

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**FACTORES DE RIESGO EN NIÑOS MEXICANOS CON
ENFERMEDAD DE KAWASAKI PARA EL DESARROLLO
DE ANEURISMAS CORONARIOS**

**TRABAJO DE FIN DE CURSO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
P R E S E N T A
DRA. ADELINA PRIETO PATRÓN**



**TUTOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO ESPINOSA ROSALES**

MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



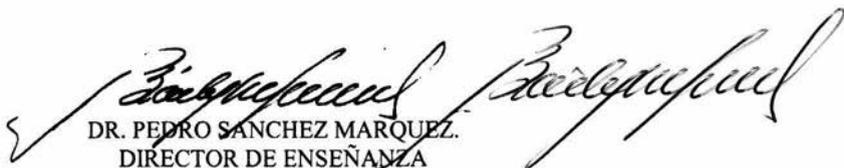
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

FACTORES DE RIESGO EN NIÑOS MEXICANOS CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI PARA EL DESARROLLO DE ANEURISMAS CORONARIOS.


DR. PEDRO SANCHEZ MARQUEZ.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.


DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO.





SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.


DR. FRANCISCO ESPINOSA ROSALES
JEFE DEL SERVICIO DE INMUNOLOGÍA
TUTOR DE TESIS.



A mis padres, porque todo lo que tengo es gracias a ellos.

A mi esposo, el amor de mi vida.

A Alberto, por ser el mejor amigo y hermano.

A todos los niños del Instituto Nacional de Pediatría.

Agradecimiento

Al Dr. Francisco Espinosa Rosales, por su apoyo y confianza.

A la Dra. Erika Ayala Huicochea, por su ayuda en la realización de esta tesis.

A todas las personas del Instituto Nacional de Pediatría, que han influido en mi formación como pediatra.

FACTORES DE RIESGO EN NIÑOS MEXICANOS CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI PARA EL DESARROLLO DE ANEURISMAS CORONARIOS

Autores:

Dr. Francisco Espinosa Rosales*

Dr. Martín Garrido García**

Dr. Pedro Gutiérrez Castellón*** .

Dra. María Adelina Prieto Patrón****

*Jefe del Servicio de Inmunología del INP.

**Médico Adscrito al Servicio de Cardiología del INP

***Urgenciólogo Pediatra, Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación del INP

****Residente de 3er año de Pediatría Médica

RESUMEN

Objetivo: Identificar los factores de riesgo al diagnóstico, relacionados con el desarrollo de aneurismas coronarios en pacientes mexicanos con enfermedad de Kawasaki (EK).

Material y métodos: estudio observacional, comparativo, retrospectivo y transversal de una serie de casos. Se incluirán todos los pacientes diagnosticados con EK y que han sido evaluados en el servicio de Cardiología del INP. Se estudiarán las siguientes variables: sexo, edad, manifestaciones clínicas al diagnóstico, nivel de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, así como el tratamiento que recibieron, e intervalo entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el tratamiento. Se revisarán los resultados de electrocardiograma y ecocardiogramas subsecuentes, para valorar los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de aneurismas coronarios. Se dividirá a los pacientes en dos grupos, con o sin aneurismas coronarios. Se describirán las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedios y desviación estándar en el caso de variables continuas con distribución Gaussiana o mediante mediana con mínimo y máximo para variables continuas sesgadas. Las variables categóricas o nominales se describirán mediante porcentajes o proporciones. La comparación entre los grupos se efectuará a través de t de Student. Se construirá un modelo de regresión logística (*Logit*) para estimar el riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios en relación a ciertas variables. Se realizará análisis de los estimadores obtenidos, mediante ANOVA, R^2 , y una prueba de hipótesis con un valor significativo de $p < 0.05$ para cada una de las variables.

