



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD (UMAE)**

**DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE ANEURISMAS
CORONARIOS EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. HUGO FENNI NORIA MEDINA

ASESOR DE TESIS: DRA. ARACELI NOEMI GAYOSSO DOMINGUEZ

ASESOR METODOLÓGICO: DR CARLOS ANTONIO TAPIA ROMBO



MÉXICO, D. F. MARZO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO

Directora de la División de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza"

DR. JESUS LAGUNAS MUÑOZ

Jefe de la División de Pediatría
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza"

DR. Juan Carlos Carpio Hernández

Jefe del Servicio de Cardiología Pediátrica
Profesor Titular del Curso de Especialización en Cardiología Pediátrica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza"

DRA. ARACELI NOEMI GAYOSSO DOMINGUEZ

Médico Adscrito al Servicio de Cardiología Pediátrica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza"
Asesor de Tesis

DR HUGO FENNI NORIA MEDINA

Médico Residente de 2° año de Cardiología Pediátrica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza"

Colaboradores

Dr. Juan Carlos Carpio Hernández
Jefe del Servicio de Cardiología Pediátrica
UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza"

Dr. Carlos Antonio Tapia Rombo
Asesor Metodológico
Ex Profesor Titular del Curso de Especialización en Neonatología
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional "La Raza"
Ex Investigador Asociado B del IMSS
Investigador no vigente del Sistema Nacional de Investigadores

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Porque sin el nada de esto hubiese sido posible

A LA UMAE HOSPITAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA C.M.N. LA RAZA:

Por brindarme la oportunidad de culminar mi formación como Cardiólogo Pediatra en beneficio de mi país.

A MIS PADRES:

Por la herencia más valiosa que pudiera recibir, porque gracias a su cariño, guía y apoyo he llegado a realizar uno de mis anhelos más grandes de mi vida, fruto del inmenso apoyo, amor y confianza que en mi se depositó y con los cuales he logrado terminar mis estudios profesionales que constituyen el legado más grande que pudiera recibir y por lo cual les viviré eternamente agradecido.

A MIS HERMANOS:

Por qué no es fácil llegar, se necesita ahínco, lucha y deseo, pero sobre todo apoyo como el que he recibido durante este tiempo. Por estar ahí conmigo en esos momentos de soledad y felicidad, ahora más que nunca se acredita mi cariño, admiración y respeto hacia ustedes.

A MIS PROFESORES:

Por todos sus conocimientos y apoyo aportados dentro de mi formación como Cardiólogo Pediatra en este hospital. Cada uno de ellos me ha enseñado un poco de la vida, cada uno de ellos ha sabido completar su misión como maestros.

ÍNDICE

| | |
|-------------------------|----|
| TÍTULO..... | 6 |
| RESUMEN..... | 7 |
| INTRODUCCIÓN..... | 9 |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 18 |
| RESULTADOS..... | 22 |
| DISCUSIÓN..... | 34 |
| CONCLUSIONES..... | 38 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 39 |
| ANEXOS..... | 43 |

FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE ANEURISMAS

CORONARIOS EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE ANEURISMAS

CORONARIOS EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Kawasaki (EK) o síndrome mucocutáneolinfonodular es una vasculitis sistémica de pequeños y medianos vasos de etiología no determinada que afecta con mayor predisposición a lactantes y pre-escolares, dentro de su comportamiento clínico puede o no afectar las arterias coronarias en distintos grados de severidad, sin embargo en la actualidad existen ciertos factores de riesgo que pueden condicionar dichas lesiones coronarias en diferentes grados, en nuestro medio no se conoce la incidencia real de la EK así como el comportamiento de esos factores de riesgo motivo por el cual fue importante realizar este estudio ya que impacta directamente en la morbimortalidad de nuestra población pediátrica para poder lograr estrategias para disminuirla en lo posible.

Tipo de estudio: Estudio observacional, retrospectivo, comparativo, de efecto- causa (de casos y controles) anidados en una cohorte.

Identificación de variables: VARIABLES INDEPENDIENTES: Edad, sexo, leucocitosis mayor a 30,000/mm³, momento del inicio de tratamiento con ácido acetilsalicílico (ASA), momento del inicio de tratamiento con gammaglobulina específica endovenosa (IGIV), plaquetas menores a 150,000/mm³, anemia con hematocrito menor a 35 %, velocidad de sedimentación globular mayor (VSG) de 70 mm/h. VARIABLE DEPENDIENTE: Enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios secundarios.

Material y Métodos: El estudio se realizó en el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el Servicio de Cardiología Pediátrica de Enero de 1999 a Diciembre de 2009, es decir fue un seguimiento de 11 años.

Se formaron dos grupos: el A de casos (pacientes con enfermedad de Kawasaki y con aneurismas coronarios) y el B de controles (pacientes con EK sin aneurismas coronarios).

Resultados: La población estudiada estuvo conformada por 70 pacientes los cuales se dividieron en dos grupos: el grupo A (casos) de 33 pacientes y el grupo B (controles) de 37 pacientes. En el análisis univariado se encontraron diferencia estadísticamente significativa en la VSG, el día de inicio de la IGIV y el día de inicio del ASA todos a favor de los casos y con $p < 0.05$; mientras que el bivariado la IGIV y el ASA uno u otro cuando se inició el tratamiento después del 10mo día así como en la edad de presentación de la enfermedad < 12 meses, todos con una $p < 0.01$; y el análisis multivariado mostraron relevancia estadística para asociación de aneurismas en la EK al inicio de IGIV después del 10mo día, con un OR de 8.7, intervalo de confianza (IC) al 95% de 2.2-34 y una p de 0.002 y en la edad < 12 meses con un OR de 11.8, un IC al 95% de 1.8-76.1 y una p de 0.009.

Conclusiones: Es importante iniciar el tratamiento de IGIV antes del 10mo día de haberse detectado la enfermedad siendo esto más relevante cuando estemos frente a lactantes con edad menor a 12 meses, para disminuir así la morbimortalidad.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) o síndrome mucocutáneolinfonodular es una vasculitis sistémica de pequeños y medianos vasos de etiología no determinada que afecta con mayor predisposición a lactantes y preescolares (1).

La EK es una enfermedad de etiología desconocida, se cree que están implicados antígenos virales, toxinas bacterianas u hongos. (1)

La primera descripción de la enfermedad de Kawasaki (EK) fue realizada en Japón por el Dr. Tomisaku Kawasaki en el año 1961 Fue considerada como una enfermedad de etiología desconocida, benigna, autolimitada, sin secuelas. En el año 1965, el Dr. Noburu Tanaka realizó una autopsia a un niño que tenía el diagnóstico de síndrome mucocutáneo ocular, que había muerto en forma súbita e inesperada, descubriendo una trombosis en una arteria coronaria (2).

El Dr. Takajiro Yamamoto, en el año 1968, publicó una serie de casos de EK, en donde sobre 23 pacientes, once (48%) presentaban anomalías electrocardiográficas, estableciéndose que la afectación cardíaca era un hecho común en esta enfermedad. (3) Las primeras observaciones de la EK en Estados Unidos de Norteamérica (EU) fueron realizadas en la década de los 70 en Hawái. En el año 1978 se publicaron en EE.UU., por parte del Centro de Control y Prevención de Enfermedades, los criterios diagnósticos de la EK, modificando los originales de T. Kawasaki. (4)

La EK afecta principalmente al grupo de lactantes sin embargo tiene una variedad racial y geográfica, más frecuente en el grupo etario pre-escolar, en menores de 5 años pero poco frecuente por debajo de los 3 meses. Los hombres son más afectados que las mujeres, con una relación de 1.4:1 (1)

La incidencia por países también es muy variable ya que en Japón se reporta 108 casos por 100,000 niños menores de 5 años y en EU es de 10 casos por 100,000 en menores de 5 años de origen no asiático y de 44 casos por 100,000 en los de origen asiático. En Chile se reporta 3 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años (5).

En nuestro país se han realizado varias publicaciones pequeñas desde 1977 publicando el primer reporte de un caso por Rodríguez y cols (6), posteriormente en 1991 se realizaron 2 reportes: Alarcon y cols en una serie de 16 casos el 31% presentó aneurismas coronarios (7), Galnarez y cols encontró un porcentaje similar a las series de nuestro hospital, el 53% de aneurismas coronarios en 14 casos (8); Rodríguez y cols en el año 2003 publicaron una serie de 14 pacientes con EK encontrando solo 35.7% con presencia de aneurismas coronarios (9), en nuestro hospital existen 2 reportes, una serie del año 2006 de 46 pacientes el 48% presentó aneurismas coronarios (10) y otra realizada en el 2007 en una serie de 52 pacientes con EK se encontró un 52% con aneurismas coronarios(11).

La etiología continúa siendo de origen desconocido, sin embargo algunos aspectos hacen pensar que tiene un carácter infeccioso. Cursa con patrón estacional con mayor predominio en verano y primavera. La baja frecuencia de presentación en lactantes y adultos sugiere que podría existir inmunidad tanto por anticuerpos maternos como adquirida respectivamente, la mayor frecuencia de presentación en algunas regiones y que se ha desarrollado en epidemias son datos que sugieren un componente infeccioso.(2)

De igual forma se ha tratado de asociar al síndrome de shock tóxico estafilocócico y estreptocócico, ya que presentan un cuadro clínico muy similar además de compartir la teoría patogénica del súper antígeno presentando alteraciones inmunológicas y la respuesta al tratamiento con gammaglobulina (12,13).

