2

**Figura 26. Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación de intervalos del ECG según AFECTACIÓN CORONARIA.**



**Tabla 15. Comparación entre los parámetros del ECG en derivación V5 y V6 en los grupos AFECTACIÓN CORONARIA SI y AFECTACIÓN CORONARIA NO.**

MEDIDAS	AFECTACIÓN CORONARIA NO N=129	AFECTACIÓN CORONARIA SI N=51	p.overall
<b>Periodo Agudo</b>			
FC	129 [110-145]	142 [116-158]	0,153
<b>Periodo Recuperación</b>			
FC	105 [94,5-118]	118 [98,4-129]	<b>0,007</b>
<b>DERIVACIÓN ECG V5</b>			
<b>Periodo Agudo</b>			
RR	466 [414-543]	423 [381-518]	0,097
QT	273 [254-296]	254 [233-275]	<b>0,043</b>
<b>QTc</b>	<b>390 [371-411]</b>	<b>378 [364-395]</b>	<b>0,042</b>
Tp-Te	63,5 [63,5-84,7]	63,5 [49,6-70,4]	0,091
<b>Periodo de Recuperación</b>			
RR	562 [508-635]	508 [466-610]	<b>0,007</b>

QT	296 [286-330]	288 [275-305]	<b>0,008</b>
QTc	405 [388-423]	401 [386-416]	0,521
Tp-Te	63,6 [63,5-84,7]	63,5 [58,8-82,7]	0,078
<b>DERIVACIÓN ECG V6</b>			
<b>Periodo Agudo</b>			
RR	466 [414-543]	423 [381-518]	0,153
QT	273 [242-296]	254 [233-275]	<b>0,029</b>
QTc	<b>390 [371-410]</b>	<b>377 [364-392]</b>	<b>0,014</b>
Tp-Te	63,5 [57,6-84,7]	63,5 [43,2-69,8]	0,251
<b>Periodo de Recuperación</b>			
RR	571[508-635]	508[466-610]	<b>0,007</b>
QT	296 [275-336]	276 [270-301]	<b>0,002</b>
QTc	399 [387-418]	394 [375-414]	0,065
Tp-Te	63,5 [63,5-84,7]	63,5 [47,0-67,2]	<b>0,017</b>

Se encontraron diferencias significativas en los intervalos: FC (RR), QT, QTc y Tp-Te.

Como hallazgo más reseñable destacaba lo obtenido en el intervalo QTc (Tabla 15, rojo). La distribución del intervalo QTc fue significativamente menor en pacientes con afectación coronaria en periodo agudo. Estas diferencias se observaron tanto en derivación V5 como en V6.

Al analizar la asociación trazando un punto de corte del intervalo QTc y tras ajustar los datos por edad y sexo, se obtuvo un aumento significativo de riesgo de afectación coronaria en aquellos pacientes con QTc < 385 msec medido en V6 (OR: 2,5 [1,2;5,3], p ratio: 0,016) (Tabla 16).

Tabla 16. Asociación del intervalo QTc en periodo agudo de la EK con afectación coronaria.

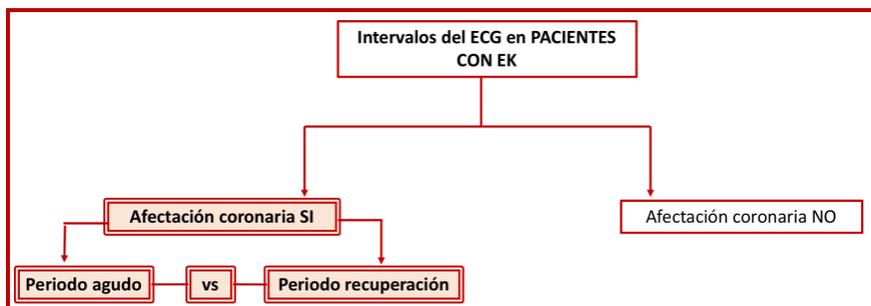
	Punto corte*	AFECTACION CORONARIA NO N=129	AFECTACION CORONARIA SI N=51	OR [IC95%]** p.ratio
<b>Periodo agudo</b>				
<b>V5</b>				
QTc	≥385	77 (59,7%)	21 (42,0%)	
	<385	52 (40,3%)	29 (58,0%)	1,8 [0,9;3,8] 0,114
<b>V6</b>				
QTc	≥385	76 (58,9%)	17 (33,3%)	
	<385	53 (41,1%)	34 (66,7%)	<b>2,5 [1,2;5,3]</b> <b>0,016</b>

\* Los puntos de corte fueron calculados con una N=176 (AC SI=127; AC NO=49) debido a los valores faltantes

\*\*Ajustadas por edad y sexo.

- b. Dentro del subgrupo AFECTACIÓN CORONARIA SI, diferencias de los intervalos en el ECG en función del PERIODO AGUDO VS PERIODO DE RECUPERACIÓN (Figura 27).

Figura 27. Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación de intervalos del ECG dentro del grupo CON AFECTACIÓN CORONARIA.



**Tabla 17. Comparación entre los parámetros del ECG en derivación V5 y V6 en el grupo de AFECTACIÓN CORONARIA SI entre los subgrupos PERIODO AGUDO Y PERIODO DE RECUPERACIÓN.**

MEDIDAS	AFECTACIÓN CORONARIA SI N=51		p
	P. agudo	P. recuperación	
FC	141,8[115,8-157,5]	118,1[98,4-128,9]	<0,001
<b>DERIVACIÓN ECG V5</b>			
RR	423,3[381-518,4]	507,9[465,6-609,9]	0,001
QT	254[232,8-275,1]	288[275,104,9]	<0,001
QTc	377,7[363,8-395,2]	400,5[386-415,7]	<0,001
Tp-Te	63,5[49,6-70,4]	63,5[58,8-82,73]	0,437
<b>DERIVACIÓN ECG V6</b>			
RR	423,3[381-518,4]	507[465,6-609,9]	<0,001
QT	254[232,8-275,4]	275,6[269,6-301]	<0,001
QTc	377,2[363,7-392]	393,6[375,4-413,6]	<0,001
Tp-Te	63,5[43,2-69,8]	63,49[47-67,2]	0,923

Se encontraron diferencias significativas en los intervalos: FC (RR), QT, QTc y Tp-Te/QT (Tabla 16, Figura 29). El intervalo QTc fue significativamente menor en pacientes con afectación coronaria en el periodo agudo con respecto a la recuperación (Tabla 17, rojo).

- c. Dentro del subgrupo AFECTACIÓN CORONARIA NO, diferencias de los intervalos en el ECG en función del PERIODO AGUDO VS PERIODO DE RECUPERACIÓN (Figura 28).

Figura 28. Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación de intervalos del ECG dentro del grupo SIN AFECTACIÓN CORONARIA.

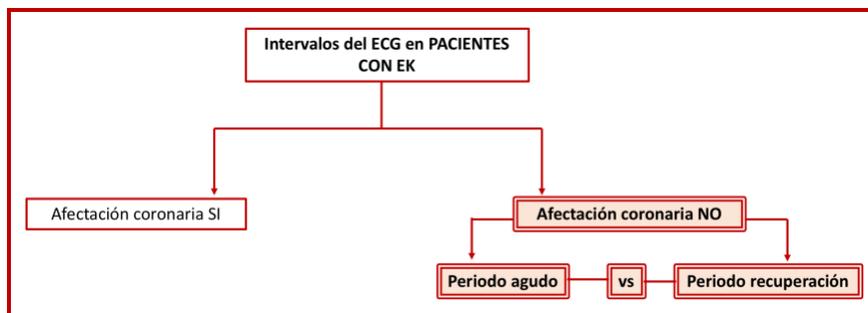
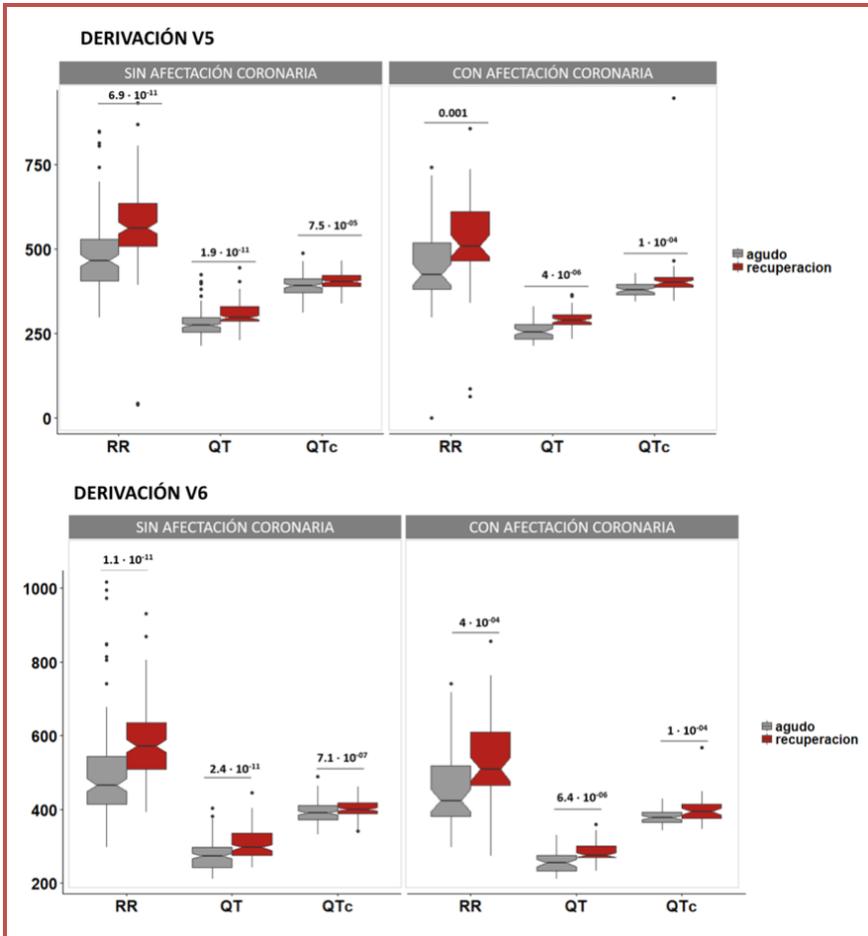


Tabla 18. Comparación entre los parámetros del ECG en derivación V5 y V6 en el grupo de AFECTACIÓN CORONARIA NO entre los subgrupos PERIODO AGUDO Y PERIODO DE RECUPERACIÓN.

MEDIDAS	AFECTACIÓN CORONARIA NO N=129		p
	P. agudo	P. recuperación	
FC	128,9[110-145,1]	105[94,5-118,1]	<0,001
<b>DERIVACIÓN ECG V5</b>			
RR	465,6[413,6-543,2]	561,6[507,9-634,9]	<0,001
QT	273[254-296,3]	296,3[286-330]	<0,001
QTc	390,4[370,9-411,5]	405,2[387,9-423,2]	<0,001
Tp-Te	63,5[63,5-84,7]	63,6[63,5-84,7]	0,285
<b>DERIVACIÓN ECG V6</b>			
RR	465,6[413,6-543,2]	571,4[507,9-634,9]	<0,001
QT	273[242-296,3]	296,3[275,1-336]	<0,001
QTc	390,4[370,9-409,9]	399,4[387,3-418]	<0,001
Tp-Te	63,5[57,6-84,7]	63,5[63,5-84,7]	0,133

Se encontraron diferencias significativas en los intervalos: FC (RR), QT, QTc, Tp-Te/QT. El intervalo QTc fue significativamente menor en pacientes sin afectación coronaria en el periodo agudo con respecto a la recuperación (Tabla 18, rojo- Figura 29).

Figura 29. Diagramas de cajas de los parámetros del ECG en V5 y V6 con diferencias significativas en los pacientes con y sin afectación coronaria en función del periodo agudo vs recuperación.



d. Entre pacientes con EK con ANEURISMAS CORONARIOS SI Y ANEURISMAS CORONARIOS NO (Figura 30).

Figura 30. Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación de intervalos del ECG según ANEURISMAS CORONARIOS.

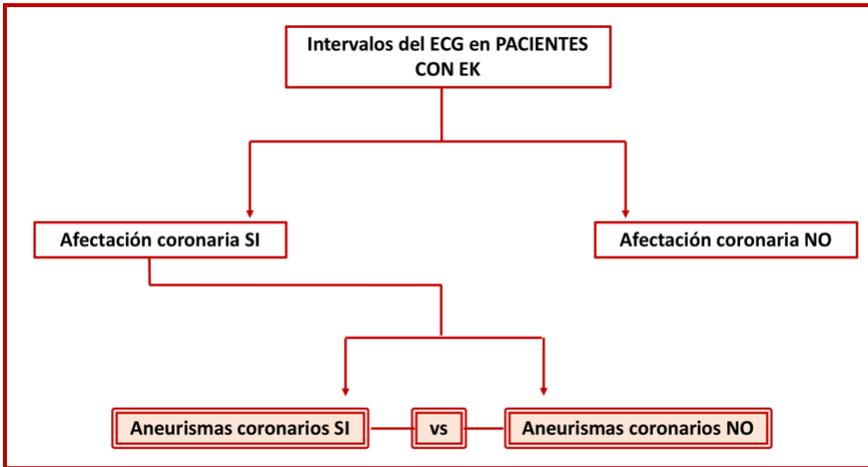


Tabla 19. Comparación entre los parámetros del ECG en derivación V5 y V6 entre los grupos ANEURISMAS CORONARIOS NO y ANEURISMAS CORONARIOS SI.

MEDIDAS	ANEURISMA CORONARIO NO N=162	ANEURISMA CORONARIO SI N=18	p,overall OR*[IC 95%]
<b>Periodo Agudo</b>			
FC	135 [113-152]	126 [103-155]	0,578 0,98[0,95;1,0]
<b>Periodo Recuperación</b>			
FC	109 [94,5-118]	118 [109-129]	0,067 1,0[0,99;1,04]
<b>DERIVACIÓN ECG V5</b>			
<b>Periodo Agudo</b>			
RR	444 [398-529]	477 [381-584]	0,899 1,0[0,99;1,0]
QT	254 [233-294]	275 [233-300]	0,733 1,0[0,99;1,03]
QTc	390 [370-405]	378 [364-402]	0,322 0,95[0,97;1,01]
Tp-Te	63,5 [63,5-84,7]	63,5 [55,2-72,0]	0,285 0,99[0,96;1,02]
<b>Periodo de Recuperación</b>			
RR	550 [503-635]	505 [466-552]	0,080 0,99[0,99;1,00]

MEDIDAS	ANEURISMA CORONARIO NO N=162	ANEURISMA CORONARIO SI N=18	p,overall OR* [IC 95%]
QT	296 [275-318]	296 [275-303]	0,199 1,0[0,98;1,02]
QTc	402 [388-418]	409 [376-422]	0,689 1,0[0,99;1,0]
Tp-Te	63,5 [63,5-84,7]	63,5 [57,1-68,8]	0,116 0,98[0,94;1,02]
<b>DERIVACIÓN ECG V6</b>			
<b>Periodo Agudo</b>			
RR	444 [396-529]	477 [387-584]	0,578 1,0 [0,99;1,0]
QT	254 [233-294]	270 [238-296]	0,673 1,01[0,99;1,02]
QTc	388 [365-403]	378 [365-400]	0,421 1,0[0,97;1,02]
Tp-Te	63,5 [55,8-84,7]	63,5 [55,2-80,2]	0,932 1,01[0,98;1,04]
<b>Periodo de Recuperación</b>			
RR	550[506-635]	508[466-552]	0,067 0,99[0,98;1,0]
QT	296 [275-327]	288 [275-298]	0,120 0,99[0,97;1,01]
QTc	399 [386-416]	402 [374-416]	0,806 1,01[0,99;1,02]
Tp-Te	63,5 [63,5-84,7]	61,7 [49,9-65,4]	<b>0,035</b> 0,97[0,94;1,01]

\* Ajustado por edad y sexo.

No se encontraron diferencias significativas en las medidas del ECG entre el grupo de aneurismas frente a los no aneurismas en periodo agudo ni recuperación, en V5 ni V6 (Tabla 19).

- e. En TODOS LOS PACIENTES CON EK entre el PERIODO AGUDO VS PERIODO DE RECUPERACIÓN (Figura 31).

Figura 31. Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación de intervalos del ECG entre PERIODO AGUDO VS PERIODO RECUPERACIÓN.



Tabla 20. Comparación entre los parámetros del ECG en derivación V5 y V6 entre los grupos PERIODO AGUDO Y PERIODO DE RECUPERACIÓN.

MEDIDAS	PERIODO AGUDO N=180	PERIODO RECUPERACIÓN N=180	p.overall
FC	131 [113-152]	109 [94,5-121]	<0,001
<b>DERIVACIÓN ECG V5</b>			
RR	447 [394-529]	550 [487-635]	0,002
QT	259 [233-296]	296 [275-317]	0,002
QTc	389 [369-404]	403 [387-419]	0,138
Tp-Te	63,5 [63,5-84,7]	63,5 [63,5-84,7]	0,012
<b>DERIVACIÓN ECG V6</b>			
RR	458 [394-529]	550 [494-635]	0,002
QT	254 [233-296]	296 [275-317]	<0,001
QTc	386 [364-403]	399 [386-416]	0,243
Tp-Te	63,5 [55,2-84,7]	63,5 [63,5-84,7]	0,052

Existían diferencias significativas entre grupos en el intervalo: FC (RR), QT, Tp-Te/QT y Tp-Te (Tabla 20).

- f. Si existiera alguna diferencia significativa relevante en alguno de los intervalos del ECG, en los grupos de comparación previos, comparar los datos con respecto a los valores en

niños sanos y en pacientes febriles de distinta etiología, así como comparación de ambos grupos control entre sí.

El intervalo QT fue significativamente menor en pacientes con EK en fase aguda con respecto a la fase de recuperación (Tabla 20) pero al hallar el intervalo QT corregido por la FC no se mantuvo este resultado. El intervalo QT fue menor en el subgrupo de afectación coronaria con respecto a aquellos sin afectación (Tabla 15) y este resultado se mantenía al hacer la corrección con el intervalo QTc.

Una vez implementada la medida se realizó comparación del intervalo QTc con grupos de controles sanos y controles febriles para encontrar su utilidad como posible marcador de enfermedad de Kawasaki.

- Comparación del INTERVALO QTc Entre todos los pacientes con EK en periodo agudo y recuperación frente a niños sanos.

Se ajustaron los controles sanos por edad y sexo. La distribución del intervalo QTc en pacientes con EK en el periodo agudo fue significativamente menor que en pacientes sanos (388 [368-403] vs 394 [376-413] mseg,  $p=0,016$ ). Tras obtener un punto de corte del intervalo QTc, se observó una asociación significativa de pacientes con EK en el periodo agudo con  $QTc < 392$  mseg (OR: 1,6 [1,1;2,3]) (Tabla 21, Figura 32).

La dirección de esta asociación no se mantuvo en el periodo de recuperación, siendo el QTc más largo en pacientes con EK que en los casos (Tabla 21).

**Tabla 21. Comparación del intervalo QTc en derivación V5 en casos vs controles sanos en periodo agudo (QTcV5agudo) y en periodo de recuperación (QTcV5rec).**

	CONTROLES SANOS N=202	CASOS N=180	p overall	OR* [IC95%]
<b>Edad</b>	4,50 [1,71-8,00]	2,34 [1,18-3,93]	<0,001	
<b>Sexo</b>				
Femenino	88 (43,6%)	68 (38%)	0,386	
Masculino	114 (56,4%)	111 (62%)		
<b>QTcV5agudo</b>	394 [376-413]	388 [368-403]	<b>0,016</b>	
≥ 392	105 (53,6%)	65 (36,7%)		
<392	91 (46,4%)	114 (63,3%)		<b>1,6 [1,1;2,3]</b>
<b>QTcV5rec</b>	394 [376-413]	403 [387-418]	<b>&lt;0,001</b>	
<390	62 (55,8%)	53 (29,4%)		
≥390	49 (44,1%)	127 (70,6%)		<b>2,4 [1,6;3,7]</b>

*\*Ajustado por edad y sexo.*

- Comparación del INTERVALO QTc entre todos los pacientes con EK en periodo agudo y recuperación frente a niños febriles de distinta etiología,

Se ajustaron los controles febriles por edad y sexo. No hubo diferencias significativas en la distribución en el intervalo QTc entre pacientes con EK en el periodo agudo con respecto a controles febriles (388 [368-403] vs 389 [369-406] msec,  $p=0,848$ ). Tampoco se demostró asociación significativa de cifras del intervalo QTc tras aplicación de un punto de corte (OR: 1,1 [0,98;1,25]). Sin embargo, el intervalo QTc fue significativamente menor en controles febriles con respecto a pacientes con EK en fase de recuperación (389 [369-406] vs 403 [387-419],  $p<0,001$ ). Al aplicar un punto de corte, los controles febriles tenían una asociación mayor con QTc < 390 msec que los pacientes con EK en periodo de recuperación (OR: 3,20 [1,95;5,29]). (Tabla 22, Figura 32)

Tabla 22. Comparación del intervalo QTc en derivación V5 en casos vs controles febriles de distinta etiología en periodo agudo (QTcV5agudo) y en periodo de recuperación (QTcV5rec).

	CONTROLES FEBRILES N=111	CASOS N=180	p overall	OR* [IC95%]
<b>Edad</b>	1,97 [1,43-2,96]	2,34 [1,18-3,93]	0,328	
<b>Sexo</b>				
Femenino	61 (55,0%)	68 (38%)	0,354	
Masculino	50 (45,0%)	111 (62%)		
<b>QTcV5agudo</b>	389 [369-406]	388 [368-403]	0,848	
≥392	43 (38,7%)	65 (36,7%)		
<392	68 (61,3%)	114 (63,3%)		1,1 [0,98;1,25]
<b>QTcV5 rec</b>	389 [369-406]	403 [387-419]	<0,001	
<390	62 (55,9%)	50 (27,8%)		
≥390	49 (44,1%)	130 (72,2%)		<b>3,20 [1,95;5,29]</b>

\*Ajustado por edad y sexo.