MARCO TEORICO

Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK), es una vasculitis propia de la infancia, de etiología desconocida, que afecta vasos sanguíneos de mediano calibre, caracterizada por fiebre, exantema y afección mucocutánea, cuya principal complicación es el daño a las arterias coronarias. Fue descrita por primera vez en Japón en 1967, por el Dr. Tomisaku Kawasaki.¹⁻³

La EK, se presenta casi exclusivamente en pacientes pediátricos, en el 80% de los casos, en niños menores de 4 años. Se ha reportado EK en lactantes menores de 3 meses, y en adolescentes. Tiene una presentación endémica en todo el mundo, con mayor incidencia en Asia, aunque se han reportado brotes epidémicos, principalmente en invierno y primavera. Actualmente, se considera que es la causa más frecuente de cardiopatía adquirida de la infancia. La causa de la EK es desconocida, sin embargo, sus características clínicas, como el hecho de ser una enfermedad autolimitada, generalmente no recurrente, con presencia de exantema, fiebre, enantema e inyección conjuntival; y epidemiológicas, sugieren de manera importante un origen infeccioso. Existe una teoría en la que el agente causal es ubicuo, y se presenta la enfermedad en pacientes genéticamente predispuestos, principalmente de origen asiático.¹

La EK, afecta principalmente a las arterias de mediano calibre, sin embargo, en casos fatales, el estudio histopatológico revela que afecta capilares, arterias de pequeño y gran calibre, y venas. En etapas tempranas de la enfermedad, se encuentra edema de células endoteliales, con degeneración nuclear, así como edema en inflamación de la adventicia. En las arterias más afectadas, como las coronarias, se observa inflamación de la media, con edema y necrosis de las células de músculo liso; con afección de toda la pared vascular, la cual pierde su integridad, dando origen a la formación de aneurismas. En la fase de convalecencia, se agrega tejido conectivo a la pared vascular, con proliferación

sede la íntima y adventicia. Posteriormente la arteria puede ocluirse, ya sea por estenosis o trombosis.¹

No existe un signo o estudio paraclínico patognomónico de la EK. El diagnóstico es clínico, y puede ser difícil, principalmente en lactantes pequeños, los cuales tienen mayor riesgo de presentar aneurismas coronarios, en pacientes con manifestaciones atípicas, o cuadro clínico incompleto.³ El diagnóstico se basa en la presencia de fiebre, y cuatro de los cinco criterios diagnósticos. Todos, con excepción de la linfadenopatía cervical, se observan en más del 90% de los pacientes.^{2,4}

Criterios diagnósticos

-Fiebre de más de 4 días de evolución

y cuatro de los siguientes signos:

-Inyección conjuntival bilateral no exudativa

-Cambios en la mucosa oral: labios con fisuras, eritematosos, secos; lengua en "fresa", faringe hiperémica.

-Cambios en manos y pies, como eritema y edema en la fase aguda, descamación periungueal en la fase subaguda.

-Exantema principalmente en el tronco, puede ser maculopapular, eritema multiforme o escarlatiniforme.

Todos estos criterios, sin otra causa aparente de enfermedad.

Existen manifestaciones clínicas asociadas a la EK, las cuales son frecuentes, pero no constituyen criterios diagnósticos.^{1,3}

Uveítis anterior (al examinarse con lámpara de hendidura)

Irritabilidad importante

Meningitis aséptica

Parálisis de Bell

Artralgia y artritis

Disfunción hepática leve

Colecistitis

Diarrea

Neumonitis

Otitis media

Eritema e induración en el sitio de aplicación de la vacuna BCG.

El diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con enfermedades que cursan con exantema cutáneo como sarampión, escarlatina, reacciones medicamentosas, síndrome de Stevens-Johnson, estafilococemia, artritis reumatoide juvenil y leptospirosis.¹⁻³

Las anomalías que pueden observarse en los estudios de laboratorio son entre otras, elevación de los reactantes de fase aguda, principalmente de la velocidad de sedimentación globular que se presenta en la mayor parte de los pacientes. Existe leucocitosis, con predominio de polimorfonucleares,^{3,5} anemia leve, normocítica, normocrómica.³ La trombocitosis, es característica en la segunda fase de la enfermedad, llegando incluso hasta 2,000,000 plt/mm³.¹ Puede encontrarse también hipoalbuminemia, piuria, proteinuria, y alteraciones en el perfil de lípidos.³