La EK es una vasculitis sistémica que afecta principalmente a los vasos de calibre mediano; la lesión de las arterias coronarias es frecuente y la que mayor complicación produce ya que puede terminar en infarto agudo de miocardio. En la etapa aguda hay afectación en varios órganos produciendo inflamación aguda. Aunque la alteración en las arterias coronarias es la más conocida se pueden comprometer otras arterias, como renales, ilíacas, paraováricas, paratesticulares, mesentéricas, pancreáticas, hepáticas, esplénicas. En dichos vasos se produce inflamación de la capa media, con edema y necrosis del musculo liso, perdiendo la integridad de la pared favoreciendo la dilatación y progresión a aneurismas (14, 15,16).

El conocimiento acerca de los cambios patogénicos es limitado por el poco acceso para analizar in vivo muestras de tejido de arterias coronarias. Existe un número importante de cambios inmunorreguladores: la activación del sistema inmune es el hallazgo principal de la enfermedad y la concentración de las citocinas pro inflamatorias incluyendo el FNT alfa, interleucinas 1, 6 y 8, se encuentran elevadas en la fase aguda de la enfermedad, sin embargo (17,18).

El diagnóstico de la EK es básicamente clínico y puede clasificarse de igual forma en base a los criterios clínicos de la enfermedad en: típico y atípico según la literatura inglesa, y por revisiones de origen japonés en típica, atípica y sospechosa (19,20).

Cuando el paciente cumple 4 de los siguientes criterios clínicos se hace el diagnóstico de EK:

1. FIEBRE: Elevada entre 39 y 40° C, y cuyo primer día de presentación se considera el primer día de enfermedad, la duración aproximada es de 1 a 2 semanas si se instala tratamiento oportuno y adecuado desaparece de 1 a 2 días de iniciado.

2. AFECTACION OCULAR: Manifestada por hiperemia conjuntival siendo más la conjuntiva bulbar la más involucrada, también llamada conjuntivitis seca o inyección conjuntival.
3. ERUPCION CUTANEA: Caracterizada por rash, polimorfo, las cuales son cambiantes y se acentúan con presencia de fiebre. Se presenta en la fase aguda descamación cutánea en la región perineal.
4. CAMBIOS EN LABIOS Y BOCA: Estos se presentan con sequedad, eritema, fisuras y sangrados, y puede dar el aspecto de lengua aframbuesada aunque ésta no es típica de la EK ya que enfermedades bacterianas estreptocócicas y estafilocócicas las presentan.
5. CAMBIOS EN LAS EXTREMIDADES: Existe intenso eritema de las palmas y plantas, desaparecen de forma espontánea y delitesciente, intensificándose con la fiebre, también hay edema en pies y manos; en etapa de convalecencia se presenta descamación periungueal.
6. ADENOPATIA CERVICAL: debe de ser mayor a 1.5cms, de forma unilateral, y es la menos frecuente de todos los datos clínicos.

Puede coexistir con otras manifestaciones como meningitis aséptica, diarrea, neumonitis, artralgas, artritis, induración del sitio de la inoculación de la vacuna BCG (20,21,22,23).

En el curso de la EK se distinguen 3 fases: la aguda que comprende las 2 primeras semanas de la enfermedad presentándose fiebre, inyección conjuntival, eritema de extremidades, lesiones orofaríngeas y adenopatía cervical. La fase subaguda que va de la segunda a la cuarta semana y aparece trombocitosis, existe mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios y comienza la descamación. La tercera fase de convalecencia que se extiende de la cuarta semana hasta que los valores de sedimentación globular retornen a valores normales (20,24).

De acuerdo a las manifestaciones clínicas podemos clasificar a la EK en 2 grupos EK completo o típico (EKC) y EK incompleto o atípico (EKI). El primero se define por cumplir con un proceso de fiebre de más de 5 días y 4 o más de los criterios clínicos ya comentados, mientras que el atípico solo cumple con fiebre de más de 5 días y menos de 4 criterios clínicos, pero con afectación coronaria (25).

En la actualidad la EK ha desplazado a otras entidades como la fiebre reumática, y otras enfermedades de la colágena que anteriormente eran la principal causa de cardiopatía adquirida en nuestro medio, y a pesar de que no se cuenta con una casuística real en nuestro país, en la literatura mundial existen dichos reportes. En un estudio realizado por Schroh y cols se evaluaron 150 niños determinando que el 18% desarrolló cardiopatía y en todos los casos lesiones coronarias, 11.1% pancarditis, y 3.7 insuficiencia mitral, mientras que las lesiones cardiacas se clasificaron en ectasia difusa en 40.7%, aneurisma solitario en 33.3%, aneurismas múltiples en el 11.1% y estenosis coronaria en el 3.7% (26).

La dilatación coronaria puede detectarse a partir de los 7-10 días del inicio de la enfermedad, sin embargo el pico máximo de presentación es entre la tercera y cuarta semana. Las lesiones coronarias que se presentan en la EK afectan en porcentajes diferentes para casos de EKC o EKI, ya que los reportes señalan que en el grupo de EKI se presentan hasta en un 40% de los casos de tal forma que este alto índice nos pone en la necesidad de reconocer tempranamente la enfermedad y poder otorgar un tratamiento oportuno, mientras que para los casos de EKC el porcentaje es hasta 15-25% esto se ve modificado si se instala un tratamiento oportuno con inmunoglobulina (IGIV) y con ácido acetil salicílico (ASA) antes de los 10 días de haber iniciado la enfermedad disminuyendo hasta 5% (27,28,29).

La mayor secuela de la EK está relacionada con las lesiones de las arterias coronarias, sin embargo, hasta la actualidad la definición de alteración coronaria aún no se define del todo ya que existen 2 corrientes para definirla; la primera hecha en un reporte realizado por el Ministerio de Salud Japonés en el cual simplemente se determinó alteración coronaria si el diámetro de lumen interno del vaso era mayor de 3mm en niños menores de 5 años o más de 4 mm en niños mayores de 5 años, si el diámetro interno de un segmento medido era más de 1.5 veces mayor que el segmento adyacente, o si el lumen coronario era claramente irregular.

Otro estudio realizado por Zorzi y colaboradores, demostró que ajustar las dimensiones de la luz coronaria a la superficie corporal en pacientes con EK en quienes se había considerado como normales, son más grandes las dimensiones cuando se compararon con las referencias establecidas por superficie corporal. Y debido a que los criterios establecidos por el ministerio de salud japonés sobreestiman o sobrediagnostican la prevalencia de dilatación coronaria, las medidas de los vasos coronarios ajustados para superficie corporal deberían ser comparados con población sin EK. Sin embargo, una de las limitantes de la evaluación con el Score Z por superficie corporal es que sólo se puede evaluar la arteria coronaria principal izquierda, la descendente anterior izquierda y la porción proximal de la coronaria derecha, y por criterios del ministerio de salud japonesa al realizar la evaluación de una medida 1.5 veces mayor al segmento que le precede es usado para el diagnóstico de aneurismas en sitios periféricos (30,31).

Se ha definido de igual forma la situación de una arteria coronaria como normal cuando la medida realizada se encuentra menos de 2 desviaciones estándar (DE) de un niño sano con similar superficie corporal. El proceso de ectasia se define como una medida mayor de 2 DE de un niño sano con similar superficie corporal. En el último consenso de la Asociación Americana de Corazón los aneurismas fueron clasificados de acuerdo al tamaño y a la forma, en el primero son pequeños cuando su diámetro interno es menor a 5mm, mediano de 5 a 8mm de diámetro interno y gigante cuando es mayor

de 8mm. En cuanto a la forma como saculares cuando los diámetros axial y lateral son casi iguales y fusiformes si hay dilatación simétrica con estrechamiento gradual proximal y distal (32,33).

Se han tratado de identificar los principales factores de riesgo que participan en el desarrollo de los aneurismas coronarios en la EK. En un estudio de los más grandes reportes, realizado por Hirose y cols, en Japón de 69,382 pacientes con EK, en 10,596 se encontraron secuelas cardiacas y el 15.3%, se presentó más de un mes después de ocurridas las lesiones agudas; en este estudio los factores de riesgo asociados a secuelas cardiacas fueron sexo masculino, edad menor a 1 año y mayor a 5 años, PCR mayor de 100mg/dl, y cuenta leucocitaria mayor de 30,000. Del total de los niños valorados quienes desarrollaron complicaciones cardiacas el 46% desarrolló ectasia coronaria, 20% miocarditis y 0.07% pericarditis (34,35).

Mc Crindle y cols determinaron 6 factores de riesgo independientes asociados a un valor de Score Z del diámetro de las arterias coronarias alto en EK los cuales fueron score Z de la arteria coronaria derecha proximal mayor que el score Z de la arteria coronaria descendente anterior proximal izquierda, tiempo corto de la inscripción al ecocardiograma, edad corta al diagnosticarse, niveles de albúmina bajos, tiempo prolongado febril pese al tratamiento con inmunoglobulina y niveles bajos de IgM sérica en la valoración inicial (36).

