



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**“ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE LOS FACTORES
DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LESIONES
CORONARIAS EN LA ETAPA AGUDA Y SUBAGUDA
DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
PRESENTA
DR. JUAN LUIS SOTO BLANQUEL**

**TUTOR
Dr. Luis Martin Garrido García
Médico Adscrito al servicio de Cardiología INP**

**CO-TUTOR
Dr. Alejandro González Garay
Medico Adscrito al servicio de
Metodología de la Investigación INP**



MÉXICO, D.F.

2009



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios: Se que existes, se que me amas, se que me cuidas y te agradezco por que eres tan real en mi vida.

A mi Madre: Gracias a ti entiendo la vida, tu amor es el regalo más grande que Dios me ha dado.

A mi Padre: En las buenas y en las malas se que puedo contar contigo.

A mi Hermana: Gracias por acompañarme y apoyarme en todo, tienes muchísimos talentos sigue adelante, nunca te rindas.

A mis amigos: Marisol, Lilia, Nadia, Fredy, Leo; esta tesis solo fue gracias a que estuvieron siempre en el momento que los necesite.

INP: Siempre serás mi casa.

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	4
2. Marco teórico	7
2.1. Epidemiología	7
2.2. Etiología	8
2.3. Anatomía Patológica	8
2.4. Criterios Diagnósticos	8
2.5. Manifestaciones clínicas	9
2.5.1. Manifestaciones clásicas	9
2.5.2. Manifestaciones no clásicas	10
2.5.3. Manifestaciones cardíacas	10
2.6. Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki	11
2.6.1. Enfermedad de Kawasaki completa o típica	11
2.6.2. Enfermedad de Kawasaki incompleta o atípica	11
2.6.3. Enfermedad de Kawasaki caso recurrente	11
2.7. Evolución clínica	11
2.7.1. Fase aguda	11
2.7.2. Fase subaguda	11
2.7.3. Fase de convalecencia	11
2.8. Exámenes de laboratorio y gabinete inicial	12
2.9. Hallazgos ecocardiográficos	14
2.9.1. Definiciones	14
2.9.1.1. Ectasia o Dilatación	14
2.9.1.2. Aneurisma coronario	14
2.9.1.3. Estenosis coronaria	14
2.9.2. Hallazgos ecocardiográficos en fase aguda de la Enfermedad de Kawasaki	14
2.9.3. Hallazgos ecocardiográficos en fase subaguda de la Enfermedad de Kawasaki	15
2.10. Factores de riesgo para desarrollo de aneurismas coronarios	17
2.11. Diagnóstico diferencial	18
2.12. Tratamiento	19
2.12.1. Tratamiento a corto plazo	19
2.12.2. Falla al tratamiento	19
2.12.3. Tratamiento a largo plazo	19
2.13. Pronóstico	21
3. Metodología de la búsqueda y síntesis de la literatura	22
3.1.1. Palabras clave utilizadas	22

3.1.2.	Bases de datos consultadas	22
3.1.3.	Período de búsqueda	22
3.1.4.	Criterios de inclusión	22
3.1.5.	Criterios de exclusión	22
3.1.6.	Variables de la síntesis de literatura	22
4.	Planteamiento del problema	23
5.	Justificación	24
6.	Preguntas de investigación	24
7.	Hipótesis	24
8.	Objetivos	25
8.1.	Objetivo general	25
8.2.	Objetivos específicos	25
9.	Tipo y diseño general del estudio	25
10.	Población de estudio	25
10.1.1.	Población objetivo	25
10.1.2.	Población elegible	26
11.	Criterios de inclusión	26
12.	Criterios de exclusión	26
13.	Criterios de eliminación	26
14.	Definición operacional de variables	27
14.1.	Variables dependientes etapa aguda	27
14.2.	Variables dependientes etapa subaguda	27
14.3.	Variables independientes etapa aguda	27
14.4.	Variables independientes etapa subaguda	28
15.	Metodología	29
15.1.1.	Recursos materiales	29
15.1.2.	Recursos humanos	29
15.2.	Descripción general del estudio	29
16.	Cálculo del tamaño de la muestra	30
17.	Análisis estadístico	30
18.	Consideraciones éticas	31
19.	Cronograma	32
20.	Resultados	33
21.	Discusión	50
22.	Conclusiones	51
23.	Referencias bibliográficas	52
24.	Anexos	55

ESTUDIO DE ASOCIACION ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LESIONES CORONARIAS EN LA ETAPA AGUDA Y SUBAGUDA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI.

Soto Blanquel, J.*; Garrido García, L.**; González Garay A.***. Servicio de Cardiología, Departamento de Metodología de la Investigación. Instituto Nacional de Pediatría. SSA.

*Residente del 3º año de Pediatría INP.

**Medico Adscrito al servicio de Cardiología INP.

***Medico Adscrito al departamento de Metodología de la Investigación INP.

1. RESUMEN

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis de vasos de mediano calibre, de etiología multifactorial que predomina en niños menores de cinco años y esta caracterizada por fiebre, exantema, linfadenopatía y afección mucocutánea.

El diagnóstico se basa en criterios clínicos: Fiebre y al menos cuatro de cinco hallazgos físicos comunes, así como hallazgos de laboratorios no específicos. La EK es difícil de distinguir de enfermedades bacterianas o virales. El tratamiento es Gammaglobulina Intravenosa (GGIV) y aspirina durante la fase aguda de la evolución, disminuyendo significativamente el riesgo de desarrollar lesiones coronarias.

Entre las complicaciones cardiovasculares se han descrito; aneurismas coronarios y de otros vasos de mediano calibre, estenosis coronaria, trombosis coronaria, infarto al miocardio y muerte súbita; alrededor del 25% de los pacientes que no reciben tratamiento desarrollan aneurismas de arterias coronarias y a pesar de un manejo oportuno con GGIV y aspirina un 5% de pacientes también los desarrollan.

El 50% de los pacientes con lesión coronaria remiten posterior a 5 años; de los pacientes que tuvieron infarto agudo al miocardio, el 72.8% lo presentaron en el primer año después del diagnóstico de la enfermedad, con una mortalidad del 22% mientras que ante un segundo evento de infarto la mortalidad incrementa hasta el 62.5%.

Complicaciones como: miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico, insuficiencia aórtica o mitral y arritmias presentan una mortalidad de entre el 0.08 % en Japón al 3.7% en Reino Unido, así como presencia de secuelas cardíacas en el 10.3% al mes y 4.2% al año de evolución. Por lo cual el diagnóstico y tratamiento oportunos son de vital importancia.

Recientemente la American Heart Association (AHA) publicó el uso de la ecocardiografía como una herramienta para el diagnóstico de EK incompleta, sin embargo estas recomendaciones están basadas en opinión de expertos y la sensibilidad y especificidad de los hallazgos en el ecocardiograma inicial de la EK en etapa aguda no han sido validados.

Con los criterios antiguos basados únicamente en la medición del diámetro interno coronario en relación a la edad, se reportaba una baja incidencia de lesiones durante la fase aguda de la enfermedad, lo cual permitía que en muchos pacientes no se reconociera de manera oportuna la presencia de lesiones, esto motivó a los investigadores a normar criterios correlacionando el diámetro interno coronario con la superficie corporal detectando hasta en un 50% de los ecocardiogramas en la etapa aguda, lesiones coronarias.

Sin embargo a pesar de un inicio adecuado de tratamiento en la fase aguda, el pronóstico no ha mejorado en todos los pacientes de manera paralela, por lo cual los investigadores han sospechado que existen factores de riesgo durante la evolución de la EK para desarrollar complicaciones, sin embargo en la mayoría de los estudios no se alcanzó suficiente tamaño de muestra para determinar significancia estadística y no analizaron los factores en conjunto para identificar interacción entre ellos; además de que no existen publicaciones en población latina, en quienes desconocemos factores de riesgo concluyentes, motivo por el cual se pretenden analizar en este protocolo y calcular su probabilidad combinada para presentar lesiones coronarias, con la finalidad de conocerlos y así proponer programas de atención oportunos lo cual disminuirá las complicaciones; costo de atención hospitalaria y mejorará la calidad de vida.

JUSTIFICACIÓN

La EK actualmente es la principal causa de cardiopatía adquirida en la infancia; después de abatir la fiebre reumática, esta enfermedad presenta una morbilidad elevada a corto y largo plazo con una mortalidad elevada por infarto agudo al miocardio.

El problema radica en que existen factores que favorecen el desarrollo de lesiones coronarias; la identificación de ellos, así como el análisis de la interacción de los mismos entre la etapa aguda y subaguda de la enfermedad permitirá conocer que pacientes tendrán una evolución complicada durante el curso de esta patología y generar programas de atención oportunos, con disminución de los costos de atención hospitalaria y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

- 1.- ¿Cuáles son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa aguda y subaguda de la EK en pacientes de 1 mes a 18 años atendidos por el servicio de cardiología del INP en el período del año 1995 al año 2008?
- 2.- ¿Es el intervalo de tiempo entre el inicio de las manifestaciones al diagnóstico de EK, el factor de riesgo aislado más importante para desarrollar lesiones coronarias en etapa aguda y subaguda de la EK en nuestros pacientes?
- 3.- ¿Son la edad menor a un año y la hipoalbuminemia los factores de riesgo combinados con mayor probabilidad para desarrollar lesiones coronarias en etapa aguda en nuestros pacientes con EK?
- 4.- ¿Son la presencia de ectasia coronaria en la etapa aguda de la EK y la hipoalbuminemia los factores de riesgo combinados con mayor probabilidad para desarrollar lesiones coronarias en etapa subaguda de nuestros pacientes con EK?

HIPOTESIS

- 1.- Los factores de riesgo para desarrollar lesiones coronarias en la etapa aguda de la EK serán la presencia de: anemia, neutrofilia, plaquetosis, mayor intervalo de tiempo entre el inicio de las manifestaciones al diagnóstico de EK, edad < 1 año, proteína C reactiva elevada, hiponatremia, hipocalemia, hipoalbuminemia y recurrencia de la EK. Durante la fase subaguda se agregarán la falla al tratamiento con GGIV, persistencia de reactantes de fase aguda elevados y la presencia de lesión coronaria en fase aguda.
- 2.- El factor de riesgo más importante para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa aguda y subaguda de la EK, es el intervalo de tiempo entre el inicio de las manifestaciones al diagnóstico de EK.
- 3.- La edad menor a un año y la hipoalbuminemia son los factores de riesgo combinados con una probabilidad mayor al 90% para desarrollar lesiones coronarias en la etapa aguda de nuestros pacientes con EK.
- 4.- La presencia de lesión coronaria en la fase aguda de la EK y la hipoalbuminemia son los factores de riesgo combinados con una probabilidad mayor al 90% para desarrollar lesiones coronarias en la etapa subaguda de nuestros pacientes.

OBJETIVO GENERAL Establecer la probabilidad combinada de los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa aguda y subaguda de la EK en pacientes de 1 mes a 18 años atendidos en el INP en el período del año 1995 al año 2008.

TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO Observacional, longitudinal, retrospectivo, comparativo, analítico, retrolectivo: Cohorte histórica.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Población Elegible: Pacientes mexicanos pediátricos, de cualquier sexo que hayan acudido a Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki y bajo tratamiento en el período comprendido de 1995 al año 2008.

METODOLOGIA

Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de EK en el Instituto Nacional de Pediatría y se incluyeron aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión propuestos.