En la etapa aguda, los niveles séricos de IgG son menores de lo normal, en la etapa subaguda, se ha reportado incremento de IgG, IgM, IgA, e IgE. Hay elevación de citoquinas en la etapa aguda, como factor de necrosis tumoral, IL-6, IL-4, IL-10, IL-8.¹

Evolución

La EK puede dividirse en tres etapas. La etapa aguda, de 1 a 2 semanas de duración (hasta la desaparición de la fiebre), se caracteriza por fiebre, inyección conjuntival, eritema de la mucosa oral, eritema y edema en manos y pies, exantema, linfadenopatía cervical, meningitis aséptica, diarrea, disfunción hepática, miocarditis y derrame pericárdico. Puede presentarse arteritis coronaria en esta etapa, pero los aneurismas generalmente no se visualizan en el ecocardiograma.¹⁻³

Durante la etapa subaguda, la fiebre, el exantema y la linfadenopatía desaparecen, la inyección conjuntival puede persistir. Se caracteriza por descamación periungueal de manos y pies, además de la presencia de trombocitosis. Los aneurismas coronarios aparecen durante esta etapa, y el riesgo de muerte súbita es mayor.

La trombocitosis, se presenta en la primera semana de la enfermedad, aumentando en la segunda, alcanza un pico máximo en la tercera semana. Este signo no es esencial para el diagnóstico, ya que se han reportado casos en los que se presenta trombocitopenia, siendo este hallazgo, por cierto, un factor de riesgo importante para el desarrollo de aneurismas coronarios. Aunque no son exclusivos de la EK, en la fase subaguda pueden aparecer surcos transversales en las uñas (líneas de Beau).³

La etapa de convalecencia, inicia cuando todos los signos clínicos han desaparecido, y termina cuando la velocidad de sedimentación globular se ha normalizado, generalmente 6-8 semanas después del inicio de la fiebre.¹⁻³

Tratamiento

El tratamiento más aceptado en la actualidad para la EK, es la administración de gammaglobulina humana por vía intravenosa a dosis de 2gr/kg en bolo, acompañado de ácido acetilsalicílico 80 a 100mg/kg/d, el cual reduce la incidencia de aneurismas coronarios de 20-25% en pacientes que no reciben tratamiento a 2-4%.

El ácido acetilsalicílico, se administra por sus efectos como antiinflamatorio y antiagregante plaquetario.⁶ Después de la etapa aguda, cuando la fiebre ha desaparecido, la dosis se reduce a 3-5mg/kg/d. El tratamiento se continúa durante la etapa subaguda de la enfermedad.^{1,2}

A pesar de que el tratamiento temprano disminuye la incidencia de aneurismas coronarios, el 5% de los pacientes que reciben gammaglobulina intravenosa pueden desarrollar dilatación coronaria, y el 1% aneurismas coronarios.^{5,7} Estos hechos, han dado lugar a la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas para

la EK. Los esteroides, son el tratamiento de elección en todos los tipos de vasculitis en pediatría,⁴ excepto en la EK. Previo al uso de gammaglobulina intravenosa, los esteroides eran el tratamiento indicado en la enfermedad de Kawasaki, posteriormente, su uso estaba contraindicado, ya que según un estudio, podían incrementar el riesgo de aneurismas coronarios.⁸ Recientemente, se ha revisado su utilidad en la EK, ya que la lesión en la pared arterial es producida por una respuesta inmunológica, el tratamiento con esteroides, en teoría, puede ser benéfico por su potente efecto antiinflamatorio y bloqueo de la gran mayoría de mecanismos de daño endotelial.⁹ Se han realizado estudios, en los cuales el uso de esteroides ha disminuido la duración de la fiebre, los niveles séricos de citocinas y de marcadores inflamatorios, así como la incidencia de aneurismas coronarios.^{7,9,10-13} Se ha reportado la utilidad de los esteroides en pacientes que no responden a la dosis inicial de gammaglobulina intravenosa, o que presentan enfermedad severa.^{14,15} Se ha demostrado, que el tratamiento con esteroides más gammaglobulina reducen los niveles séricos de citocinas inflamatorias (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10), los cuales juegan un papel importante en la fisiopatogenia de la EK(10). Sin embargo, aún no se ha establecido su utilidad como tratamiento de primera línea en la EK.