- Comparar intervalo QT y QTc entre los grupos control: controles sanos vs controles febriles.

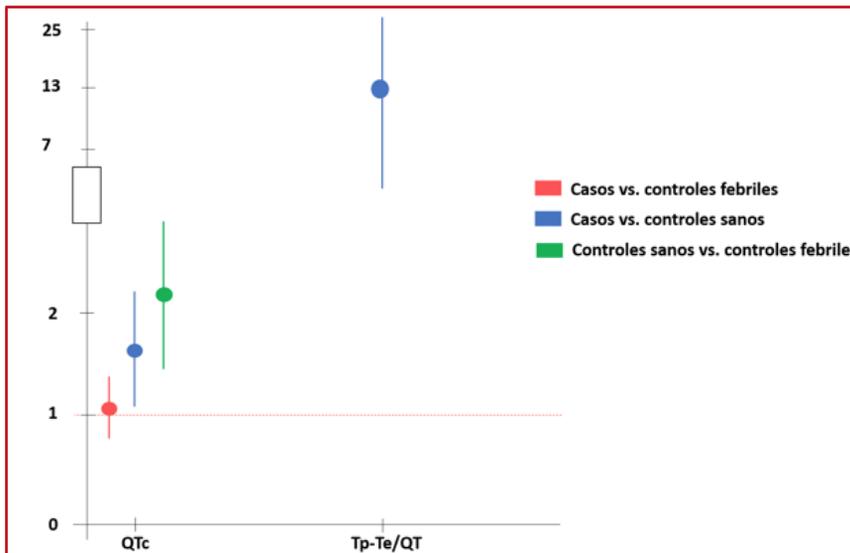
Tabla 23. Comparación derivación V5 del intervalo QTc en controles sanos vs controles febriles de distinta etiología.

	CONTROLES FEBRILES N=111	CONTROLES SANOS N=201	p overall	OR* [IC95%]	p ratio
<b>Edad</b>	1,97 [1,43-2,96]	4,50 [1,71-8,00]	<0,001		
<b>Sexo</b>					
Femenino	61 (55,0%)	88 (43,6%)	0,070		
Masculino	50 (45,0%)	114 (56,4%)			
<b>QTc V5</b>	389 [369-406]	394 [376-413]	0,062	<b>0,98 [0,98;1,0]</b>	<b>0,001</b>
≥392	43 (38,7%)	105 (53,6%)			
<392	68 (61,3%)	91 (46,4%)		<b>2,1[1,28;3,64]</b>	<b>&lt;0,001</b>

\*Ajustado por edad y sexo.

La diferencia de las medianas de distribución del intervalo QTc estaban cercanas a la significación estadística sin alcanzarla. Sin embargo, en pacientes sanos vs febriles un intervalo QTc < 392 mseg, se asocia 2,1 veces más a ser paciente febril (OR de 2,1[1,28;3,64], p= 0,0003) (Tabla 23, Figura 32).

**Figura 32. Representación de los OR de las comparaciones del índice Tp-Te/QT y del índice QTc en los distintos grupos en derivación V5 en fase aguda.**



## **5. DISCUSIÓN**



La relevancia de investigar en la enfermedad de Kawasaki se basa en que actualmente es la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en niños en países desarrollados(2). Aunque la vasculitis aguda se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes, tradicionalmente se ha considerado que hasta un 25% de los pacientes no tratados presentan aneurismas de las arterias coronarias. Esta proporción se reduce a aproximadamente un 4% en los niños tratados con inmunoglobulina intravenosa (IG i.v) a altas dosis(56–58).

Los datos de incidencia en nuestro medio (8/100.000 pacientes < 5 años(13)) nos posicionan ante una enfermedad rara en nuestro país. La afectación coronaria en España se produce en torno al 23 % de pacientes afectos, con un porcentaje del 9,6% de aneurismas coronarios(150). Es una complicación no frecuente de una enfermedad con una baja incidencia. Sin embargo, se inicia ahora la investigación sobre cuántos eventos coronarios en pacientes jóvenes son debidos a la progresión de esta enfermedad padecida en la infancia. No son cifras desdeñables. En Estados Unidos, hasta un 5% de los IAM en pacientes menores de 40 años ocurren en pacientes con historia conocida (1.5%) o sospechada (3.5%) de EK(48). En Japón, hasta un 9% de los IAM y muerte súbita cardíaca en adultos jóvenes es atribuible a antecedentes de EK(104).

Las áreas de mayor interés para la investigación en EK son el diagnóstico, la detección precoz de los pacientes con riesgo de desarrollar aneurismas coronarios y el tratamiento. La importancia radica en la posibilidad de una prevención de las lesiones coronarias con un tratamiento más agresivo desde el inicio del cuadro.

Este estudio se ha centrado en el diagnóstico y en la posibilidad de predecir qué pacientes son los más susceptibles de desarrollar enfermedad coronaria a través de la interpretación del electrocardiograma. Proponemos el uso del ECG basal como técnica de fácil realización, reproducible, de escaso coste y alta disponibilidad en cualquier centro médico como herramienta de detección de pacientes de riesgo de EK. Se trata de un enorme reto, pues hay múltiples líneas y grupos de investigación tratando de encontrar la fórmula para detectar precozmente a los pacientes de riesgo.

El diagnóstico de la EK se basa en el cumplimiento de una serie de criterios clínicos. No existe un test diagnóstico específico(4).

En este estudio demostramos que los pacientes con EK y afectación coronaria tienen el intervalo QTc significativamente menor en el periodo agudo de la enfermedad y que podría ser utilizado como marcador de riesgo mediante su medida en un ECG basal convencional. También demostramos que todos los pacientes con EK tienen aumento de riesgo de arritmias ventriculares por el aumento significativo del índice Tp-Te/QT.

El electrocardiograma es una prueba no invasiva que se realiza en la valoración cardiológica reglada de estos pacientes. Sería de gran utilidad diagnóstica encontrar una asociación entre la presencia de afectación coronaria en la EK y la variación de parámetros del ECG. Los parámetros explorados y potencialmente más susceptibles de variar son aquellos que reflejan afectación de la repolarización ventricular. Se ha explorado su alteración mediante medida manual y, por tanto, reproducible. De esta

manera, se podría incluir el ECG como técnica de apoyo diagnóstico con capacidad también de predicción de formación de alteraciones coronarias en estos pacientes. Esto permitiría el tratamiento convencional más precoz o un tratamiento más agresivo en función del riesgo.

Con este fin, en nuestro estudio se analizaron parámetros del ECG que reflejan el estado de repolarización ventricular en pacientes con EK, con y sin afectación coronaria.

### 5.1. Características demográficas de la muestra.

El número de excluidos en la población española por distorsión se produjo, principalmente, por los artefactos derivados de la obtención de los ECG en diversos formatos electrónicos de almacenamiento. Al proceder los datos de un registro retrospectivo multicéntrico, 84 instituciones aportaban registros, sin criterios unificados en la recogida del ECG. Los pacientes japoneses pertenecían todos a un único Hospital donde tenían estandarizada la recogida y almacenamiento de los electrocardiogramas, por ello la exclusión de pacientes en la muestra de esta población fue menor. Esto sugiere que en el futuro los ECG debería recogerse en función de unos estándares comunes de calidad que garantizaran la posible comparación de los datos.

La afectación coronaria se objetivó en 51/180 (28,3%) pacientes, la ectasia coronaria en un 33/180 (18,3%) y los aneurismas en 18/180 (10%), con un porcentaje de aneurismas gigantes del 1,1%. Estos porcentajes fueron claramente más elevados que en los países asiáticos donde la EK

es más prevalente. La alta prevalencia favorece un diagnóstico precoz y disminución significativa del riesgo de afectación coronaria.

En nuestra muestra la mayoría de los pacientes eran japoneses (129/180, 71,1%). Todos nuestros pacientes se reclutaron con el criterio común de padecer EK. No existieron diferencias significativas en la distribución de la variable afectación coronaria ni en la variable aneurismas coronarios en relación con la etnia.

En nuestra muestra el porcentaje de aneurismas en pacientes no tratados con IG i.v fue del 12,5% frente al 9,8% de los pacientes tratados con IG i.v. En nuestro caso, no se cumplían los porcentajes tradicionalmente aceptados del 25% de aneurismas en pacientes no tratados y el descenso al 4% en pacientes tratados. El descenso de la cifra de aneurismas en pacientes tratados, no es mucho menor. Sin embargo, las cifras de aneurismas coronarios en la serie española y en las series de nuestro entorno como Portugal u Holanda, son similares a la hallado en nuestra muestra, a pesar del tratamiento con IG i.v. De hecho, recientemente se han publicado en Inglaterra porcentajes de aneurismas coronarios de hasta el 18%, a pesar del tratamiento con IG i.v, muy por encima de lo clásicamente aceptado(24).

La diferencia de porcentajes de aneurismas coronarios entre las series japonesas y las series europeas probablemente responda, no sólo al diagnóstico precoz propio de los países asiáticos por la alta prevalencia de EK, sino a factores genéticos que predisponen a la enfermedad y que podrían tener influencia también, en la formación de aneurismas coronarios en pacientes genéticamente predispuestos. Recientemente se han publicado estudios con aplicación de paneles de expresión génica

para el diagnóstico de EK con buenos resultados(37) y es probable que la investigación se extienda a factores genéticos determinantes en la formación de aneurismas coronarios en estos niños. Estos resultados podrían dar luz a las diferencias geográficas tan llamativas en la formación de aneurismas coronarios en pacientes con EK.

Los datos disponibles en referencia a la afectación coronaria global en las diferentes series publicadas son discordantes e incompletos.

No obstante, como ya se ha comentado, en nuestra muestra no existían diferencias significativas en la distribución de las lesiones coronarias en función de la etnia. Esto facilitaba la posible aplicabilidad de resultados a nuestro entorno independientemente del origen de los datos (Tabla 24).

**Tabla 24. Lesiones cardiológicas en la EK en las series publicadas.**

	N	Afectación coronaria (%)	Ectasia (%)	Aneurismas (%)	Gigantes (%)	Miocarditis (%)
KAWARACE(150)	625	23	12	9,6	0,8	1
Japon(7)	31675		6,3	1,05	0,19	
Shangai(20)	2340		14	1,1	0,7	0,2
Corea(9)	14916		10,8	1,7	0,16	
Italia(19)	2901			2,2		1
Portugal(14)	470			8,5		
Alemania (17)	315			17		
Grecia(155)	49			4		
Israel(18)	685			2,9		
USA (156)	3115			13		
Holanda(23)	319			13,5	0,9	
Inglaterra(16)	2432					
Irlanda(21)	265			4,6		
Inglaterra-Irlanda(24)	553			19		

En nuestro estudio no hubo miocarditis. Según la bibliografía publicada, los resultados a través de estudios de biopsias y los realizados con trazadores como el Galio 67 o Tecnecio 99 en el periodo agudo de la EK,

sugieren casi una incidencia universal de miocarditis(49). Existe edema del miocardio, pero sin gran afectación celular, lo que favorece el carácter transitorio de la lesión y la rápida respuesta a la medicación antiinflamatoria. Es probable que la atención de los cardiólogos en el momento agudo de la enfermedad se dirigiera fundamentalmente a la patología coronaria, pero es difícil pensar que existiera una alteración franca de la contractilidad en un alto porcentaje de pacientes que pasara desapercibida. Aparentemente, la afectación hallada en la anatomía patológica y en las imágenes por gammagrafía no tiene una correspondencia funcional importante con el ecocardiograma convencional. En cualquier caso, resaltamos la necesidad de evaluar la función sistólica y diastólica mediante esta técnica en todos los pacientes con sospecha de EK, considerando también, que puede existir miocarditis sin afectación de la funcionalidad.

Las nuevas modalidades de ecografía que evalúan la deformidad del miocardio mediante doppler tisular o mediante el rastreo de señales miocárdicas ("*speckle tracking*"), se han demostrado marcadores sensibles de inflamación del miocardio en la EK, incluso en pacientes con normalidad de la función sisto-diastólica evaluada mediante técnicas convencionales(52,53). Deben registrarse, al menos, medidas del diámetro tele sistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, así como la fracción de acortamiento y la fracción de eyección, junto con la función regional de la pared ventricular, parámetros ausentes en nuestra base de datos, donde únicamente recogimos la presencia/ausencia de miocarditis, lo que claramente constituía un límite a la interpretación de esta variable en este contexto.

El 85% de los casos de EK suceden en menores de 5 años (60 meses). La mediana de edad de nuestra muestra fue de 31,1 [15,3-48,1] meses, similar a los datos previos publicados. La edad fue menor de manera significativa en pacientes con alteraciones coronarias y con aneurismas en nuestra muestra. Esto también es concordante con la literatura previa que sitúa a los pacientes menores de 12 meses como aquellos con más riesgo de desarrollar aneurismas coronarios. El peso y la talla, al estar asociados a la edad, también fueron significativamente menores en pacientes con afectación coronaria.

La proporción de varones con EK de nuestra muestra fue de 1,6:1, similar a las series epidemiológicas más extensas que sitúan la mayor incidencia de casos en varones con una proporción entre varones y mujeres de 1,5:1.

El tipo de enfermedad más frecuente en nuestra muestra fue la EK completa 123/180 (68,7%). La EK incompleta se presentó en 53/180 (29,9%). No hubo diferencias significativas en los grupos afectación coronaria/aneurismas con respecto al tipo de enfermedad. La EK incompleta se relaciona con una mayor frecuencia de afectación coronaria por el retraso en su diagnóstico. En nuestra muestra los pacientes con afectación coronaria/aneurisma tuvieron un porcentaje similar de EK incompleta sin diferencias significativas (13/51, 25,5% vs 40/129, 31,7% y 5/18, 27,8% vs 48/162, 29,8%). Los pacientes con EK incompleta, particularmente aquellos <6 meses de edad y aquellos sin cambios oculares o en la mucosa oral, pueden experimentar retrasos significativos en el diagnóstico. Este retraso en el diagnóstico favorece la afectación coronaria(36). Nuestra muestra era mayoritariamente

japonesa. Dada la alta incidencia de EK en Japón, el diagnóstico en su población es más precoz que en nuestro entorno con disminución del riesgo de afectación coronaria. Esto explicaría por qué en nuestra muestra no existía una relación mayor de la presencia de EK atípica con la afectación coronaria.

Con respecto a la mediana de duración de la fiebre, nuestro estudio coincide con los hallazgos de otros estudios(4) que relaciona el mayor número de días de fiebre con la afectación coronaria (5 [2-6] vs 4 [3-6] días,  $p=0,871$ ), y con aneurismas coronarios (6 [2-9] vs 4 [3-5] días,  $p=0,072$ ), pero sin alcanzarse la significación estadística. El motivo podría ser, como ya se ha comentado, que nuestra población era predominantemente japonesa y en su medio, dada la alta incidencia de la enfermedad, el diagnóstico es más precoz.

Al analizar los parámetros analíticos, encontramos que las cifras de plaquetas se encontraban más elevadas de manera significativa en aquellos con aneurismas coronarios, y cercana a la significación estadística en los que tenían alteraciones coronarias. La gran mayoría de las muertes en pacientes con EK son el resultado de su afectación cardíaca. Aunque la tasa de mortalidad de esta enfermedad es desconocida, la máxima mortalidad ocurre de 15 a 45 días después del inicio de la fiebre. En ese momento, se añade a la vasculitis de las arterias coronarias una marcada elevación del recuento de plaquetas y un estado de hipercoagulabilidad. Además de la ruptura de un aneurisma de la arteria coronaria, que es poco frecuente, la complicación más grave durante la enfermedad aguda es la oclusión trombótica de un aneurisma coronario que precipita el infarto de miocardio o la muerte súbita. Los

factores que contribuyen a la trombosis incluyen la presencia de trombocitosis y una mayor adhesión de plaquetas, inflamación y disfunción endotelial, junto con condiciones de flujo anormales a través de las áreas de dilatación severa.

Por lo tanto, el hecho de que las plaquetas se encontraran más aumentadas en nuestra muestra en pacientes con afectación coronaria, es relevante y sugiere la necesidad de mantener el tratamiento con fármacos antiagregantes plaquetarios hasta comprobar el descenso de la cifra de plaquetas, aunque no existan alteraciones coronarias medidas mediante ecocardiograma. En función de la afectación coronaria, se debe añadir doble antiagregación o incluso anticoagulación en pacientes con aneurismas gigantes para disminuir el riesgo de trombosis(38).

No se encontraron diferencias significativas en la distribución de los otros parámetros analíticos. El grupo de VSG fue menor ya que no se obtuvieron datos a su respecto de los pacientes japoneses de nuestra muestra, lo que constituye un límite para su interpretación. La PCR no se incrementó de manera significativa en pacientes con alteración coronaria de ningún tipo y las cifras de sodio fueron muy similares en todos los grupos.

En conjunto, no parece que los reactantes de fase aguda se relacionen con la afectación coronaria ni más concretamente con aneurismas coronarios. Este hallazgo sorprende porque la EK es un proceso inflamatorio y las teorías previas atribuyen la afectación coronaria a dicho proceso. Probablemente la propia susceptibilidad genética de estos pacientes a padecer la enfermedad influya también en la propia afectación coronaria. Los pacientes con EK podrían tener una

predisposición genética a tener afectación coronaria independientemente de la gravedad del proceso inflamatorio.

Con respecto al tratamiento, todos los pacientes que cumplan los criterios diagnósticos de enfermedad de Kawasaki deben ser tratados tan pronto como sea posible para reducir la inflamación y el daño arterial coronario. El tratamiento médico de primera línea es la infusión de IG i.v en dosis única(4) junto con su asociación clásica con AAS a dosis moderadas (30-50 mg/Kg/día) o altas (80-100 mg/kg/día) hasta que el paciente se encuentre afebril. Estas recomendaciones fueron aplicadas en nuestra muestra a la totalidad de los pacientes salvo a 8/180 (4,4%) que no recibieron IG i.v y 5/180 (2,7%) que no recibieron AAS.

Todos los pacientes con afectación coronaria salvo uno, 50/51 (98%), recibieron tratamiento con IG i.v. Este único paciente desarrollo afectación coronaria tipo aneurisma pequeño-moderado, con persistencia a los 3 años del seguimiento.

El porcentaje de pacientes con aneurismas coronarios con tratamiento con IG i.v fue del 12,5% (17/172 pacientes) muy similar al 9,8% de pacientes con aneurismas coronarios sin tratamiento con IG i.v (1/8 pacientes), ya comentado previamente y muy lejos de los porcentajes clásicamente aceptados.

Se sabe que, aproximadamente entre 10-20% de los pacientes con EK son resistentes al tratamiento convencional(76,77). En estos pacientes persiste la fiebre, inflamación y posibilidad de daño coronario. En nuestra muestra se confirmaron estos datos ya que la falta de respuesta

al tratamiento de primera línea fue más frecuente de manera significativa en pacientes con afectación coronaria (17,6% vs 6,45%,  $p < 0,05$ ), así como la necesidad de una segunda dosis de IG i.v en este grupo (29,4% vs 10,9%,  $p < 0,05$ ). Estos resultados significativos no se mantienen en el grupo de aneurismas coronarios y probablemente se deba al menor tamaño de la muestra. El hecho de que el número de pacientes tratados con una segunda dosis de IG i.v sea mayor que el porcentaje de pacientes resistentes al tratamiento, se debe fundamentalmente a la población japonesa de nuestra muestra. Esta discordancia podría deberse a un error de clasificación. Sin embargo, existen estudios en los que aparte de la persistencia de la fiebre, valoran otros parámetros como la leucocitosis, neutrofilia y el aumento de la PCR como factores de riesgo de la formación de aneurismas coronarios(157). Las escalas predictivas de alto riesgo de formación de aneurismas se consideran también una guía en el tratamiento. Es por ello que, aunque no es lo común, en ocasiones, según distintos parámetros y focalizándose en la lesión coronaria, se podría llegar a administrar una segunda dosis de IG i.v, a pesar de no mantenerse el estado febril.

El papel de los corticoides en la enfermedad de Kawasaki aún se debate en la actualidad. Los esteroides fueron tratamiento de elección en los años 70, cuando se publicaron las primeras descripciones de la enfermedad. Varios estudios japoneses con metodología discutida relacionaron su uso con la aparición de aneurismas coronarios, por lo que se uso fue olvidado en favor del tratamiento con IG i.v(72).

Posteriormente, en pacientes japoneses con scores de alto riesgo para la resistencia al tratamiento inicial con IG i.v, los corticoides utilizados junto con IG i.v y AAS, disminuyeron la inflamación, mejoraron el pronóstico

coronario y acortaron la duración de los síntomas(71). Se ha puesto en duda su utilidad en otras poblaciones occidentales(95), porque los scores aplicados en otras poblaciones no han obtenido buenos resultados. Por lo tanto, sigue siendo controvertido su uso en EEUU y en Europa.

Pese a todo, dos metaanálisis recientemente publicados en el 2013 y en el 2017, sugieren que la terapia con corticoides es efectiva para prevenir las lesiones coronarias, en población predominantemente japonesa(158,159), a la espera de realizar estudios de efectividad fuera de ese país.

En nuestra muestra, el tratamiento con corticoides fue administrado en 45/180 (25%) pacientes. Este tratamiento no fue más frecuente de manera significativa en pacientes con afectación coronaria ni más concretamente en pacientes con aneurismas. Estos resultados probablemente se deban a que nuestros pacientes fueron diagnosticados de EK entre el 2011 y el 2016 y el debate del uso de corticoides es relativamente reciente. Los scores de predicción de resistencia al tratamiento de primera línea en pacientes japoneses se publicaron entre el 2006 y el 2012. La publicación de los metaanálisis previamente descritos fue en el 2013 y el 2017. La Academia Americana de Cardiología publicó sus recomendaciones acerca del uso de corticoides en la EK en el año 2017(4). Por toda la temporalidad de los acontecimientos descrita, probablemente, los pacientes de nuestra muestra aún no fueron tratados conforme a las recomendaciones actuales que abogan por considerar su uso como terapia preventiva en niños con EK grave y como terapia de rescate para pacientes que no responden inicialmente. En este sentido, las directrices actuales se encuentran a la espera del desarrollo

de más estudios, sobre todo fuera de Japón, si bien es cierto que la tendencia del uso de corticoides como tratamiento de primera línea cada vez está más extendida.