En el estudio realizado por Schroh se pudo determinar otros factores de riesgo para desarrollo de aneurismas tal como la velocidad de sedimentación globular (VSG) mayor de 70mm, la edad menor de 27 meses, la fiebre durante más de 8 días y la pancarditis (26).

Inclusive se han tratado de desarrollar varias escalas de puntuación para identificar a los niños con factores de riesgo para anomalías en las arterias coronarias en la EK; la duración de la fiebre refleja la severidad de vasculitis y ha sido confirmada como un potente predictor de desarrollo de aneurismas coronarios (37).

Harada y cols, desarrollaron un score para determinar el riesgo de desarrollar futuros aneurismas coronarios, utilizado al momento de que se hace el diagnóstico de EK. Esta escala se ha utilizado en Japón para determinar cuándo debe de utilizarse tratamiento con inmunoglobulina y esta se administra a niños que presentan 4 de los siguientes criterios dentro de los 9 días de iniciadas las lesiones, a) cuenta leucocitaria mayor de 12,000; b) cuenta plaquetaria mayor de 350,000; c) PCR mayor de 3; d) hematocrito menor de 35%; e) albumina menor de 3.5g/dl; f) edad menor de 12 meses; g) sexo masculino. Y para aquellos pacientes con menos de 4 puntos del score que continúan con los síntomas agudos el score se realiza diariamente (38,39).

Actualmente los lineamientos para realizar ecocardiograma en un paciente con sospecha de EK se hace en cuanto se sospeche el diagnóstico el inicio del tratamiento no debe retrasarse esperando el resultado del estudio. La valoración por eco cardiografía bidimensional es recomendada a los 10 días ya que antes de este periodo es casi imposible que se desarrollen aneurismas coronarios, a las 6 semanas y a los 6 meses de iniciadas las lesiones agudas y debería ser destinado a detectar o excluir aneurismas coronarios, trombos murales o intraluminales, insuficiencias valvulares, o derrame pericárdico. Un grupo de expertos de la asociación americana del corazón y la Academia Americana de Pediatría en el año 2004 elaboraron una guía para realizar los estudios dependiendo del status de riesgo en cinco niveles (21).

El tratamiento consiste en la administración de ASA a altas dosis como anti inflamatorio aunado a la administración de IGIV en infusión de 12 horas en la fase aguda antes del 10° día de inicio de la enfermedad, tienen un efecto aditivo antiinflamatorio, además de que el principal efecto de la IGIV es la reducción de la incidencia de aneurismas coronarios de 20% a menos de 4% en la etapa aguda, produce una rápida defervescencia de la fiebre y los síntomas asociados con rápida normalización de los valores de reactantes de fase aguda (29).

De alguna manera no todos los pacientes que son manejados con inmunoglobulina responden a dicho tratamiento y se habla de resistencia al tratamiento con inmunoglobulina si el paciente persiste con fiebre, o si aparecen nuevamente la fiebre o alguno de los síntomas de la EK en un periodo después de 2 días de apirexia; el tratamiento de este tipo de pacientes no está bien establecido sin embargo existen consensos que avalan aplicar una segunda dosis de IGIV, y en algunos otros reportes se han llegado a utilizar hasta 2 o 3 dosis de IGIV, en caso de falla al tratamiento. Se ha llegado a estimar que entre un 10 y 30% de los pacientes con EK sometidos a tratamiento con IGIV no responderán a dicho manejo, llegándose a tomar inclusive como factor de riesgo para la aparición de aneurismas coronarios (40, 41,42).

La justificación del presente estudio fue debido a que la enfermedad de Kawasaki se ha reportado en la literatura como la principal causa de cardiopatía adquirida en la población pediátrica desde arritmias hasta aneurismas coronarios, es necesario determinar qué factores estuvieron asociados a estas últimas para su presentación en el Servicio de Cardiopediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital General (HG) del Centro Médico Nacional “La Raza” (CMNR) ya que cuando esto ocurre, empeora el pronóstico, con lo anterior, la posibilidad de realizar estrategias para evitarlos en lo posible.

El objetivo del estudio fue determinar a qué factores está asociada la presencia de aneurismas coronarios en la EK en la UMAE HG CMNR, determinar la incidencia de la EK en la UMAE HG CMNR, así como determinar la incidencia de aneurismas coronarios en la EK en el HG CMNR.

Nuestra hipótesis de trabajo fue de que los factores asociados para la presencia de aneurismas coronarios en los pacientes con EK en el Servicio de Cardiopediatría de la UMAE HG CMNR son: instalación de la IGIV después del 10mo día de iniciada la enfermedad así como la instalación del ASA después del 10mo día también de iniciada la misma, una edad menor de 12 meses y mayor de 5 años, sexo masculino, velocidad de sedimentación globular mayor a 70mm/h, leucocitos mayor de 30,000/mm³, y plaquetas menores a 150,000/mm³; uno o más de los factores mencionados son más frecuentes en el grupo de EK con aneurismas coronarios que sin ellos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, comparativo, de efecto- causa (de casos y controles) anidados en una cohorte, en donde se incluyeron a todos los niños con diagnóstico de EK corroborado que estuvieron internados en el Servicio de Cardiología Pediátrica HG CMN La Raza de Enero de 1999 a Diciembre de 2009, es decir será un seguimiento de 11 años y que cumplieron con los criterios de inclusión. Se formaron dos grupos el A de casos (pacientes con enfermedad de Kawasaki y con aneurismas coronarios) y el B de controles (pacientes con EK sin aneurismas coronarios).

Criterios de selección:

Criterios de inclusión para ambos grupos.-

- Niños del sexo masculino o femenino, de 1 mes hasta 15 años 11 meses de edad, con diagnóstico de EK con criterios de la AHA (34) ya sea la variedad típica o atípica.
- Que previo a la enfermedad no haya padecido de ninguna patología capaz de generar cardiopatía adquirida como Fiebre reumática, o alguna enfermedad de la colágena

Criterios de exclusión ambos grupos.-

- Pacientes que además de presentar la EK presenten patologías congénitas o adquiridas diferentes a la EK con afectación vascular coronaria (Síndrome de ALCAPA, Síndrome de Marfan, Poliarteritis nodosa, etc)
- Expedientes incompletos.

Se consideraron las siguientes definiciones:

Momento del inicio de tratamiento con IGIV, al empleo farmacológico de gamaglobulina endovenosa específica a dosis de 2g/kg en la EK con la finalidad de lograr remisión de la enfermedad y evitar complicaciones y si este se hace en la fase aguda de la enfermedad antes de los 10 primeros días, el pronóstico es mejor. (29)

Momento del inicio de tratamiento con ácido acetilsalicílico, al uso oportuno del inicio del esquema de tratamiento antiinflamatorio en la enfermedad de Kawasaki en la fase aguda de la EK a dosis de 80 a 100mg/kg/día en 4 dosis manteniéndose hasta pasadas 72 horas del cese de la fiebre, igualmente si se realiza antes de los 10 primeros días, el pronóstico es mejor. (29)

Se consideró EK con aneurismas coronarios a la dilatación de las arterias coronarias en su diámetro interno clasificándolo en 3 tipos: aneurismas pequeños de 3 a 5 mm, medianos de 5 a 8 mm y gigantes mayores de 8mm, además de indexar el diámetro a la superficie corporal del paciente para obtener su Score Z y si este era mayor a 2 derivaciones estándar se consideró aneurisma, y el diagnóstico se estableció por ecocardiograma. (33) A ella se le consideró como la variable de desenlace.

Metodología.- Por el médico de base y residente de Cardiopediatría de 2° año se revisaron todos los expedientes de los pacientes que habían ingresado al Servicio de Cardiopediatría durante el tiempo estipulado y los que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se revisaron de los expedientes los siguientes datos:

- La Historia clínica para evaluar los criterios para diagnóstico de EK
- .Edad
- Sexo
- Biometría Hemática completa.
- VSG.
- Momento de inicio de tratamiento con IGIV y ASA.
- Electrocardiograma

- Ecocardiograma
- Estudios de gabinete: Radiografía de Tórax proyección Postero-Anterior.

Sus datos se vaciaron en hoja especial de recolección (ver cuadro 1).

El análisis estadístico se realizó a través de la estadística descriptiva obteniendo la media y desviación estándar de cada grupo, en caso necesario la mediana y la moda. La estadística inferencial se realizó por medio de la t de Student para muestras independientes o en su defecto U de Mann Whitney; y para las variables categóricas nominales chi cuadrada para muestras independientes, o en caso necesario la probabilidad exacta de Fisher y para los factores de riesgo para aneurismas coronarios secundarias a la enfermedad, se usó el OR (razón de momios) con intervalo de confianza al 95% y el análisis multivariado por medio de la regresión logística múltiple. Para el análisis de los resultados se utilizó el programa SPSS v. 15.

El tamaño de la muestra se obtuvo de acuerdo a Young (43) tomando en cuenta un nivel alfa de 0.05, un nivel beta de 0.20 y un porcentaje de diferencia de los factores de riesgo entre los casos y los controles en el factor más frecuente de un 37% (dado que está presente en los casos en un 52% y el mismo factor en los controles en un 15%) de acuerdo a lo que se ha reportado en la literatura, lo que resultó en un total de 32 pacientes por cada grupo.