Se recolectaron las siguientes variables: sexo, edad, peso, superficie corporal, presencia de cada criterio clínico de la EK al diagnóstico (Fiebre y su duración, rash, linfadenopatía cervical, inyección conjuntival bilateral, cambios en la mucosa oral, cambios en manos y pies), nivel de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, velocidad de sedimentación globular y Proteína C reactiva, albumina, sodio, potasio, AST, intervalo de tiempo entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el tratamiento que recibieron. Se revisaron los resultados del ecocardiograma inicial y se compararon con el subsecuente en la fase subaguda. Los datos obtenidos se colectaron en

una base de datos de Excel y posteriormente se analizaron en los programas STATA versión 10 y SPSS versión 15.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, y se analizaron la forma de distribución de los datos con la finalidad de observar si tuvieron un comportamiento cercano a la curva normal y así poder analizar los datos a través de pruebas paramétricas.

Para el análisis bivariado se calculó el OR de cada factor de riesgo con respecto al evento de desenlace a través una prueba de regresión logística

Posteriormente se observaron aquellos factores de riesgo que sean estadísticamente significativos y se analizaron nuevamente el OR de forma combinada a través de regresión logística múltiple, con la finalidad de obtener la probabilidad combinada de desarrollar la lesión coronaria.

Una vez conocida la probabilidad de los factores de riesgo combinados, se creó un cuadro en el cual se represente los factores de riesgo significativos y sus combinaciones con la probabilidad de lesión coronaria de forma jerarquizada para establecer el estudio clinimétrico.

2. MARCO TEORICO

2.1 EPIDEMIOLOGIA

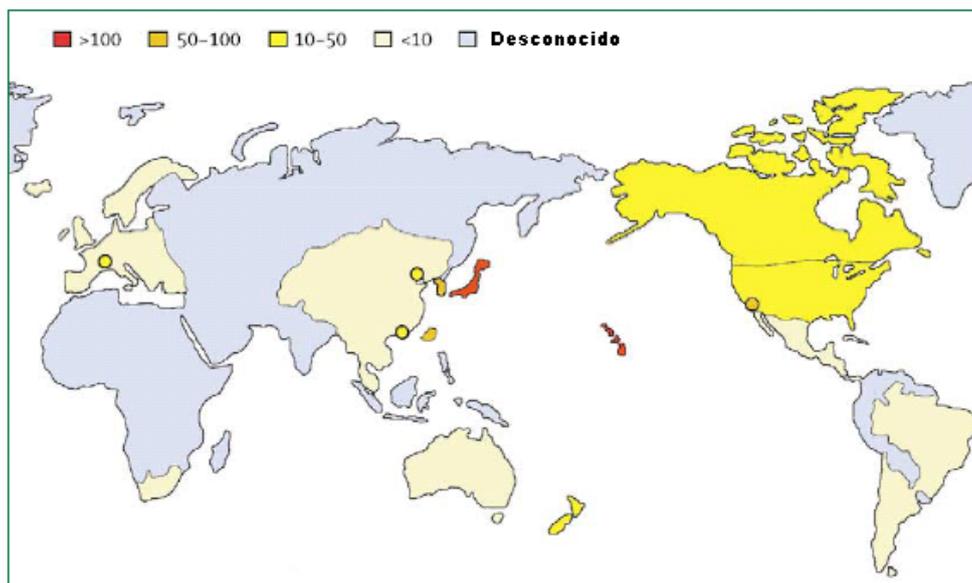
La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que afecta vasos sanguíneos de mediano y pequeño calibre, y su principal complicación es la formación de aneurismas de las arterias coronarias en 15 a 25% de pacientes sin tratamiento. Los pacientes que presentan ectasia o aneurismas en coronarias, tienen un alto riesgo de sufrir trombosis de arterias coronarias, angina, infarto al miocardio o muerte súbita. Actualmente es la principal causa de cardiopatía adquirida en los países desarrollados^{i,ii}.

Tomisaku Kawasaki en Japón hizo la descripción original del padecimiento en 1967; estudió 50 niños entre 1961 y 1967 en forma sistematizada^{i,ii,iii}. La enfermedad se consideraba benigna hasta 1971, cuando se publicaron varios casos de muerte, en cuya autopsia se observaron oclusión trombótica completa y aneurismas de arterias coronarias con infarto del miocardioⁱⁱ.

La EK afecta casi exclusivamente a niños menores de cinco años, de hecho el 80% de casos son menores de cinco años y el 50% de casos son menores de dos años, siendo poco frecuente en menores de 3 meses y mayores de 8 años de edad, pero en éstos, el diagnóstico se retrasa y puede ocurrir afección coronaria severa^{i,iii,iv}. Existe una razón de 1.4:1 de afección en niños vs niñas. Las tasas de incidencia por razas muestran que los niños japoneses y coreanos tienen una incidencia anual de 40 a 150 casos por 100,000 en menores de cinco años, mientras que los de raza caucásica muestran tasas de incidencia anual de 6 a 10 casos por 100,000 en menores de cinco años; y se ha observado que la enfermedad es más prevalente en invierno y primavera. En México, se desconoce la tasa de incidencia de EK siendo probablemente al igual que en lo reportado en Latinoamérica 3 casos por 100 000 niños menores de 5 años al año^{vii,viii} **(FIGURA 1)**. Las tasas de mortalidad han disminuido en los últimos años (1% en 1974 a 0.1% en 1995 en Japón) por un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno^{v,vi,vii,viii,ix}.

La mayoría de muertes ocurren en los primeros 6 meses del inicio de la enfermedad con incremento en la frecuencia entre los 14 a 45 días después de instalada la fiebre, generalmente asociada a trombosis coronaria y rara vez por ruptura aneurismática, esto es debido a que la vasculitis coronaria se acompaña de plaquetosis e hipercoagulabilidadⁱ.

FIGURA1: Número de casos de EK por 100 000 niños menores de 5 años^{vii}.



2.2. ETIOLOGÍA

La etiología de la EK es desconocida. Las características clínicas, epidemiológicas y exámenes de laboratorio sugieren un agente infeccioso, sin embargo nunca se ha identificado; por lo que hipótesis de una respuesta inmune anormal ante una infección o de una respuesta inflamatoria inducida por superantígenos derivados de estreptococos o estafilococos también se ha sospechado^{i,iii,iii}. Debido a la gran variación de incidencia entre los diferentes grupos étnicos, se ha sugerido una predisposición genética hacia la enfermedad. Sin embargo, ninguna de estas hipótesis ha sido sustentable ni confirmadaⁱ.

2.3 ANATOMIA PATOLOGICA

A pesar de que las arterias coronarias siempre están involucradas en los hallazgos de autopsia, la EK es una vasculitis generalizada que involucra todos los vasos sanguíneos del cuerpo y se han observado aneurismas de arterias celíacas, mesentéricas, femorales, iliacas, renales, axilares y braquiales. La EK, desde un punto de vista anatomopatológico, comparte muchas características con la poliarteritis nodosa, por lo que actualmente se acepta que ambas representan una arteritis necrotizante con formación de aneurismas que ingresan a una vía común de inflamación crónica y cicatrización^{iv}. En la etapa aguda de la enfermedad se producen cambios inflamatorios en varios órganos como miocardio, pericardio, vasos sanguíneos, meninges, pulmón, tejido linfático e hígado. En los vasos más afectados (arterias coronarias), se produce inflamación de la capa media, edema y necrosis del músculo liso, al perderse la integridad de la pared se favorece la dilatación y formación de aneurismasⁱ. En etapas más avanzadas puede desarrollarse estenosis y oclusión arterial resultado de una remodelación activa con proliferación de la intima y neoangiogénesis con trombosis agregadaⁱ.

2.4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

No existen hallazgos patognomónicos de laboratorio; por lo tanto la definición epidemiológica de caso se basa en criterios clínicos, fiebre por lo menos 5 días y ≥ 4 de 5 criterios clínicos confirman un caso clásico (**CUADRO 1**)^{i,x}.

Generalmente no todas las características clínicas están presentes al mismo tiempo en la evolución del padecimiento y un seguimiento cercano es necesario. Los pacientes con fiebre ≥ 5 días y < 4 criterios clínicos principales pueden ser diagnosticados con EK cuando se detecta por angiografía coronaria o ecocardiografía bidimensional lesiones en arterias coronarias^{i,x}. En presencia de ≥ 4 de los criterios clínicos el diagnóstico de EK puede realizarse en el día 4 de la enfermedad^{i,x}.

Cuadro 1. CRITERIOS CLINICOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

I. Fiebre persistente por ≥ 5 días o lesiones coronarias (aneurisma o ectasia) y por lo menos 4 de los siguientes criterios clínicos.

1. Inyección conjuntival bilateral sin exudado.
2. Cambios en la cavidad oral consistentes en:
 - a) Eritema y/o fisuras de labios.
 - b) Lengua en frambuesa.
 - c) Eritema orofaríngeo difuso.
3. Exantema polimorfo diseminado.
4. Cambios en manos y pies consistentes en:
 - a) Edema indurado periférico
 - b) Eritema difuso de palmas y plantas

c) Descamación periungueal de palmas y plantas tras 2 a 3 semanas

5. Adenopatía cervical usualmente unilateral ≥ 1.5 cm de diámetro.

2.5 MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones de la enfermedad se pueden clasificar en clásicas, no clásicas y cardíacas^{i,x}.

2.5.1 MANIFESTACIONES CLÁSICAS

Fiebre. Tiene una duración mínima de cinco días; un comienzo abrupto, frecuentemente de 40° C o más, con dos a cuatro picos por día. En niños no tratados persiste generalmente una a dos semanas con promedio de 12 días. Cede en 24 a 48 h en pacientes tratados con GGIV.^{1,2,x}

Se considera que la enfermedad se inicia el primer día de fiebre, se puede acompañar de: tos, rinorrea, náuseas, vómito, dolor abdominal, un día antes^{1,2,x}.

Inyección conjuntival. Se afecta más la conjuntiva bulbar que la palpebral o tarsal en forma bilateral; no hay exudado, no hay ulceraciones o edema de la conjuntiva ni de la cornea. La hiperemia conjuntival aparece en la primera semana de la enfermedad, inicia entre el segundo y quinto día, y dura una a dos semanas en pacientes que no reciben tratamiento.^{1,2,x,xvii}

Cambios en los labios y la cavidad oral. La manifestación inicial es un eritema rojo brillante de los labios que progresa en los siguientes tres días a inflamación, grietas, fisuras y sangrado. La lengua se observa enrojecida y edematosa con prominencia de las papilas lo que da la apariencia de frambuesa. Aparece eritema difuso de la mucosa orofaríngea. No hay ulceraciones orales ni linguales.^{1,2,x}

Exantema polimorfo. El exantema puede adoptar muchas formas, el tipo más común es maculopapular, intensamente eritematoso que se inicia en el tronco y en las extremidades; con ligera elevación en sus márgenes con pápulas de 2 a 3 mm de extensión o placas coalescentes de varios centímetros. La distribución es difusa; se observa frecuentemente en la cara formando una pseudomascara y en menores de cinco años puede ser muy acentuado en el periné y en las ingles. Esto sucede antes de que ocurra la descamación periungueal que aparece en la fase subaguda y puede estar presente en la fase febril aguda.^{i,ii,x}

El exantema puede desaparecer en un área y aparecer en otra durante varios días, lo que es más aparente cuando la fiebre es alta.^{i,ii,x}

También es común un exantema tipo eritema multiforme con placas pruriginosas muy elevadas. Este exantema aparece generalmente los primeros cinco días del inicio de la fiebre.^{i,x}

Cambios en extremidades periféricas. Es característico en manos y pies, el eritema limitado a las palmas y las plantas, es llamativo el cambio abrupto de lo normal al eritema superficial. Las manos y los pies se tornan edematosos o firmemente indurados, lo cual impide que los pacientes efectúen la bipedestación, caminar o sostener objetos con las manos. Es muy evidente la descamación de los dedos de las manos y pies; afecta inicialmente las zonas de las uñas; puede extenderse y abarcar las palmas y plantas; adoptando forma de guante o calcetín. Se manifiesta en la fase subaguda, entre el décimo y vigésimo día de evolución.^{i,x}

Adenopatía cervical no purulenta. Ocurre en 50 a 75% de los casos y se debe palpar por lo menos un ganglio mayor de 1.5cm de diámetro. Ocasionalmente hay ganglios linfáticos conglomerados de gran tamaño que reducen al desaparecer la fiebre. Todos los criterios diagnósticos, excepto la linfadenopatía cervical, se observan en más del 90% de los pacientes según lo descrito en la literatura.^x

2.5.2. MANIFESTACIONES NO CLÁSICAS

Existen además manifestaciones adicionales debido a las lesiones inflamatorias en muchos tejidos; identificando signos y síntomas neurológicos, oculares, respiratorios, gastrointestinales, genitourinarios, musculoesqueléticos y cutáneos; estas manifestaciones adicionales, son de utilidad para apoyar el diagnóstico de EK; pero el daño al sistema cardiovascular es el más grave.