Sin embargo, el tratamiento con corticoides no está exento de efectos secundarios. El aumento de infecciones, hemorragia gastrointestinal, hipercoagulabilidad e insuficiencia adrenocortical secundaria han sido descritos en pacientes con EK, incluso tras meses de tratamiento(160). El tratamiento con bolos de metilprednisolona puede provocar bradicardia sinusal, hipertensión, hiperglucemia e hipotermia. Estos síntomas son transitorios y no requieren tratamiento, pero existen efectos adversos graves tales como la taquiarritmia ventricular, bloqueo auriculoventricular e incluso la muerte súbita(161,162).

El uso de fármacos biológicos también es relativamente reciente y aún se estudia su posible uso como tratamiento adyuvante de primera línea, en función de la afectación coronaria, y como tratamiento en pacientes resistentes a la terapia convencional. Probablemente la publicación reciente de estos resultados hace que en nuestra muestra sólo encontráramos un paciente que recibió tratamiento con anti-TNF. Se trataba de un paciente con EK incompleta resistente al tratamiento a la primera y segunda dosis IG i.v y a bolos de metilprednisolona. Dada la persistencia de la fiebre se decidió tratamiento empírico con terapia biológica, con cese de la fiebre justo tras su administración, al mes del comienzo del cuadro. Este paciente no tuvo afectación coronaria.

En nuestra muestra la distribución de las lesiones, edad, sexo, duración de la fiebre, alteraciones analíticas y tratamiento administrado fue concordante con respecto a la distribución de estas variables en series de

pacientes con EK publicadas previamente. Esta concordancia con los datos publicados con anterioridad, favorecen la posible generalización de resultados de nuestro estudio.

### **5.2. Discusión de los objetivos.**

#### **5.2.1. Objetivo principal.**

5.2.1.1. Determinar si existe una asociación entre el índice Tp-Te/QT obtenido mediante método manual y la presencia de afectación coronaria en pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki en fase aguda y en fase de recuperación.

La búsqueda de parámetros de medida de la repolarización ventricular y su capacidad de predicción de potenciales arritmias ventriculares constituye un campo de investigación en auge. Se han descrito parámetros de medida de la heterogeneidad de la repolarización ventricular que ofrecen una imagen de la variación regional de la misma, como la dispersión en la medida del intervalo QT y QTc. Consiste en medir dichos intervalos en todas las derivaciones del ECG de superficie y calcular la diferencia mayor. Desde su primera descripción por Day et al(114) en 1990 en que se demostró su capacidad de predicción de arritmias ventriculares en el síndrome del QT largo, la dispersión del intervalo QT se ha estudiado en varios trastornos. Se ha demostrado su aumento como predictor de arritmias ventriculares.

Existen estudios con medidas del intervalo QT de manera manual y automática. En realidad, la dispersión de QT es una medida cruda y aproximada de la anormalidad del curso completo de la repolarización,

ya que la heterogeneidad de la repolarización se refleja mejor en la morfología de la onda T que en el intervalo QT (Figura 8). Además, aunque la dispersión de QT está aumentada en pacientes con afectación cardiológica en comparación con sujetos sanos y tiene valor pronóstico, los valores dependen de la frecuencia cardíaca y se superponen en gran medida entre ellos. Por ello, contrariamente a los intereses y expectativas iniciales, la dispersión del intervalo QT aún no se reconoce como una herramienta clínica muy útil(115).

Sin embargo, la dispersión de la repolarización total medida con el intervalo Tp-Te, relativizada a la duración de este periodo (intervalo QT), permite que la medida de la heterogeneidad de la repolarización permanezca estable independientemente de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la variación interindividual del intervalo QT. Por este motivo, en la actualidad se postula como el parámetro que mejor refleja la heterogeneidad de la repolarización ventricular en el ECG de superficie(121,122). Este es el motivo por el que los estudios en este campo se centran en la utilidad del índice Tp-Te/QT para evaluar el sustrato arritmogénico en pacientes con diversas patologías. Se ha estudiado y demostrado su aumento en relación con patología cardiológica proarrítmica como en el síndrome del QT largo y QT corto, síndrome de Brugada e incluso en la repolarización precoz(125,163–165). Aumenta de manera significativa en patología isquémica como el infarto agudo de miocardio. Tiene capacidad de predicción de eventos tras tratamiento percutáneo, en el fenómeno del enlentecimiento del flujo coronario y en situaciones de aumento del riesgo cardiovascular como en la hipertensión arterial, y la diabetes. Todos estos hallazgos confirman su uso como predictor de alteración de la repolarización y riesgo de

arritmias ventriculares en estos pacientes(166–169). Su estudio se ha extendido a patología de base inflamatoria con posible compromiso cardiológico como el lupus, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis, sarcoidosis, esclerosis sistémica y celiaquía(170–175).

Hasta ahora el estudio del índice Tp-Te/QT en la población infantil es limitado. Existen varios trabajos que lo relacionan con el aumento de la heterogeneidad ventricular y riesgo de arritmias en varias situaciones como el prolapso mitral, hipotiroidismo subclínico, hábito tabáquico en adolescentes e incluso como factor predictor de mala evolución en pacientes sépticos ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos(176–179).

Con respecto a la EK, en 2014 Fujino et al(135) realizaron el único estudio publicado hasta la fecha, que relaciona un aumento del índice Tp-Te/QT en pacientes pediátricos con EK con anomalías coronarias. La medida del índice se realizó de manera automática, no manual, en 34 pacientes.

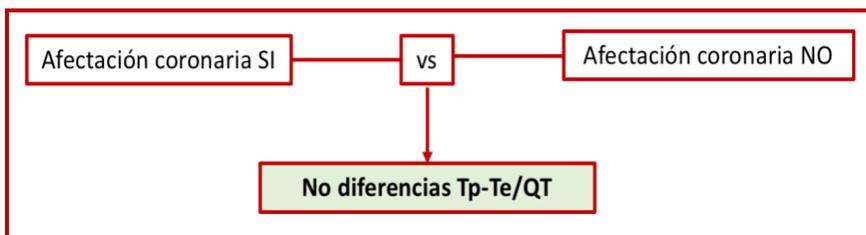
Existe una limitación importante de la aplicabilidad del índice Tp-Te/QT a la clínica habitual: la determinación manual de la onda T en el electrocardiograma de superficie es técnicamente complicada, sobre todo, cuando hay una amplitud de onda T baja y se fusiona con ondas U y / o P. Para reducir el margen de error existen métodos automáticos, como los utilizados en el estudio de Fujino, pero que limitan el uso generalizado de este parámetro.

En este estudio, se planteó evaluar el índice Tp-Te/QT en EK con un mayor número de pacientes que el estudio previo, con la intención de

comprobar su utilidad, como posible predictor de la afectación coronaria en la EK. La reciente publicación de los valores de normalidad de este parámetro, incluyendo población infantil, mediante su medida manual, apoyaron la realización del estudio(127).

Hallamos que el índice  $Tp\text{-}Te/QT$  medido en derivación V5 y V6, no se modificó de manera significativa en pacientes con afectación coronaria con respecto a los que no tenían afectación, en el periodo agudo ni en el periodo de recuperación en pacientes con EK. La medida manual del parámetro  $Tp\text{-}Te/QT$  no demostró que estos pacientes en base a su afectación coronaria, tuvieran mayor riesgo de presentar arritmias ventriculares que el resto de pacientes afectos de EK sin afectación coronaria (Figura 33).

**Figura 33. Esquema de resultado del objetivo principal.**



En 1999, Osada et al(132), inician la investigación sobre la afectación de la repolarización ventricular en pacientes con EK. Analizan la dispersión del intervalo QT, sin ajustarlo a la FC y sin grupo control en 52 pacientes con EK, estratificados por afectación coronaria, y concluyen que el incremento de la dispersión del intervalo QT es significativamente mayor cuanto mayor sea la lesión coronaria en pacientes con EK. Sin embargo, los ECG se recogen desde los 2 meses a los 17 años después del

diagnóstico de la enfermedad (media 7,3 años), lo que puede interferir en la interpretación de resultados, ya que no se estudia el periodo agudo de la enfermedad. Las lesiones coronarias, posibles causantes del cambio en la repolarización ventricular, pueden empeorar con el tiempo debido a la proliferación miofibroblástica intraluminal dentro de las arterias coronarias que persiste durante la evolución, pero parece lógico estudiar el electrocardiograma en la misma fase (aguda).

Posteriormente, Dahdah et al(131) revisan la dispersión del intervalo QT en 36 pacientes con alteraciones coronarias y encuentran una correlación positiva entre gravedad de la enfermedad coronaria y la dispersión. Sin embargo, ellos carecen también de grupo de control en su estudio, y los ECG se recogen tras una media de aproximadamente 7 años desde el inicio de la enfermedad, con la misma limitación temporal que en el estudio de Osada.

En nuestro estudio se analizaron ECG en pacientes con EK en número mayor (n=180), en el periodo agudo (antes de las 6 semanas del diagnóstico de la enfermedad) y a los mismos pacientes en el periodo de recuperación (a partir de las 6 semanas del inicio de la enfermedad). Esto limitaba la posible interferencia temporal de la evolución de las lesiones coronarias a largo plazo, y su implicación en la isquemia secundaria. Además, este enfoque hace que cada paciente sea su propio control, al estudiar la fase aguda frente a la recuperación en cada uno de ellos.

Nuestros resultados fueron más compatibles con lo publicado previamente por Amoozgar et al(180) en 2013, que introduce como nueva medida, aparte de la dispersión del QT y QTc, la dispersión del

intervalo Tp-Te. Esta diferencia se calcula como las anteriores, midiendo este intervalo en las derivaciones precordiales y describiendo la diferencia mayor. En su estudio compara 49 pacientes con EK en fase aguda y 49 controles sanos. La dispersión del intervalo QT (corregido o no corregido) y la dispersión de Tp-Te aumentó significativamente en los pacientes durante la fase aguda de EK, lo que muestra cambios en la repolarización ventricular. Sin embargo, no se observa una asociación estadísticamente significativa entre los cambios en la repolarización ventricular y la formación de aneurismas coronarios, al igual que en nuestro estudio.

Si nos centramos en la medida del índice de nuestro interés, Tp-Te/QT, por ser el que mejor refleja la heterogeneidad de la repolarización ventricular, el único estudio que lo evalúa en pacientes con EK es el estudio de Fujino et al(135) ya comentado. Realiza la medida del índice Tp-Te/QT, pero de manera automática, en 34 pacientes con EK en el periodo agudo y recuperación, así como en 34 pacientes sanos. Encuentran un aumento del índice en fase aguda con respecto a la fase de recuperación y mayor significativamente en pacientes con alteraciones coronarias. Nuestro estudio, realizado en 180 pacientes con EK, no mostró un aumento significativo del índice Tp-Te/QT en pacientes con alteración coronaria, mediante su medida manual, a diferencia del estudio previo.

Existen limitaciones de la medida manual de intervalos con poca variabilidad que podrían solventarse con el uso de programas de medida que aumentarían la precisión mediante el procesamiento de imágenes. Solo algunos centros especializados cuentan con la infraestructura

técnica necesaria para su desarrollo. Por ello, la medida de los intervalos del ECG mediante método automático no se utiliza de rutina en la práctica clínica habitual.

Nuestro estudio, realizado con un número mayor de pacientes y con un método de medida manual reproducible, no encontró asociación entre el índice Tp-Te/QT y la afectación coronaria en la enfermedad de Kawasaki. Desconocemos si el uso de técnicas automáticas podría modificar nuestros hallazgos, pero el mayor tamaño de nuestra muestra confería a nuestro análisis una mayor potencia estadística que avalaba nuestro resultado.

### 5.2.2. Secundarios.

5.2.2.1. Determinar si existe asociación entre el índice Tp-Te/QT y la presencia de aneurismas coronarios en pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki en fase aguda y en fase de recuperación.

No se demostró una diferencia significativa del índice Tp-Te/QT en pacientes con aneurismas coronarios frente a los que no tenían aneurismas. Nuestra muestra de pacientes con aneurismas coronarios fue del 10% de los pacientes (18/180 pacientes).

Fujino et al(135) encuentran un aumento del índice mediante su medida automática en fase aguda con respecto a la fase de recuperación y mayor significativamente en pacientes con alteraciones coronarias, sin especificar cuántos de ellos tenían específicamente aneurismas coronarios.

El pronóstico y seguimiento a largo plazo de pacientes con EK viene marcado por la formación de aneurismas coronarios. Su prevención es el principal objeto de estudio en esta enfermedad. Sin embargo, tras la generalización del tratamiento con IG i.v, su porcentaje de formación ha disminuido significativamente, lo que hace complicado su estudio. Decidimos focalizar nuestro objetivo principal en la afectación coronaria como primer paso en la investigación de la aplicabilidad de la medida manual de este índice. No obtuvimos cambios en el índice Tp-Te/QT en pacientes con EK con afectación coronaria ni con aneurismas coronarios. Queda abierta la posibilidad de realizar nuevas mediciones en poblaciones más numerosas y la comparación de este índice con pacientes febriles de etiología diferente a la EK, para valorar la potencial utilidad en el diagnóstico de EK.

5.2.2.2. Determinar si existe una asociación entre el índice Tp-Te/QT obtenido mediante método manual y la presencia de miocarditis en pacientes en fase aguda de la enfermedad de Kawasaki.

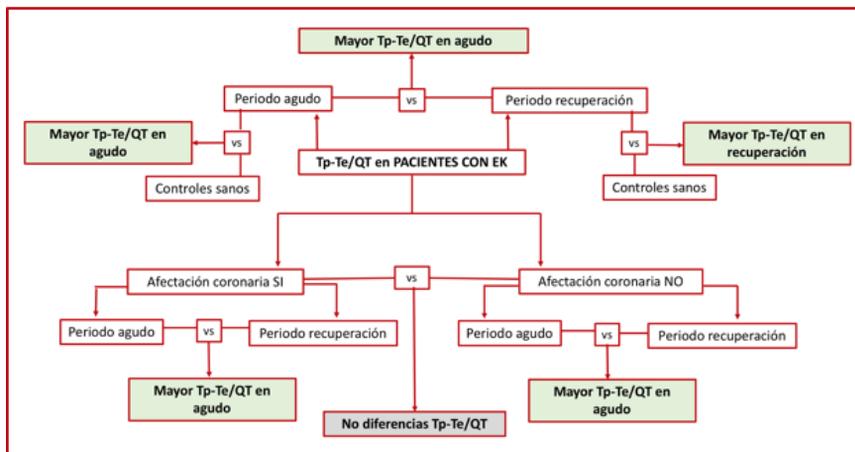
No existieron pacientes con diagnóstico ecográfico de miocarditis por lo que no se pudo llevar a cabo este objetivo. La variable se categorizó como dicotómica (presencia/ausencia de miocarditis). Esta decisión fue en base a los datos disponibles en el registro KAWARACE. No se exploraron como variable continua las medidas ecográficas concretas como los diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, así como la fracción de acortamiento y la fracción de eyección, junto con la función regional de la pared ventricular, y la ausencia de parámetros

de función del ventrículo derecho. Esto fue una limitación a la interpretación de la posible miocarditis diagnosticada por ecocardiograma. Sobre todo, teniendo en cuenta la presencia casi universal de miocarditis en las distintas series histopatológicas y la ausencia de afectación funcional en la miocarditis en muchas ocasiones.

5.2.2.3. Determinar si existe una diferencia significativa en el índice Tp-Te/QT obtenido mediante método manual como medida de la heterogeneidad ventricular entre distintas sub-poblaciones.

Al comparar a todos los pacientes de la muestra, todos afectados de EK, encontramos que existía un aumento significativo en el índice Tp-Te/QT medido tanto en derivación V5 como en V6 en el periodo agudo con respecto al periodo de recuperación (Figura 34).

**Figura 34. Esquema de los hallazgos del índice Tp-Te/QT en los diferentes grupos de comparación.**



Este aumento se mantenía significativo en ambas derivaciones, tanto en el grupo de afectación coronaria como en el grupo sin afectación coronaria, en el periodo agudo con respecto al periodo de recuperación.

Encontramos, por lo tanto, una situación en el periodo agudo de la EK que predispone a una alteración de la heterogeneidad de la repolarización ventricular. El periodo agudo de la EK se caracteriza por la presencia de un estado inflamatorio, vasculitis, y fiebre. En el periodo de recuperación el estado inflamatorio disminuye en intensidad y no hay fiebre. La fiebre o la inflamación podrían ser el desencadenante de la alteración de la repolarización ventricular.

Sin embargo, al comparar los valores del índice  $Tp-Te/QT$  de nuestra muestra con los valores de pacientes pediátricos sanos, ajustados por edad y sexo, se objetivó que, independientemente de la afectación coronaria, los valores de todos los pacientes con EK en el periodo agudo eran significativamente mayores que en los controles sanos, y que los valores del índice de todos los pacientes con EK en el periodo de recuperación también eran significativamente mayores que en los pacientes sanos. Esta diferencia podría ser, por persistir una situación proinflamatoria, subaguda/crónica, no debida a la fiebre, porque la diferencia con respecto a los sanos se mantenía en el periodo de recuperación. También podría deberse a las secuelas a largo plazo que se mantienen en el periodo de recuperación. En cualquier caso, esta situación favorece el aumento de la heterogeneidad de la repolarización y la predisposición a arritmias ventriculares malignas en toda nuestra muestra de pacientes con EK.

Una de las posibles explicaciones a este resultado sería la presencia de la afectación miocárdica casi universal que sufren estos pacientes. La activación del sistema inmune es un evento temprano en la fase aguda de la EK, apareciendo un gran número de neutrófilos y activación de las vías de señalización de interleuquina (IL) 1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) que inducen inflamación sistémica(4). Estas citoquinas modulan corrientes de calcio y potasio que actúan en la repolarización ventricular. En modelos animales, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) disminuye la corriente de potasio, lo que resulta en una repolarización prolongada, mientras que la IL-1b favorece la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico. Además, la distribución de los canales iónicos en las células del miocardio es variable en función de la localización(181,182). Por lo tanto, los efectos de las citoquinas pueden aumentar la heterogeneidad de la repolarización en el conjunto corazón. El estudio de la respuesta inmune adaptativa demostró que las células T tanto proinflamatorias como reguladoras se pueden encontrar en la circulación en la primera semana después de la aparición de la fiebre(183). La expansión de la población reguladora de células T después de la administración de IG i.v se asocia con el cese de la fiebre y la mejoría clínica(34).

Sin embargo, con respecto a la evolución de la lesión miocárdica, no está claro si la miocarditis que ocurre durante enfermedad aguda conduce a patología del miocardio a largo plazo que se prolongue en el periodo de recuperación. Existen pocos estudios al respecto. Estudios histopatológicos muestran cambios en el miocardio, incluida fibrosis intersticial, degeneración y desorden de miocitos, en biopsias cardíacas de pacientes tras 2 años del inicio de la enfermedad y anomalías del

miocardio en cada muestra de biopsia y en todos los puntos de temporales analizados después de KD (intervalo, 2 meses a 11 años) (49,184). La gravedad de los cambios no está relacionada con la presencia de anomalías coronarias, y los cambios son aún más pronunciados  $\geq 4$  años después del inicio de la enfermedad. La experiencia clínica, por otro lado, indica que la función del miocardio es normal, excepto en pacientes con cardiopatía isquémica por estenosis de las arterias coronarias. Si existe una miocardiopatía crónica, se esperaría que este proceso finalmente resultara en una disfunción ventricular. Esta disfunción podría ser sutil, sin objetivarse en la clínica, pero si en estudios con pruebas de imagen como el ecocardiograma, de la que ya comentamos sus limitaciones, o la RNM cardiaca, técnica estándar de referencia para la evaluación de la función biventricular(185,186). Sin embargo, con estas pruebas diagnósticas, no se identifica alteración del miocardio a largo plazo, por lo que la persistencia de lesión miocárdica en estos pacientes sigue siendo un tema controvertido.

Los riesgos del aumento de la heterogeneidad de la repolarización ventricular en nuestros pacientes con EK, medidos mediante el incremento del índice Tp-Te/QT con respecto a pacientes sanos, se traducen en un aumento del riesgo de arritmias ventriculares en pacientes con EK.

En general, el desarrollo de arritmias en la EK se ha documentado principalmente en aquellos pacientes que manifiestan formas más graves de disfunción miocárdica, incluidos aquellos pacientes con isquemia miocárdica manifiesta o infarto. Las extrasístoles ventriculares y la taquicardia ventricular son marcadores clínicos del daño miocárdico

subyacente y posibles predictores de consecuencias a largo plazo. Esto incluye la muerte súbita tardía al igual que en el infarto agudo de miocardio(129,130).

Estudios recientes demuestran un impacto electrofisiológico de la EK al compararlos con individuos sanos, incluso en ausencia de disfunción ventricular importante o de anomalías coronarias, tal y como refleja el incremento del índice Tp-Te/QT en nuestra muestra. Estos análisis del impacto en la repolarización ventricular se han llevado a cabo midiendo la dispersión del intervalo QT y QTc, parámetros con limitaciones con respecto al índice Tp-Te/QT, como se comentó previamente. Ghelani et al(133) en el 2011 describen un aumento de la dispersión del intervalo QT y QTc, lo que indica una repolarización ventricular no homogénea, en un grupo de 20 pacientes con EK del norte de India, ninguno con alteración coronaria, al compararlos con pacientes sanos. Kuriki et al(134) muestran, de forma similar, elevaciones en el índice de variabilidad QT en 25 pacientes durante la EK aguda, 4 de ellos con afectación coronaria leve y transitoria, que se correlaciona con los marcadores inflamatorios séricos y que se normaliza a medida que la enfermedad cede.