De acuerdo a si hubo o no aneurismas coronarios secundarias a la enfermedad se formó el grupo A que fue el de casos (EKC o EKI con aneurismas coronarios secundarias a la enfermedad) y el B de controles (EKC o EKI sin aneurismas coronarios ni otras alteraciones cardiovasculares secundarias a la enfermedad).

Donde P1 (15%) es el valor que representa el porcentaje de pacientes con EK y un adecuado inicio del tratamiento con IG menor a 10 días sin aneurismas coronarios. (29)

Donde P2 (52%) es el valor que representa el porcentaje de pacientes con EK y un retraso en el tratamiento con IG mayor a 10 días se espera presenten aneurismas coronarios. (11)

El presente proyecto de investigación no violó la declaración de Helsinki en 1964 ni en sus modificaciones de 1983, 1989 para la investigación en seres humanos. Así mismo este proyecto no se salió de los estatutos de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos (Título Quinto, Artículo 100 en sus siete fracciones y Artículo 101) ni de las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Por tratarse de un estudio retrospectivo observacional en donde los datos se obtuvieron de los expedientes, no fue necesaria la autorización de los familiares, sin embargo se sometió a la revisión del Comité Local de Investigación para su posible aprobación, misma que así sucedió.

El presente estudio no ameritó financiamiento de otras instituciones.

RESULTADOS

La población estuvo conformada por 74pacientes, dentro de los cuales 4 fueron eliminados por expedientes incompletos, de los 70 pacientes finales se dividieron en dos grupos, el A casos 33 pacientes y el B, controles 37 pacientes. (Figura 1)

La distribución de pacientes en el aspecto geográfico lo conformaron: el Distrito Federal con 50.7%, para el Estado de México con 43.2% y de provincia de un 5.9%.

En el análisis de los pacientes portadores de EK con aneurismas coronarios grupo A, se obtuvo la distribución por género de la siguiente manera: 22 (66.6 %) del sexo masculino y 11 (33.4 %) femeninos, mientras que en el grupo B se presentaron 19 (51.4 %) masculinos y 18 (48.6%) femeninos, sin diferencia significativa entre los dos grupos, p de dos colas de Fisher de 0.23. (Figura 2,3)

De las manifestaciones clínicas en la EK se presentaron de la siguiente manera: la fiebre ocupó el porcentaje más alto ya que se presentó en el 100% de los casos, seguida de cambios en las mucosas, inyección conjuntival y el rash en un 97%, los cambios en las extremidades con 94% mientras que la adenopatía cervical en un 75%.

En ambos grupos de estudio todos los pacientes recibieron IGIV a dosis de 2g/kg en mono dosis, y solamente en 2 casos se utilizó una segunda dosis de IGIV esto principalmente por la persistencia de la fiebre; el ASA por vía oral de igual forma fue administrado en todos los pacientes a dosis que oscilaron entre 75-100mg/kg/día. Un paciente falleció por complicaciones atribuidas a aneurismas coronarios.

Las características de la población estudiada por edad, mostró el grupo A un mínimo de 3 y un máximo de 75 meses con un promedio de 22.7 ± 17.2 meses y en el grupo B tuvo un mínimo de 6 y un máximo de 101 meses con un promedio de 32.2 ± 19.8 meses con diferencia significativa con p de dos colas 0.03. (Figuras 4,5) En relación al peso en el grupo A (de casos) tuvo un mínimo de 6 kg y un máximo de 25 kg con un promedio de 11.6 ± 4 kg y en el grupo B (de controles) tuvo un mínimo de 7.9 y un máximo de 25 kg con un promedio de 13.3 ± 3.8 kg sin encontrarse diferencia significativa (p de dos colas de 0.07).

De acuerdo a la distribución del grupo de EK con aneurismas en base al tamaño y tomando en cuenta el diámetro de la luz interna de las arterias coronarias fue de 21 pacientes (63.3%) tenían aneurismas pequeños y el resto 12 (36.7%) moderados, de los cuales 19 pacientes (57.5%) tenían afectación en ambas arterias coronarias. La EK en su variante típico estuvo presente en 59 pacientes (84.2%) y para EK atípico fue de 11 pacientes (15.8%).

En cuanto a los pacientes del grupo A de casos con EK y aneurismas coronarios el grupo etario con mayor afectación fue aquel de 1 a 24 meses con un 63.6%, de 25 a 36 meses con 5 casos (15.2%), de 37 a 60 meses 6 pacientes (18.2%), y el grupo mayor a 60 meses solo un paciente (3%). (Figura 6)

Los rangos medios en los que oscilaron los valores de las arterias coronarias fue para la derecha de 1.9-7mm con una media de 3.6 ± 1.4 siendo muy similar el comportamiento en la arteria coronaria principal izquierda con rangos de 2-6mm y la media de 3.8 ± 1.1 ; se indexo de igual forma estos valores a la superficie corporal de los pacientes para lograr obtener su Score Z de ambas arterias coronarias en nuestra población de estudio y confirmar o no la presencia de aneurismas, encontrando un Score Z para la arteria coronaria derecha(ACD) de 0.16-7.44 con una media de 3.2 ± 2.1 mientras que para la arteria coronaria izquierda(ACI) de 0.04-6.83 y la media de 3.4 ± 1.9 . (Figuras 7-10)

En cuanto al análisis univariado alcanzaron significancia las variables: VSG con rangos promedios derivación estándar para el grupo A de 37.3+/-11.5 mientras que para el grupo B de 29.1+/-14.6 con una $p= 0.01$; el día de inicio del tratamiento con IGIV manifestó valores para el grupo A 20.7+/-17.7 y para el grupo B de 13.2+/-14.3 con una $p=0.002$; y con día de inicio con ASA vía oral para el grupo A 20.7+/-17.7 y para el grupo B 13.2+/-14.3 con una $p= 0.001$.(Ver cuadro 1)

En el análisis bivariado volvieron a manifestar trascendencia estadística la IGIV y el ASA vía oral, tomando en cuenta el día en que se inicia el tratamiento de ambos fármacos, contando como el primer día de la fiebre el inicio de la enfermedad, ya que en ambas se encontró una $p= 0.002$ y la edad < 12 meses con $p=0.02$ (Ver cuadro 2).

En el análisis multivariado las variables que alcanzaron significancia estadística como factor de riesgo para desarrollo de aneurismas coronarios en EK fueron: el inicio del tratamiento con la IGIV después del 10mo día y la edad menor de 12. (Ver cuadro 3)

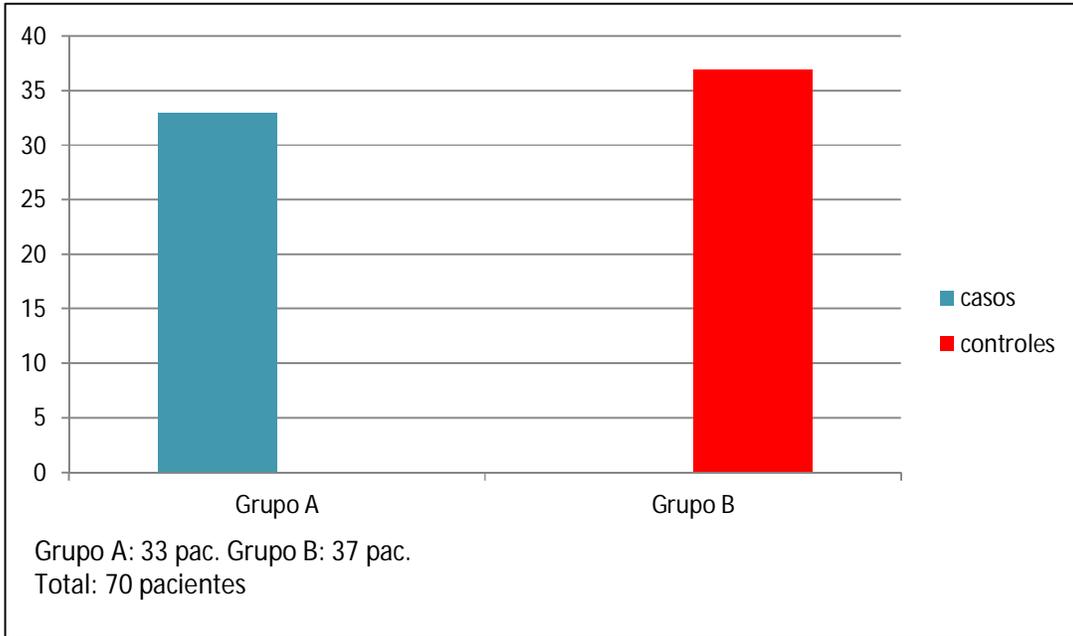


Figura 1 Total de pacientes comparativa de ambos grupos: Grupo A de casos y Grupo B de controles.