Manifestaciones neurológicas. Hasta 30% de los casos pueden desarrollar afección neurológica como: meningitis aséptica, hemiplejía transitoria, infarto cerebral, ataxia, crisis convulsivas y encefalopatía focal. Puede ocurrir parálisis facial transitoria con una duración máxima de tres meses y recuperación espontánea y completa^{xi}.

Manifestaciones oculares. En la fase aguda: Fotobia, y se observan precipitados queráticos diminutos, uveítis anterior leve y opacidades en el humor vítreo en uno o ambos ojos. La uveítis se observa hasta en 80% de los casos y se resuelve sin dejar secuelas^x.

Manifestaciones pulmonares. Existen alteraciones radiográficas pulmonares en 15% de los niños; neumonitis intersticial, reforzamiento peribronquial y derrame pleural. Estos datos se deben a insuficiencia cardíaca. Se han observado nódulos pulmonares a consecuencia de vasculitis^{x,xii}.

Manifestaciones gastrointestinales. El dolor abdominal, la diarrea y las náuseas son comunes; se observan en 20% de los pacientes en los primeros días de la enfermedad; ocasionalmente, son acentuados y pueden sugerir un abdomen agudo. El hidrocolecisto puede ocurrir hasta en el 60% de los pacientes. Es una complicación autolimitada y se resuelve espontáneamente. Rara vez aparece ictericia obstructiva o pancreatitis. Se observan alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en 14.5% de casos^{x,xiii}.

Manifestaciones genitourinarias. La uretritis ocurre en 50 a 90% de los pacientes. Una pequeña porción de varones desarrolla una úlcera meatal y puede ocurrir hidrocele^x.

Manifestaciones musculoesqueléticas. Artralgias y artritis ocurren en 30% de los pacientes. Tiene duración de dos semanas hasta tres meses. La artritis puede aparecer en la primera semana, en pequeñas y grandes articulaciones; se acompaña de leucocitosis en el líquido sinovial de 100,000 a 300,000/ mm³. Se han reportado casos de rhabdomiolisis con elevación de AST, DHL, CK (secundario a fiebre)^{x,xiv}.

Manifestaciones cutáneas. Se observan eritema e induración en el sitio de aplicación de la vacuna BCG seis meses a un año después de la inmunización, lo que se ha observado en 36% de 295 pacientes con EK. Este dato se ha incluido en las guías diagnósticas para la EK por el Comité Japonés de Investigación^{xv}. Se desconoce la causa de esta reacción cutánea. En el 10% de lactantes pequeños se observan eritema y descamación perianal durante la fase aguda de la enfermedad. Las líneas de Beau son surcos transversales profundos en las uñas de las manos y los pies que pueden aparecer uno o dos meses después del inicio de la enfermedad^{x,xvi}.

2.5.3. MANIFESTACIONES CARDIACAS

El 60% de los pacientes tiene taquicardia y ritmo de galope; hasta un 50% de los pacientes pueden presentar miocarditis en la fase aguda pudiéndose acompañar de arritmias cardíacas, el 20% de los pacientes muestran signos de insuficiencia cardíaca congestiva; entre el 25 a 30% presentan pericarditis y derrame pericárdico. Existe compromiso valvular con porcentajes que han variado en la literatura entre el 1% al 25% principalmente afección mitral. El electrocardiograma frecuentemente muestra bloqueo AV de 1er grado, alteraciones en el segmento ST y onda T, y disminución de voltaje de la onda R correspondientes a miocarditis^{i,xvii}.

Sin embargo las manifestaciones cardiacas más frecuentes en los pacientes con EK son las lesiones en arterias coronarias. Las lesiones descritas en las arterias de estos pacientes son ectasia, dilatación, aneurismas y trombosis. Los aneurismas coronarios se presentan en el 15-25% de todos los pacientes no tratados pero este riesgo disminuye hasta el 5% en los pacientes tratados con GGIV. El infarto al miocardio es otra complicación en los pacientes con aneurismas coronarios^{i,iv,xvii}.

Oki y colaboradores en el año 2000 mencionan una prevalencia posterior a 1 mes del inicio de manifestaciones del 10.2%, que disminuyó al 4.2% tras un año de seguimiento, de los 1594 pacientes estudiados 10 de ellos presentaron aneurismas gigantes y tres tuvieron un desenlace fatal^{xvii}.

2.6 CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI.

De acuerdo a las recomendaciones actuales de la American Heart Association (AHA)¹, el diagnóstico se puede dividir en:

2.6.1 EK típica o completa: Cumple con cuatro criterios clásicos en presencia de fiebre >38.0 °C, de más de 5 días de duración. Cuando se presentan < 4 criterios clásicos, incluyendo la fiebre de más de 5 días pero con alguna alteración coronaria, también se puede establecer el diagnóstico de EK^{i,x}.

2.6.2 EK atípica o incompleta: Existen menos de cuatro criterios clásicos. Se estima que al menos 10% de los casos de EK son incompletos. Estos casos son más frecuentes en lactantes, donde la probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios es mayor¹. En la autopsia los hallazgos son idénticos a los casos clásicos y los datos de laboratorio de estos casos son similares a los de casos clásicos^{i,x}.

2.6.3 EK caso recurrente Comienza mas de 3 meses después del episodio inicial, o después de que han regresado a lo normal VSG, PCR y plaquetas. La incidencia en EUA < 1%, Hawái 2.3% y en Japón ~3%ⁱ.

Tanto la EK incompleta como la EK recurrente se consideran factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios^{xviii}.

2.7 EVOLUCION CLINICA

El curso de la EK se divide en tres fases:

2.7.1 Fase aguda: La fase febril aguda, generalmente dura entre una a dos semanas. Se caracteriza por fiebre, adenopatía cervical, inyección conjuntival, cambios de la mucosa oral, eritema y edema de las manos y pies, meningitis aséptica, disfunción hepática y diarrea. Es frecuente la miocarditis y puede haber derrame pericárdico. Puede además existir arteritis coronaria manifestada por ecocardiografía bidimensional como ectasia y de manera menos frecuente como aneurismas coronarios^{i,2,7,10}.

2.7.2 Fase subaguda: La fase subaguda empieza cuando la fiebre, el exantema, y la linfadenopatía se resuelven, aproximadamente una a dos semanas después del inicio de la fiebre; pero pueden persistir la irritabilidad, la anorexia, la inyección conjuntival, y los cambios de la mucosa oral. Se observa descamación de los dedos. Durante esta fase que generalmente dura hasta cuatro semanas después del inicio de la fiebre, aparece trombocitosis. En esta fase es mas frecuente detectar aneurismas de las arterias coronarias y es cuando el riesgo de muerte súbita es más alto^{i,10}.

2.7.3 Fase de convalecencia: La fase de convalecencia empieza cuando todos los datos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva se normalizan, generalmente seis a ocho semanas después del inicio de la fiebre^{i,2,vii,10}.

2.8 EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE INICIAL

Los datos que el laboratorio aporta son inespecíficos y no confirman el diagnóstico de EK sin embargo actualmente existen parámetros que se toman en cuenta en los algoritmos de la AHA y la AAP en relación al diagnóstico y tratamiento¹. **(Fig 2)**

Fase Aguda: La elevación de los reactantes de inflamación es universal en Kawasaki y poco común en infecciones virales. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan leucocitosis > 15000/mm³ con neutrofilia, la aparición de plaquetopenia en esta fase se ha asociado con mayor incidencia de lesiones coronarias e infarto de miocardio. La presencia de anemia normocítica-normocrómica se asocia al tiempo de evolución, tiene resolución espontánea. Su intensidad se ha asociado con la gravedad de la afectación coronaria. En pacientes con artritis por lo general muestran un líquido sinovial de aspecto purulento con un conteo de leucocitos entre 125 000 a 300 000/ mm³ con un nivel de glucosa normal tinción de Gram y cultivos negativos. El perfil de lípidos por lo general se encuentra alterado con la presencia de colesterol plasmático disminuido así como las HDL y la apolipoproteína AI. La hipoalbuminemia es también un indicador de riesgo para enfermedad coronaria más severa. En el líquido cefalorraquídeo puede haber pleocitosis con predominio de neutrófilos; la glucosa y las proteínas son normales. El examen general de orina muestra piuria estéril en el 60% de los casos que puede ser intermitente^{i,10}.