Complicaciones

Los aneurismas coronarios son la complicación más frecuente de la EK, pero se han reportado también miocarditis, valvulitis (mitral), derrame pericárdico, aneurismas en otras arterias, infarto miocárdico, ruptura de aneurismas coronarios con hemopericardio.¹ El 50% de los aneurismas coronarios desaparecen. La principal causa de muerte es el infarto al miocardio.

La aparición de aneurismas coronarios, se ha asociado con la presentación de vasculitis más severa.¹⁶

Los principales factores de riesgo que se han descrito en las diferentes series de pacientes con EK para el desarrollo de aneurismas coronarios son:

1. Género masculino (OR 1.48)¹⁷ (OR 1.63)⁸
2. Edad menor de 1 año (OR 1.71)¹⁷ (OR 1.54)⁸
3. Fiebre con duración mayor a 14 días ($r=0.85$, $P<0.5$)¹⁶
4. Concentración de hemoglobina $<10\text{mg/dl}$ (OR 1.45)¹⁷
5. Leucocitos $>30,000/\text{mm}^3$ (OR 1.69)¹⁷, (OR:81)¹⁸
6. Plaquetosis (6) (OR:0.38)¹⁸
7. Velocidad de sedimentación globular $>101\text{mm/h}$.
8. Elevación de la proteína C reactiva o de la velocidad de sedimentación globular por más de 30 días⁵, (OR:7.11)¹⁸
9. Tratamiento con gammaglobulina intravenosa después del 8vo día del inicio de la fiebre.

Se ha encontrado que los pacientes con PCR $>10\text{mg/dl}$, DHL > 590 IU/L o hemoglobina $< 11\text{g/dl}$, tienen el riesgo de no responder al tratamiento con gammaglobulina intravenosa.⁵ Se ha encontrado que un incremento en los leucocitos, neutrófilos y proteína C reactiva, después de la administración de gammaglobulina, se relaciona con un mayor riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios,¹⁷⁻¹⁹ así como el inicio del tratamiento con gammaglobulina intravenosa, antes del día 6 de la EK, disminuye el riesgo de aneurismas coronarios.^{18,20}

Justificación

En este estudio queremos revalorar a todos los casos diagnosticados con EK en el Instituto Nacional de Pediatría para investigar cuáles son los datos clínicos al ingreso que predicen la formación de aneurismas.

Objetivos

Objetivo general

Identificar los factores de riesgo al diagnóstico, relacionados con el desarrollo de aneurismas coronarios en pacientes mexicanos con EK.

Objetivos específicos

1. Describir el curso clínico, en pacientes pediátricos mexicanos con EK
2. Identificar aquellos datos clínicos o de laboratorio, que al inicio de la enfermedad, pueden predecir el desarrollo de complicaciones coronarias.

Hipótesis

1. El principal factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios es el tiempo de evolución antes de recibir tratamiento, es decir, a mayor retraso en el inicio de tratamiento, mayor incidencia de aneurismas coronarios.

Clasificación de la Investigación

Se trata de un estudio observacional, comparativo, retrospectivo y transversal.

Criterios de Inclusión

1. Todos los pacientes con diagnóstico de EK, en el Instituto Nacional de Pediatría, de 4 meses a 12 años de edad.

Criterios de exclusión

1. Pacientes sin diagnóstico definitivo de EK.
2. Pacientes sin seguimiento cardiológico posterior al diagnóstico de EK.

Descripción del estudio

Se revisarán todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de EK en el Instituto Nacional de Pediatría. Se estudiarán las siguientes variables: sexo, edad, manifestaciones clínicas al diagnóstico, nivel de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, así como el tratamiento que recibieron. Se revisarán los resultados de electrocardiograma y

ecocardiogramas subsecuentes, para valorar los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de aneurismas coronarios.