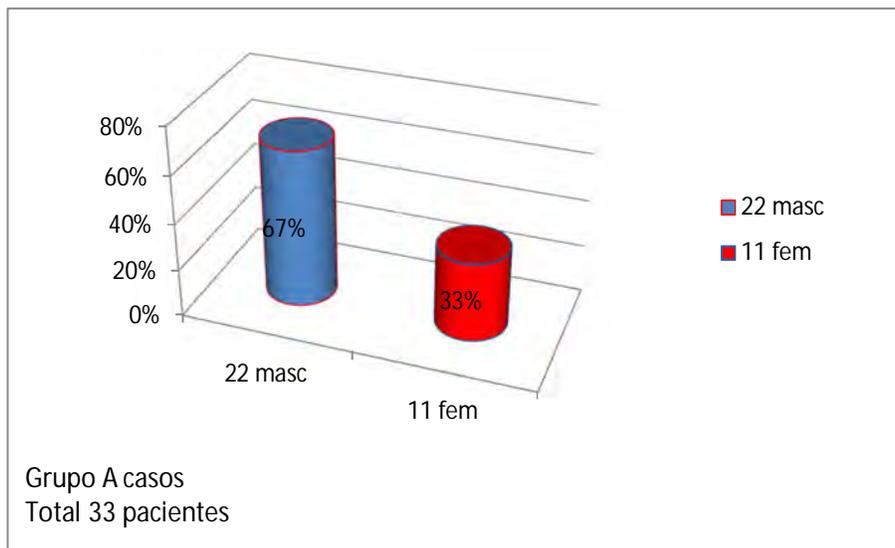


Figura 2 Relación de pacientes de casos por género.

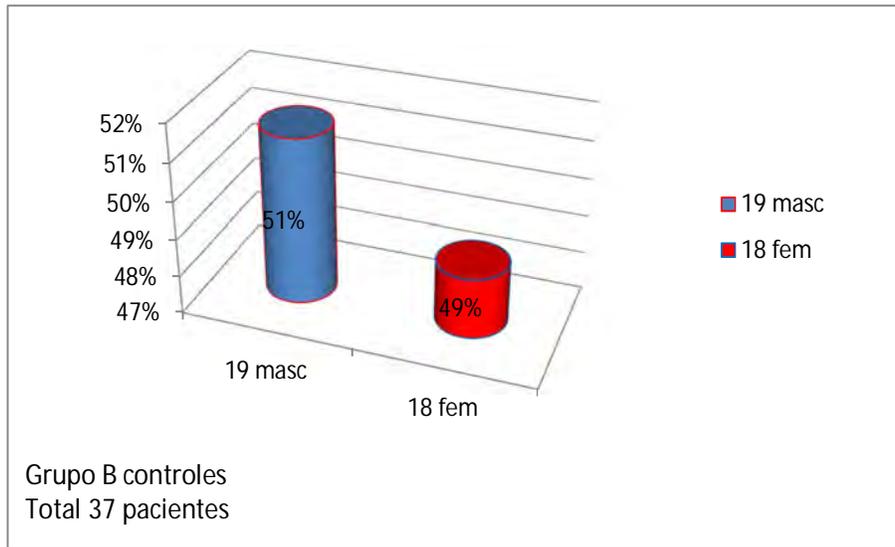


Figura 3 Relación de pacientes de controles por género.

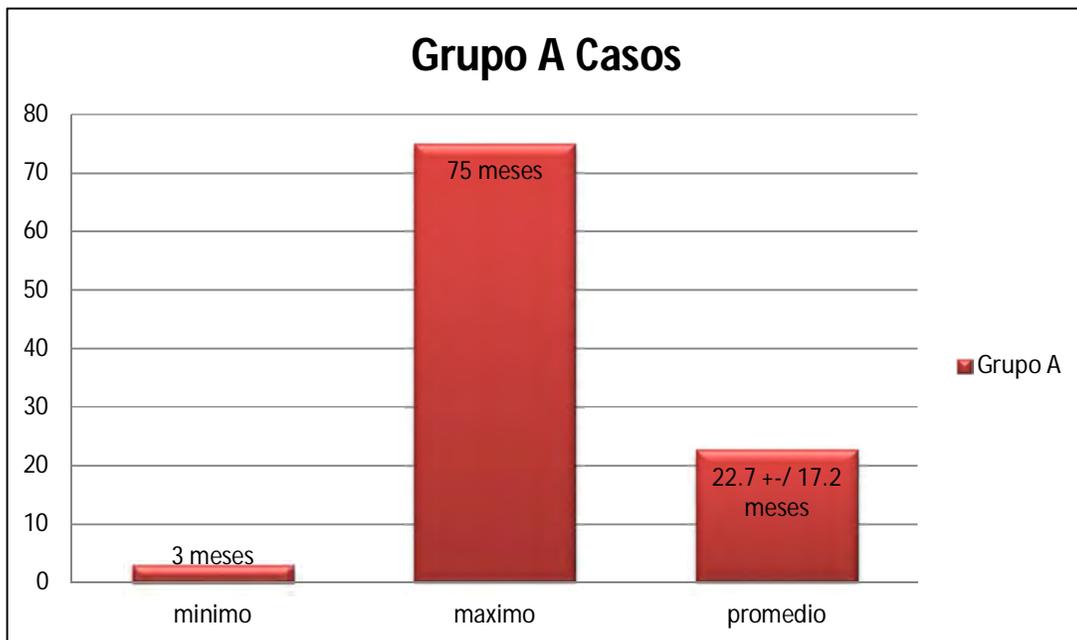


Figura 4. Edad promedio del grupo de casos

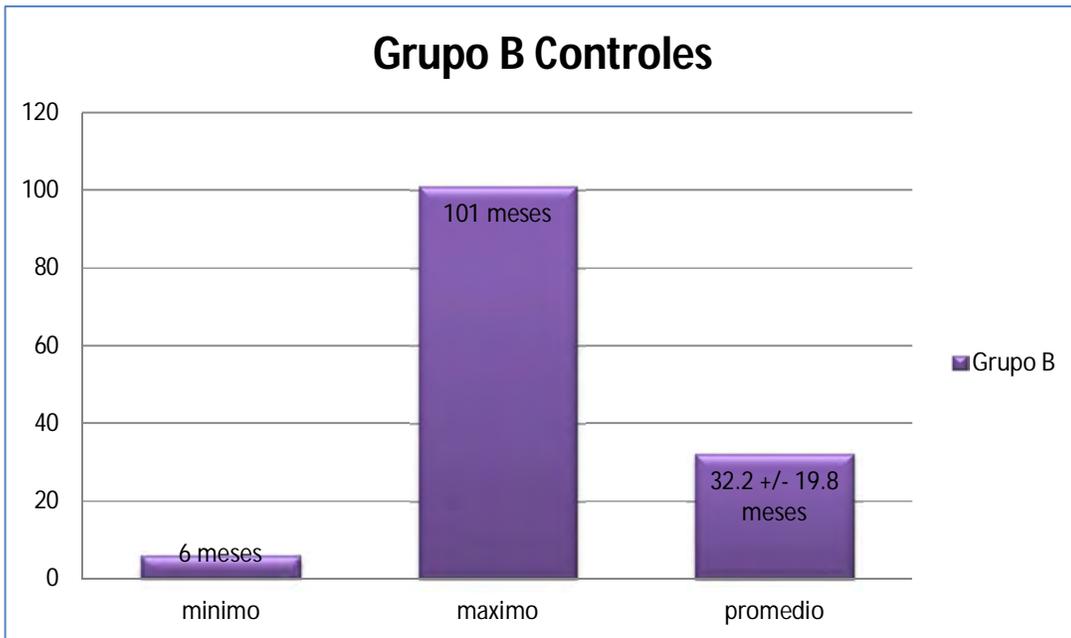


Figura 5. Edad promedio del grupo de controles.