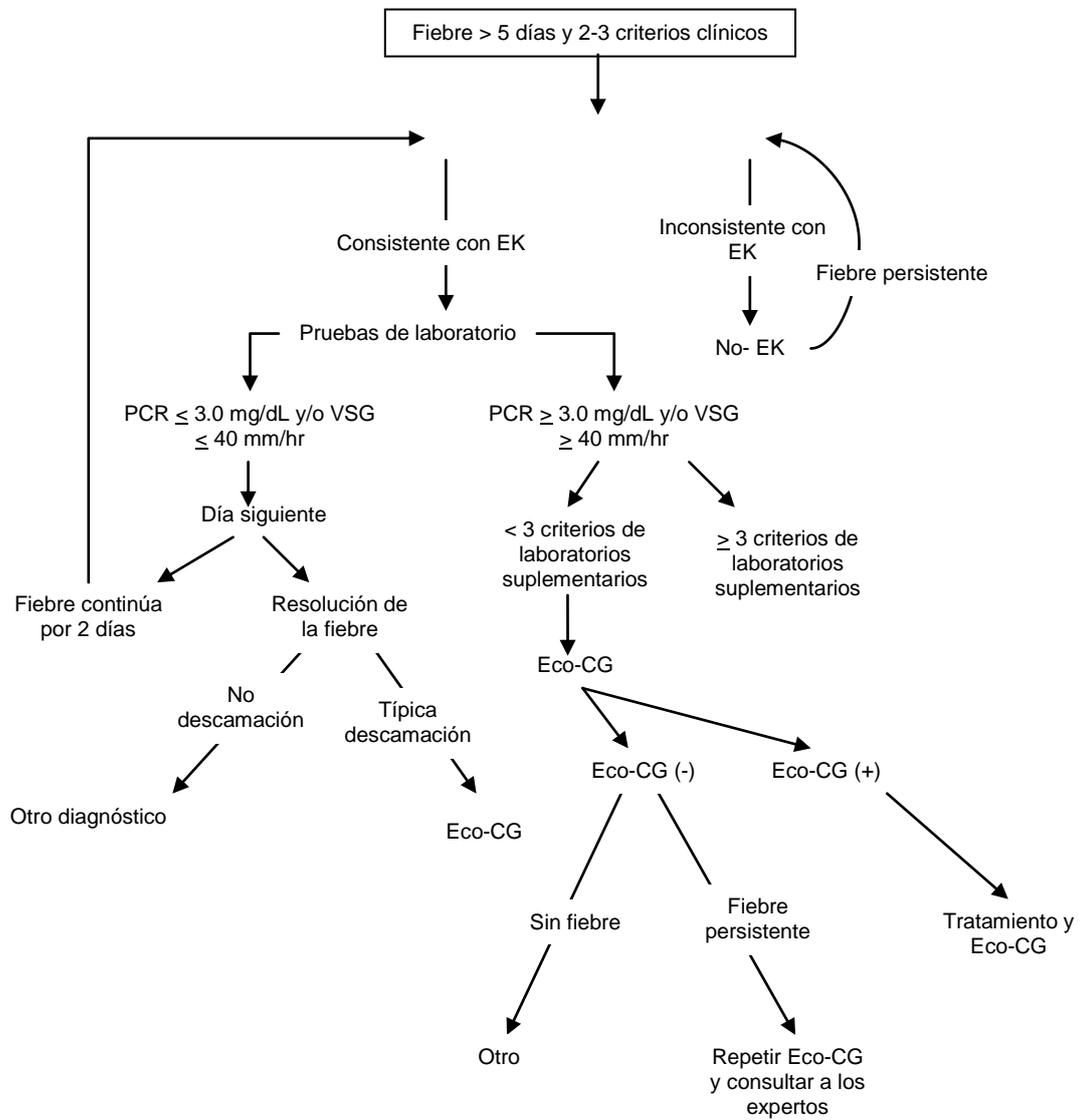
Fase subaguda: La cifra de plaquetas suele ser normal en la primera semana de la enfermedad; aumenta en la segunda semana y alcanza un máximo a las tres semanas con una media de 800,000 plaquetas/ mm³; no es útil para el diagnóstico oportuno de la EK. Se observa un aumento de IgG, IgM, IgA e IgE séricas. Algunos estudios muestran asociación entre la presencia de aneurismas coronarios y la disminución sérica de IgM; el aumento del nivel sérico de IgE e IgA, también se ha relacionado con afección coronaria^{i,10}.

Fase de convalecencia: Existe normalización de los parámetros de laboratorio.

En los análisis de gabinete iniciales se destacan las alteraciones electrocardiográficas como arritmias y trastornos de la repolarización.

Otros estudios de imagen que pueden mostrar anomalías son el ultrasonido abdominal, con hidrops de la vesícula biliar en 15% de los pacientes. La radiografía de tórax puede demostrar anomalías en el 15% de los pacientes observando incremento en el grosor del intersticio, reforzamiento peribronquial, pequeños derrames pleurales y menos frecuente infiltrados de tipo reticulogranular; por TAC de pulmón se pueden observar nódulos pulmonares que corresponden a células inflamatorias^{i,x}.

FIGURA 2 Evaluación del paciente con sospecha de EK incompleto.



2.9 HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS

A pesar de que la definición actual de EK provee una herramienta útil para la vigilancia epidemiológica, no es el método óptimo para el reconocimiento de un niño con una vasculitis sistémica, que requiere un tratamiento rápido para evitar las complicaciones.

Sin embargo no existe un estándar de referencia para el diagnóstico de la EK; una herramienta como el ecocardiograma, es ideal como modalidad de imagen al ser poco invasiva, accesible y permitir un seguimiento; permite identificar hasta en el 50% de pacientes hallazgos patológicos y además ha mostrado que un número sustancial de niños con EK y anomalías de las arterias coronarias no son identificados por la definición clásica de EK.

El algoritmo diagnóstico de la AHA y de la AAP (**FIGURA 2**) permite auxiliar a los médicos en la decisión de a que pacientes con signos y síntomas sugestivos de EK se les debe realizar ecocardiografía y quienes deben ser tratados con GGIV ^{1,xix,xx,xxi,xxii}.

2.9.1 DEFINICIONES

2.9.1.1 ECTASIA O DILATACION (diámetro mayor al esperado para la superficie corporal ^{xxii}) Se define como una medida de la arteria coronaria > 2 DS en comparación con un niño sano con similar superficie corporal.

2.9.1.2 ANEURISMA CORONARIO Corresponde a un segmento de arteria coronaria que forma una protuberancia en el trayecto de la arteria observado por el ecocardiografista ^{xxiii}. En segmentos periféricos también se define como aneurisma coronario cuando el diámetro interno de un segmento coronario periférico es ≥ 1.5 el diámetro del segmento adyacente ^{i,xxiv,xxv}. Los aneurismas son clasificados como pequeños (≤ 5 mm de diámetro interno), medianos (5 a 8 mm) o gigantes (≥ 8 mm).

2.9.1.3 ESTENOSIS CORONARIA Las lesiones tipo estenosis se clasifican en 3 grupos: oclusión (100% obstrucción), estenosis segmentaria o estenosis localizada. ^{xxv}

2.9.2 HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS EN FASE AGUDA DE LA EK

Las siguientes definiciones para el diagnóstico de EK fueron publicadas en el 2004 por la AHA y la AAP: ^{i,xxvi}

Se considera positivo para el diagnóstico de EK si cualquiera de estas 3 condiciones se presenta:

1. Puntaje z de la arteria Coronaria Izquierda porción Descendente Anterior (CIDA) o de la Arteria Coronaria Derecha proximal (ACD) mayor o igual a 2.5. (Una dimensión de arterias coronarias que es mayor o igual a 2.5 desviaciones estándar para la superficie corporal promedio para la edad).
2. Las arterias coronarias cumplen con los criterios de aneurismas coronarios del Ministerio de Salud Japonés.
3. Si 3 o más características sugestivas existen, incluyendo brillo perivascular, pérdida del adelgazamiento progresivo normal en coronarias, disminución de la función del ventrículo izquierdo, regurgitación mitral, derrame pericárdico, o puntaje z en LAD o RCA entre 2 y 2.5 ^{1,xxvi}.

Actualmente se considera que al correlacionar la superficie corporal del paciente con el diámetro interno de las arterias coronarias en base a puntajes z entre un 40-50% de pacientes muestran anomalías en la fase aguda de la EK ^{xxvii}.

En el estudio realizado por Baer y cols ^{xxiii} en el año 2006 encontraron que en el ecocardiograma al diagnóstico de la EK un 44% de pacientes presentaban lesiones coronarias; ectasia en 31% y aneurismas en 13%. Los estudios previos a esta estandarización

de criterios mostraban en cuanto a la frecuencia en que se detectaban lesiones durante la fase aguda por ecocardiografía rangos muy variables, pues no existían definiciones operacionales concretas y no seguían una metodología uniforme, variando la cifra de detección entre el 0 al 20.8%; por lo general entre el 10-20%^{xxviii,xxix,xxx}.

El ecocardiograma inicial debe ser realizado tan pronto como se sospeche el diagnóstico de EK. Este estudio inicial establece una medición basal para el seguimiento longitudinal; las anomalías ecocardiográficas que se observan en algunos pacientes durante la fase aguda de la EK son:

- a) Disminución de la fracción de acortamiento y contractilidad ventricular deprimida hasta en un 50% de pacientes secundario a miocarditis^{xxvi}.
- b) Insuficiencia mitral (aproximadamente 1% de pacientes), o de otras válvulas^{xxvi}.
- c) Derrame pericárdico hasta en un 25% de los pacientes^{xxvi}.
- d) Arteritis coronaria: La presencia de ectasia coronaria, pérdida del adelgazamiento progresivo normal y el brillo perivascular coronario son datos sugerentes de arteritis; sin embargo se desconoce la frecuencia en la que cada uno de estos hallazgos patológicos se encuentran¹.

2.9.3 HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS EN FASE SUBAGUDA DE LA EK

Los aneurismas coronarios usualmente se desarrollan durante la etapa subaguda de la enfermedad. El 50% de los aneurismas coronarios desaparecen durante la evolución de la enfermedad, pero si persisten, incrementan su tamaño o provocan estenosis coronaria evolucionan a muerte (~0.1%) por infarto agudo al miocardio o ruptura aneurismática.

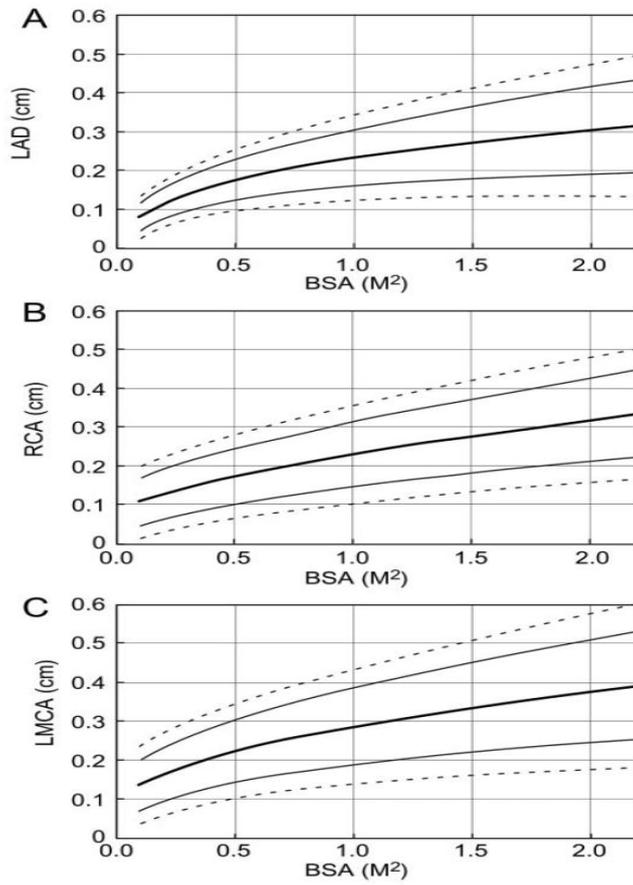
Se ha demostrado que el ecocardiograma transtorácico bidimensional tiene una sensibilidad y especificidad tan alta como del 95% y 99% respectivamente para la detección de aneurismas coronarios; para detectar lesiones tipo estenosis en la EK tiene una sensibilidad del 85% para la arteria coronaria derecha y del 80% en la arteria coronaria izquierda^{xxx1}.

En orden de mayor a menor frecuencia, los sitios comunes de aneurismas en coronarias incluyen arteria coronaria izquierda descendente anterior (CIDA proximal) y arteria coronaria derecha (ACD proximal), seguidas del Tronco de la arteria Coronaria izquierda (LMCA), después la arteria coronaria circunfleja izquierda (ACCI) y finalmente Arteria coronaria derecha distal (ACD distal) y la unión entre la ACD y la arteria coronaria descendente posterior¹.

En 1998 de Zorzi y colaboradores^{xxii} demostraron que las arterias coronarias de algunos pacientes con EK cuando son ajustadas a la superficie corporal, muestran dimensiones coronarias mayores a lo esperado en comparación a las arterias coronarias de diámetros normales; y que arterias coronarias normales son de diámetro mayor que lo esperado, cuando se comparan con referencias establecidas para la superficie corporal.

Actualmente solo existen puntajes z para LMCA, CIDA proximal y ACD. **(FIGURA 3)**

FIGURA 3 Promedio y límites de 2 y 3 DE para el tamaño de CIDA proximal (A), ACD (B) y LMCA (C) de acuerdo al área de superficie corporal para niños ≤ de 18 años.