Amoozgar demostró un aumento significativo de la dispersión de Tp-Te en los pacientes durante la fase aguda de EK, en comparación con pacientes sanos, sin embargo, no compara pacientes con EK en periodo agudo y recuperación, ni la fase de recuperación con sanos(180). Fujino muestra un aumento significativo del índice Tp-Te/QT medido de manera electrónica, como marcador de aumento de la heterogeneidad ventricular en pacientes con EK en fase aguda con respecto a los mismos

en fase de recuperación y también, de pacientes con EK en fase aguda con respecto a controles sanos. Sin embargo, no encuentra diferencias entre pacientes con EK en fase de recuperación y pacientes sanos. Por este motivo, considera que la fiebre puede ser un factor desencadenante de la heterogeneidad de la repolarización y comenta la necesidad de nuevos estudios que comparen pacientes con EK en fase aguda con pacientes febriles de etiología diferente(135). En nuestro estudio se mantienen las diferencias del estudio de Fujino y se añade el hallazgo de un menor  $Tp\text{-}Te/QT$  en pacientes con EK en periodo de recuperación (ya sin fiebre) con respecto a controles sanos, por lo que no consideramos imprescindible la comparación con controles febriles. Sin embargo, a pesar de los datos expuestos, sería interesante aclarar la implicación de la fiebre en el aumento de la heterogeneidad ventricular mediante la comparación de este índice entre pacientes sanos y pacientes febriles.

En nuestra muestra de pacientes con EK hay un sustrato proarrítmico ventricular, independientemente del periodo agudo/recuperación de la enfermedad, probablemente secundario a padecer la propia enfermedad y a su implicación inflamatoria a nivel miocárdico. Esta diferencia mantenida abre la posibilidad al uso del índice  $Tp\text{-}Te/QT$  como posible marcador de la enfermedad de Kawasaki. Queda abierta la posibilidad de comparar este índice en pacientes con EK y pacientes febriles a fin de comprobar su utilidad como marcador de esta enfermedad.

Las cifras de la medida del índice  $Tp\text{-}Te/QT$ , aunque significativamente diferentes, fueron, sin embargo, muy poco discriminativas, incluso solapables en algunos casos independientemente del grupo de comparación, lo que constituye un límite a la generalización de los

resultados y a su uso clínico común. Sería de gran interés desarrollar un estudio prospectivo en el que se evaluara la medida del índice Tp-Te/QT como herramienta diagnóstica en pacientes con sospecha de EK, en un número mayor de pacientes, con idea de encontrar alguna cifra como punto de corte más sensible, que pudiera ser de utilidad diagnóstica en estos pacientes.

5.2.2.4. Determinar si existe una asociación entre el índice Tp-Te/QT obtenido mediante método manual en el periodo agudo de la enfermedad de Kawasaki y parámetros marcadores de inflamación: plaquetas, sodio (Na), proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), los días de fiebre y la falta de respuesta al tratamiento de primera línea.

La alteración de la repolarización ventricular medida mediante el índice Tp-Te/QT en pacientes en la fase aguda de la EK no tuvo buena correlación con los parámetros analíticos en nuestra muestra. De todos ellos, con lo que se obtuvo una mayor correlación del índice Tp-Te/QT fue con la cifra de plaquetas. Este hallazgo sería compatible con la evidencia previa de la participación de la agregación plaquetaria en la formación de trombos, alteraciones de la circulación coronaria y más riesgo de arritmias ventriculares malignas en estos pacientes.

Con respecto a lo publicado previamente, Fujino et al(135), describen una asociación significativa entre el índice Tp-Te/QT y la gradación de la temperatura, así como con las cifras de PCR. No encuentran tampoco asociación con las cifras de plaquetas ni con el sodio. En su estudio no se

buscó asociación con la VSG. Del mismo modo, Kuriki demuestra en su estudio previo, alteraciones de la repolarización ventricular (en este caso mediante la medida del índice de variabilidad del QT) asociadas con la PCR y el grado de temperatura(134). En nuestra muestra no se cuantificó el grado máximo de fiebre, sino los días de fiebre. No se encontró correlación entre el índice Tp-Te con los días de fiebre.

Tampoco encontramos asociación entre el índice Tp-Te/QT en nuestra muestra y la respuesta al tratamiento de primera línea. No podemos concluir que los pacientes con resistencia al tratamiento de primera línea tuvieran más riesgo de arritmias ventriculares, únicamente por esta condición.

5.2.2.5. Determinar si existen diferencias significativas entre alguno de los intervalos del ECG medidos mediante método manual en este estudio entre las distintas subpoblaciones.

Si existiera alguna diferencia significativa relevante en alguno de los intervalos del ECG en los grupos de comparación previos, comparar los datos con respecto a los valores en niños sanos y en pacientes febriles de distinta etiología, así como comparación de ambos grupos control entre sí.

De entre los resultados observados, es importante recalcar el papel del intervalo QTc.

La línea de investigación actual en torno a este intervalo en la EK se centra, al igual que el objetivo principal de nuestro estudio, en encontrar marcadores de riesgo de arritmias ventriculares y predictores de

formación de aneurismas coronarios, así como predicción de respuesta al tratamiento. Para ello se están utilizando en la actualidad parámetros del electrocardiograma que refieren la repolarización como un fenómeno más dinámico que lo concebido previamente, que incluyen las dispersiones de parámetros o la implicación de la onda T dentro de este proceso. No obstante, los objetivos de nuestro estudio se basaban en la posible aplicabilidad de medidas del ECG que se pudieran realizar en la práctica clínica diaria, de una manera sencilla, para poder diagnosticar o predecir afectación coronaria en la EK. La medida del intervalo QTc está generalizadas en la práctica clínica común y representa la valoración de la repolarización ventricular para todos los pediatras.

El intervalo QTc tiene una gran importancia clínica ya que tanto la repolarización ventricular acortada como la prolongada se han relacionado con el desarrollo de arritmias cardíacas y muerte súbita. El valor del intervalo QT es muy dependiente de la frecuencia cardíaca, por eso se utilizan formas de corrección basadas en el intervalo R-R. En situaciones de fiebre, la FC aumenta y es importante realizar dicha corrección.

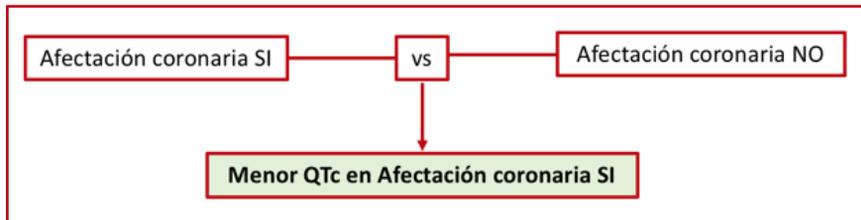
Para calcular el intervalo QT corregido por la FC, en nuestro estudio se utilizó la fórmula de Bazett: QTc es igual al intervalo QT en milisegundos dividido por la raíz cuadrada del intervalo RR precedente en segundos (Figura 6). Su cálculo puede llevar a una sobrecorrección cuando la frecuencia cardíaca es rápida (> 100 lpm) e infracorregir el intervalo cuando la FC es lenta (<60 lpm). Fuera de este rango de frecuencias, se han planteado diversas correcciones del intervalo QT (Fridericia, Framingham, Hodges, Rautaharju) que tienen una corrección más

uniforme sobre un amplio rango de FC(187). El haber elegido la fórmula de Bazett podría ser una de las posibles limitaciones de nuestro estudio, dada la diferencia significativa de FC mayor en el periodo agudo con respecto al periodo de recuperación en la muestra global (131 [113-152] lpm vs 109 [94,5-121] lpm,  $p<0,05$ ). Sin embargo, elegimos usar, por homogeneidad de resultados, la fórmula de Bazett, que sigue siendo el estándar para uso clínico en pacientes pediátricos. De hecho, a pesar de los límites esta fórmula, las nuevas fórmulas de corrección del intervalo QT carecen de la simplicidad necesaria para su uso clínico rutinario y no han sido suficientemente validados en pacientes pediátricos(188). Esta corrección de la duración del intervalo QT se ha utilizado en la mayoría de los estudios pediátricos, incluyendo estudios muy extensos de cribado de ECG en recién nacidos y neonatos, para identificar posibles casos de síndrome de QT largo(189). Tiene la ventaja de ser la fórmula más utilizada en la clínica.

Medimos el intervalo QTc y su relación con la afectación coronaria. El intervalo QTc fue más corto en el grupo de afectación coronaria, con significación estadística únicamente en el periodo agudo, tanto en V5 como en V6 (Figura 35). Los pacientes con cifras menores de 385 msec de QTc en derivación V6, tras ajustar los datos por sexo y edad, tenían un aumento de riesgo de afectación coronaria de 2,5 [1,2;5,3] ( $p=0,016$ ).

No existieron diferencias significativas al realizar la comparación en el subgrupo de aneurismas, probablemente por el tamaño muestral.

**Figura 35. Esquema de los hallazgos del intervalo QTc al comparar afectación coronaria SI/NO.**



La gran importancia de este hallazgo recae en que el intervalo QTc podría ser utilizado como marcador de afectación coronaria en paciente con EK en el periodo agudo. Puede ser una herramienta para decidir el mejor tratamiento posible en estos pacientes y evitar complicaciones a largo plazo, sin contar con la necesidad de realizar un ecocardiograma en el momento del diagnóstico. Únicamente sería necesario interpretar un ECG basal sin necesidad de depender de otros especialistas y ante cualquier situación. Algo tan sencillo como la interpretación de un ECG en una derivación en concreto, aplicando un punto de corte fijo, nos predice un riesgo de 2,5 veces en la posible afectación coronaria.

Debido a la heterogeneidad de artículos en lo referente a las alteraciones electrocardiográficas en los pacientes con EK, por la presencia de múltiples diseños, objetivos diversos y, en general, muestras con escasos números de pacientes, es difícil comparar nuestros resultados obtenidos en lo referente al intervalo QTc y su uso como posible predictor de afectación coronaria en la fase aguda de la enfermedad.

Ichida et al(190), inician el estudio del intervalo QT (sin corrección por la FC) en los pacientes con EK y su posible relación con la afectación

cardiológica. Realizaron un estudio retrospectivo de 44 pacientes con EK recogidos en los años 80. Ninguno de ellos recibió tratamiento con IG i.v. 6 de estos 44 pacientes (14%) tuvieron alargado el intervalo QT y 4 de ellos alteraciones en el ecocardiograma tales como afectación coronaria y derrame pericárdico. No se pudo establecer una asociación entre las lesiones cardiológicas y el alargamiento del QT. La muestra fue menor que la de nuestro estudio y la principal limitación a la hora de poder comparar sus resultados fue que el intervalo QT no estaba corregido por la FC

Más recientemente Cortez et al(191) estudian varios parámetros de repolarización ventricular en pacientes con EK. Obtuvieron varias medidas en el ECG basal de una muestra de 50 pacientes con EK, 28 (56%) con afectación coronaria. En contra de nuestros resultados, ellos hallaron un alargamiento del intervalo QTc en pacientes con afectación coronaria con respecto a los que no tenían afectación, pero sin alcanzar significación estadística. Llama la atención el porcentaje elevado de afectación coronaria en su muestra.

Nuestros hallazgos sugieren que el intervalo QTc puede ser un marcador sencillo y reproducible de enfermedad coronaria en la fase aguda de la EK.

El ECG es una técnica fácil, no invasiva, estandarizada y de escaso coste. Encontrar un marcador de mala evolución en el momento agudo en pacientes con EK mediante la interpretación de un ECG es un hallazgo de gran valor.

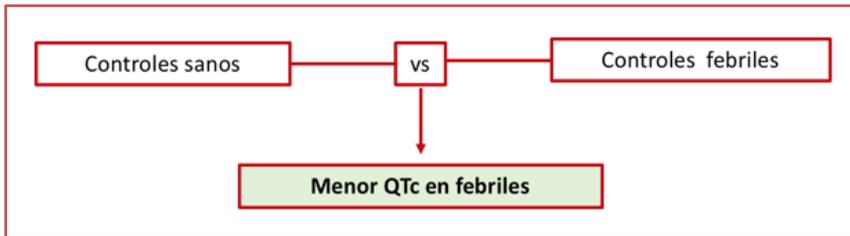
Estos resultados abren la posibilidad de estudios posteriores prospectivos para intentar comprobar la utilidad de este intervalo, medido mediante técnica manual en derivaciones V5 y V6 en pacientes con EK en el periodo agudo y comprobar su relación con la afectación coronaria y con aneurismas coronarios con tamaños muestrales más grandes.

Tras los resultados previos, estudiamos también cómo se comporta el intervalo QTc en la EK independientemente de la afectación coronaria y cómo varía con el aumento de temperatura en niños sanos.

Se desconoce la influencia de la fiebre en la repolarización ventricular medida mediante QTc en pacientes sanos pediátricos. El estudio de la implicación de la fiebre sobre el intervalo QTc se ha centrado en los pacientes con síndromes de Brugada. En esta entidad se prolonga dicho intervalo. Esta patología surge de mutaciones en diferentes genes que codifican para canales iónico cardiacos termosensibles.

Hasta el momento no se conocía la implicación de la temperatura en el intervalo QTc en niños sanos. Ante la ausencia de estos datos, se compararon las cifras del intervalo QTc entre pacientes sanos y pacientes con cuadro de febril de etiología diferente a la EK (Figura 36). En nuestros pacientes analizados, el intervalo QTc medido en V5 < 392 mseg, tenía una asociación significativa con pacientes febriles frente a los controles sanos (OR: 2,1[1,28;3,64] ( $p= 0,0003$ ) (Tabla 23, Figura 32)

**Figura 36. Esquema de resultado comparación intervalo QTc entre pacientes sanos y febriles.**



Estos resultados son novedosos. Se ha asumido como un paradigma que la fiebre alarga el QTc. Podría darse la circunstancia de que este aumento del QTc sólo ocurriera en pacientes con canalopatías, mientras que el QTc se acortara con la fiebre en pacientes sanos. Probablemente exista un centro de respuesta a la temperatura en las proteínas de los canales iónicos de la membrana, que bajo condiciones fisiológicas normales es el responsable del aumento de la actividad enzimática y de la aceleración de la repolarización que se objetiva con el acortamiento del QTc en pacientes sanos febriles. Se postula que las mutaciones que causan el síndrome de Brugada desactivan ese centro de respuesta a la temperatura y por eso la fiebre se ha identificado como un desencadenante de la prolongación del intervalo QTc en estos pacientes(192).

La literatura sobre la influencia de la fiebre en el QTc de la población general es escasa. Existe un único estudio realizado por Drew et al(193) que analiza el efecto de la temperatura en el intervalo QTc en pacientes adultos. Este estudio muestra como la fiebre acorta el QTc tanto en hombres como en mujeres, independientemente de las fórmulas de corrección utilizadas. En él se hipotetiza que la fórmula de Bazett, debido

a su correlación positiva con la frecuencia cardíaca, tiende a enmascarar cualquier efecto de la fiebre sobre el acortamiento del intervalo QT, ya que las frecuencias cardíacas tienden a elevarse durante este estado. No existían datos previos a nuestro estudio con respecto a la influencia de la fiebre en el intervalo QTc en niños sanos en estudios previos al nuestro.

Gracias a la posibilidad de compartir datos con otros investigadores, pudimos profundizar en este apartado. Nuestro estudio se realizó compartiendo varias bases de datos de distintos investigadores, lo que obligó a hacer ajustes para homogeneizar los datos disponibles. La tendencia creciente a compartir bases de datos en la investigación clínica está justificada por razones científicas, éticas y económicas. El intercambio de datos permite comparar o combinar los datos de diferentes estudios, examinar y verificar conclusiones previas e incluso probar nuevas hipótesis. Por lo tanto, compartir datos puede aumentar la validez de los resultados, pero también implementar el valor de la inversión de la investigación original, así como ayudar a evitar repeticiones innecesarias. Éticamente, el intercambio de datos proporciona una mejor manera de agradecer a los pacientes su participación en ensayos clínicos, porque aumenta la utilidad de los datos que proporcionan y por lo tanto el valor de su aportación(194). Existen también ventajas económicas defendidas por organizaciones gubernamentales y por los principales fondos privados de investigación(195,196). En consonancia, La ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) establece que los ensayos clínicos que comiencen a reclutar a niños a partir del 1 de enero de 2019, deben incluir, junto con el registro del ensayo, un plan de intercambio de datos (197).

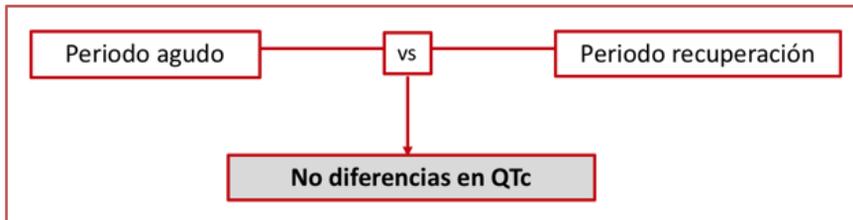
Tras comparar los datos del intervalo QTc en pacientes sanos con respecto a pacientes febriles, nuestros resultados son concordantes con el estudio de Drew et al(193) realizado en pacientes adultos y confirman que en los niños sanos el QTc también se acorta con la fiebre. Una limitación de nuestro estudio es que, para homogeneizar la muestra, se escogieron controles sanos únicamente hasta los 8 años de edad. Los resultados serían válidos para pacientes hasta los 8 años, por lo que la posibilidad de estudiar la implicación del aumento de temperatura en este intervalo en niños más mayores permanece abierta.

Consideramos, no obstante, que nuestro resultado es de relevancia para el conocimiento de la repolarización ventricular en pacientes pediátricos, y que abre una nueva línea de investigación a este respecto.

Para complementar el estudio del intervalo QTc en la EK estudiamos el comportamiento del mismo en el periodo agudo frente al periodo de recuperación. Partimos del conocimiento de las diferencias en este intervalo debidas únicamente a la fiebre.

Con respecto a nuestra muestra de pacientes con EK, el intervalo QTc en todos los pacientes afectados de EK no era menor significativamente en el periodo agudo con respecto al periodo de recuperación (Figura 37).

**Figura 37. Esquema de los hallazgos del intervalo QTc al comparar pacientes con EK en periodo agudo frente a recuperación.**



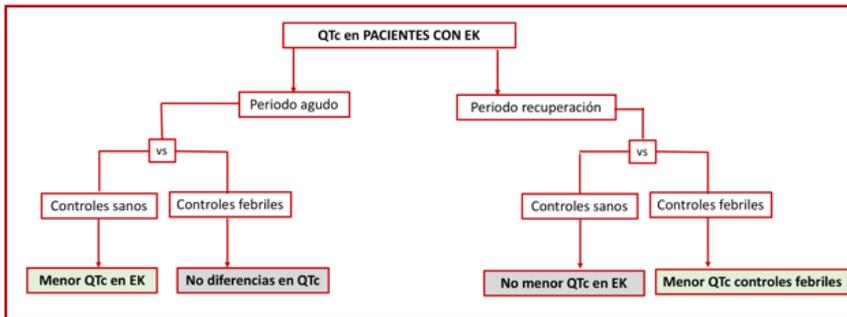
Este hallazgo no concuerda con lo que describimos previamente con el índice  $Tp\text{-}Te/QT$ , que refleja aumento de riesgo de arritmias ventriculares en el periodo agudo de la EK (Figura 34). Pero como se ha comentado previamente, el índice  $Tp\text{-}Te/QT$  permanece estable independientemente de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la variación interindividual del intervalo QT. Por ello, y al ser el parámetro que mejor refleja la heterogeneidad de la repolarización ventricular en el ECG de superficie(121,122), podemos concluir que los pacientes con EK podrían tener un riesgo aumentado de arritmias ventriculares en el periodo agudo de la enfermedad con respecto al periodo de recuperación, no objetivable mediante la medida del intervalo QTc, y que ese riesgo se mantiene en el periodo de recuperación con respecto a pacientes sanos como se describió previamente.

Se comparó el intervalo QTc en el periodo agudo con respecto a los controles sanos y febriles, de cara a su posible uso como marcador de la enfermedad. La implicación de la fiebre se corroboró al observar que el intervalo QTc en V5 era significativamente más corto en el periodo agudo de la enfermedad con respecto a los sanos, pero no más corto que en los pacientes febriles. Y debido a la fiebre también, los pacientes febriles

tuvieron menor QTc que los pacientes con EK en periodo de recuperación (ya sin fiebre) (Figura 38).

El intervalo QTc no puede utilizarse como marcador de EK ya que no existen diferencias con la medida del QTc en los controles febriles en el periodo agudo, lo que no permite la discriminación entre pacientes con EK y pacientes con procesos febriles de etiología diferente (Figura 38).

**Figura 38. Esquema de los hallazgos del intervalo QTc en los diferentes grupos de comparación de pacientes con EK y controles sanos y febriles.**



En nuestro estudio no se realizó la medida de la dispersión de los intervalos QT y QTc, que es en lo que, hasta la fecha, se focalizan los estudios de la repolarización ventricular en la EK, y únicamente obtuvimos medidas de V5 y V6. Nuestros hallazgos, no reflejaban el estado de repolarización ventricular, que se identifica de una manera más concreta con la dispersión de medida del QT en las 12 derivaciones del ECG. Se hizo así porque se ha intentado centrar la atención en la aplicabilidad clínica potencial de estos intervalos en estos pacientes.

Consideramos que los resultados obtenidos en relación con el intervalo QTc en nuestro estudio son novedosos y de gran importancia clínica.

La EK es actualmente la causa más frecuente de enfermedad cardíaca adquirida en nuestro medio. Uno de cada cuatro pacientes no tratados presenta afectación de las arterias coronarias. El tratamiento de la EK ha experimentado cambios importantes en los últimos años con mejoras en la identificación de pacientes con aumento de riesgo de afectación coronaria y tratamientos adaptados a dicho riesgo desde el momento del diagnóstico. En España, según el nivel hospitalario, el profesional que trata estos pacientes puede ser pediatra general, infectólogo pediátrico, cardiólogo infantil o reumatólogo infantil, cada uno con una visión y conocimientos distintos y complementarios. El electrocardiograma es una prueba que carece de efectos adversos y se suele realizar por protocolo en estos niños. Sería un gran avance que la medida del índice Tp-Te/QT pudiera ayudar al diagnóstico de estos pacientes, y de que mediante la medida precoz del intervalo QTc fuéramos capaces de predecir qué niños tienen más riesgo de afectación coronaria.