Análisis estadístico

Se describirán las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedios y desviación estándar en el caso de variables continuas con distribución Gaussiana o mediante mediana con mínimo y máximo para variables continuas sesgadas. Las variables categóricas o nominales se describirán mediante porcentajes o proporciones. La comparación entre los grupos se efectuará a través de t de Student. Se construirá un modelo de regresión logística (*Logit*) para estimar el riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios en relación a ciertas variables. Se realizará análisis de los estimadores obtenidos, mediante ANOVA, R^2 , y una prueba de hipótesis un valor significativo de $p < 0.05$ para cada una de las variables.

Pacientes y métodos

Se estudiaron todos los pacientes de 1989 a marzo de 2003, en el Instituto Nacional de Pediatría, con diagnóstico de EK. Fueron un total de 52 pacientes, de los cuales, se excluyeron 7 pacientes por no confirmarse el diagnóstico y/o por no contar con ecocardiograma. Los pacientes se dividieron en dos grupos, con aneurismas coronarios y sin aneurismas coronarios. Se realizó un análisis retrospectivo sobre los factores relacionados con el riesgo de desarrollar aneurismas coronarios. Se analizaron los siguientes factores: sexo, edad, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, VSG, PCR, días de fiebre al diagnóstico, tratamiento con gammaglobulina intravenosa y días desde el inicio de las manifestaciones clínicas al tratamiento. Se realizó un análisis de regresión logística para las variables independientes, mediante el programa estadístico SPSS versión 11.0 para Windows.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Resultados

El grupo de estudio incluyó a 45 pacientes, de los cuales, 25 (55%) fueron del sexo masculino y 20(45%) del sexo femenino. La edad promedio al diagnóstico, fue de 31.9 meses, con un rango de 4 a 120 meses. 8 pacientes, (17.7%), fueron menores de dos años. De los estudios de laboratorio al ingreso, el nivel promedio de hemoglobina fue de 11.08mg/dl, (rango 8.7-14.5mg/dl); 15,552 leucocitos, (rango 5,900-48,400); 437,000 plaquetas, (rango 47,000-971,000); VSG 46.42mmhr, (27-66); PCR 7.48 (rango 0.1-42). El 80% de los pacientes recibió tratamiento con gammaglobulina intravenosa, a diferentes dosis. (Tabla 1).

Tabla 1

Promedio, desviación estándar, máximos y mínimos de las variables de los pacientes con EK

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
EDAD	45	4.00	120.00	31.91	27.21
GENERO	45	0.00	1.00	0.47	ND
DIASDX	45	5.00	22.00	11.38	5.05
HB	45	8.70	14.50	11.08	1.50
LEUC	45	5900.00	48400.00	15592.86	8168.06
PLAQ	45	47.00	971.00	437.00	223.47
VSG	36	0.00	66.00	46.42	17.25
GAMMA	45	.00	1.00	ND	ND
PCR	32	0.00	42.00	7.48	9.72 ¹

¹ EDAD = edad en meses; GENERO 0 Masculino 1 femenino; DIASDX = días de inicio de las manifestaciones clínicas al diagnóstico. HB = Hemoglobina en mg/dl, LEUC = Leucocitos por mm³, PlaQ =Plaquetas por mm³, VSG = Velocidad de Sedimentación Globular mm/Hr; PCR = Proteína C reactiva mg; Gama = tratamiento con gammaglobulina intravenosa.

De los 45 pacientes estudiados, se encontraron 20 (45%) con aneurismas coronarios. Se encontró un riesgo estadísticamente significativo para desarrollar aneurismas coronarios en los pacientes con mayor tiempo desde el inicio de las manifestaciones clínicas al diagnóstico (P=0.02) y plaquetosis (P=0.01). Las siguientes variables no fueron significativas: leucocitosis, edad, sexo masculino, cifra de hemoglobina, VSG y PCR.