2.10 FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ANEURISMAS CORONARIOS

Se han descrito en las diferentes series de pacientes con EK múltiples factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios:

FACTOR DE RIESGO	ODDS RATIO	INTERVALO DE CONFIANZA 95%	P
Sexo masculino ^{xxxii}	1.480	1.18-1.86	
Neutrofilia (>68% de Neutrófilos) ^{xxxii}	1.630	1.23-2.17	
Edad menor de 1 año ^{xxxiv}	4.250	1.73-10.45	0.003
Leucocitosis (>10 000cels/mm ³) ^{xxxiii,xxxiv,xxxv}	1.980	1.21-3.26	0.011
Concentración de hemoglobina <10g/dL ^{xxxii}	1.450	1.15-1.82	
Hipercolesterolemia ^{xxxiii}	0.982	0.948-1.017	0.308
Proteína C reactiva elevada (>13.9mg/dl) ^{xxxiii}	1.159	1.022-1.315	0.024
Alanina aminotransferasa elevada (>50UI/L) ^{xxxiii}	1.008	1.002-1.014	0.013
Sodio sérico bajo (<132mEq/L) ^{xxxiii}	1.005	0.866-1.285	0.594
Potasio sérico bajo (<4 mEq/L) ^{xxxiii}	0.222	0.052-0.948	0.044
Hipoalbuminemia (<3.0g/L) ^{xxxiv}	4.390	1.79-10.79	<0.001
IgM sérica baja ^{xxxvi}			0.007
Plaquetopenia ^{xxxiv,xxxvii}	0.989	0.959-1.020	0.497
VSG (>50mm/hr) ^{xxxiv, xxxviii}			0.181
Recurrencia de la EK ^{xxxii}	2.420	1.50-3.92	
Población Hispana ^{xxxix}	1.280	1.01-1.63	
Duración total de fiebre ≥8 días ^{xi}	4.052	1.151-14.263	0.0293
Tratamiento con GGIV después del 11vo día del inicio de la fiebre ^{xxxv}	1.090	0.67-1.78	0.712
Plaquetosis >350 (10 ⁹ /L) ^{xxxv}	1.540	0.94-2.53	0.008
Edad < 1 año + Albumina <3.0g/L ^{xxxiv}	19.56	6.12-62.52	<0.001

La duración de la fiebre teóricamente refleja la severidad de la vasculitis y se ha confirmado como una herramienta útil en la predicción de aneurismas coronarios en varios estudios.ⁱ Harada y cols ^{xli,xlii} realizaron un puntaje el cual utilizan para predecir lesiones de arterias coronarias (LAC). El riesgo de desarrollar estas lesiones es elevado si se presenta al menos cuatro de los siguientes siete criterios: 1) leucocitosis mayor a 12.000 cels/mm³, 2) recuento plaquetario menor de 350 000 /mm³, 3) PCR elevada >3 veces del límite de normalidad, 4) Hematócrito menor a 35%, 5) albúmina < 3,5 g/dL, 6) edad ≤ 12 meses 7) sexo masculino.

Sin embargo estos factores de riesgo en las diferentes series estudiadas se han mostrado inconsistentes en su asociación con anomalías coronariasⁱ.

Los factores de riesgo descritos como estadísticamente significativos para desarrollar aneurismas coronarios en los pacientes mexicanos son: un intervalo mayor de 11 días entre el inicio de las manifestaciones clínicas al diagnóstico (P=0.712) (OR 1.09 IC95 0.67-1.78) y plaquetosis (P=0.08) (OR 1.54 IC95 0.94-2.53) datos que son descritos por la Dra. Prieto en el año 2005.

No se encontró evidencia estadísticamente significativa para: Leucocitosis, edad, sexo masculino, nivel de hemoglobina, VSG o PCR, que se han mencionado como factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios en múltiples estudios probablemente debido al tamaño de la muestra.

Llama la atención en su estudio de 45 pacientes con diagnóstico de EK que se encontraron lesiones coronarias en el 45% de los casos a pesar de que el 80% de los pacientes recibió tratamiento con GGIV datos que contrastan con las estadísticas mundiales en las que aproximadamente del 15% al 25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, incluyendo ectasia y formación de aneurismas¹ e incluso el que en los pacientes tratados con GGIV en la fase de aguda de la enfermedad solo el 5% desarrollaran aneurismas.

En el resto de series publicadas sobre pacientes mexicanos también se ha observado una mayor incidencia de lesiones coronarias^{viii}.

McCrindle y cols publican en el año 2007 que los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios significativos asociados con puntajes z mayores durante cualquier fase de la evolución incluyen; edad menor del paciente, un intervalo mayor desde el inicio de la enfermedad al tratamiento con GGIV, niveles séricos de IgM bajos e hipoalbuminemia. Mencionan que a pesar de usar proporciones z los factores de riesgo determinados son similares a los previamente establecidos por las definiciones del ministerio de salud japonés, no existieron interacciones significativas entre estos factores de riesgo^{xxxvi}. Una interacción estadísticamente significativa entre factores de riesgo solo se ha establecido para la edad menor a un año e hipoalbuminemia según lo descrito por Honkaen en el 2003^{xxxiv}.

Otros factores de riesgo de desarrollar lesiones de arterias coronarias son la falla al tratamiento inicial con GGIV y la recurrencia de la enfermedad. La frecuencia de casos recurrentes es del 3% según la AHA y la AAP.

2.11 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la EK, abarca a las enfermedades caracterizadas principalmente por erupción cutánea, “ojo rojo” y fiebre prolongada. En México por su frecuencia cabe destacar enfermedades como escarlatina, síndrome de Stevens-Johnson y otras reacciones medicamentosas, sarampión, síndrome estafilocócico de piel escaldada, síndrome de choque tóxico y artritis reumatoide. En el Cuadro 1 se citan una lista de diagnósticos diferenciales con características clínicas semejantes a EK.

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial de ojo rojo, fiebre prolongada y erupción cutánea	
<p>Enfermedad de Kawasaki *.</p> <p>Enfermedades estreptocócicas y estafilocócicas mediadas por toxinas (escarlatina, síndrome de choque tóxico).</p> <p>Infección por adenovirus y otros (enterovirus, sarampión*).</p> <p>Reacción a drogas y síndrome de Stevens-Johnson*.</p> <p>Leptospirosis*.</p>	<p>Infección por <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>.</p> <p>Infección por rickettsias.</p> <p>Síndrome de Reiter *.</p> <p>Enfermedad inflamatoria intestinal*.</p> <p>Enfermedad post-infecciosa mediada por complejos* (p. Ej. post-meningococcemia).</p> <p>Sarcoidosis*.</p> <p>Lupus eritematoso sistémico*.</p> <p>Behcet*</p>
* Se acompañan de uveítis anterior	

2.12 TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en función del tiempo:

2.12.1 TRATAMIENTO A CORTO PLAZO

Durante la fase aguda el objetivo del tratamiento es reducir la inflamación de la pared de las arterias coronarias y prevenir la trombosis coronaria. En esta fase los niños con EK son tratados con una sola dosis de GGIV (2 g/Kg) y con Aspirina (80mg/Kg/día) dentro de los 10 primeros días de iniciada la fiebre y si es posible en los primeros 7 días. Si el paciente se demoró el diagnóstico más allá del décimo día de la enfermedad, está indicado el tratamiento con GGIV si persiste febril o presenta signos de actividad de la enfermedad^{i,ii,xliii}.

A pesar de un tratamiento adecuado y oportuno alrededor del 5% de pacientes con EK desarrollan al menos dilatación coronaria transitoria y un 1% desarrolla aneurismas coronarios gigantesⁱ.

La utilización de corticoesteroides en el tratamiento inicial de la EK adicionados al tratamiento con GGIV, persiste controversial, por lo que las guías internacionales no incluyen a los corticoesteroides dentro del esquema de tratamiento inicial, aun en los meta-análisis más recientes muestran que la adición de corticoesteroides en tratamientos con aspirina y GGIV logra una disminución en la prevalencia de aneurismas coronarios pero, aparentemente debido a la gran heterogeneidad metodológica no existe una diferencia estadísticamente significativa^{xliii,xliv}.

2.12.2 FALLA AL TRATAMIENTO

Una falla al tratamiento se define como la persistencia o recurrencia de fiebre por 36 o más horas, después de la administración de la GGIV. Este cuadro lo presentan del 10% al 15% de los pacientes con EKⁱ, y conlleva un mayor riesgo de anomalías coronarias.

Los factores de riesgo para falla al tratamiento inicial son similares a los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios^{i,xxx,xlv,xlvi}. Las guías terapéuticas de la AHA recomiendan una segunda dosis de GGIV a 2g/Kg en pacientes con fiebre 36 o más horas después de haber completado la infusión de GGIV inicial, en la ausencia de otras explicaciones aparentes.

Los corticoesteroides han sido investigados como una alternativa a la segunda dosis de GGIV, sin embargo la AHA recomienda usarlos solo si la fiebre persiste después del segundo bolo de GGIV a dosis de 30mg/Kg de peso de Metilprednisolona para 2-3 hrs, 1 vez al día, por 1 a 3 díasⁱ. En los últimos años se han reportado un aumento de casos refractarios al tratamiento inicial.

Si el paciente persiste refractario a estos regímenes terapéuticos, existen reportes donde se han utilizado inmunosupresores como la ciclofosfamida, el infliximab^{xlvii} u otros fármacos inmunosupresores como la ciclosporina^{xlviii}.

Si durante la fase aguda o subaguda existe ectasia, aneurismas pequeños o estables será suficiente la administración de aspirina.

En pacientes con aneurismas coronarios gigantes, la aspirina puede ser administrada en conjunto con otros fármacos antiagregantes y antitrombóticos como dipyridamol, heparina, warfarina o clopidogrel para prevenir trombosis e infarto al miocardio.

2.12.3 TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

Este tratamiento está enfocado a aquellos individuos con aneurismas coronarios y el objetivo es prevenir complicaciones asociadas como trombosis coronaria con posterior isquemia al miocardio o el infarto. La presencia de un aneurisma predispone a condiciones de flujo sanguíneo anormales, condicionando un incremento de la activación plaquetaria con el mayor riesgo de trombosis en pacientes con aneurismas gigantes. Los regímenes antitrombóticos en pacientes con aneurismas gigantes son dosis bajas de aspirina en conjunto con warfarina con la finalidad de mantener el INR entre 2.0 y 2.5. Algunos expertos recomiendan sustituir warfarina por heparina de bajo peso molecular.

El tratamiento integral depende del grado de afectación de las arterias coronarias que se establece con base a la estratificación por grupos según el riesgo relativo de isquemia miocárdica. La AHA ha clasificado a estos pacientes dependiendo del riesgo de desarrollar infarto al miocardio en cinco niveles de riesgo (del nivel I al nivel V)ⁱ **CUADRO 2**

Cuadro 2 Estratificación del riesgo de padecer isquemia miocárdica ^{1,6}.