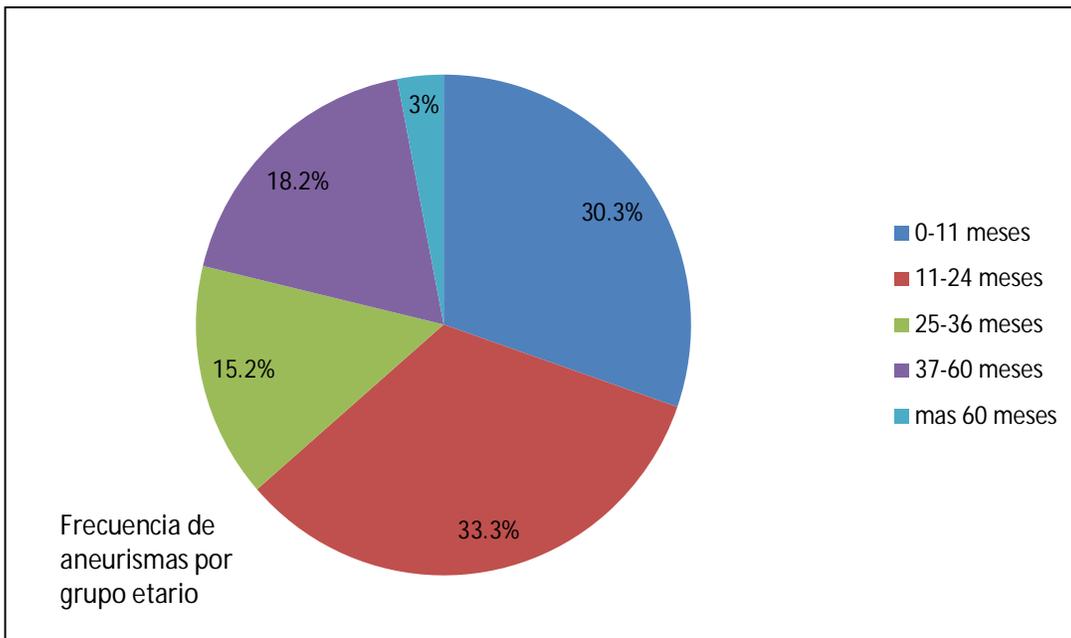


Figura 6. Frecuencia de aneurismas coronarios de acuerdo a edad

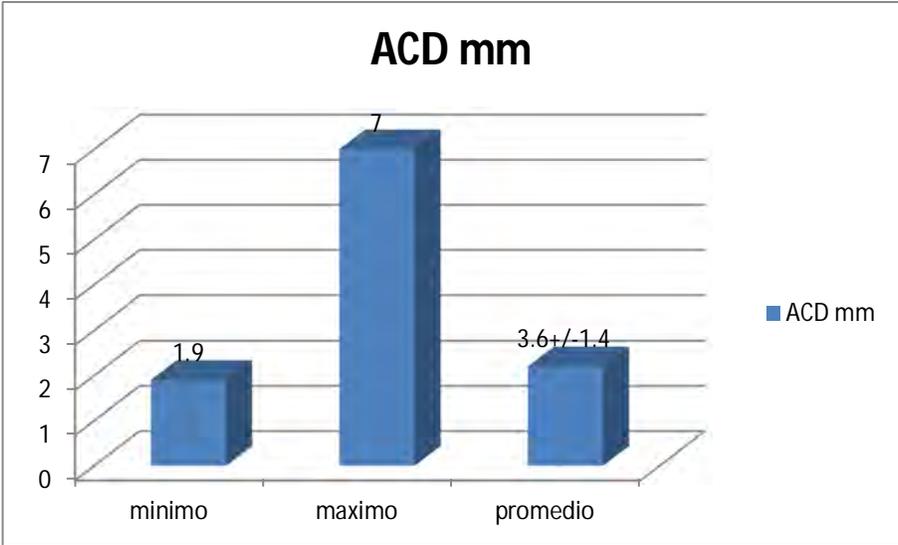


Figura 7. Promedio en mm de la Arteria Coronaria Derecha (ACD)

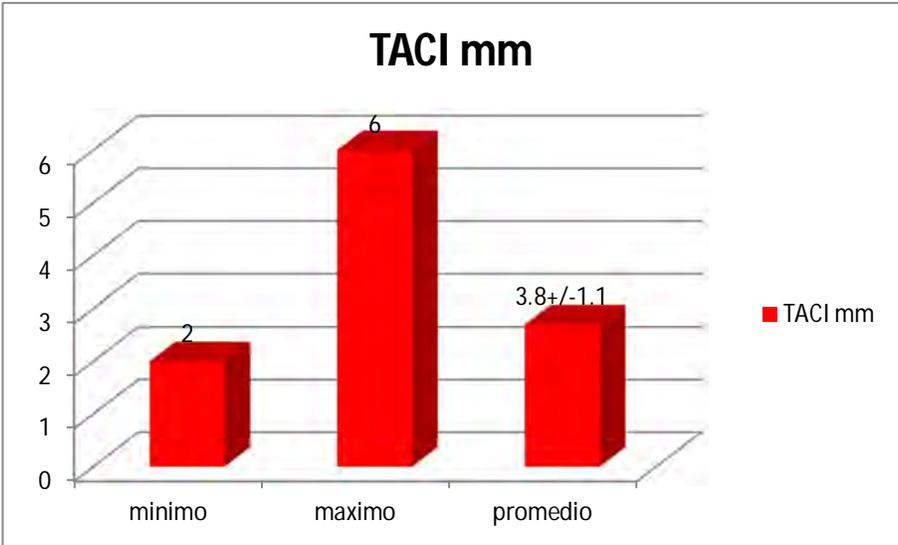


Figura 8. Promedio en mm de la Arteria Coronaria Izquierda (TACI)

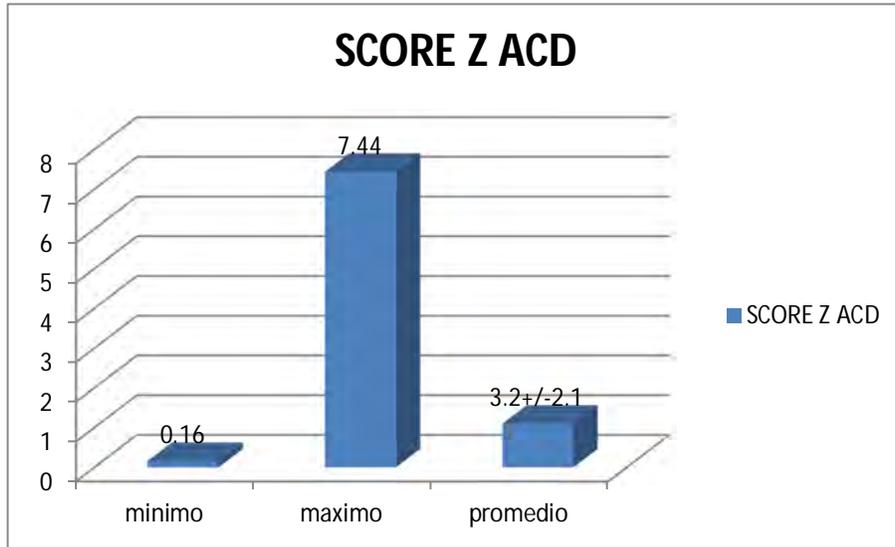


Figura 9. Rangos de Score Z de la Arteria Coronaria Derecha

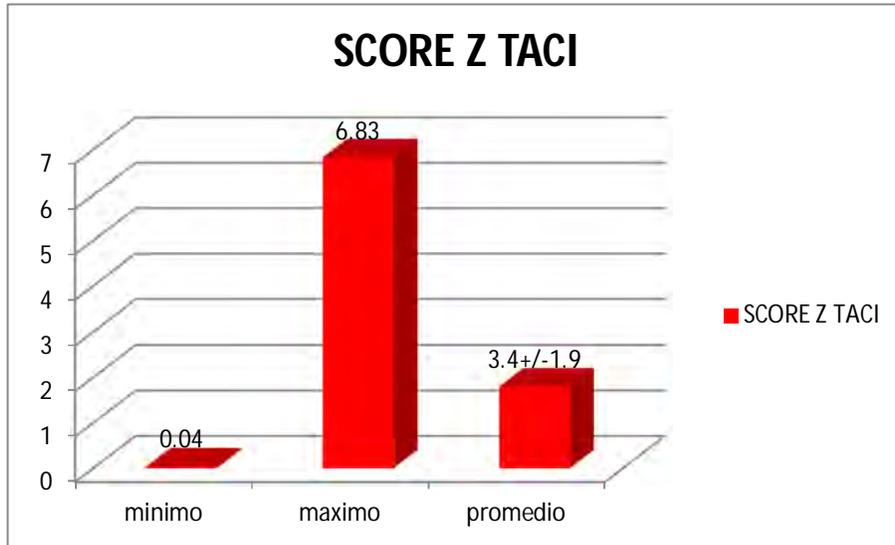


Figura 10. Rangos de Score Z de la Arteria Coronaria Izquierda

CUADRO 1

VARIABLES ESTUDIADAS EN AMBOS GRUPOS QUE MOSTRARON SIGNIFICANCIA ESTADISTICA. ANALISIS UNIVARIADO

| Variable estudiada | Grupo (n = 33) | Grupo B (n= 37) | P |
|---|-----------------------|------------------------|-----------|
| Hematocrito al ingreso (%) | | | 0.1 (NS) |
| Promedio +/- DE | 31.6 +/-3.8 | 33.2 +/-4 | |
| Mínimo – máximo | 24.3 – 44.4 | 24 – 40 | |
| Plaquetas al Ingreso (cel/mm ³) | | | 0.1 (NS) |
| Promedio +/- DE | 530,945+/- 266,160 | 439,135 +/- 207,765 | |
| Mínimo, máximo | 70,000-1, 233,000 | 63,000-948,000 | |
| Velocidad de sedimentación globular al ingreso (mm/h) | | | 0.01 |
| Promedio +/- DE | 37.3 +/-11.5 | 29.1+/- 14.6 | |
| Mínimo, máximo | 15 – 65 | 5 – 78 | |
| Leucocitos al Ingreso | | | 0.41 (NS) |
| Promedio+/-DE | 20,454+/-7,732 | 16,847 +/-24,171 | |
| Mínimo- máximo | 6,300 -37,820 | 2,940 -156,0000 | |

| | | | |
|--|--------|---------|--------|
| Día de inicio tratamiento con IG IV | | | |
| Mediana | 15 | 10 | 0.002* |
| Mínimo, máximo | 5 - 90 | 4 - 105 | |
| Moda | 15 | 12 | |
| Día de inicio de tratamiento con ASA | | | |
| Mediana | 20.7 | 10 | 0.001* |
| Mínimo, máximo | 5 - 90 | 4 - 90 | |
| Moda | 15 | 12 | |