No es preciso la superespecialización para la medida manual y su interpretación de estos parámetros en el ECG. No podemos usar herramientas complicadas. No debemos depender de otros especialistas para el diagnóstico de esta enfermedad, ya que la demora en el tratamiento puede tener implicaciones fatales a largo plazo. La línea de investigación a este respecto se debe basar en parámetros de aplicabilidad global.

### 5.3. Limitaciones del estudio.

Nuestro estudio cuenta con varias limitaciones. El número de pacientes supera la  $n$  calculada antes del desarrollo de este trabajo. Es una muestra importante con respecto a estudios previos de electrocardiograma en la EK. No obstante, consideramos que un número mayor de pacientes reclutados darían más potencia estadística a nuestro trabajo. Para aumentar nuestro tamaño muestral elegimos pacientes de dos orígenes diferentes: Japón y España. No existieron diferencias significativas en la distribución de la variable afectación coronaria ni en la variable aneurismas coronarios en ambas poblaciones. Los valores del ECG no se modifican con la etnia y sí con la edad y el sexo. El ajuste entre las comparaciones de los dos grupos se realizó, por tanto, por estos posibles factores de confusión. Queda abierta la posibilidad de realizar un estudio nuevo, diferente al actual, que compare nuestras variables del ECG entre grupos de pacientes con EK de la misma procedencia. Con dichas variables electrocardiográficas junto con otras variables analíticas se podrían implementar las escalas de valoración de riesgo de resistencia al tratamiento convencional y de afectación coronaria de cada país o etnia.

Nuestro estudio tiene un diseño retrospectivo con bases de datos que no fueron creadas para el desarrollo de este trabajo. La recogida de electrocardiogramas de distintas bases de datos con formatos diferentes limita la precisión de los resultados. Para solventar esta situación utilizamos una corrección matemática para equiparar la medida al sistema métrico internacional. La medida de los intervalos se realizó de manera manual y en el caso del índice  $Tp\text{-}Te/QT$  se trata de un índice con poca variabilidad, lo que aumenta también las posibilidades de error. La

fórmula utilizada para la corrección del intervalo QT por la FC fue la fórmula de Bazett. En nuestra muestra la FC fue mayor de manera significativa en el periodo agudo de la EK frente al periodo de recuperación. Se utilizó esta corrección por ser la más utilizada en pediatría, pero puede generar una sobrecorrección con FC elevadas.

Los resultados de los ecocardiogramas, parámetros demográficos, analíticos y relativos al tratamiento se recogieron de diferentes bases de datos que no estaban diseñadas específicamente para la realización de este trabajo, lo que generó datos faltantes como la VSG en la población japonesa. Con respecto a la miocarditis, la variable se categorizó como dicotómica (presencia/ausencia de miocarditis). No se exploraron como variable continua las medidas ecográficas concretas como los diámetros telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo, así como la fracción de acortamiento y la fracción de eyección, junto con la función regional de la pared ventricular, y la ausencia de parámetros de función del ventrículo derecho. Esto fue una limitación a la interpretación de la posible miocarditis diagnosticada por ecocardiograma.

Los grupos de controles no se obtuvieron de un registro creado específicamente para el desarrollo de este estudio lo que podría limitar la homogeneidad de los resultados al provenir de diferentes cohortes. Por ello, realizamos ajuste por edad y sexo en todas nuestras comparaciones teniendo en cuenta la posible variabilidad del ECG en función de estas variables. También es un límite que la doctoranda no midiera los intervalos del ECG en los controles, sino que se obtuvieron las medidas recogidas ya en los estudios previos. Si bien es cierto que la medida de los intervalos del ECG está validada interobservador, el índice Tp-Te/QT, a pesar de contar con valores de normalidad, tiene una variabilidad muy escasa y la medida debe de ser muy precisa.

Con respecto a los controles febriles, no obtuvimos medidas del índice Tp-Te/QT en esta cohorte, lo que limitó nuestro estudio de este índice como posible marcador de EK.

#### 5.4. Líneas futuras de investigación.

Tras los resultados obtenidos en el presente trabajo nuestro objetivo futuro es llevar a cabo un estudio prospectivo para confirmar el uso del índice Tp-Te/QT y el intervalo QTc, medidos manualmente en el ECG basal de pacientes con EK, como posibles herramientas de ayuda en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Los electrocardiogramas de pacientes con EK se realizarán en un formato único y se almacenarán en un repositorio común. También se creará una base de datos realizada a tal efecto que recoja nuevos parámetros analíticos de interés cardiológico creciente, así como valores de ecocardiograma según los estándares vigentes recogidos en el Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. Los controles serán elegidos en función de los casos de EK disponibles. Implementando las características del estudio queremos comprobar la utilidad de nuestros resultados y abrir la posibilidad del uso del ECG como herramienta sencilla con un importante impacto en la salud de estos pacientes.

En nuestro estudio contamos también con el hallazgo novedoso del acortamiento del intervalo QTc con la fiebre en niños sanos. Para comprobar dichos resultados, en un futuro ampliaremos el estudio con un diseño que incluya a pacientes sanos febriles siendo ellos sus propios controles. También se puede determinar si el intervalo QT corregido por la fórmula de Bazett sigue siendo un método validado en niños a pesar

del aumento de temperatura en el contexto febril. Esta investigación podría aclarar cuestiones electrofisiológicas de gran importancia en el conocimiento del funcionamiento de canales iónicos en pacientes sanos y secundariamente derivar en nuevos hallazgos en pacientes afectados de canalopatías.

Dejamos abierto el campo del estudio del ECG en otras patologías infantiles. El ECG basal es una prueba inocua, de escaso coste y amplia disponibilidad. Ampliar su posible uso diagnóstico en otras patologías pediátricas se postula como una firme línea de investigación futura.

## **6. CONCLUSIONES**



En nuestra población:

1. No existe asociación entre el índice Tp-Te/QT obtenido mediante método manual en derivaciones V5 y V6 y la presencia de afectación coronaria en pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki en fase aguda y en fase de recuperación.
2. No existe asociación entre el índice Tp-Te/QT obtenido mediante método manual en derivaciones V5 y V6 y la presencia de aneurismas coronarios en pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki en fase aguda y en fase de recuperación.
3. No se puede descartar asociación entre el índice Tp-Te/QT obtenido mediante método manual y la presencia de miocarditis en los pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki en fase aguda.
4. Existe un aumento del índice Tp-Te/QT obtenido mediante método manual en derivaciones V5 y V6 y, por tanto, mayor riesgo teórico de arritmias ventriculares, en los pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki en el periodo agudo con respecto al periodo de recuperación.
5. Existe un aumento del índice Tp-Te/QT obtenido mediante método manual en derivaciones V5 y V6 y, por tanto, mayor riesgo teórico de arritmias ventriculares, en los pacientes

diagnosticados de enfermedad de Kawasaki en el periodo agudo y en el periodo de recuperación, con respecto a pacientes sanos.

6. No existe asociación entre el índice Tp-Te/QT obtenido mediante método manual en derivaciones V5 y V6 en los pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki en periodo agudo y parámetros marcadores de inflamación, días de fiebre o respuesta al tratamiento.
7. El intervalo QTc obtenido mediante método manual en derivación V5 y V6 es significativamente menor en los pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki con afectación coronaria en periodo agudo con respecto a los pacientes sin afectación coronaria.
8. Un intervalo QTc < 385 mseg en derivación V6 en el periodo agudo de pacientes con enfermedad de Kawasaki se asocia con un aumento de riesgo de afectación coronaria.
9. El intervalo QTc se acorta con el aumento de la temperatura en pacientes sanos.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**



1. Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi*. 1967 Mar;16(3):178–222.
2. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS) prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974;54(3):271–6.
3. Kato H, Koike S, Yamamoto M, Ito Y, Yano E. Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *J Pediatr*. 1975;86(6):892–8.
4. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):927–99.
5. Newburger J, Takahashi M, Beiser A, Burns J, Bastian J, Chung K, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324(23):1633–9.
6. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997 Dec;131(6):888–93.

7. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K, et al. Epidemiological observations of Kawasaki disease in Japan, 2013-2014. *Pediatr Int.* 2018 Mar 2;[In press].
8. Holman RC, Christensen KY, Belay ED, Steiner CA, Effler P V, Miyamura J, et al. Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Med J.* 2010 Aug;69(8):194–7.
9. Kim GB, Park S, Eun LY, Han JW, Lee SY, Yoon KL, et al. Epidemiology and Clinical Features of Kawasaki Disease in South Korea, 2012–2014. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(5):482–5.
10. Huang SK, Lin MT, Chen HC, Huang SC, Wu MH. Epidemiology of Kawasaki disease: Prevalence from national database and future trends projection by system dynamics modeling. *J Pediatr.* Elsevier Ltd; 2013;163(1):126–131.e1.
11. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(6):483–8.
12. Ruiz MM, Del Castillo Martín F, Andrés CB, Miguel MJG, De José Gómez MI, Cortés FM, et al. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr.* 2003;59(4):323–7.
13. Sánchez-Manubens J, Antón J, Bou R, Iglesias E, Calzada-Hernandez J. Incidence, epidemiology and clinical features of Kawasaki disease in Catalonia, Spain. *Clin Exp Rheumatol.*

- 2016;34(3 Suppl 97):139–44.
14. Pinto FF, Laranjo S, Carmo MM, Brito MJ, Ferreira RC. Twelve Years of Kawasaki Disease in Portugal. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;36(4):1.
  15. Heuclin T, Dubos F, Hue V, Godart F, Francart C, Vincent P, et al. Increased detection rate of Kawasaki disease using new diagnostic algorithm, including early use of echocardiography. *J Pediatr*. 2009;155(5):695–9.e1.
  16. Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Yeates D, Goldacre M, Burgner D. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(1):21–4.
  17. Jakob A, Whelan J, Kordecki M, Berner R, Stiller B, Arnold R, et al. Kawasaki Disease in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(2):129–34.
  18. Bar-Meir M, Haklai Z, Dor M. Kawasaki disease in Israel. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):589–92.
  19. Cimaz R, Fanti E, Mauro A, Voller F, Rusconi F. Epidemiology of Kawasaki disease in Italy: surveillance from national hospitalization records. *Eur J Pediatr*. *European Journal of Pediatrics*; 2017;176(8):1061–5.
  20. Chen J-J, Ma X-J, Liu F, Yan W-L, Huang M-R, Huang M, et al. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Shanghai from 2008 Through 2012. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;35(1):7–12.

21. Lynch M, Holman RC, Mulligan A, Belay ED, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in Ireland, 1996 through 2000. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(11):959–63.
22. Salo E, Griffiths EP, Farstad T, Schiller B, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Incidence of Kawasaki disease in northern European countries. *Pediatr Int.* 2012;54(6):770–2.
23. Tacke C, Breunis W, Pereira R, Breur J, Kuipers I, Kuijpers T. Five years of Kawasaki disease in the Netherlands a national surveillance study. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(8):793–7.
24. Tulloh RMR, Mayon-White R, Harnden A, Ramanan A V, Tizard EJ, Shingadia D, et al. Kawasaki disease: a prospective population survey in the UK and Ireland from 2013 to 2015. *Arch Dis Child.* 2018 Aug 13;archdischild-2018-315087.
25. Caballero-Mora FJ, Alonso-Martín B, Tamariz-Martel-Moreno A, Cano-Fernández J, Sánchez-Bayle M. Enfermedad de Kawasaki en 76 pacientes. Factores de riesgo de aparición de aneurismas coronarios. *An Pediatr. Asociación Española de Pediatría;* 2011;74(4):232–8.
26. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S, Oki I, et al. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics.* 1998 Dec;102(6):E65.
27. Fujita Y, Nakamura Y, Sakata K, Hara N, Kobayashi M, Nagai M, et al. Kawasaki disease in families. *Pediatrics.* 1989 Oct;84(4):666–9.

28. Khor CC, Davila S, Shimizu C, Sheng S, Matsubara T, Suzuki Y, et al. Genome-wide linkage and association mapping identify susceptibility alleles in ABCC4 for Kawasaki disease. *J Med Genet.* 2011 Jul 1;48(7):467–72.
29. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Hamada H, Honda T, et al. Common variants in CASP3 confer susceptibility to Kawasaki disease. *Hum Mol Genet.* 2010 Jul 15;19(14):2898–906.
30. Onouchi Y, Ozaki K, Burns JC, Shimizu C, Terai M, Hamada H, et al. A genome-wide association study identifies three new risk loci for Kawasaki disease. *Nat Genet.* 2012 Mar 25;44(5):517–21.
31. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet.* 2008 Jan 16;40(1):35–42.
32. Franco A, Shimizu C, Tremoulet AH, Burns JC. Memory T-cells and characterization of peripheral T-cell clones in acute Kawasaki disease. *Autoimmunity.* 2010 Jun 19;43(4):317–24.
33. Rodó X, Ballester J, Cayan D, Melish ME, Nakamura Y, Uehara R, et al. Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Sci Rep.* 2011 Dec 10;1(1):152.
34. Franco A, Touma R, Song Y, Shimizu C, Tremoulet AH, Kanegaye JT, et al. Specificity of regulatory T cells that modulate vascular inflammation. *Autoimmunity.* 2014 Mar 4;47(2):95–104.
35. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti

- TR, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. Moretti C, editor. PLoS One. 2012 Jun 18;7(6):e38998.
36. Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, Lu M, Colan SD, et al. Delayed Diagnosis of Kawasaki Disease: What Are the Risk Factors? *Pediatrics*. 2007 Dec 1;120(6):e1434–40.
37. Wright VJ, Herberg JA, Kaforou M, Shimizu C, Eleftherohorinou H, Shailes H, et al. Diagnosis of Kawasaki Disease Using a Minimal Whole-Blood Gene Expression Signature. *JAMA Pediatr*. 2018 Aug 6;e182293.
38. Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J, et al. National consensus on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease. *An Pediatr (Barc)*. 2018 Sep;89(3):188.e1-188.e22.
39. Brown LM, Duffy CE, Mitchell C, Young L. A practical guide to pediatric coronary artery imaging with echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(4):379–91.
40. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006 Dec;19(12):1413–30.
41. JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and

- Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2013). *Circ J*. 2014;78(10):2521–62.
42. Dallaire F, Dahdah N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(1):60–74.
  43. Muniz J-CG, Dummer K, Gauvreau K, Colan SD, Fulton DR, Newburger JW. Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar 1;6(2):239–44.
  44. Bratincsak A, Reddy VD, Purohit PJ, Tremoulet AH, Molkara DP, Frazer JR, et al. Coronary artery dilation in acute Kawasaki disease and acute illnesses associated with Fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Sep;31(9):924–6.
  45. Crystal MA, Manlhiot C, Yeung RSM, Smallhorn JF, McCrindle BW. Coronary artery dilation after Kawasaki disease for children within the normal range. *Int J Cardiol*. 2009 Jul;136(1):27–32.
  46. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, et al. Prevalence of Coronary Artery Lesions on the Initial Echocardiogram in Kawasaki Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006 Jul 1;160(7):686.
  47. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Tsuboi S, Kojo T, Aoyama Y, et al. Mortality among Japanese with a history of Kawasaki disease: results at the end of 2009. *J Epidemiol*. 2013;23(6):429–34.
  48. Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, Jimenez-Fernandez S,

- Trofimenko V, Fick DB, et al. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation*. 2012 May 22;125(20):2447–53.
49. Yutani C, Go S, Kamiya T, Hirose O, Misawa H, Maeda H, et al. Cardiac biopsy of Kawasaki disease. *Arch Pathol Lab Med*. 1981 Sep;105(9):470–3.
50. Kao CH, Hsieh KS, Wang YL, Wang SJ, Yeh SH. The detection of ventricular dysfunction and carditis in children with Kawasaki disease using equilibrium multigated blood pooling ventriculography and 99Tcm-HMPAO-labelled WBC heart scans. *Nucl Med Commun*. 1993 Jul;14(7):539–43.
51. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, et al. Noncoronary Cardiac Abnormalities Are Associated With Coronary Artery Dilation and With Laboratory Inflammatory Markers in Acute Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 4;57(1):86–92.
52. McCandless RT, Minich LL, Wilkinson SE, McFadden ML, Tani LY, Menon SC. Myocardial strain and strain rate in Kawasaki disease. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2013 Nov 1;14(11):1061–8.
53. Eun LY, Kim JH, Jung JW, Choi JY. Myocardial Layers Specific Strain Analysis for the Acute Phase of Infant Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol*. 2016 Dec 9;37(8):1404–8.
54. Gatterre P, Oualha M, Dupic L, Iserin F, Bodemer C, Lesage F, et al. Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple

- organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 2012 May 25;38(5):872–8.
55. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, et al. Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome. *Pediatrics.* 2009 May 1;123(5):e783–9.
  56. Dominguez SR, Friedman K, Seewald R, Anderson MS, Willis L, Glodé MP. Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: a case-control study. *Pediatrics.* 2008 Oct 1;122(4):e786-90.
  57. Ravekes WJ, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, van der Velde ME, et al. Aortic root dilation in Kawasaki disease. *Am J Cardiol.* 2001 Apr 1;87(7):919–22.
  58. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med.* 1986 Aug 7;315(6):341–7.
  59. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet (London, England).* 1984 Nov 10;2(8411):1055–8.
  60. Luban NLC, Wong ECC, Henrich Lobo R, Pary P, Duke S. Intravenous immunoglobulin-related hemolysis in patients treated for Kawasaki disease. *Transfusion.* 2015 Jul;55(S2):S90–4.
  61. Padmore R. Possible mechanisms for intravenous immunoglobulin-associated hemolysis: clues obtained from review of clinical case reports. *Transfusion.* 2015 Jul;55 Suppl

2(S2):S59-64.

62. Hamada H, Suzuki H, Abe J, Suzuki Y, Suenaga T, Takeuchi T, et al. Inflammatory cytokine profiles during Cyclosporin treatment for immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Cytokine*. 2012 Dec;60(3):681–5.
63. Kemmotsu Y, Nakayama T, Matsuura H, Saji T. Clinical characteristics of aseptic meningitis induced by intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011 Sep 14;9(1):28.
64. Abolhassani H, Asgardoost MH, Rezaei N, Hammarstrom L, Aghamohammadi A. Different brands of intravenous immunoglobulin for primary immunodeficiencies: how to choose the best option for the patient? 2015 Nov 2;11(11).
65. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of hepatitis C associated with intravenous immunoglobulin administration--United States, October 1993-June 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1994 Jul 22;43(28):505–9.
66. Rosenfeld EA, Shulman ST, Corydon KE, Mason W, Takahashi M, Kuroda C. Comparative safety and efficacy of two immune globulin products in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1995 Jun;126(6):1000–3.
67. Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015 Jul 3;11(7):819–25.

68. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics*. 1995 Dec;96(6):1057–61.
69. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. Baumer JH, editor. *Cochrane database Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003 Oct 20;(4):CD004000.
70. Dallaire F, Fortier-Morissette Z, Blais S, Dhanrajani A, Basodan D, Renaud C, et al. Aspirin Dose and Prevention of Coronary Abnormalities in Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2017 Jun;139(6):e20170098.
71. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet (London, England)*. 2012 Apr 28;379(9826):1613–20.
72. Miura M. Role of glucocorticoids in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018 Jan;21(1):70–5.
73. Hirono K, Kemmotsu Y, Wittkowski H, Foell D, Saito K, Ibuki K, et al. Infliximab reduces the cytokine-mediated inflammation but does not suppress cellular infiltration of the vessel wall in refractory Kawasaki disease. *Pediatr Res*. 2009 Jun;65(6):696–701.

74. Portman MA, Olson A, Soriano B, Dahdah N, Williams R, Kirkpatrick E. Etanercept as adjunctive treatment for acute Kawasaki disease: study design and rationale. *Am Heart J.* 2011 Mar;161(3):494–9.
75. Tremoulet AH, Jain S, Jaggi P, Jimenez-Fernandez S, Pancheri JM, Sun X, et al. Infliximab for intensification of primary therapy for Kawasaki disease: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014 May 17;383(9930):1731–8.
76. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005–2006. *J Epidemiol.* 2008;18(4):167–72.
77. Son MBF, Gauvreau K, Ma L, Baker AL, Sundel RP, Fulton DR, et al. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics.* 2009 Jul 1;124(1):1–8.
78. Burns JC, Capparelli E V, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Dec;17(12):1144–8.
79. Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW. Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1993 Oct;123(4):657–9.
80. Shulman ST. Is there a role for corticosteroids in Kawasaki disease? *J Pediatr.* 2003 Jun;142(6):601–3.

81. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, et al. Infliximab Treatment of Intravenous Immunoglobulin–Resistant Kawasaki Disease. *J Pediatr*. 2008 Dec;153(6):833–838.e6.
82. Sánchez-Manubens J, Gelman A, Franch N, Teodoro S, Palacios JR, Rudi N, et al. A child with resistant Kawasaki disease successfully treated with anakinra: a case report. *BMC Pediatr*. 2017 Dec 8;17(1):102.
83. Shafferman A, Birmingham JD, Cron RQ. High dose Anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;12(1):26.
84. Cohen S, Tacke CE, Straver B, Meijer N, Kuipers IM, Kuijpers TW. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Rheum Dis*. 2012 Dec;71(12):2059–61.
85. Tremoulet AH, Jain S, Kim S, Newburger J, Arditi M, Franco A, et al. Rationale and study design for a phase I/IIa trial of anakinra in children with Kawasaki disease and early coronary artery abnormalities (the ANAKID trial). *Contemp Clin Trials*. 2016 May;48:70–5.
86. Aoyagi R, Hamada H, Sato Y, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, et al. Study protocol for a phase III multicentre, randomised, open-label, blinded-end point trial to evaluate the efficacy and safety of immunoglobulin plus cyclosporin A in patients with severe Kawasaki disease (KAICA Trial). *BMJ Open*. 2015 Dec 1;5(12):e009562.