Riesgo	Tratamiento	Actividad Física	Seguimiento	Coronariografía
I Sin cambios coronarios en la EK.	Ninguno posterior a las 1eras 6-8 semanas	Sin restricciones posterior a las 1eras 6-8 semanas	Descartar factores de riesgo cardiovasculares. Asesoramiento con intervalos de 5 años	No se recomienda
II Ectasia (transitoria desaparece en las 1eras 6-8 semanas)	Ninguno posterior a las 1eras 6-8 semanas	Sin restricciones posterior a las 1eras 6-8 semanas	Descartar factores de riesgo cardiovasculares. Asesoramiento con intervalos de 5 años	No se recomienda
III 1 aneurisma pequeño o mediano en coronarias (>3-<6 mm o puntaje z 3-7)	Aspirina a dosis bajas (3-5 mg/kg/d) hasta que se documente regresión del aneurisma	Pacientes <11 años sin restricciones posterior a las 1eras 6-8 sem. Pacientes de 11-20 años la actividad física se guía por la realización de un ecocardiograma con estrés bianual o gammagrama perfusorio; los deportes de contacto o de alto impacto no se recomiendan en pacientes con tratamiento antiplaquetario	Consulta con el cardiólogo anual, seguimiento con ECG y Ecocardiograma también descartar factores de riesgo cardiovasculares, realizar ecocardiograma con estrés / gammagrama perfusorio.	Coronariografía si los exámenes no invasivos sugieren isquemia
IV ≥1 aneurisma grande (≥6mm) o gigante o múltiples aneurismas complejos en la misma arteria coronaria sin oclusión.	Tratamiento con antiagregantes plaquetarios y warfarina (INR 2.0-2.5) o heparina de bajo peso molecular. Deben ser combinados en pacientes con aneurismas gigantes.	Los deportes de contacto o de alto impacto no se recomiendan por el riesgo de sangrado. Otra actividad física deberá ser guiada por el resultado del ecocardiograma con estrés bianual o gammagrama perfusorio.	Seguimiento bianual con ecocardiograma y ECG. Realizar anualmente un ecocardiograma con estrés / gammagrama perfusorio.	1er coronariografía en 6-12 meses, antes si esta clínicamente indicado; repetir coronariografía si por clínica o pruebas no invasivas / exámenes de laboratorio, sugieren isquemia.
V Oclusión de la arteria coronaria	Tratamiento con aspirina a dosis bajas y warfarina o heparina de bajo peso molecular si los aneurismas gigantes persisten. Usar β-bloqueadores para reducir el consumo de O ₂ miocárdico.	Los deportes de contacto o de alto impacto no se recomiendan por el riesgo de sangrado. Otra actividad física deberá ser guiada por el resultado del ecocardiograma con estrés bianual o gammagrama perfusorio.	Seguimiento bianual con ecocardiograma y ECG. Realizar anualmente un ecocardiograma con estrés / gammagrama perfusorio.	Se recomienda la coronariografía con fines terapéuticos.

2.13 PRONÓSTICO

Aproximadamente el 15-25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, incluyendo ectasia y formación de aneurismas¹ incluso de los pacientes tratados con GGIV en la fase de aguda de la enfermedad 5% desarrollaran aneurismas y el 1% aneurismas gigantes¹. Por angiografía se describe que entre el 50% al 67% de los casos presentan regresión de las lesiones coronarias dentro del primer o segundo año de la enfermedad (a excepción de los pacientes con aneurismas gigantes que por lo general no muestran regresión); 25% presentan disminución del tamaño de aneurismas, con o sin estenosis coronaria; el 15% retroceso de aneurismas pero con estenosis coronaria y 10% presentan irregularidades de los vasos coronarios pero sin estenosis. En seguimientos a largo plazo, se estima que 40% de los pacientes con aneurismas persistentes y estenosis coronaria desarrollaran infarto de miocardio. El porcentaje de niños con EK que desarrollarán aneurismas gigantes es variable, reportándose valores de entre 1 a 4%, con una mortalidad elevada en el primer año de establecida la enfermedad.

-
- ⁱ Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation*. 2004;110: 2747-2771.
- ⁱⁱ Kim DO. Kawasaki disease. *Yonsei Medical Journal* 2006; 47:759-772.
- ⁱⁱⁱ Laupland KB, Dele Davies H. Epidemiology, Etiology, and Management of Kawasaki Disease: State of the art. *Pediatr Cardiol* 1999; 20:177-83.
- ^{iv} American Heart Association. AHA Scientific Statement: Diagnostic Guidelines for Kawasaki Disease. *Circulation* 2001;103:335-6.
- ^v Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Incidence Survey of Kawasaki Disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001; 107-133.
- ^{vi} Freeman A, Shulman S. Kawasaki Disease: summary of the American Heart Association Guidelines. *Am Fam Physician* 2006; 74: 1141-1150.
- ^{vii} Burns JC, Glodé MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533-44.
- ^{viii} Sotelo N, González LA. Kawasaki disease: A rare pediatric pathology in Mexico Twenty cases report from the Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Arch Cardiol Mex* 2007; 77:299-307
- ^{ix} Coria LJ, Cervantes PV, Urtiz JF, Reyes LA, Coria GJA. Características clínicas de niños con Kawasaki atípico en un hospital de alta especialización *Rev Mex Pediatr* 2007; 74 (1): 9-15.
- ^x Rodríguez HR, Carbajal RL, Reynes MJ, Barrios RF, Zarco JR. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2006; 27(1):36-49.
- ^{xi} Tabarki B., Mahdhaoui A, Habib S, Moncef Y, Ahmed S. Kawasaki Disease with predominant Central Nervous System involvement. *Pediatr Neurol* 2001;25:239-241.
- ^{xii} Freeman A, Crawford S, Finn L, Lopez AJ, Ferrando MS, Perez TD, Cornwall M, Shulman S, Rowley A. Inflammatory pulmonary nodules in Kawasaki disease. *Pediatric Pulmonology* 2003;36:102-106.
- ^{xiii} Tizard E.J. Complications of Kawasaki Disease. *Current Paediatrics* 2005; 15: 62-68.
- ^{xiv} Watanabe T, Iwabuchi H. Tokinari A. Rhabdomyolysis in a patient with KD. *Eur J Paediatr* 2003;162:891-892.
- ^{xv} Garcia PS, Staines BT, Hernandez BV, Yamazaki MA. Reactivation of the scar of BCG vaccination in Kawasaki's disease: clinical case and literature review. *Rev Alerg Mex*; 2006;53(2):76-78.
- ^{xvi} Zvulunov A, Greenberg D, Cagnano E, Einhorn M. Development of psoriatic lesions during acute and convalescent phases of Kawasaki disease *J. Paediatr. Child Health* 2003;39: 229-231.
- ^{xvii} Oki I, Tanihara S, Ojima T, Nakamura Y, Yanagawa H. A multicenter collaborative study on the risk factors of cardiac sequelae due to Kawasaki disease: a one-year follow-up study *Acta Paediatrica* 2000; 89:1435-1438.
- ^{xviii} Freeman A, Shulman S. Issues in the diagnosis of Kawasaki disease. *Advances in Kawasaki Disease. Progress in Pediatric Cardiology*. 2004; 123-128.

-
- ^{xix} Mavrogeni S, Papadopoulos G, Karanasios E, Cokkinos D.V. How to image Kawasaki disease: A validation of different imaging techniques. *International Journal of Cardiology*. 2008; 124: 27-31.
- ^{xx} Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, Young PC. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics*. 1999;104-110.
- ^{xxi} Joffe A, Kabani A, Jadavji T. Atypical and complicated Kawasaki disease in infants. Do we need criteria? *West J Med*. 1995;162:322-327.
- ^{xxii} 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.
- ^{xxiii} Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, Romano A, Bierman FZ. Prevalence of coronary lesions in e first echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160: 686-690.
- ^{xxiv} Research Committee on Kawasaki Disease. Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. Tokyo: Ministry of Health and Welfare; 1984.
- ^{xxv} Kato H, Sugimura T, Akagy T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. *Circulation*. 1996;94:1379-85.
- ^{xxvi} Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki Syndrome. *Pediatric Clinics of North America*. 1999; 46; 313-325.
- ^{xxvii} Reddy SV, Forbes TJ, Chintala K. Cardiovascular involvement in Kawaski Disease. *Images Paediatr Cardiol* 2005;23:1-19.
- ^{xxviii} Marques C, Macedo A, Lima M. Changes in the coronary arteries in Kawasaki disease: echocardiographic aspects. *Rev Port Cardiol*. 1990; 9: 435-40.
- ^{xxix} Scott JS, Ettetdgui JA, Neches WH. Cost-Effective Use of Echocardiography in Children With Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 1999;104-105:1-3.
- ^{xxx} Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronary artery lesions after intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000;137:177-180.
- ^{xxxi} Hirashi S, Misawa H, Takeda N, Horiguchi Y, Fujino N, Ogawa N, Hirota H. Transtoracic Ultrasonic visualization of coronary aneurysm, stenosis and occlusion in Kawasaki disease. *Heart*. 2000;83;400-405.
- ^{xxxii} 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; 91:517-520.
- ^{xxxiii} Koyanagi H, Nakamura Y, Yanagawa H. Lower level of serum potassium and higher level of C-reactive protein as an independent risk factors for giant aneurysm in Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1998;87:32-36.
- ^{xxxiv} Honkaen VE, McCrindle BW, Laxer RM, Feldman BM, Schneider R, Silverman ED. Clinical relevance of the risk factors for coronary artery inflammation in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:122-126.
- ^{xxxv} Prieto PM, Espinosa FR, Garrido MG, Gutiérrez PG. Factores de riesgo en niños mexicanos con enfermedad de Kawasaki para el desarrollo de aneurismas coronarios. UNAM 2005.

-
- ^{xxxvi} McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Newburger JW. Coronary artery involvement in Children with Kawasaki disease: Risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007; 116; 174-179.
- ^{xxxvii} Nofech Y, Garty BZ. Thrombocytopenia in Kawasaki disease: A risk factor for the development of coronary artery aneurysm. *Pediatric Hematology and Oncology* 2003; 20; 597-601.
- ^{xxxviii} Anderson MS, Burns J, Treadwell D. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein discrepancy and high prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*, 2001; 20; 698-702.
- ^{xxxix} Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Konique B, Schonberger LB. Kawasaki Syndrome and Risk Factors for Coronary Artery Abnormalities United States, 1994-2003 *Pediatr Infect Dis J* 2006;25: 245-249.
- ^{xi} Kim TY, Wook SC, Woo CW, Choi BY, Lee JH, Lee KH, Son CS, Lee JW. Predictive risk factors for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2007 166: 421-425.
- ^{xii} Harada K, Yamaguchi H, Kato H, Nishibayashi Y, Ichiro S, Okazaki T, Sato Y, Furusho K, Okawa S, Kawasaki T. Indication for intravenous gammaglobulin treatment for Kawasaki disease. *Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki Disease*. American Heart Association; 1993;459-462.
- ^{xiii} Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn*. 1991;33:805-810.
- ^{xiii} Okada Y, Shinohara M, et.al. 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;143:363-367.
- ^{xiv} Wooditch AC, Aronoff SC. Effect of Initial Corticosteroid Therapy on Coronary Artery Aneurysm Formation in Kawasaki Disease: *Pediatrics*. 2005; 116, 4; 989-995.
- ^{xlv} Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group*. *Am J Cardiol*. 1998;81:1116-1120.
- ^{xlvi} Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W. Risk Factors for Nonresponse to Therapy in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2008;153:365-368.
- ^{xlvii} Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *Rheumatol* 2004;31:808-810.
- ^{xlviii} 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: 635-637.

3. METODOLOGIA DE LA BÚSQUEDA Y SINTESIS DE LA LITERATURA

3.1.1 Palabras clave utilizadas

Síndrome de Kawasaki, Enfermedad de Kawasaki, Síndrome mucocutáneo, Síndrome linfomucocutáneo, ecocardiografía en enfermedad de Kawasaki, Factores de riesgo y Kawasaki, lesiones coronarias, aneurismas coronarios, ectasia coronaria.