Tabla 2

Comparación de promedio, desviación estándar, máximos y mínimos de las variables de los pacientes con EK que desarrollaron o no, aneurismas coronarios, con un estadístico de prueba de hipótesis (T de student) y valor de significancia (P).

	Con aneurismas			Sin aneurismas			T	P
	N	Mean	Std. Deviation	N	Std. Deviation	Mean		
EMESES	20	34.10	33.19	25	21.60	30.08	-0.47	0.64
SEXO*	21	0.43	ND	24	ND	0.50	ND	ND
DIAS DX	21	13.19	4.26	24	5.23	9.79	-2.40	0.02
HB	21	10.96	1.46	24	1.55	11.19	0.52	0.60
LEUC	18	16633.33	9973.91	27	6627.24	14812.50	-0.67	0.50
PLAQ	21	521.10	246.99	24	174.30	363.42	-2.44	0.01
VSG	16	50.19	10.05	20	21.14	43.40	-1.27	0.20
PCR	15	8.56	8.24	17	11.03	6.53	-0.60	0.54

*La media se refiere al porcentaje de pacientes de sexo femenino. ND no disponible.

En cuanto a la VSG y PCR, no se encontraron los datos en todos los pacientes, la VSG se encontró en 36 pacientes, y PCR en 34. Para extender el análisis estadístico, se optó por correr un modelo de regresión logística (*Logit*) para estimar la razón de momios (OR) de las siguientes variables:

Tabla 3

Estimación de la razón de momios para las variables de sexo, días de inicio de las manifestaciones al diagnóstico, cifra de leucocitos y plaquetas.

	Desarrollo aneurismas		OR	Intervalo de confianza al 95%	
	no	si		Limite Superior	Limite inferior
Sexo masC.	12:24	9:21	1.12	1.83	0.69
DiasDx<11/>11	8:24	12:21	1.09	1.78	0.67
Leucos	17:24	18:21	1.98	3.26	1.21
Plaquetas	12:24	15:21	1.54	2.53	0.94 ²

² Sexo 1 masculino, 0 femenino, Dias Dx: Días de inicio de las manifestaciones al diagnóstico < de 11 días y > de 11 días. Leuc. Cifra de leucocitos <10,000 y >10,000. Plaquetas: Cifra de plaquetas <350,000 y >350,000.

A pesar de que la bondad de ajuste en el modelo estadístico fue adecuada ($R^2 = 0.573$), tomando en cuenta que la variable dependiente es dicotómica, el único estimador estadísticamente significativo al 95% de confianza fue la leucocitosis, en la cual se determinó un punto de corte de 10,000 ($P=0.011$). La cifra de plaquetas, en la cual se definió plaquetosis como mayor de 350,000 mm^3 , tuvo un valor de significancia del 90% ($P=0.08$). En cuanto a los días de inicio de las manifestaciones clínicas al diagnóstico, se determinó un punto de corte en 11 días, ya que es la diferencia del promedio entre los dos grupos de pacientes ($P=0.712$). Los pacientes a los que se les diagnosticó EK 11 días o más después del inicio de las manifestaciones, tienen un riesgo estimado de 1:1.1. El sexo masculino tuvo un riesgo mayor de presentar aneurismas, sin ser estadísticamente significativo ($P=0.62$)

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, 7 pacientes no recibieron gammaglobulina intravenosa, (15.5%), de los cuales, 4 desarrollaron aneurismas coronarios y 3 de ellos no. Un paciente recibió una dosis de 400 mg/kg, que presentó aneurismas. A 5 pacientes (11.1%), se les administró 1 gr/kg, todos ellos no tuvieron aneurismas. 27 pacientes (60%), recibieron gammaglobulina intravenosa 2 gr/kg, 14, (31.1%) presentaron aneurismas y 13 (28.8%) no. (tabla 4)