87. Hokosaki T, Mori M, Nishizawa T, Nakamura T, Imagawa T, Iwamoto M, et al. Long-term efficacy of plasma exchange treatment for refractory Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2012 Feb;54(1):99–103.
88. Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Ito S, Nakamura T, Yasui K, et al. Plasma exchange for refractory Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2004 Apr 1;163(4–5):263–4.
89. Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2003 Mar 1;24(2):145–8.
90. Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Feb;27(2):155–60.
91. Okada K, Hara J, Maki I, Miki K, Matsuzaki K, Matsuoka T, et al. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 2009;168:181–185.
92. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006;149:237–240.

93. Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics*. 2012;129:e17–e23.
94. Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart*. 2013 Jan 15;99(2):76–82.
95. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance. *J Pediatr*. 2011 May;158(5):831–835.e3.
96. Fernández-Cooke E, Sánchez Manubens J, Villalobos E, Yevenes S, Rodríguez L, Rocandio B, et al. Efficacy of three scoring systems in predicting development of coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease in spanish population. In: 35th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Madrid; 2017. p. ESP17-0152.
97. Aj W, ConnGm C, Mj S, Rmr T. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children ( Review ). *Cochrane Collab*. 2017;(1):i-49.
98. Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Jul;28(1):253–7.
99. 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(17):2747–71.
100. Dhillon R, Newton L, Rudd PT, Hall SM. Management of Kawasaki disease in the British Isles. *Arch Dis Child*. 1993 Dec;69(6):631-6; discussion 637-8.
101. Tatara K, Kusakawa S, Itoh K, Honma S, Hashimoto K, Kazuma N, et al. Collateral circulation in Kawasaki disease with coronary occlusion or severe stenosis. *Am Heart J*. 1991 Mar;121(3 Pt 1):797–802.
102. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996 Sep 15;94(6):1379–85.
103. Miura M, Kobayashi T, Kaneko T, Ayusawa M, Fukazawa R, Fukushima N, et al. Association of Severity of Coronary Artery Aneurysms in Patients With Kawasaki Disease and Risk of Later Coronary Events. *JAMA Pediatr*. 2018 May 7;172(5):e180030.
104. JCS Joint Working Group JJW. Guidelines for Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease (JCS 2008). *Circ J*. 2010;74(9):1989–2020.
105. Hershberger RE, Lindenfeld J, Mestroni L, Seidman CE, Taylor

- MRG, Towbin JA, et al. Genetic evaluation of cardiomyopathy--a Heart Failure Society of America practice guideline. *J Card Fail.* 2009 Mar;15(2):83–97.
106. Basso C, Burke M, Fornes P, Gallagher PJ, de Gouveia RH, Sheppard M, et al. Guidelines for autopsy investigation of sudden cardiac death. *Virchows Arch.* 2008 Jan 20;452(1):11–8.
107. Lawler W. The negative coroner's necropsy: a personal approach and consideration of difficulties. *J Clin Pathol.* 1990 Dec;43(12):977–80.
108. Oliva A, Brugada R, D'Aloja E, Boschi I, Partemi S, Brugada J, et al. State of the Art in Forensic Investigation of Sudden Cardiac Death. *Am J Forensic Med Pathol.* 2011 Mar;32(1):1–16.
109. Tfelt-Hansen J, Winkel BG, Grunnet M, Jespersen T. Cardiac Channelopathies and Sudden Infant Death Syndrome. *Cardiology.* 2011;119(1):21–33.
110. Brion M, Quintela I, Sobrino B, Torres M, Allegue C, Carracedo A. New technologies in the genetic approach to sudden cardiac death in the young. *Forensic Sci Int.* 2010 Dec 15;203(1–3):15–24.
111. Sarquella-Brugada G. Channelopathies in Pediatric Sudden Death: Clinical implications of the genetic diagnostic in Long QT Syndrome. *Universitat de Barcelona;* 2015.
112. Han J, Moe GK. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. *Circ Res.* 1964 Jan;14:44–60.

113. Surawicz B. Will QT dispersion play a role in clinical decision-making? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996 Aug;7(8):777–84.
114. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J.* 1990 Jun;63(6):342–4.
115. Statters DJ, Malik M, Ward DE, Camm AJ. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994 Aug;5(8):672–85.
116. Puljevic D, Smalcelj A, Durakovic Z, Goldner V. QT dispersion, daily variations, QT interval adaptation and late potentials as risk markers for ventricular tachycardia. *Eur Heart J.* 1997 Aug;18(8):1343–9.
117. Kautzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M. Short- and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994 May;17(5 Pt 1):928–37.
118. Hohnloser SH, van de Loo A, Arendts W, Zabel M, Just H. [QT-dispersion in the surface ECG as a parameter of increased electrical vulnerability in acute myocardial ischemia]. *Z Kardiol.* 1993 Nov;82(11):678–82.
119. Trusz-Gluza M, Woźniak-Skowerska I, Giec L, Szydło K. Dispersion of the QT interval as a predictor of cardiac death in patients with coronary heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996 Nov;19(11 Pt 2):1900–4.

120. Merx W, Yoon MS, Han J. The role of local disparity in conduction and recovery time on ventricular vulnerability to fibrillation. *Am Heart J.* 1977 Nov;94(5):603–10.
121. Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol.* 2008 Nov;41(6):567–74.
122. Arteyeva N V., Goshka SL, Sedova KA, Bernikova OG, Azarov JE. What does the Tpeak-Tend interval reflect? An experimental and model study. *J Electrocardiol.* 2013 Jul;46(4):296.e1-296.e8.
123. Atiga WL, Calkins H, Lawrence JH, Tomaselli GF, Smith JM, Berger RD. Beat-to-beat repolarization lability identifies patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998 Sep;9(9):899–908.
124. Atiga WL, Fananapazir L, McAreavey D, Calkins H, Berger RD. Temporal repolarization lability in hypertrophic cardiomyopathy caused by beta-myosin heavy-chain gene mutations. *Circulation.* 2000 Mar 21;101(11):1237–42.
125. Letsas KP, Weber R, Astheimer K, Kalusche D, Arentz T. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio as markers of ventricular tachycardia inducibility in subjects with Brugada ECG phenotype. *Europace.* 2010 Feb;12(2):271–4.
126. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ*

- Arrhythm Electrophysiol. 2011 Aug 1;4(4):441–7.
127. Braschi A, Abrignani MG, Francavilla VC, Abrignani V, Francavilla G. Age- and sex-based reference ranges for non-invasive ventricular repolarisation parameters. *Int J Clin Pract.* 2017 May;71(5):e12949.
128. Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, Ichikawa R, Fukuhara J, Abe O, et al. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. *Circ J.* 2008 Feb;72(2):274–80.
129. Tsuda E, Hirata T, Matsuo O, Abe T, Sugiyama H, Yamada O. The 30-year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2011 Feb 1;32(2):176–82.
130. Tsuda E, Arakaki Y, Shimizu T, Sakaguchi H, Yoshimura S, Yazaki S, et al. Changes in causes of sudden deaths by decade in patients with coronary arterial lesions due to Kawasaki disease. *Cardiol Young.* 2005 Oct 16;15(5):481–8.
131. Dahdah NS, Jaeggi E, Fournier A. Electrocardiographic depolarization and repolarization: long-term after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2002 Sep 22;23(5):513–7.
132. Osada M, Tanaka Y, Komai T, Maeda Y, Kitano M, Komori S, et al. Coronary arterial involvement and QT dispersion in Kawasaki disease. *Am J Cardiol.* 1999 Aug 15;84(4):466–8.

133. Ghelani SJ, Singh S, Manojkumar R. QT interval dispersion in North Indian children with Kawasaki disease without overt coronary artery abnormalities. 2011 Mar 13;31(3).
134. Kuriki M, Fujino M, Tanaka K, Horio K, Kusuki H, Hosoi M, et al. Ventricular repolarization lability in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2011 Apr;32(4):487–91.
135. Fujino M, Hata T, Kuriki M, Horio K, Uchida H, Eryu Y, et al. Inflammation Aggravates Heterogeneity of Ventricular Repolarization in Children With Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol*. 2014 Oct 14;35(7):1268–72.
136. Delaney A, Bagshaw SM, Ferland A, Manns B, Laupland KB, Doig CJ. A systematic evaluation of the quality of meta-analyses in the critical care literature. *Crit Care*. 2005 Oct 5;9(5):R575.
137. *Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS*. ed. 2017. Sao Paulo (SP): BIREME / OPS / OMS. 2017 [Internet]. Available from: <http://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>.
138. The Cochrane Collaboration [Internet]. Available from: <http://www.cochrane.org/index0.htm>
139. Biblioteca Cochrane Plus. [Internet]. Available from: [www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp%0D](http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp%0D)
140. AAP GrandRounds [Internet]. Available from: <http://aapgrandrounds.aapublications.org>.
141. The Journal of Pediatrics. Current Best Evidence [Internet].

- Available from: <http://journals.elsevierhealth.com/periodicals/ympd/content/societyCollectionCBE>.
142. AAP Policy. Clinical Practice Guidelines [Internet] Available from: [http://aappolicy.aappublications.org/practice\\_guidelines/index.dtl](http://aappolicy.aappublications.org/practice_guidelines/index.dtl).
143. National Guidelines Clearinghouse [Internet] Available from: <http://www.guideline.gov/>.
144. Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) [Internet]. Available from: <http://www.sign.ac.uk/>.
145. Guiasalud. Catálogo de guías de práctica clínica en el sistema nacional de salud [Internet]. Available from: <http://www.guiasalud.es/>.
146. TRIP Database [Internet]. Available from: <https://www.tripdatabase.com/>.
147. SUM Search [Internet]. Available from: <http://sumsearch.uthscsa.edu/espanol.htm>
148. Pubmed.gov [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
149. Embase [Internet]. Available from: <http://bvscsmembase.madrid.org>
150. Fernandez-Cooke E, Calvo C, Calzada J, Aracil J, Mercader B, Guerrero C, et al. Multicenter national study of Kawasaki disease

- in Spain. In: 35th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Madrid; 2017. p. ESP17-0148.
151. Fernández-Cooke E, Barrios Tascón A, Antón-López J, Grasa Lozano CD, Sánchez-Manubens J, Calvo C. Infecciones previas o coincidentes con la sospecha de enfermedad de Kawasaki ¿debemos cambiar nuestra actitud? *An Pediatría*. 2018 Aug;
  152. O'Connor M, McDaniel N, Brady WJ. The pediatric electrocardiogram: part I: Age-related interpretation. *Am J Emerg Med*. 2008 May;26(4):506–12.
  153. Postema PG, Wilde AAM. The Measurement of the QT Interval. *Curr Cardiol Rev*. 2014;10:287–94.
  154. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, et al. Highdose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1984;2:1055–1058.
  155. Alexopoulos A, Vekiou A, Lycopoulou L, Tavena A, Lagona E, Kakourou T. Kawasaki disease in Greek children: A retrospective study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(5):580–8.
  156. Okubo Y, Nochioka K, Sakakibara H, Testa M, Sundel RP. National survey of pediatric hospitalizations due to Kawasaki disease and coronary artery aneurysms in the USA. *Clin Rheumatol. Clinical Rheumatology*; 2016;
  157. Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronary artery lesions after intravenous  $\gamma$ -globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2000 Aug;137(2):177–80.

158. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z, et al. Coronary Artery Complication in Kawasaki Disease and the Importance of Early Intervention : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2016 Dec 1;170(12):1156–63.
159. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ et al. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children (Review). *Cochrane Collab.* 2017;(1):i-49.
160. Goto M, Miyagawa N, Kikunaga K, Miura M, Hasegawa Y. High incidence of adrenal suppression in children with Kawasaki disease treated with intravenous immunoglobulin plus prednisolone. *Endocr J.* 2015;62(2):145–51.
161. Fujimoto S, Kondoh H, Yamamoto Y, Hisanaga S, Tanaka K. Holter electrocardiogram monitoring in nephrotic patients during methylprednisolone pulse therapy. *Am J Nephrol.* 1990;10(3):231–6.
162. Miura M, Ohki H, Yoshiba S, Ueda H, Sugaya A, Satoh M, et al. Adverse effects of methylprednisolone pulse therapy in refractory Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2005 Jun 7;90(10):1096–7.
163. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond).* 2003 Dec 1;105(6):671–6.
164. Anttonen O, Junttila MJ, Maury P, Schimpf R, Wolpert C, Borggrefe M, et al. Differences in twelve-lead electrocardiogram

- between symptomatic and asymptomatic subjects with short QT interval. *Hear Rhythm*. 2009 Feb;6(2):267–71.
165. Letsas KP, Charalampous C, Korantzopoulos P, Tsirikas S, Bramos D, Kollias G, et al. Novel indexes of heterogeneity of ventricular repolarization in subjects with early repolarization pattern. *Europace*. 2012 Jun 1;14(6):877–81.
166. Zhao X, Xie Z, Chu Y, Yang L, Xu W, Yang X, et al. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2012 Sep;35(9):559–64.
167. Karaman K, Altunbaş F, Çetin M, Karayakali M, Arısoy A, Akar I, et al. New Markers for Ventricular Repolarization in Coronary Slow Flow: Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio, and Tp-e/QTc Ratio. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015 Jul;20(4):338–44.
168. Demir M, Uyan U. Evaluation of Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2014 Aug 12;36(5):285–8.
169. Tokatlı A, Kılıçaslan F, Alis M, Yiginer O, Uzun M. Prolonged Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio and Tp-e/QTc Ratio in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol Metab*. 2016;31:105–12.
170. Avci A, Demir K, Altunkeser BB, Yılmaz S, Yılmaz A, Ersecgin A, et al. Assessment of Inhomogeneities of Repolarization in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Noninvasive*

- Electrocardiol. Wiley/Blackwell (10.1111); 2014 Jul 1;19(4):374–82.
171. Acar GR, Akkoyun M, Nacar AB, Dirnak I, Yıldırım Çetin G, Nur Yıldırım M, et al. Evaluation of Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with rheumatoid arthritis. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014 Jan;42(1):29–34.
172. Acar G, Yorgun H, İnci MF, Akkoyun M, Bakan B, Nacar AB, et al. Evaluation of Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol.* 2014 Mar 5;24(2):327–30.
173. Arısoy A, Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı G, Karaman K, Karayakalı M, Demirelli S, Yıldız Seçkin H, et al. Evaluation of ventricular repolarization features with novel electrocardiographic parameters (Tp-e, Tp-e/QT) in patients with psoriasis. 2017;
174. Ucsular F, Karadeniz G, Karadeniz C, Yalnız E, Demir M. Evaluation of Tpeak-Tend interval and Tpeak-end/QT ratio in patients with Sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG.* 2016 Aug 1;33(2):151–6.
175. Demirtaş K, Yayla Ç, Yüksel M, Açar B, Ünal S, Ertem AG, et al. Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with celiac disease. *Rev Clínica Española.* 2017 Nov;217(8):439–45.
176. Demirel M, Karadeniz C, Ozdemir R, Çoban Ş, Katipoğlu N, Yozgat Y, et al. Prolonged Tp–e Interval and Tp–e/QT Ratio in Children with Mitral Valve Prolapse. *Pediatr Cardiol.* 2016 Aug

- 1;37(6):1169–74.
177. Kayali S, Demir F. The effects of cigarette smoking on ventricular repolarization in adolescents. *Einstein (Sao Paulo)*. 15(3):251–5.
178. Akın A, Unal E, Yıldırım R, Ture M, Balık H, Haspolat YK. Evaluation of QT dispersion and Tp-e interval in children with subclinical hypothyroidism. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2018 Feb 28;
179. Ozdemir R, Isguder R, Kucuk M, Karadeniz C, Ceylan G, Katipoglu N, et al. A Valuable Tool in Predicting Poor Outcome due to Sepsis in Pediatric Intensive Care Unit: Tp-e/QT Ratio. *J Trop Pediatr*. 2016 Oct;62(5):377–84.
180. Amoozgar H, Ahmadipour M, Amirhakimi A. QT Dispersion and T Wave Peak-to-end Interval Dispersion in Children with Kawasaki Disease. *Int Cardiovasc Res J*. 2013 Sep;7(3):99–103.
181. Kawada H, Niwano S, Niwano H, Yumoto Y, Wakisaka Y, Yuge M, et al. Tumor necrosis factor-alpha downregulates the voltage gated outward K<sup>+</sup> current in cultured neonatal rat cardiomyocytes: a possible cause of electrical remodeling in diseased hearts. *Circ J*. 2006 May;70(5):605–9.
182. Duncan DJ, Yang Z, Hopkins PM, Steele DS, Harrison SM. TNF-alpha and IL-1beta increase Ca<sup>2+</sup> leak from the sarcoplasmic reticulum and susceptibility to arrhythmia in rat ventricular myocytes. *Cell Calcium*. 2010 Apr;47(4):378–86.
183. Franco A, Shimizu C, Tremoulet AH, Burns JC. Memory T-cells and characterization of peripheral T-cell clones in acute Kawasaki

- disease. *Autoimmunity*. 2010 Jun 19;43(4):317–24.
184. Yonesaka S, Takahashi T, Eto S, Sato T, Otani K, Ueda T, et al. Biopsy-proven myocardial sequels in Kawasaki disease with giant coronary aneurysms. *Cardiol Young*. 2010 Dec 28;20(6):602–9.
185. Tacke CE, Romeih S, Kuipers IM, Spijkerboer AM, Groenink M, Kuijpers TW. Evaluation of Cardiac Function by Magnetic Resonance Imaging During the Follow-Up of Patients With Kawasaki Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Jan 1;6(1):67–73.
186. Moran AM, Newburger JW, Sanders SP, Parness IA, Spevak PJ, Burns JC, et al. Abnormal myocardial mechanics in Kawasaki disease: rapid response to gamma-globulin. *Am Heart J*. 2000 Feb;139(2 Pt 1):217–23.
187. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is “normal.” *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006 Mar;17(3):333–6.
188. Phan DQ, Silka MJ, Lan Y-T, Chang R-KR. Comparison of formulas for calculation of the corrected QT interval in infants and young children. *J Pediatr*. 2015 Apr;166(4):960-4.e1-2.
189. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, Pedrazzini M, Besana A, Bosi G, et al. Prevalence of the Congenital Long-QT Syndrome. *Circulation*. 2009 Nov 3;120(18):1761–7.
190. Ichida F, Fatica NS, O’Loughlin JE, Snyder MS, Ehlers KH, Engle MA. Correlation of electrocardiographic and echocardiographic changes in Kawasaki syndrome. *Am Heart J*. 1988 Sep;116(3):812–

- 9.
191. Cortez D, Patel SS, Sharma N, Landeck BF, McCanta AC, Jone P-N. Repolarization Vector Magnitude Differentiates Kawasaki Disease from Normal Children. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016 Jan 18;
192. Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko D V, Nesterenko V V, et al. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res.* 1999 Oct 29;85(9):803–9.
193. Drew D, Baranchuk A, Hopman W, Brison RJ. The impact of fever on corrected QT interval. *J Electrocardiol.* 2017 Sep;50(5):570–5.
194. Ohmann C, Banzi R, Canham S, Battaglia S, Matei M, Ariyo C, et al. Sharing and reuse of individual participant data from clinical trials: principles and recommendations. *BMJ Open.* 2017 Dec 14;7(12):e018647.
195. Bill & Melinda Gates Foundation [Internet]. Available from: <https://www.gatesfoundation.org/How-We-Work/General-Information/Information-Sharing-Approach>
196. Wellcome Trust. Policy on data, software and materials management and sharing. [Internet]. Available from: <https://wellcome.ac.uk/funding/guidance/policy-data-software-materials-management-and-sharing>
197. Taichman DB, Sahni P, Pinborg A, Peiperl L, Laine C, James A, et al. Data sharing statements for clinical trials: a requirement of the

International Committee of Medical Journal Editors. Lancet. 2017 Jun 10;389(10086):e12–4.

198. Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, Ogawa S, Katoh H, Sakamoto N, et al. Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children. *Pediatr Int.* 2010 Dec;52(6):876–82.