DE: desviación estándar; NS: no significativo; ASA: ácido acetilsalicílico; IGIV: gamaglobulina específica endovenosa; *: U de Mann-Whitney (p de dos colas)

CUADRO 2

FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE ANEURISMAS CORONARIOS EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI. ANALISIS BIVARIADO.

| Parámetro estudiado | Grupo A (n=33) | Grupo B (n= 37) | OR | IC al 95% | P |
|---|-------------------|--------------------|------|------------|--------------|
| Leucocitos > 30,000 mm ³ | 5 | 2 | 3.1 | 0.56 -17.3 | 0.24 (NS) |
| Velocidad de sedimentación globular >70mm/h | 0 | 1 | 0.9 | 0.91-1 | 1.0 (NS) |
| Inicio de IG IV después del 10mo día | 28 | 17 | 6.2 | 1.9-19.8 | 0.002 |
| Inicio de ASA después del 10mo día | 28 | 16 | 6.3 | 1.9 -20.2 | 0.002 |
| Edad < de 12 meses | 10 | 3 | 4.9 | 1.22-19.8 | 0.02 |
| Edad > de 60 meses | 1 | 4 | 0.25 | 0.02-2.4 | 0.36 (NS) |
| Sexo masculino | 22 | 19 | 1.8 | 0.7 – 4.9 | 0.23 (NS) |

ASA: ácido acetilsalicílico; IGIV: gamaglobulina específica endovenosa; NS: no significativo. OR: Razon de momios. IC: Intervalo de confianza.

CUADRO 3

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE ANEURISMAS CORONARIOS EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI. ANÁLISIS MULTIVARIADO

| Factor estudiado* | OR | IC al 95% | p |
|-------------------------------------|------|------------|-------|
| Inicio de IGIV después del 10mo día | 8.7 | 2.2 - 34 | 0.002 |
| Edad < de 12 meses | 11.8 | 1.8 – 76.1 | 0.009 |

OR: Razón de momios

IC: Intervalo de confianza

* Los demás factores estudiados no alcanzaron significancia estadística

DISCUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki es actualmente la principal causa de cardiopatía adquirida en la población pediátrica en nuestro medio, inclusive desplazando a algunas otras como la Fiebre Reumática y otras enfermedades de la colágena capaces de producir algún grado de alteración cardíaca que pueden ir desde arritmias, pericarditis, hasta la presencia de aneurismas coronarios los cuales se han catalogado como la mayor complicación de la EK ya que puede terminar en infarto agudo de miocardio incrementando no solo la morbimortalidad en estos pacientes sino que también los costos hospitalarios por su seguimiento clínico y farmacológico a largo plazo que esto conlleva. (1)

Actualmente no existe estadística suficiente en nuestro país que pueda demostrar cual es realmente la epidemiología y el comportamiento de esta enfermedad sobre la morbimortalidad en la población pediátrica, existen varias series de casos en México que nos dan una idea de la relativa frecuencia con que esto se presenta, inclusive en el HG CMNR se realizaron 2 trabajos previos a cerca de incidencia y del comportamiento de algunos factores de riesgo, siendo las series con el mayor número de pacientes reportadas con 52, hasta antes del nuestro. (1, 10,11)

En lo que respecta a las manifestaciones de la enfermedad no encontramos de igual forma diferencias con lo comentado en la literatura ya que la más frecuente fue la fiebre en 100% y la menos frecuente la linfadenopatía cervical en un 53%. (3, 10, 21,24)

En nuestra serie encontramos una distribución en lo que respecta al género con mayor predisposición a sufrir Enfermedad de Kawasaki el masculino hasta un 59% y el femenino en 41% con una relación de 1.4:1, a pesar de ello sin alguna significancia estadística; coincidiendo con los reportes de la literatura mundial ya que se ha descrito que el género masculino es el más afectado en esta patología, los aneurismas coronarios se presentaron en 47% y el restante 53% no lo manifestaron.

El grupo etario que resultó más afectado fue el de 12 a 24 meses además de que en este grupo el 70% de los casos lo constituyeron el género masculino, seguido del grupo de 0 a 11 meses entre ambos se conforma hasta un 63.3% del total de los casos, sin encontrar variaciones con otras series, esto es de suma importancia ya que en este grupo es donde se debe concentrar la mayor atención sobre las estrategias de prevención de las complicaciones de la EK.(1,21)

En la EK la mayor complicación es la presencia de aneurismas en las arterias coronarias como describimos dentro del estudio el porcentaje de presentación sin tratamiento oportuno con IGIV es de un 25-30% en el mundo, sin embargo en el estudio previo hecho en el HG CMNR se encontró un porcentaje más alto de un 52% que de hecho fue el parámetro para obtener nuestros resultados ya que nos llamó la atención este parámetro tan alto, de hecho casi el doble de lo que normalmente se reporta, en otras series mexicanas se ha encontrado que van de un 31.2%-57%; en nuestro estudio encontramos un porcentaje de 47% para la aparición de aneurismas coronarios en EK, muy similar a lo que se ha encontrado en el resto de los estudios en México, situación que nos hace pensar en que existen otros factores que no se han determinado y que muy probablemente influyan en nuestro medio, tales como nivel socioeconómico, área geográfica, nivel de desnutrición, mejores estrategias de prevención y conocimiento de la enfermedad, ya que las series hechas en países desarrollados reportan menos tasas de complicaciones. (7, 8, 11,29)

La evaluación electrocardiográfica de los pacientes solamente mostró 2 casos con alteraciones en el segmento ST, de hecho la muerte atribuida a complicaciones coronarias la presentó, y solo 2 pacientes mostraron alteraciones en la radiografía de tórax postero-anterior del tipo de derrame pericárdico.

En la distribución geográfica nos llamó la atención que en el Estado de México hay un incremento significativo en el número total de casos en la delegación de Ecatepec, esto podría ser motivo de algún estudio epidemiológico posterior para evaluar el porqué de este comportamiento

En lo que respecta al análisis de los factores de riesgo para poder determinar su comportamiento y saber cómo influyen en el desarrollo de aneurismas coronarios, obtuvimos a través de un modelo de regresión logística múltiple que los factores de riesgo que tuvieron mayor peso fueron el retraso en el tiempo para iniciar el tratamiento oportuno con IGIV y la edad menor a 12 meses, ya que se obtuvo un OR de 8.7, 11.8 y un intervalo de confianza de 2.2-34, 1.8-76.1; con una $p= 0.002$ y 0.009 respectivamente. Este hecho coincide con lo que ya se ha reportado con otros estudios, demostrando que un retraso en el tratamiento con la IGIV, ha sido el factor con mayor significancia para el desarrollo de las complicaciones coronarias, existen otros estudios como el realizado por Schroh donde encontró como factor de riesgo la presencia de VSG mayor a 70mm/hr sin embargo en nuestra evaluación no obtuvimos resultados similares primero debido a que no encontramos esos valores en ningún paciente en nuestra serie y no en todos los pacientes se contó con esta variable, además de que algunos autores reportan que la elevación de estos parámetros de laboratorio incluyendo los leucocitos y plaquetas obedecen a una cascada de fenómenos que conducen a la inflamación sistémica.(26,43,29)

En el método diagnóstico realizado por nuestro grupo fue mediante ecocardiografía tomando en cuenta el diámetro interno de la luz coronaria para catalogarlos según la Asociación Americana de Corazón como pequeños, medianos y grandes, sin embargo logramos indexar estos valores a la superficie corporal para obtener el Score Z, en este rubro no pudimos comparar ambos métodos diagnósticos pero podría ser motivo de trabajo de investigación futuro para evaluar ambas técnicas ya que en el estudio de Zorzi se demostró que algunos pacientes catalogados como normales realmente al evaluarlos por Score Z tenían afectación coronaria. Pese a que el grupo más afectado son los pacientes menores de 24 meses el grupo de aneurismas más frecuente por tamaño fue el pequeño esto podría tener trascendencia ya que como se ha descrito estos son los que mayor probabilidad tienen de lograr regresión. (29, 31)

Se obtuvieron otros 2 modelos de regresión logística con similitudes por ejemplo en un segundo modelo encontramos que para la variable del inicio de ASA vía oral después del día 10 manifestó un OR de 9.28 con IC al 95% de 2.3-36.5 y para la edad menor de 12 meses un OR de 10.8 con un IC al 95% de 1.6-70.6, sin embargo optamos por el primer modelo para el análisis

En base a los resultados que arroja el presente estudio consideramos que es necesario realizar mejores estrategias de prevención para la aparición de aneurismas coronarios en la EK, sobre todo en aquellos de primer contacto con el paciente en unidades médicas de primer nivel con el personal de salud, enfermeras, médicos familiares y Pediatras al reconocimiento temprano de la enfermedad y su manejo, ya que es una de las patologías que cuenta con varios diagnósticos diferenciales y por consecuencia se presta a múltiples errores en su abordaje médico, en esta serie observamos que dentro de los factores de riesgo con mayor significancia para la aparición de complicaciones coronarias fue el retraso en el tratamiento oportuno con IGIV por este hecho es importante hacer énfasis en esto ya que de mejorarse disminuiría la morbimortalidad en este tipo de pacientes.