Tabla 4

Dosis de gammaglobulina en mg/k	Con Aneurismas		Sin Aneurismas	
	Frequency	Percent	Frequency	Percent
0	4	21	3	12
400	1	5	3	12
1000	0	0	5	20
1500	0	0	1	4
2000	14	74	13	52
Total	19	100	25	100

A 7 pacientes se les administraron esteroides (15.5%), 1 de ellos con ácido acetilsalicílico, y 6 con ácido acetilsalicílico y gammaglobulina intravenosa. Todos

los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico, 2 de ellos (4.4%) 5 mg/kg/d; 3 pacientes (6.6%), 80 mg/kg/d; y 40 (88.8%), 100 mg/kg/d. El número de días de administración de gammaglobulina intravenosa posteriores al inicio de las manifestaciones clínicas, fue en promedio de 11.8 días, con un rango de 6 a 25. Los pacientes que presentaron aneurismas coronarios, recibieron gammaglobulina intravenosa en promedio 13.93 días después del inicio de las manifestaciones clínicas, mientras que en el grupo sin aneurismas coronarios, el promedio fue de 10.23 días. La diferencia entre las medias de las dos poblaciones, se comparó mediante la prueba T de Student, determinándose esta variable ser estadísticamente significativa, con una P=0.01, lo que significa un menor riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios en los pacientes que inician el tratamiento más temprano.

Tabla 5

	Con aneurismas			Sin aneurismas			t	P
	N	Mean	Std. Deviation	N	Mean	Std. Deviation		
DIAS	15	13.93	3.75	22	10.23	5.26	-2.50	0.01

Discusión

La EK constituye actualmente la primera causa de cardiopatía adquirida de la infancia, superando a la fiebre reumática. La media de la edad fue de 2.6 años, similar a la reportada en la literatura, de 2 años de edad.²³ Los pacientes con mayor riesgo en el desarrollo de aneurismas coronarios, fueron los pacientes con mayor tiempo de evolución, plaquetosis y más días entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el tratamiento con gammaglobulina intravenosa. Los otros parámetros referidos como de riesgo, como leucocitosis, nivel de hemoglobina <10mg/dl, PCR y VSG,^{5,6,16,21} no fueron estadísticamente significativos, probablemente debido al tamaño de la muestra.

En este estudio se encontró una frecuencia mayor de aneurismas coronarios, (44%) que la reportada en la literatura.^{1,3,5,6,16} Esto quizá por que se

tomó en cuenta para el estudio el ecocardiograma inicial realizado al paciente. Los aneurismas que presentan los pacientes pueden ser pequeños, medianos o grandes, de los cuales, el 50% tiende a la regresión. Este resultado, tal vez está dado, debido a que el Instituto Nacional de Pediatría es un centro de atención de tercer nivel, de referencia. En lo referente al tratamiento con gammaglobulina su administración disminuyó la incidencia de aneurismas coronarios, pero sin significancia estadística, probablemente por tamaño de la muestra y debido también a que el factor más relevante, en la prevención de desarrollo de aneurismas, es el número de días de inicio de las manifestaciones clínicas al diagnóstico, como se refiere en algunas series,^{5,13,16,17-22}

La dosis indicada de gammaglobulina intravenosa, que ha demostrado tener mejor efecto en la desaparición de la fiebre y en disminuir el riesgo de presentar aneurismas, es de 2 gr/kg,^{20,22} misma que recibieron 27 pacientes (60%). El tratamiento con esteroides que inicialmente fue contraindicado,⁸ en la actualidad se ha descrito como tratamiento adyuvante en los pacientes que no responden adecuadamente a la gammaglobulina intravenosa.^{7,9,10-12,15} El ácido acetilsalicílico, que en un principio se utilizó como tratamiento único, actualmente se usa en combinación con la gammaglobulina intravenosa, y después de la etapa aguda de la enfermedad, como antiagregante plaquetario.