## **8. ANEXOS**

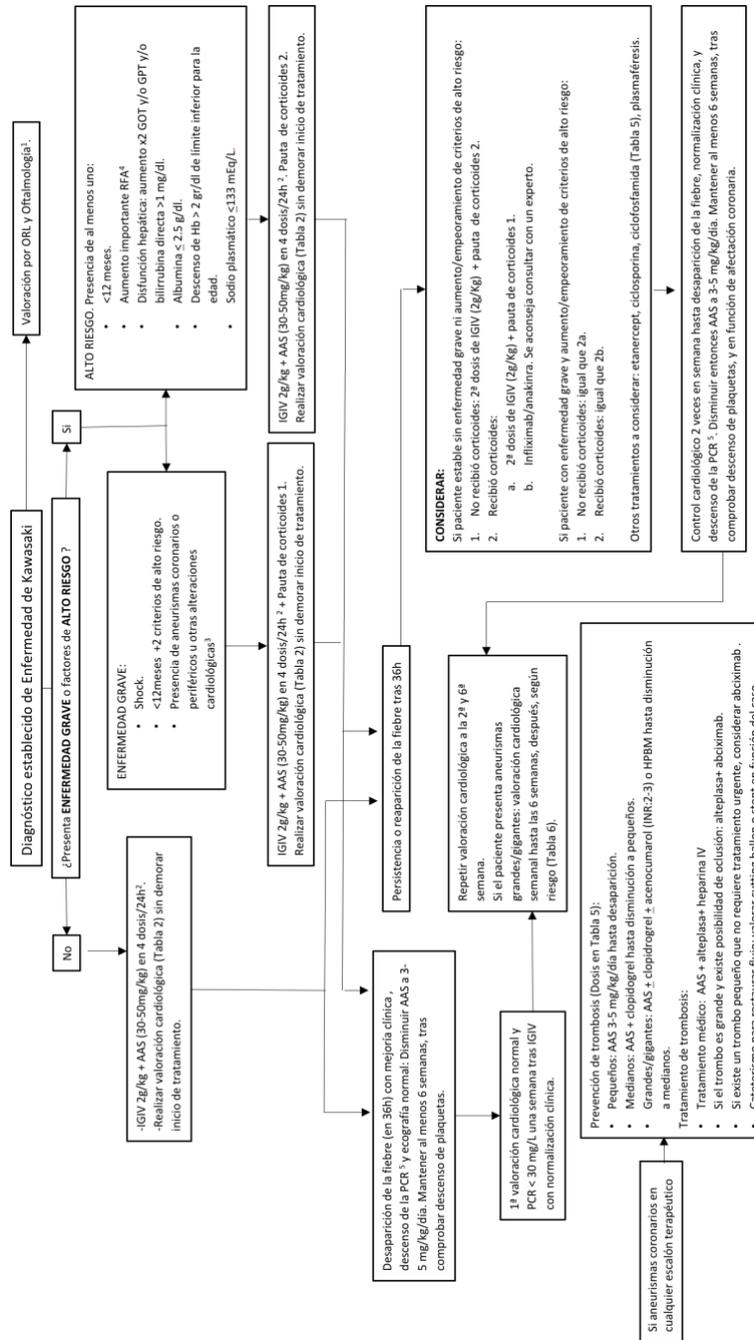


**8.1. Hospitales participantes en el Estudio KAWARACE, ordenados por Comunidades Autónomas. Entre paréntesis se detalla el número de investigadores por centro.**

<p><b>MADRID: 25</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital 12 de Octubre (7)</li> <li>• Hospital Universitario Gregorio Marañón (2)</li> <li>• Hospital Severo Ochoa (3)</li> <li>• Hospital Infanta Sofía (4)</li> <li>• Hospital Getafe (2)</li> <li>• HM (Hospitales de Madrid) (4)</li> <li>• Hospital General de Villalba (2)</li> <li>• Hospital Niño Jesús (3)</li> <li>• Hospital Del Sureste (1)</li> <li>• Hospital Universitario Príncipe de Asturias (3)</li> <li>• Hospital Del Henares (1)</li> <li>• Hospital De Mostoles (2)</li> <li>• Hospital Infanta Cristina (2)</li> <li>• Hospital Clínico San Carlos (2)</li> <li>• Fundación Jimenez Diaz (1)</li> <li>• Hospital de Fuenlabrada (2)</li> <li>• Fundación Hospital de Alcorcón (2)</li> <li>• Hospital Ramón y Cajal (3)</li> <li>• Hospital Puerta de Hierro (4)</li> <li>• Hospital San Rafael (1)</li> <li>• Hospital Sanitas La Moraleja (1)</li> <li>• Hospital Rey Juan Carlos, Mostoles (1)</li> <li>• Hospital de Torrejón (2)</li> <li>• Hospital Universitario la Paz (3)</li> <li>• Hospital Universitario Infanta Elena (1)</li> <li>•</li> </ul> <p><b>ANDALUCIA: 12</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital Regional Universitario de Málaga (2)</li> <li>• H. La Inmaculada, Huércal Overa, AGS N Almería (SAS) (2)</li> <li>• Hospital Virgen del Rocío, Sevilla (3)</li> <li>• Hospital Torrecardenas (2)</li> <li>• Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada (1)</li> <li>• Hospital de la Axarquía (Málaga) (1)</li> <li>• Hospital de Jerez (2)</li> </ul>	<p><b>CASTILLA LA MANCHA: 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital Virgen de la Salud de Toledo (3)</li> <li>• Hospital General de Albacete (5)</li> </ul> <p><b>CASTILLA LEON: 7</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital Clínico Universitario de Valladolid (2)</li> <li>• Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (3)</li> <li>• Hospital de Palencia (1)</li> <li>• Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. (2)</li> <li>• Hospital de León (1)</li> <li>• Hospital Universitario de Burgos (1)</li> <li>• Hospital general de Segovia (1)</li> <li>•</li> </ul> <p><b>CATALUÑA: 15</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital San Juan de Dios Barcelona (6)</li> <li>• Hospital Joan XXIII de Tarragona (1)</li> <li>• Hospital Vall de Hebron (3)</li> <li>• Xarxa Assistencial i Universitaria de Manresa (1)</li> <li>• Hospital St Joan de Reus (2)</li> <li>• Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona (1)</li> <li>• Hospital de Mataró (1)</li> <li>• Hospital Universitari Mútua de Terrassa (1)</li> <li>• Hospital Arnau de Vilanova (Lleida) (1)</li> <li>• Hospital de Calella (1)</li> <li>• Hospital de Palamós (1)</li> <li>• Hospital General de Granollers (1)</li> <li>• Hospital General d'Olot (1)</li> <li>• Hospital de Barcelona (1)</li> <li>• Hospital Comarcal Mòra d'Ebre (1)</li> <li>•</li> </ul> <p><b>EXTREMADURA: 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complejo Hospitalario Infanta</li> </ul>
---	---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital Punta Europa de Algeciras (1)</li> <li>• Hospital Reina Sofia de Córdoba (4)</li> <li>• Instituto Hispalense de pediatría (2)</li> <li>• Hospital Universitario Puerta Del Mar de Cádiz (1)</li> <li>• Complejo Hospitalario Granada (3)</li> </ul> <p><b>ARAGON: 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital Miguel Servet. Zaragoza (3)</li> <li>• Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza) (2)</li> </ul> <p><b>ASTURIAS: 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital San Agustín. Avilés (2)</li> <li>• Hospital Central de Asturias (3)</li> </ul> <p><b>BALEARES: 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital Universitario Son Espases (4)</li> <li>• Hospital Son Llàtzer (3)</li> </ul> <p><b>CANARIAS: 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital MI de Las Palmas de Gran Canaria (5)</li> <li>• H. Nuestra señora de Candelaria de SC de Tenerife (3)</li> </ul> <p><b>CANTABRIA: 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital Marques de Valdecilla (1)</li> </ul>	<p>Cristina (Badajoz) (2)</p> <p><b>GALICIA: 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital Clínico de Santiago de Compostela (7)</li> </ul> <p><b>LA RIOJA: 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital San Pedro (2)</li> </ul> <p><b>MURCIA: 2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital Virgen de la Arrixaca (5)</li> <li>• Hospital Universitario Santa Lucía (Cartagena) (3)</li> </ul> <p><b>NAVARRA: 1</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Complejo Hospitalario de Navarra (1)</li> </ul> <p><b>PAIS VASCO: 3</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital de Donostia (1)</li> <li>• Hospital de Cruces Bilbao (1)</li> <li>• Hospital Universitario Basurto (1)</li> </ul> <p><b>COMUNIDAD VALENCIANA: 5</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia (5)</li> <li>• Hospital General de Castellon (1)</li> <li>• Hospital Universitario de San Juan de Alicante (2)</li> <li>• Hospital Universitario de Elche (2)</li> <li>• Hospital Marina Baixa de Alicante (1)</li> </ul>
---	---

## 8.2. Tratamiento en la fase aguda de la EK. Consenso nacional sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la EK(38).



**PAUTAS DE CORTICOIDES:**

- Bolos de metilprednisolona: 30 mg/kg/día IV durante 3 días y posteriormente metilprednisolona/prednisolona/prednisona (2mg/kg/día) IV/VO, en función de la situación clínica del paciente. Si precisa IV, pasar a VO cuando desaparezca la fiebre y descenso de PCR 5 Mantener dosis de 2mg/kg/día hasta que se normalice PCR. Desescalar con retirada en 2-3 semanas.
  
- Metilprednisolona 2 mg/kg/día IV hasta que desaparezca la fiebre y descenso de PCR 5. Después prednisolona/prednisona (2mg/kg/día) VO hasta que se normalice PCR. Desescalar con retirada en 2-3 semanas.

**Leyenda:** 1: Descartar sordera neurosensorial y presencia de uveítis anterior (importante ayuda al diagnóstico en casos dudosos), iridociclitis, opacidad vítrea, hemorragia subconjuntival, queratitis punctata, papiledema. 2: Determinados pacientes precisan antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno, que interfieren con el efecto antiagregante plaquetar del AAS. Debe considerarse otro tratamiento antiagregante en estos pacientes (Tabla 6). 3: Considerar si existen datos de miocarditis, IM o derrame pericárdico, al menos, moderados. 4: PCR  $\geq 90$  mg/L, VSG  $\geq 80$  mm/h, trombocitosis  $\geq 900.000$  /mm<sup>3</sup>. 5: Descenso de PCR, al menos un 30% de la cifra previa.

### 8.3. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica.



Hospital Universitario  
12 de Octubre

Comunidad de Madrid



Nº CEIC: 15/316

**INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA**

Dña. MARIA UGALDE DIEZ, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doce de Octubre.

**CERTIFICA:**

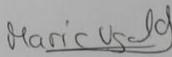
Que este Comité, en la reunión celebrada el día **27/10/2015**, ha evaluado los aspectos éticos del Proyecto de Investigación titulado:

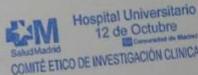
*ESTUDIO MULTICENTRICO RETROSPECTIVO Y PROSPECTIVO DE LOS FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, ANALÍTICOS Y MICROBIOLÓGICOS DETERMINANTES DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EL RIESGO DEL DESARROLLO DE ANEURISMAS CORONARIOS EN NUESTRO MEDIO (KAWA-RACE)*

Del cual el/la Dr. /Dra. **FERNANDEZ COOKE, Elisa**  
Del Servicio de **PEDIATRIA** es el Investigador Principal

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto en este Centro.

Lo que firmo en Madrid, a 28 de octubre de 2015,





Firmado: Dra. Maria Ugalde Diez  
Secretaria CEIC Hospital 12 de Octubre.

---

Comité Ético Investigación Clínica Hospital 12 de Octubre • Av. de Córdoba s/n 28041 Madrid  
Centro Actividades Ambulatoria, Bloque D, Planta 6ª • Telf. 91 779 26 15 • e-mail: ceic@h12o.es

## 8.4. Fármacos que modifican intervalo QT.

SUBGRUPO TERAPEÚTICO	PRINCIPIO ACTIVO
Propulsivos	Domperidona Metoclopramida
Antagonistas de receptores de serotonina	Ondansetron
Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina	Cilostazol
Antiarrítmicos	Procainamida Amiodarona Dronedarona Flecainida
Beta -bloqueantes no selectivos	Sotalol
Macrólidos	Azitromicina Claritromicina Eritromicina Telitromicina
Fluorquinolonas	Ciprofloxacino Levofloxacino Moxifloxacino Norfloxacino Ofloxacino
Antifúngicos	Fluconazol Ketoconazol Itraconazol
Fenotiazinas con cadena lateral alifática	Clorpromazina
Derivados de la butirofenona	Haloperidol
Derivados de la difenilbutilpiperidina	Pimozida
Benzamidas	Sulpirida
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Citalopram Escitalopram Fluoxetina Paroxetina Sertralina
Anticolinesterasas	Donepezilo Galantamina
Antagonistas del receptor H2	Famotidina
Otros preparados cardíacos	Ranolazina Ivradina
Derivados de la dihidropiridina	Nicardipino
Antiespasmódicos urinarios	Mirabegón Tolterodina Solifenacina
Antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos	Alfuzosina
Inhibidores de la calcineurina	Tacrolimus

Antipsicoticicos derivados del indol	Ziprasidona
Antipsicoticicos: Diazapinas, oxazepinas y tiazepinas	Clozapina Olanzapina Quetiapina
Litio	Litio
Otros antipsicoticicos	Aripirazol Paliperidona Risperidona
Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	Clomipramina Imipramina Nortriptilina Amitriptilina Doxepina
Otros antidepresivos	Mirtazapina Venlafaxina Trazodona
Agentes simpaticomimeticos de acción central	Atomoxetina
Inhibidores de la bomba de protones	Pantoprazol
Tiazidas	Hidrolorotiazida
Sulfonamidas, monofármacos	Furosemida Torasemida
Derivados imidazólicos	Metronidazol
Derivados del difenilmetano	Hidroxicina
Benzamidas	Amisulprida

### 8.5. Visualización de las arterias coronarias por planos ecográficos(198).

Glosario de términos:

#1 Arteria coronaria derecha, segmento proximal (Right coronary artery (RCA) proximal)

#2 Arteria coronaria derecho, segmento medio (Right coronary artery (RCA) mid)

#3 Arteria coronaria derecho, segmento distal (Right coronary artery (RCA) distal)

#4 Arteria coronaria derecho, descendente posterior (Right coronary artery, posterior descending (PD) branch)

#5 Arteria coronaria izquierda (Left main (LM) coronary artery)

#6 Descendente anterior izquierda, segmento proximal (Left anterior descending (LAD) artery proximal).

#7 Descendente anterior izquierda, segmento medio (Left anterior descending (LAD) artery mid)

#9 Primera rama diagonal (First diagonal branch (D1))

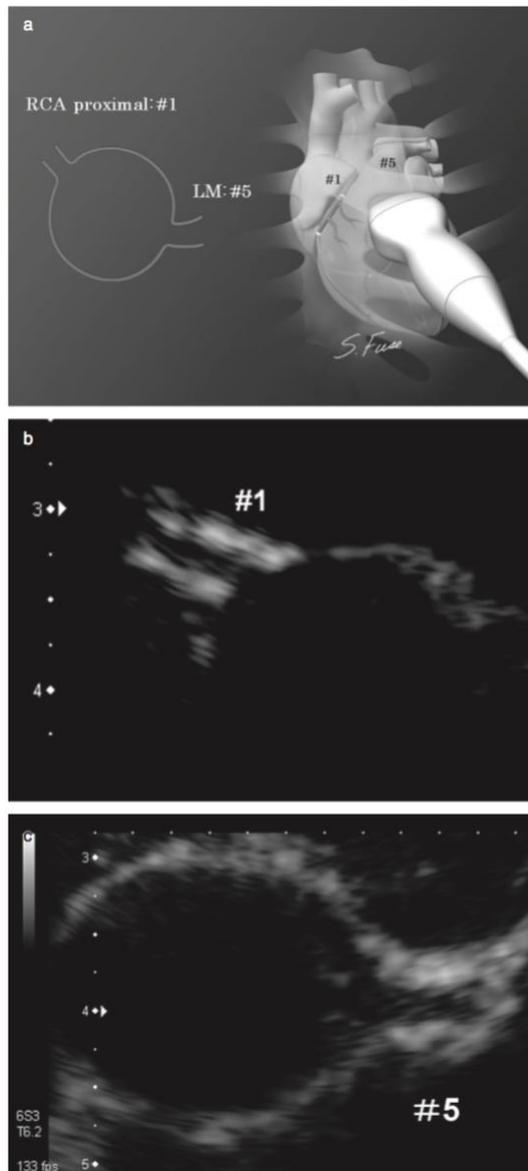
#10 Segunda rama diagonal (Second diagonal branch (D2))

#11 Arteria izquierda circunfleja, segmento proximal (Left circumflex coronary (LCX) artery proximal)

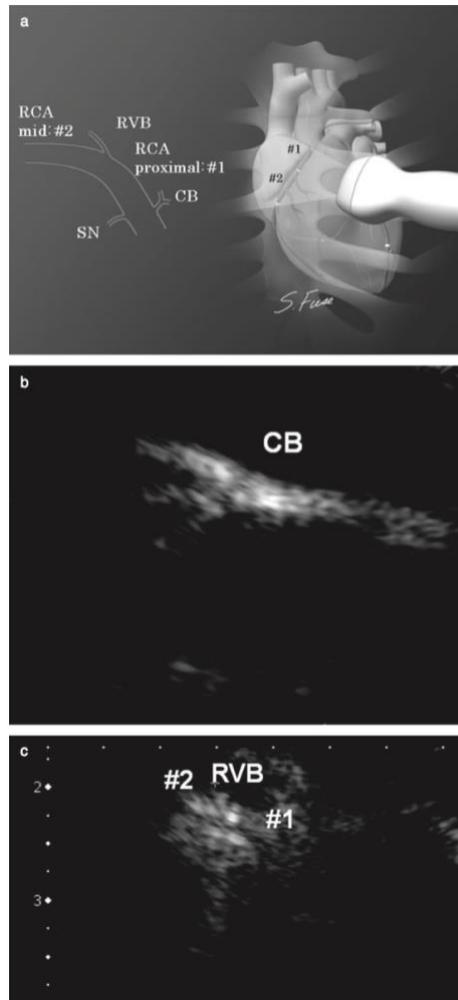
#12 Rama obtusa marginal (Obtuse marginal (OM) branch)

### ESTUDIO ECOGRAFICO DE LA ARTERIA CORONARIA DERECHA.

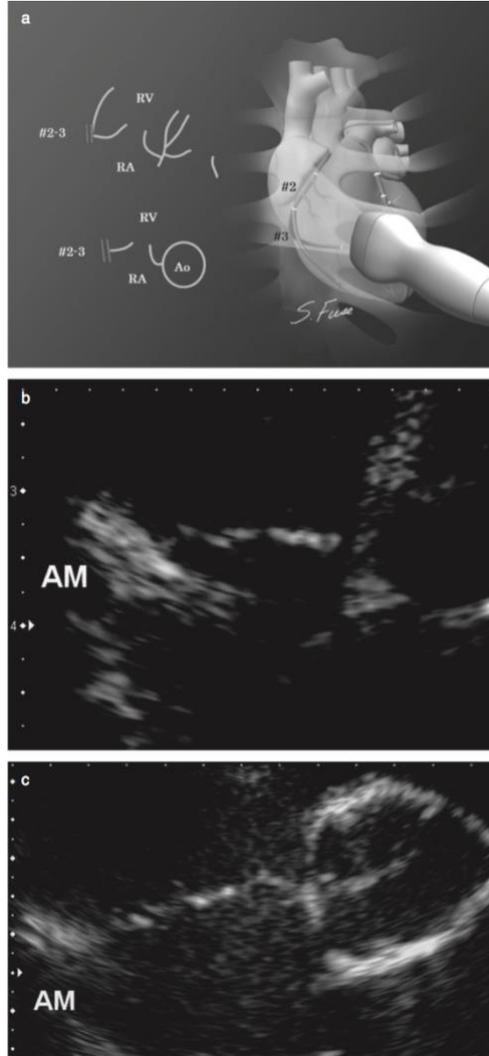
**FIGURA 1. Modificado de Fuse et al (198).** (a) Paraesternal eje corto. Tercer espacio intercostal en el borde esternal izquierdo: arteria coronaria izquierda (#5, LM) y arteria coronaria derecha, segmento proximal (#1, RCA). (b) El ostium de la arteria coronaria derecha proximal se visualiza aproximadamente a la posición de las 10 en punto. (c) La arteria coronaria izquierda surge de la cúspide coronaria izquierda aproximadamente a la posición de las 4 en punto.



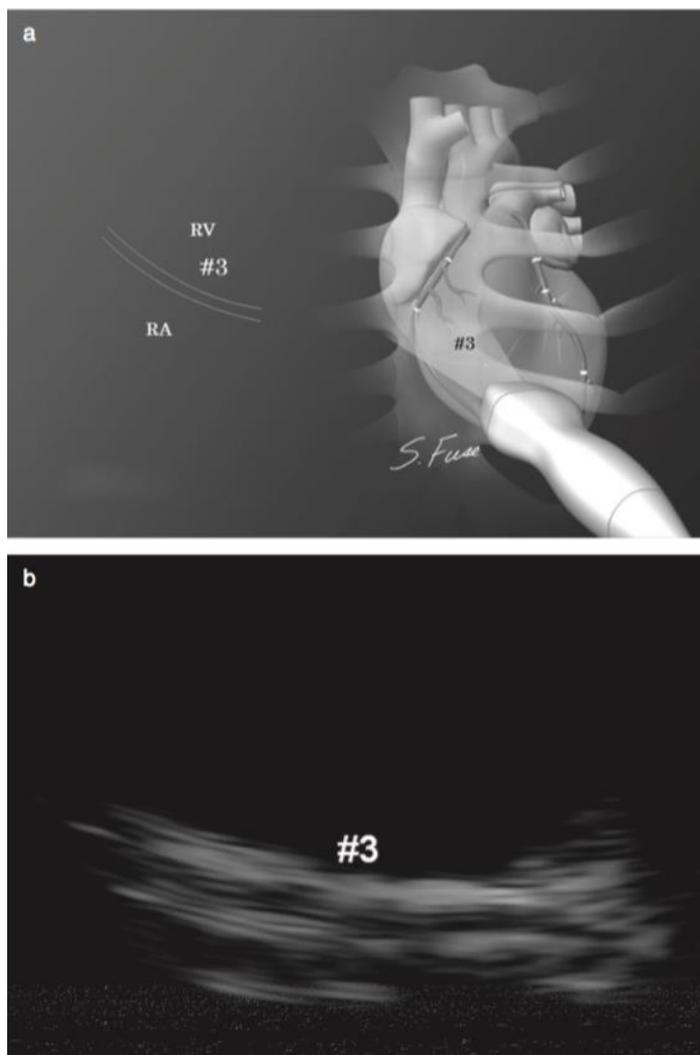
**FIGURA 2. Modificado de Fuse et al (198).** (a) Desde el tercer espacio intercostal en el borde esternal izquierdo o derecho se observa la arteria coronaria derecha, segmento proximal (#1, RCA) y segmento medio (#2, RCA mid) en el surco auriculoventricular. (b) La rama conal (CB) se observa desde cerca de la pared de la arteria coronaria derecha proximal (#1, RCA) en la dirección caudal izquierda. La rama del nodo sinusal (SN) a veces se observa desde la pared más alejada y el lado opuesto de la rama conal. (c) La rama ventricular derecha (RVB) surge entre el borde de la arteria coronaria derecha proximal (#1, RCA) y segmento medio (#2, RCA mid). La arteria coronaria derecha, segmento proximal (#1, RCA) y segmento medio (#2, RCA mid) en el surco auriculoventricular son fáciles de observar cuando se observa el anillo anterior de la válvula tricúspide.