CONCLUSIONES

1. La Enfermedad de Kawasaki fue más frecuente en el género masculino 41/70 (59%)
2. La edad promedio en la EK con aneurismas coronarios fue de un mínimo de 3 y un máximo de 75 meses con un promedio de 22.7 +/- 17.2 meses, 10 pacientes tenían menos de 12 meses (30.3%).
3. La manifestación clínica más frecuente fue la fiebre 70/70 (100%) y la menos frecuente la adenopatía cervical 53/70 (75%).
4. La alteración coronaria en la EK se presentó en 33 (47.1%) pacientes de 70 estudiados.
5. La lesión coronaria prevalente fueron los aneurismas pequeños 21/33 (63.3%), 12/33 (36.7%) fueron moderados, y 19/33 (57.5%) pacientes tenían afectación de ambas arterias.
6. El retraso en el tratamiento con IGIV después del 10 días mostró ser el factor de riesgo más importante que se asocia a la presencia de aneurismas coronarios en la EK con un OR 8.7, IC al 95% 2.2-34 y p= 0.002
7. La edad menor a 12 meses al momento del diagnóstico en la EK también mostro ser un factor de riesgo para la aparición de aneurismas coronarios en la EK con un OR 11.8, IC al 95% 1.8-76.1 y p= 0.009

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Laupland KB, Dele Davies H. Epidemiology, Etiology, and Management of Kawasaki Disease: State of the art. *PediatrCardiol* 1999; 20: 177-83.
2. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Sjike H, Shimizu C, Matsubara T, et al. Kawasaki Disease: a brief history. *Pediatrics* 2000; 106: 27.
3. Yamamoto T, Oya T, Watanabe A. Clinical features of Kawasaki Disease. *Jpn J Pediatr* 1968; 21: 291-7.
4. Morens DM, O'Brien RJ. Kawasaki disease in the United States. *J Infect Dis* 1978; 137: 91-3.
5. McCrindel BW, Shulman ST, Burns JC, Kato H, Gersony WM, Newburger JW. Meeting Report. Summary and abstracts of the Sixth International Kawasaki Disease Symposium. *Pediatr Res* 2000; 47: 544-8.
6. Rodríguez-Suárez R. Síndrome linfomucocutáneo. Presentación de un caso. *Bol MedHospInfantMex* 1977; 34:53-57.
7. Alarcon-Viscaino A, Salas Arevalo A, López Rodríguez A, Pine-Sadowinski s. Enfermedad de Kawsaki en niños Mexicanos. *Bol MedHosp Infantil Mex* 1991; 48: 398-408.
8. González Galnares M, Vázquez Urban H, Santamaria-Diaz H, Gorbea Robles C. Enfermedad de Kawasaki en México: Análisis de 13 casos. *Bol MedHosp Infantil Mex* 1991; 48: 409-16.
9. Rodriguez Carbajal L, Roman Z, Figueroa LM et al. Las Vasculitis frecuencia en un hospital de tercer nivel. *Acta PediatricaMex* 2003; 24: 269-78.
10. Cruz Cruz MI, Cruz Olivo F, GayossoDominguez N. Enfermedad de Kawasaki, experiencia en un hospital de alta especialidad. Tesis de posgrado Facultad de Medicina, UNAM. Agosto 2006.
11. Sotelo Espinosa OG, Cruz Olivo F, González Vite M. Factores de riesgo asociados a aneurismas coronarios en pacientes con enfermedad de Kawasaki. Tesis de posgrado Facultad de Medicina, UNAM. Diciembre 2007.

12. Shibata M, Ezaki T, Hori M, Nagashima M, Morishima T. Isolation of a Kawasaki disease-associated bacteria sequence from peripheral blood leukocytes. *Pediatrics International* 1999; 41: 467-473.
13. Leung D, Meissner HC, Shulman ST, Mason WH, Gerber MA, Glode MP, et al. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002; 104: 742-6.
14. Landing BH, Larson EJ. Are infantile periarteritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan. *Pediatrics* 1976; 59: 651-62.
15. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki Syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 405-14.
16. Foster BJ, Bernard C, Drummond K. Kawasaki disease complicated by renal artery stenosis. *Arch Dis Child* 2000; 83: 253-5.
17. Donald L, Patrick S, Cody M. The immunopathogenesis and management of Kawasaki Syndrome. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1538-47.
18. Jeanette JC, Sciarrorota J, Takahashi K, Naoe S. Predominance of monocyte and macrophages in the inflammatory infiltrates of acute Kawasaki disease arteritis. *Pediatr Res* 2002; 53:94A.
19. Royle JA, Williams K, Elliot E, Choller G, Nolan T, Allen R, et al. Kawasaki disease in Australia 1993-95. *Arch Dis Child* 1998; 78: 33
20. Kawasaki T. Kawasaki Disease. *Acta Paediatr* 1995; 84: 713-715.
21. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004;110: 2747-2771.
22. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, et al. Diagnosis and treatment of Kawasaki disease in children. *Circulation* 1993; 87: 1776-80.

23. Rowley AH, Shulman ST. Síndrome de Kawasaki. *ClinPed NA* 1999; 2: 341-59.
24. PREGO PETTI J. 2003. Enfermedad de Kawasaki. *ArchPediatriaUrug* 2003: 99-113.
25. Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, Young PC. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Peditrics* 1999; 104: e10.
26. Ana M Schroh, Pablo Dominguez, Lidia B. Laghezza, Pablo A Melanori et al. Kawasaki disease: HeartDiseaseduringchildhood. *RevEspCard* 2006; 59: 387-90.
27. Kato H, Hichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr* 1986; 108: 923-7.
28. González E, Villanueva J, Ros J, Pons M, Ruiz S. Enfermedad de Kawasaki. Presentación de cincuenta casos. *AnEspPediatr* 1999; 50: 39-43.
29. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J 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: 1633-9.
30. Research Committee on Kawasaki Disease. Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. Tokyo, Japan: Japanese Ministry of Health and Welfare; 1984.
31. De Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1998; 133: 254–258.
32. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrieri P, Freed M, Takahashi M, Bierman FZ, Karchmer AW, Wilson W, et al. Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. *Circulation*. 1993; 87:1776–1780.
33. Dajani AS, Taubert KA, Takahashi M, Bierman FZ, Freed MD, Ferrieri P, Gerber M, Shulman St, Karchmer AW, Wilson W, et al. Guidelines for long-term management of patients with Kawasaki disease. Report from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 1994; 89:916–922.

34. Hirose K, Nakamura Y, Yanagawa H. Cardiac sequelae of Kawasaki disease in Japan over 10 years. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 667–71
35. Lu CP, Lee WJ, Ho MM, Hwang KC. Risk factors of coronary arterial aneurysm in Kawasaki disease. *Acta Paed Sinica* 1993; 34: 173–80.
36. Brian W McCrindle, Jennifer S Li, LuAnn Minich, Steven D Colan, Andrew M Atz, Masato Takahashi, et al. Coronary Artery Involvement in Children With Kawasaki Disease. *Circulation* 2007; 116: 174-179
37. Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr*. 1986;108: 388–392.
38. Harada K, Yamaguchi H, Kato H, Nishibayashi Y, Ichiro S, Okazaki T, Sato Y, Furusho K, Okawa S, Kawasaki T. Indication for intravenous gamma globulin treatment for Kawasaki disease. In: Takahashi M, Taubert K, eds. *Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki Disease*. Dallas, Tex: American Heart Association; 1993:459–462.
39. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn*. 1991;33:805–810.
40. Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T. Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporin therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 6: 635-7.
41. Wallace C, French J, Kahn S, Sherry D. Initial Intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics* 2000; 105(6).
42. Han R, Silverman E, Newman A, McCrindel B. Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 694-9.
43. Young MJ, Bresnitz EA, Strom BL. Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies. *Ann Intern Med* 1983; 99: 24-51.
44. Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua. <http://buscon.rae.es/draeI/>
45. TaeYeun Kim & WookSun Choi & Chan-Wook Woo & ByungMin Choi. Predictive risk factors for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* (2007) 166:421–425.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA UMAE CMN LA RAZA

PROTOCOLO DE INVESTIGACION "FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE ANEURISMAS CORONARIOS EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI "

No_____

NOMBRE: _____

AFILIACION: _____ORIGEN_____

SEXO_____ EDAD_____

PESO _____ TALLA _____

KAWASAKI ATIPICO_____ KAWASAKI TIPICO_____

HEMATOCRITO AL INGRESO_____ PLAQUETAS AL INGRESO_____

VSG AL INGRESO_____ LEUCOCITOS AL INGRESO_____

ACD_____ ACI_____ SCORE Z ACD_____ SCORE Z ACI_____

VALOR MEDIO ACD_____ VALOR MEDIO ACI_____

PERCENTIL ACD_____ PERCENTIL ACI_____

DIAS DE INICIO TRATAMIENTO CON IG IV_____

DIAS DE INICIO TRATAMIENTO CON ASA_____

RXTORAX_____

EKG_____

FIEBRE_____ AFECTACION OCULAR_____

ERUPCION CUTANEA_____ CAMBIOS EN LA BOCA_____

CAMBIOS EN EXTREMIDADES_____ ADENOPATIA CERVICAL_____