Llama la atención, que de los 45 casos reportados en este estudio, 23 de éstos se presentaron a partir de 2002, lo que probablemente se deba a un mejor conocimiento de la enfermedad así como a un mayor índice de detección. Los pacientes con EK, deben de tener un seguimiento cardiológico a largo plazo, ya que además del desarrollo de alteraciones cardíacas tempranas, se ha descrito complicaciones a largo plazo, como incremento en la presión arterial y cifra de triglicéridos, presentando un perfil cardiovascular de riesgo y predisposición a cambios prematuros ateroscleróticos, compatible con un síndrome metabólico.¹⁹

REFERENCIAS

- 1.- Rowley AH, Shulman Stanford T. Kawasaki Syndrome. *Pediatr Clin Nort Am*. 1999, 46(2):313-29
- 2.- Rodríguez HR, Carbajal RL, Reynés MJ, García PC, Barrios FR, Zarco RJ, Belmont ML, Flores DJ. Enfermedad de Kawasaki. *Acta Petriatr Mex* 2001;22(2):97-103.
- 3.- Mason W, Takahashi M. Kawasaki Syndrome. *Clin Infect Dis* 1999;28:169-87.
- 4.- Singh S, Dass R. Clinical Aproach to Vasculitides. *Indian Pediatr* 2002;69(10):881-8.
- 5.- Newburger J. Kawasaki disease: Who is at risk? *J Pediatr* 2000;137:149-52.
- 6.-Ichida F, Fatica N, Engle MA, O'Loughlin J, Klein A, Snyder M, Ehlers K, Levin A. Coronary Artery Involvement in Kawasaki Syndrome in Manhattan, New York : Risk Factors and Role of Aspirin. *Pediatrics* 1987; 80:828-835
- 7.-Sundel R, et al. Corcicosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J. Pediatr* 2003;142: 611-68.
- 8.- Kato H, Koike S, Yokoyama T, Kawasaki disease: effect of treatment on coronary involvement. *Pediatrics* 1979;63:175-9.
- 9.- Shulman S. Is there a role for Corticosteroids in Kawasaki disease? *J Pediatr* 2003;142: 601
- 10.- Shinohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A. Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1999, 135: 411-3.

- 11.-Okada Y, Shnohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children. *J Pediatr* 2003;143:363-7.
- 12.- Dale R, Saleem M, Daw S, Dillon M. Treatment of severe complicated Kawasaki disease with oral prednisolone and aspirin. *J Pediatr* 2000, 137:723-6.
- 13.- Tse S, Silverman E, Mc Crindle B, Yeung R. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:450-5
- 14.-Fukinishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y, Hara J. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gamma-globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr* 2000;137:172-6.
- 15.-Newburger J. Treatment of Kawasaki disease: Corticosteroids revisited. *J Pediatr* 1999; 135:411-3.
- 16.- Daniels S, Specker B, Capannari T, Schwartz D, Bruke M, Kaplan S. Correlates of Coronary Artery Aneurysm Formation in Patients With Kawasaki Disease. *AJDC* 1987;141:205-207.
- 17.- Zhang T, Yanagawa H, Oki I, Nakamura Y. Factors relating to the cardiac sequelae of Kawasaki disease one month after initial onset. *Acta Paediatr* 2002. 91:517-20.
- 18.- Mori M, Imagawa T, Tashui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000;137: 177-80.

- 19.- Silva A, Maeno Y, Hashimi A, Smallhorn J, Silverman E, McCrindle B. Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: A case control study. *J Pediatr* 2001;138:400-5.
- 20.- Yanagawa H, Tuohong Z, Oki I, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S. Effects of Gamma-Globulin on the Cardiac Sequelae of Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 20:248-251, 1999.
- 21.- Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurisms. *J Pediatr* 1986; 108:388-92.
- 22.- Newburger J, Takahashi M, Burns J, et al. The Treatment of Kawasaki Syndrome with Intravenous Gamma Globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-7.
- 23.- Holman R, Curns A, Belay E, Steiner C, Schonberger L. Kawasaki Syndrome Hospitalizations in United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2003;112:495-501.