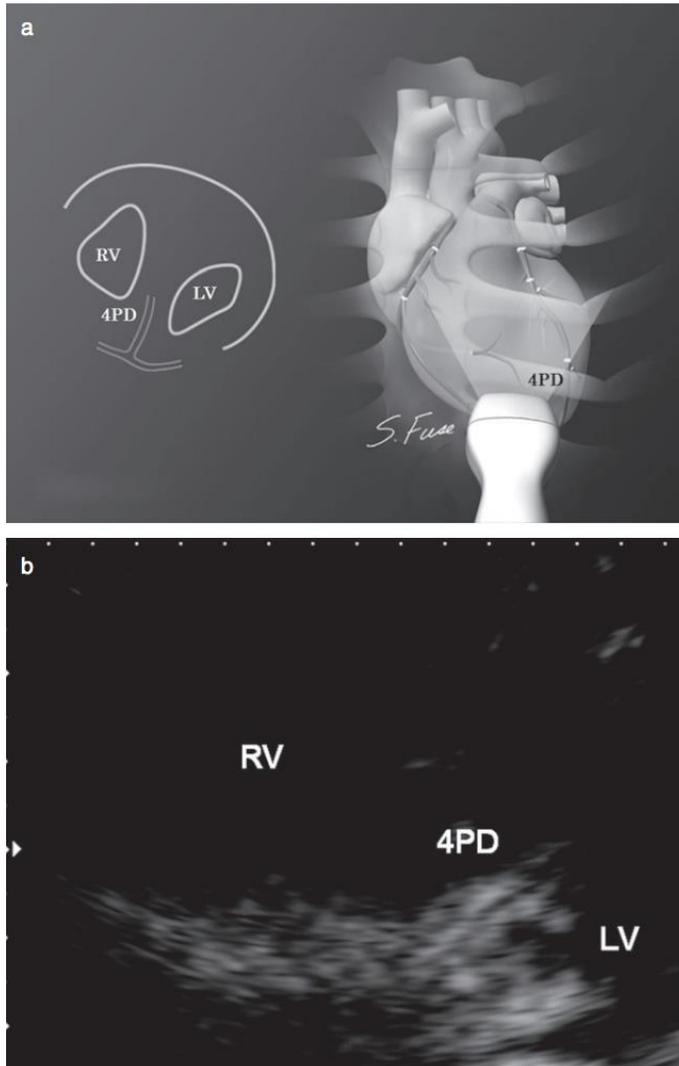
**FIGURA 3. Modificado de Fuse et al (198).** (a) En el margen agudo del corazón se encuentra un punto de transición de la arteria coronaria derecha desde segmento medio (#2, RCA mid) a segmento distal (#3, RCA distal). La arteria coronaria derecha (RCA) se observa en el lado derecho del anillo de la válvula tricúspide, y el borde derecho del haz de eco forma la vista apical de cuatro cámaras o de eje corto apical. (b, c) Imagen de la arteria coronaria derecho (RCA) en el margen agudo del corazón. AM, margen agudo. Ao, aorta; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho.



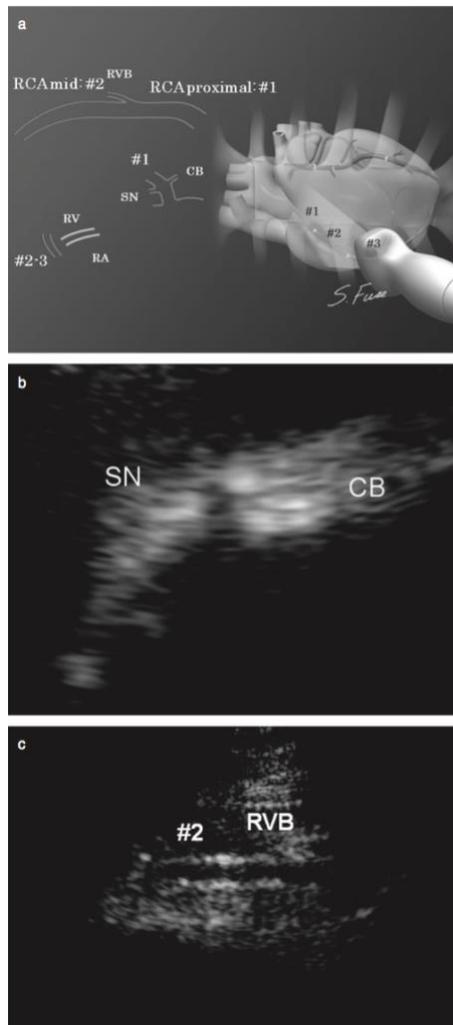
**FIGURA 4. Modificado de Fuse et al (198).** (a y b) La arteria coronaria derecha segmento distal (#3, RCA distal) discurre en el surco auriculoventricular en el lado posterior del anillo de la válvula tricúspide, que se observa desde el tercer o cuarto espacio intercostal en el borde esternal izquierdo. El plano posterior del corazón entra en contacto con el borde superior del hígado. RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho.



**FIGURA 5. Modificado de Fuse et al (198).** (a y b) La rama descendente posterior de la arteria coronaria derecha (#4, PD) se observa en el lado caudal izquierdo de la arteria coronaria derecha distal (#3, RCA distal), en el surco interventricular posterior o en la pared posterior del ventrículo derecho y discurre desde la pared posterior hasta el vértice del corazón. LV, ventrículo izquierdo, RV, ventrículo derecho.

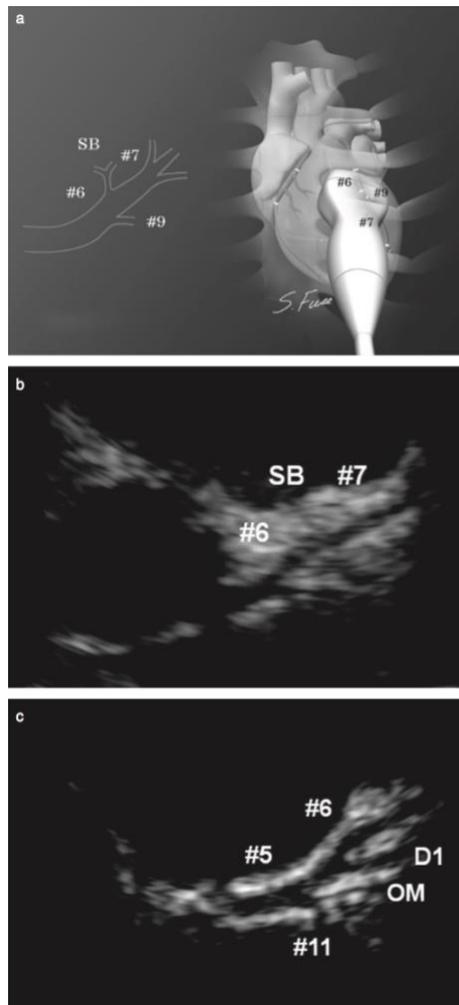


**FIGURA 6. Modificado de Fuse et al (198).** Si el esternón limita la ventana de eco y la arteria coronaria derecha no se ve bien, entonces se puede colocar al paciente en decúbito derecho y abordar desde el segundo o tercer espacio intercostal derecho (a) La arteria coronaria derecha proximal (#1, RCA) que surge de la cúspide aórtica derecha se observa en un plano de exploración sagital. (b) La rama conal (CB) se observa desde el lado craneal de la arteria coronaria derecha proximal RCA proximal y la rama del nodo sinusal (SN) a veces se observa desde el lado caudal. (c) La sonda gira en el sentido de las agujas del reloj mirando hacia la ranura auriculoventricular y se pueden localizar la arteria coronaria derecha proximal (#, RCA) y segmento medio (#2, RCA mid). RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; RVB, rama del ventrículo derecho.



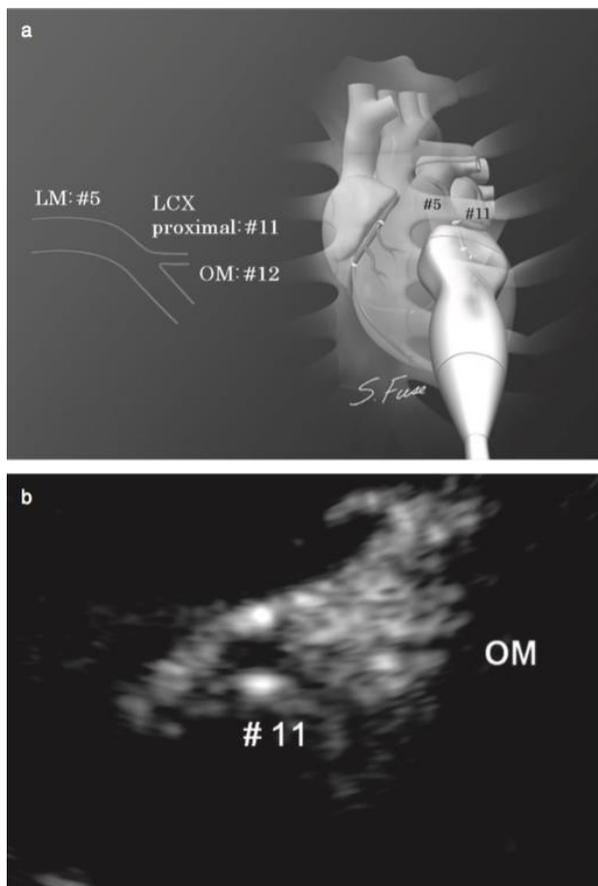
### ESTUDIO ECOGRAFICO DE LA ARTERIA DESCENDENTE ANTERIOR IZQUIERDA.

**FIGURA 7. Modificado de Fuse et al (198).** (a) Después de observar la arteria coronaria principal izquierda desde el tercer espacio intercostal, la sonda se vuelve craneal mirando hacia el surco interventricular anterior, de modo que se observa la descendente anterior izquierda, segmento proximal (#6, LAD) y segmento medio (#7, LAD mid). La primera rama diagonal (# 9, D1) y la segunda rama diagonal (# 10, D2) surgen del lado izquierdo del LAD; se observa la rama septal (SB) que surge en ángulo recto desde el lado dorsal derecho de la descendente anterior izquierda. (c) Arteria circunfleja izquierda (#11, LCX) y rama obtusa marginal (#12, OM) salen del margen izquierdo, antes de la rama diagonal (# 9, D1).



## ESTUDIO ECOGRAFICO DE LA ARTERIA CIRCUNFLEJA PROXIMAL.

**FIGURA 8. Modificado de Fuse et al (198).** (a y b) Después de observar la arteria coronaria principal izquierda (#5, LM) desde el tercer espacio intercostal, la sonda gira ligeramente hacia la derecha mirando hacia el surco auriculoventricular, anterior al anillo de la válvula mitral, se observan la rama circunfleja proximal (#11, LCX) y obtusa (#12, OM).



## 8.6. Producción científica durante la tesis.

### Publicaciones nacionales:

1. Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J; en representación del Grupo de Cardiología Clínica SECPCC. **Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. [National consensus on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease]**. An Pediatr (Barc). 2018 Sep;89(3):188.e1-188.e22. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.04.003. Epub 2018 Marzo 21.
2. Barrios A, Fernandez Cooke E, Grasa C, Calvo C. **Aneurismas coronarios gigantes en lactantes con enfermedad de Kawasaki. [Giant coronary aneurysms in infants with Kawasaki disease]**. An Pediatr (Barc). 2018 Mar;88(3):178-179. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.10.005. Epub 2017 Nov 21.
3. Fernández-Cooke E, Barrios Tascón A, Antón-López J, Grasa Lozano C, Sánchez-Manubens J, Calvo C. **Infecciones previas o coincidentes con la sospecha de enfermedad de Kawasaki ¿debemos cambiar nuestra actitud? [Previous or coincident infections with suspected Kawasaki disease. Should we change our approach?]** An Pediatr (Barc). 2018 Aug 1. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.06.017. Epub ahead of print.
4. Grasa C, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Antón-López J, Spanish network for the study of Kawasaki disease, KAWA-RACE. **Kawasaki disease in infants 3 months of age and younger: a multicentre Spanish study**. Annals of the Rheumatic Diseases. 2018 Oct. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213891Epub ahead of print.

**Ponencias en Congresos:**

**1. Enfermedad de Kawasaki. Mesa redonda de alteraciones coronarias.**

12 Congreso Nacional de la Sociedad de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas. San Sebastián. 17-19 Mayo 2018.

**2. Manejo y seguimiento cardiologico en la Enfermedad de Kawasaki.**

**Mesa redonda de Enfermedad de Kawasaki.** 66 Congreso de la Asociación Española de Pediatría. Zaragoza. 7-9 Junio 2018.

**Comunicaciones a Congresos:**

**1. Comunicación oral: Alteraciones cardiológicas en la enfermedad de**

**Kawasaki. estudio multicéntrico nacional.** Ana Barrios Tascón, Jordi Antón López, Gemma Giralt García, Lucía Deiros Bronte, M Jose Lirola Cruz, Enrique Otheo De Tejada. 65 Congreso de la Asociación Española de Pediatría. Santiago de Compostela. 1-3 Junio 2017.

## 8.7. Índice de Figuras y Tablas.

### Figuras:

**Figura 1.** Coronariografía con aneurismas coronarios en paciente con EK. Imagen cedida por Dra. Sarquella-Brugada.

**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico de EK incompleta (Basado en comité de expertos)

**Figura 3.** Imagen de ecocardiograma en EK.

**Figura 4.** Tratamiento en la fase aguda de la EK. Consenso nacional sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la EK.

**Figura 5.** A. Canales implicados en la generación del potencial de acción. B. Correlación del mismo con el ECG de superficie.

**Figura 6.** Intervalo QT y corrección por la frecuencia cardiaca según la fórmula de Bazett.

**Figura 7.** Comparación de patrones de recuperación en el músculo ventricular antes y después de la inducción de la isquemia miocárdica.

**Figura 8.** Modelo de repolarización ventricular animal (perro y vaca) y su relación con la onda T en el ECG.

**Figura 9.** Esquema de comparación del objetivo principal.

**Figura 10.** Esquema de comparación del índice Tp-Te/QT en el subgrupo de aneurismas coronarios.

**Figura 11.** Esquema de subgrupos de comparación del índice Tp-Te/QT en nuestra muestra.

**Figura 12.** Esquema de subgrupos de comparación de intervalos del ECG en nuestra muestra.

**Figura 13.** Diagrama de flujo de pacientes.

**Figura 14.** Diagrama de flujo de controles.

**Figura 15.** Diagramas de cajas de distribución de edad, peso y talla en función de la afectación coronaria

NO/SI.

**Figura 16.** Diagramas de barras de distribución de sexo en función de la afectación coronaria NO/SI.

**Figura 17.** Diagramas de cajas de plaquetas máximas, sodio, PCR y VSG en función de la afectación coronaria NO/SI.

**Figura 18.** Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación índice Tp-Te/QT según AFECTACIÓN CORONARIA.

**Figura 19.** Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación índice Tp-Te/QT según ANEURISMAS CORONARIOS.

**Figura 20.** Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación índice Tp-Te/QT dentro del grupo CON AFECTACIÓN CORONARIA.

**Figura 21.** Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación índice Tp-Te/QT dentro del grupo SIN AFECTACIÓN CORONARIA.

**Figura 22.** Diagramas de cajas de índice Tp-Te/QT en derivación V5 y V6 en pacientes con y sin afectación coronaria y pacientes totales en función del periodo agudo vs recuperación.

**Figura 23.** Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación índice Tp-Te/QT dentro del subgrupo PERIODO AGUDO VS PERIODO DE RECUPERACIÓN.

**Figura 24.** Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación índice Tp-Te/QT entre pacientes en PERIODO AGUDO VS SANOS y PERIODO DE RECUPERACIÓN VS SANOS.

**Figura 25.** Gráficas de dispersión de variables (plaquetas, sodio, PCR, VSG y duración de la fiebre) y correlación lineal con índice Tp-Te/QT en periodo agudo en derivación V5 (rojo) y V6 (azul).

**Figura 26.** Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación de intervalos del ECG según AFECTACIÓN CORONARIA.

**Figura 27.** Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación de intervalos del ECG dentro del grupo CON AFECTACIÓN CORONARIA.

**Figura 28.** Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación de intervalos del ECG dentro del grupo SIN AFECTACIÓN CORONARIA.

**Figura 29.** Diagramas de cajas de los parámetros del ECG en V5 y V6 con diferencias significativas en los pacientes con y sin afectación coronaria en función del periodo agudo vs recuperación.

**Figura 30.** Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación de intervalos del ECG según ANEURISMAS CORONARIOS.

**Figura 31.** Esquema de subgrupos de comparación en nuestra muestra. Comparación de intervalos del ECG entre PERIODO AGUDO VS PERIODO RECUPERACIÓN.

**Figura 32.** Representación de los OR de las comparaciones del índice  $Tp\text{-}Te/QT$  y del índice  $QTc$  en los distintos grupos en derivación V5 en fase aguda.

**Figura 33.** Esquema de resultado del objetivo principal.

**Figura 34.** Esquema de los hallazgos del índice  $Tp\text{-}Te/QT$  en los diferentes grupos de comparación.

**Figura 35.** Esquema de los hallazgos del intervalo  $QTc$  al comparar afectación coronaria SI/NO.

**Figura 36.** Esquema de resultado comparación intervalo  $QTc$  entre pacientes sanos y febriles.

**Figura 37.** Esquema de los hallazgos del intervalo  $QTc$  al comparar pacientes con EK en periodo agudo frente a recuperación.

**Figura 38.** Esquema de los hallazgos del intervalo QTc en los diferentes grupos de comparación de pacientes con EK y controles sanos y febriles.

**Tablas:**

**Tabla 1.** Incidencia de la Enfermedad de Kawasaki.

**Tabla 2.** Genes implicados en la susceptibilidad a la Enfermedad de Kawasaki

**Tabla 3.** Valoración ecocardiográfica de las anomalías coronarias en la EK.

**Tabla 4.** Clasificación de aneurismas en función de su tamaño. Guía japonesa.

**Tabla 5.** Sistemas de puntuación para predecir la resistencia y el rendimiento de la IVIG japoneses en la población española (KAWARACE).

**Tabla 6.** Características demográficas y de laboratorio de la muestra global, los pacientes sin afectación coronaria y los pacientes con afectación coronaria.

**Tabla 7.** Características demográficas y variables analíticas de la muestra global y comparación en función de aneurismas coronarios.

**Tabla 8.** Comparación del índice Tp-Te/QT en derivación V5 y V6 entre los grupos AFECTACIÓN CORONARIA NO y AFECTACIÓN CORONARIA SI.

**Tabla 9.** Comparación del índice Tp-Te/QT en derivación V5 y V6 entre los grupos ANEURISMAS CORONARIOS NO y ANEURISMAS CORONARIOS SI.

**Tabla 10.** Comparación del índice Tp-Te/QT en derivación V5 y V6 en el grupo de AFECTACIÓN CORONARIA SI entre los subgrupos PERIODO AGUDO Y PERIODO DE RECUPERACIÓN.

**Tabla 11.** Comparación del índice Tp-Te/QT en derivación V5 y V6 en el grupo de AFECTACIÓN CORONARIA NO entre los subgrupos PERIODO AGUDO Y PERIODO DE RECUPERACIÓN.

**Tabla 12.** Comparación del índice Tp-Te/QT en derivación V5 y V6 entre los grupos PERIODO AGUDO Y PERIODO DE RECUPERACIÓN.

**Tabla 13.** Comparación del índice Tp-Te/ QT en derivación V5 en casos en periodo agudo vs controles sanos (Tp-Te/ QT agudo). Comparación Tp-Te/ QT en derivación V5 en casos en periodo de recuperación vs controles sanos (Tp-Te/ QT rec).

**Tabla 14.** Comparación del índice Tp-Te/QT en pacientes con respuesta al tratamiento de primera línea, y en pacientes sin respuesta.

**Tabla 15.** Comparación entre los parámetros del ECG en derivación V5 y V6 en los grupos AFECTACIÓN CORONARIA SI y AFECTACIÓN CORONARIA NO.

**Tabla 16.** Asociación del intervalo QTc en periodo agudo de la EK con afectación coronaria.

**Tabla 17.** Comparación entre los parámetros del ECG en derivación V5 y V6 en el grupo de AFECTACIÓN CORONARIA SI entre los subgrupos PERIODO AGUDO Y PERIODO DE RECUPERACIÓN.

**Tabla 18.** Comparación entre los parámetros del ECG en derivación V5 y V6 en el grupo de AFECTACIÓN CORONARIA NO entre los subgrupos PERIODO AGUDO Y PERIODO DE RECUPERACIÓN.

**Tabla 19.** Comparación entre los parámetros del ECG en derivación V5 y V6 entre los grupos ANEURISMAS CORONARIOS NO y ANEURISMAS CORONARIOS SI.

**Tabla 20.** Comparación entre los parámetros del ECG en derivación V5 y V6 entre los grupos PERIODO AGUDO Y PERIODO DE RECUPERACIÓN.

**Tabla 21.** Comparación del intervalo QTc en derivación V5 en casos vs controles sanos en periodo agudo (QTcV5agudo) y en periodo de recuperación (QTcV5rec).

**Tabla 22.** Comparación del intervalo QTc en derivación V5 en casos vs controles febriles de distinta etiología en periodo agudo (QTcV5agudo) y en periodo de recuperación (QTcV5rec).

**Tabla 23.** Comparación derivación V5 del intervalo QTc en controles sanos vs controles febriles de distinta etiología.

**Tabla 24.** Lesiones cardiológicas en la EK en las series publicadas.

### 8.8. Índice de siglas.

AAS: ácido acetilsalicílico

Ab: albúmina

ACD: arteria coronaria derecha

ACI: arteria coronaria izquierda

ADI: arteria descendente anterior izquierda

ALT: alanina aminotransferasa

AngioTAC: tomografía axial computerizada con angiografía

Anti-TNF: anti factor de necrosis tumoral

AST: aspartato aminotransferasa

Cardio RNM: resonancia nuclear magnética cardiaca

ECG: electrocardiograma

EK: Enfermedad de Kawasaki

FC: frecuencia cardiaca

IAM: infarto agudo de miocardio

IAo: insuficiencia aórtica

IC: intervalo de confianza

IG i.v: inmunoglobulina intravenosa.

IL-1: interleukina 1

IL-6: interleukina 6

IM: insuficiencia mitral

Na: sodio sérico

OR: odds ratio

PCR: proteína reactiva del complemento

QTc: QT corregido

TNF: factor de necrosis tumoral

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

VSG: velocidad de sedimentación globular

V5: derivación precordial V5 del electrocardiograma

V6: derivación precordial V5 del electrocardiograma