3.1.2 Bases de datos consultadas

Pubmed, Imbiomed, Artemisa, Embase, Medigraphic, Biblioteca Cochrane y MDCConsult.

3.1.3 Período de la búsqueda: 1967-2008.

3.1.4 Criterios de inclusión

Humanos; masculino y femenino; idiomas, inglés y español; tipo de artículos: pruebas clínicas, guías prácticas, aleatorizados controlados, revisiones, pruebas clínicas controladas, pruebas clínicas fase I, II, III y IV; edades, desde el nacimiento hasta la adolescencia.

3.1.5 Criterios de exclusión

Modelos animales, estudios genéticos y otros idiomas, casos-reporte y estudios que no establecieron una definición de lesión coronaria. .

3.1.6 Variables para la síntesis de la literatura

Las variables a través de las cuales se sintetizó la literatura fueron definidas por los autores y asesores del estudio **CUADRO 3**.

Cuadro 3 Variables utilizadas para la síntesis de la literatura sobre la Enfermedad de Kawasaki

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Autor

Año de publicación

Año de realización

País

Revista

Diseño de estudio

Número de pacientes

Características de los pacientes

Variables estudiadas en el ecocardiograma

Incidencia de lesiones en el ecocardiograma

Conclusiones

Ver ANEXO 1 SÍNTESIS DE LA LITERATURA.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la Enfermedad de Kawasaki es considerada una causa importante de cardiopatía adquirida en población pediátrica, con una tasa de incidencia de 40 a 150 casos por 100,000 en menores de cinco años anualmente en raza asiática, mientras que en Latinoamérica se reportan 3 casos por 100 000 niños menores de 5 años al año; sin embargo en México no existen reportes, por lo cual esto se considera un problema de salud; debido a que existe un subregistro considerable de esta enfermedad; además los artículos hasta ahora publicados en población mexicana reportan mayor frecuencia de lesiones coronarias y no se conoce su causa debido que se han reportado tamaños de muestra pequeños y no han analizado la interacción de sus factores de riesgo.

El ecocardiograma se ha propuesto como una herramienta complementaria para establecer el diagnóstico de EK; y permite detectar la presencia de lesiones coronarias durante la evolución del padecimiento, entre ellos ectasia y aneurismas coronarios los cuales son la complicación más frecuente; sin embargo solo el 50% de los aneurismas coronarios desaparecen durante la evolución de la enfermedad a pesar del tratamiento medico, y aquellos que persisten, incrementan de tamaño o provocan estenosis coronaria causando la muerte (-0.1%) por infarto agudo al miocardio o ruptura aneurismática en nuestros pacientes.

La aparición de lesiones coronarias, se ha asociado con la presencia de vasculitis severa, los factores de riesgo significativos observados para el desarrollo de estas lesiones coronarias son:

Concentración de hemoglobina < 10g/dL	OR 1.45 (IC95% 1.15-1.82)
Neutrofilia (>68% de polimorfonucleares)	OR 1.63 (IC95% 1.23-2.17)
Plaquetosis (Número de plaquetas >350 000/mm³)	OR 1.54 (IC95% 0.94-2.53) p= 0.008
Falla al tratamiento con GGIV	P=0.002
Sexo masculino	OR 1.480 (IC95% 1.18-1.86)
Edad menor de 1 año	OR 4.25 (IC95% 1.73-10.45)
Proteína C reactiva elevada (>13.9mg/dL)	OR 1.15 (IC95% 1.02-1.31)
Alanina aminotransferasa (>50 UI/L)	OR 1.008 (IC95% 1.002-1.014)
Sodio sérico (<132 mEq/L)	OR 1.005 (IC95% 0.866-1.285)
Potasio sérico (<4 mEq/L)	OR 0.222 (IC95% 0.052-0.948)
Hipoalbuminemia (<3.0g/L)	OR 4.39 (IC95%1.73-10.45)
IgM sérica baja	p = 0.007
Intervalo mayor entre el inicio de las manifestaciones y el diagnóstico	p=0.03
Recurrencia de la EK	OR 2.020(IC 95% 1.27-3.21)
Presencia de ectasia en etapa aguda	OR 11.11 (IC95% 4.69-26.67) p<0.001

Los estudios en población latina muestran una mayor frecuencia de lesiones coronarias en comparación a población anglosajona y asiática en quienes se han demostrado algunos factores de riesgo concluyentes; sin embargo estos factores estudiados en pacientes latinos se han analizado en estudios con un tamaño de muestra pequeños y sin identificación de la interacción entre ellos; motivo por el cual se pretende realizar este estudio con suficiente tamaño de muestra para reconocer la probabilidad para desarrollar lesiones coronarias, con lo cual se generarían estrategias terapéuticas para así limitar el deterioro del pronóstico en nuestros pacientes.

5. JUSTIFICACIÓN

La EK es una patología rara (3 casos por 100 000 niños menores de 5 años anualmente) en nuestro medio, pero es actualmente la principal causa de cardiopatía adquirida en los países que han abatido la incidencia de fiebre reumática, semejante a lo observado en nuestro país en los últimos años, esta enfermedad presenta una morbilidad elevada a corto y largo plazo (15-25% lesiones coronarias sin tratamiento con GGIV y 40% con aneurismas persistentes y estenosis coronaria con una mortalidad elevada por infarto agudo al miocardio); sin embargo en México aun no se ha descrito, pues existe un subregistro de esta enfermedad.

El problema radica en que existen factores que favorecen el desarrollo aneurismas coronarios, la identificación de ellos al diagnóstico de la enfermedad; así como el análisis de la interacción de los mismos entre la etapa aguda y subaguda de la enfermedad permitirá conocer que pacientes tendrán una mala evolución durante el curso de esta patología y generar programas de atención oportunos, con disminución de los costos de atención hospitalaria y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los estudios actuales solo han analizado cada factor de riesgo por separado en el desarrollo de aneurismas coronarios, sin estudiar sus interacciones, por lo cual este protocolo pretende analizarlos y calcular su probabilidad combinada para identificar dichos riesgos.

6. PREGUNTAS DE INVESTIGACION

- A) ¿Cuáles son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de lesiones coronarias, en la etapa **aguda y subaguda** de la EK en población de 1 mes a 18 años, atendida por el servicio de cardiología del INP en el periodo del año 1995 al año 2008?
- B) ¿Es el intervalo de tiempo entre el inicio de las manifestaciones al diagnóstico de EK, el factor de riesgo aislado más importante para desarrollar lesiones coronarias en etapa **aguda y subaguda** de la EK, en población de 1 mes a 18 años atendida por el servicio de cardiología del INP en el periodo del año 1995 al año 2008?
- C) ¿Son la edad menor a un año y la hipoalbuminemia los factores de riesgo combinados con una probabilidad mayor al 90% para desarrollar lesiones coronarias en la etapa **aguda** de la EK en población atendida por el servicio de cardiología del INP?
- D) ¿Son la presencia de lesión coronaria en la fase aguda de la EK y la hipoalbuminemia los factores de riesgo combinados con una probabilidad mayor al 90% para desarrollar lesiones coronarias en la etapa **subaguda** de la EK, en población atendida por el servicio de cardiología del INP?

7. HIPOTESIS

- A) Los factores de riesgo para desarrollar lesiones coronarias en la **etapa aguda** de la EK en población de 1 mes a 18 años atendida de 1995 al año 2008 con diagnóstico de EK serán:
 - 1) Concentración de hemoglobina < 10g/dL
 - 2) Leucocitosis > 15 000 leucocitos/mm³.
 - 3) Neutrofilia >68%.
 - 4) Mayor tiempo del inicio de las manifestaciones al diagnóstico de EK.
 - 5) Edad menor de 1 año.
 - 6) Proteína C reactiva elevada (>13.9mg/dL)
 - 7) Alanina aminotransferasa (>50 UI/L)
 - 8) Sodio sérico (<132 mEq/L)
 - 9) Potasio sérico (<4 mEq/L)
 - 10) Hipoalbuminemia (<3.0g/L)
 - 11) Recurrencia de la EK.

- B) Los factores de riesgo para desarrollar lesiones coronarias en la **etapa subaguda** de la EK en población de 1 mes a 18 años atendida de 1995 al año 2008 con diagnóstico de EK serán:
- 1) Concentración de hemoglobina < 10g/dL
 - 2) Leucocitosis > 15 000 leucocitos/mm³.
 - 3) Neutrofilia >68%.
 - 4) Sexo masculino.
 - 5) Mayor tiempo del inicio de las manifestaciones al diagnóstico de EK
 - 6) Edad menor de 1 año.
 - 7) Proteína C reactiva elevada (>13.9mg/dL).
 - 8) Hipoalbuminemia (<3.0g/L).
 - 9) Recurrencia de la EK.
 - 10) Falla al tratamiento con GGIV.
 - 11) Presencia de lesiones coronarias en etapa aguda de la EK.
- C) El factor de riesgo más importante para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa **aguda y subaguda** de la EK será el intervalo entre el inicio de las manifestaciones al diagnóstico de EK.
- D) La edad menor a un año y la hipoalbuminemia, son los factores de riesgo combinados con una probabilidad mayor al 90% para desarrollar lesiones coronarias, en la **etapa aguda** de la EK.
- E) La presencia de lesión coronaria en la fase aguda de la EK y la hipoalbuminemia son los factores de riesgo combinados con una probabilidad mayor al 90% para desarrollar lesiones coronarias en la **etapa subaguda** de la EK.

8. OBJETIVOS

8.1 Objetivo general

Establecer la probabilidad combinada de los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa **aguda y subaguda** de la enfermedad de Kawasaki en población de 1 mes a 18 años atendida en el INP en el período del año 1995 al año 2008.

8.2 Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de lesiones coronarias en la etapa **aguda y subaguda** en pacientes con diagnóstico de EK en población de 1 mes a 18 años atendida en el INP en el período del año 1995 al año 2008.
2. Identificar los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa **aguda y subaguda** de la EK.
3. Calcular la magnitud de los factores de riesgo y su interacción para el desarrollo de lesiones coronarias en la EK en la etapa **aguda y subaguda** y calcular su probabilidad combinada para el desarrollo de lesiones coronarias.

9. TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Es un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, comparativo, analítico, retrolectivo: Cohorte histórica.

10. POBLACIÓN DE ESTUDIO

10.1.1 Población Objetivo: Pacientes mexicanos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki de 1 mes a 18 años atendidos en hospitales de 3r nivel de atención.

10.1.2 Población Elegible: Pacientes mexicanos, de cualquier sexo, de 1 mes a 18 años que hayan acudido a Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki y bajo tratamiento en el período comprendido de 1995 al año 2008.

11. CRITERIOS DE INCLUSION

- 1) Pacientes de cualquier sexo.
- 2) Edad comprendida entre 1 mes a 18 años.
- 3) Atendidos por el servicio de cardiología del INP en el período del año 1995 al año 2008.
- 4) Pacientes con el diagnóstico de EK completa o incompleta.
- 5) Pacientes que cuenten en su expediente con ecocardiograma al diagnóstico y con ecocardiograma en la fase subaguda de la EK.
- 6) Pacientes que cuenten con por lo menos el 80% de los datos necesarios en su expediente clínico.

12. CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1) Pacientes sin seguimiento cardiológico posterior al diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki.
- 2) Pacientes con presencia de otra enfermedad de la cual se conozca que mimetice a la Enfermedad de Kawasaki:
 - a) Enfermedades estreptocócicas y estafilocócicas mediadas por toxinas (escarlatina, síndrome de choque tóxico).
 - b) Infección por adenovirus y otros (enterovirus, sarampión).
 - c) Farmacodermias.
 - d) Síndrome de Stevens-Johnson
 - e) Leptospirosis
 - f) Infección por *Yersinia pseudotuberculosis*
 - g) Infección por Rickettsias.
 - h) Síndrome de Reiter.
 - i) Enfermedad inflamatoria intestinal.
 - j) Enfermedad post-infecciosa mediada por complejos
 - k) Sarcoidosis
 - l) Lupus eritematoso sistémico.
 - m) Enfermedad de Bechet.
- 3) Pacientes con presencia de contraindicaciones para la administración de GGIV, aspirina o esteroides.

13. CRITERIOS DE ELIMINACION

- 1) Trasladados a otro hospital antes de analizar la fase subaguda.
- 2) Altas voluntarias antes de analizar la fase subaguda.
- 3) Suspensión del tratamiento antes de la fase subaguda.
- 4) Muertos antes de la etapa subaguda. Estos pacientes se analizarán por intención a tratar.

14. DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

14.1 Variables dependientes etapa aguda

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Ectasia coronaria	Es una medida > 2 DE en la arteria coronaria en comparación a la de un niño sano con similar superficie corporal.	Cualitativa Nominal dicotómica	Ecocardiograma	Si/No
Aneurisma coronario	Un aneurisma corresponde a un segmento de arteria coronaria que forma una protuberancia en el trayecto normal de la arteria observado por el ecocardiografista. También se definirá como aneurisma coronario si el diámetro interno de un segmento coronario periférico es ≥ 1.5 el diámetro interno del segmento adyacente.	Cualitativa Nominal dicotómica	Ecocardiograma	Si/No

14.2 Variables dependientes etapa subaguda

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Ectasia coronaria	Es una medida > 2 DE en la arteria coronaria en comparación a la de un niño sano con similar superficie corporal.	Cualitativa Nominal dicotómica	Ecocardiograma	Si/No
Aneurisma coronario	Un aneurisma corresponde a un segmento de arteria coronaria que forma una protuberancia en el trayecto normal de la arteria observado por el ecocardiografista. También se definirá como aneurisma coronario si el diámetro interno de un segmento coronario periférico es ≥ 1.5 el diámetro interno del segmento adyacente.	Cualitativa Nominal dicotómica	Ecocardiograma	Si/No

14.3 Variables independientes etapa aguda

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas	Nominal	-	Masculino / Femenino
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
PCR	Reactante de fase aguda. Se considerará elevada si existe una determinación analítica mayor a 13.9 mg/dL	Cuantitativa continua	Autoanalizador	mg/Dl
VSG	Reactante de fase aguda. Se considerará elevada si existe una velocidad de eritrosedimentación globular mayor a 50 m/hora.	Cuantitativa continua	Método manual de Wintrobe	mm/h
Albumina	Proteína sérica más abundante del organismo. Se definirá como hipoalbuminemia a la determinación analítica menor a 3 gramos/Litro	Cuantitativa continua	Autoanalizador	g/L
Tiempo de	Número de días de inicio del primer síntoma	Cuantitativa	Calendario	Días

inicio de la manifestaciones al tratamiento con GGIV	sugerente de EK a la administración de GGIV.	discreta		
Neutrófilos séricos	Fracción mayoritaria de Glóbulos blancos. Se definirá como neutrofilia a un porcentaje >68%.	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Porcentaje
Plaquetas	Célula sanguínea participante en la primera fase de la coagulación. Se definirá como plaquetosis al número de plaquetas >350 000/mm ³ y se definirá como plaquetopenia a un número de plaquetas <150 000/mm ³	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Número de plaquetas
Leucocitos	Célula sanguínea de la estirpe de glóbulos blancos derivados de médula ósea. Se definirá leucocitosis a la cifra de leucocitos > 15 000 /mm ³	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Número de glóbulos blancos
Na	Electrolito sérico con determinación analítica. Se definirá como hiponatremia a la cuantificación menor o igual a 132 mEq/L	Cuantitativa discreta	Autoanalizador	mEq/L
K	Electrolito sérico con determinación analítica. Se definirá como hipokalemia a la cuantificación menor o igual a 4 mEq/L	Cuantitativa discreta	Autoanalizador	mEq/L
ALT	Alanina aminotransferasa se definirá como elevada a la determinación analítica mayor a 50 UI/L de ALT.	Cuantitativa discreta	Autoanalizador	UI/L

14.4 Variables independientes etapa subaguda

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas	Nominal	-	Masculino / Femenino
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Neutrófilos séricos	Fracción mayoritaria de Glóbulos blancos. Se definirá como neutrofilia a un porcentaje >68%.	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Porcentaje
PCR	Reactante de fase aguda. Se considerará elevada si existe una determinación analítica mayor a 13.9 mg/dL	Cuantitativa continua	Autoanalizador	mg/dL
VSG	Reactante de fase aguda. Se considerará elevada si existe una velocidad de eritrosedimentación globular mayor a 50 m/hora.	Cuantitativa continua	Método manual de Wintrobe	mm/h
Plaquetas	Célula sanguínea participante en la primera fase de la coagulación. Se definirá como plaquetosis al número de plaquetas >350 000/mm ³ y se definirá como plaquetopenia a un número de plaquetas <150 000/mm ³	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Número de plaquetas
Leucocitos	Célula sanguínea de la estirpe de glóbulos blancos derivados de médula ósea. Se definirá leucocitosis a la cifra de leucocitos > 15 000 /mm ³	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Número de glóbulos blancos
Albumina	Proteína sérica más abundante del organismo. Se definirá como hipoalbuminemia a la determinación analítica menor a 3 gramos/Litro	Cuantitativa continua	Autoanalizador	g/L
Falla al	Fiebre persistente 36 hrs posterior a	Cualitativa	-	Si/ No

tratamiento con GGIV	administración de GGIV	Nominal dicotómica		
Ectasia coronaria fase subaguda	Medida > 2 DE en la arteria coronaria en comparación a la de un niño sano con similar superficie corporal.	Cualitativa Nominal dicotómica	Ecocardiograma	Si/ No
Recurrencia de la EK	EK que comienza mas de 3 meses después del episodio inicial, o después de que han regresado a lo normal VSG, PCR y plaquetas.	Cualitativa Nominal dicotómica	Calendario	Si/No

15. METODOLOGIA

15.1.1 Recursos Materiales

- 1) Ecocardiógrafo HP 5500 con transductores multifrecuencia de 12 MHZ y 4 MHZ.
- 2) 2 Tubos de EDTA con capacidad de 500mclt para realización de BH.
- 3) 2 Tubos sin anticoagulante con capacidad de 1cc para realizar PCR.
- 4) 2 Tubos sin anticoagulante con capacidad de 2 cc para realizar Na, K, ALT y Albumina, AST y ALT.
- 5) Laboratorio de autoanalizador.

15.1.2 Recursos Humanos

- 1) Médico Pediatra que realiza el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki.
- 2) Médico subespecialista en cardiología quien corrobora diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, que realizó ecocardiograma inicial y subsecuente con mediciones de acuerdo a la AHA de arterias coronarias.
- 3) Médico subespecialista en inmunología pediátrica quien corroboró diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki y administró GGIV.
- 4) Investigador en ciencias médicas que llevó acabo metodología y análisis estadístico
- 5) Técnico de autoanalizador que procesó las muestras para determinación de las mismas.

15.2 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- 1) Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de EK en el Instituto Nacional de Pediatría del año 1995 al año 2008. Se incluirán aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados.
- 2) Se recolectaron las siguientes variables: sexo, edad en meses, peso, superficie corporal, mes del año al diagnóstico, presencia de cada criterio clínico de la Enfermedad de Kawasaki al diagnóstico (Fiebre y su duración, rash, linfadenopatía cervical, inyección conjuntival bilateral, cambios en la mucosa oral, cambios en manos y pies), nivel de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, albumina, sodio, potasio, AST, intervalo entre el tratamiento que recibieron y el inicio de las manifestaciones clínicas. Se revisarán los resultados del ecocardiogramas inicial y fueron comparados con el subsecuente realizado en fase subaguda, mismos que fueron clasificados siguiendo las proyecciones y la determinación del tamaño de las arterias coronarias establecidos por la Academia Americana de Pediatría (AAP) y del Asociación Americana del Corazón (AHA), además de cada paciente se registro la presencia y el tipo afección a nivel valvular, de miocardio y de pericardio; para valorar los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de lesiones coronarias al diagnóstico del paciente.
- 3) Los datos recolectados se depositaron en una hoja de recolección de datos. (Anexo 2)
- 4) Se capturaron los datos en base de datos electrónica Excel
- 5) Se realizó un análisis estadístico a través de STATA versión 9 y SPSS versión 15.

De esta forma en la realización del protocolo los resultados en cuanto a arterias coronarias se reportaran como, normal, ectasia o aneurisma, en caso de observar ectasia y aneurisma en el mismo segmento de arteria coronaria le clasificaremos como aneurisma²³.

Para determinar la superficie corporal se utilizó la fórmula elaborada por Albert Einstein College.

- A) Pacientes menores de 10 kg: $\text{Peso (en Kg)} \times 4 + 9/100$.
- B) Pacientes mayores de 10 kg: $\text{Peso (en Kg)} \times 4 + 7/(\text{Peso en Kg}) + 90$.

Para determinar los puntajes z y establecer el diagnóstico de ectasia y aneurisma, de acuerdo a la AHA se normalizaron las dimensiones de las arterias coronarias en relación a la superficie corporal basadas en ecuaciones no lineales de regresión.

Las fórmulas establecidas son³⁶:

Para obtener el diámetro esperado de la arteria coronaria izquierda proximal (ACI p) = $0.31747 \times (\text{SC}^{0.36008}) - 0.02887$.

Para obtener la desviación estándar (DE) de la ACI p = $0.03040 + (0.01514 \times \text{SC})$.

Para obtener el diámetro esperado de la arteria coronaria derecha proximal (ACD p) = $0.26117 \times (\text{SC}^{0.39992}) - 0.02756$.

Para obtener la desviación estándar (DE) de la ACD p = $0.02407 + (0.01597 \times \text{SC})$.

Puntaje z = $\frac{\text{Diámetro coronario del paciente} - \text{Diámetro coronario esperado}}{\text{DE}}$. (El tamaño de las coronarias se expresa en centímetros y la superficie corporal en metros cuadrados)³⁶.

Actualmente no existen valores de referencia para los segmentos distales de las coronarias izquierda o derecha, ni para la arteria circunfleja.

Ectasia se definirá a partir un puntaje z ≥ 2 . Un puntaje z mayor o igual a 2.5 en 1 de estos segmentos arteriales se espera ocurra en un promedio de 0.6% de la población sin EK y un puntaje z mayor o igual a 3 se espera ocurra en un promedio de 0.1% de la población sin EK.

Con base a los puntajes z podemos comparar en un tiempo continuo durante la evolución de la patología, en vez de solo valorar una medida como la dilatación máxima, en un solo punto del tiempo, es decir podemos valorar el cambio en puntaje z desde el diagnóstico de la EK a la etapa subaguda.

16. CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado en base al concepto de "evento de interés por variable" en regresión logística, donde Freeman sugiere el uso de la fórmula $n=10 * (K+1)$, donde K expresa el número de covariables; es decir el tamaño de la muestra debe ser el número de parámetros a estimar más 1, se espera una muestra de 140 pacientes por grupo para obtener significancia.

Para analizar la factibilidad del estudio, se analizaron los expedientes en los 2 últimos años de los pacientes ingresados al servicio de cardiología del INP, observando que en el 2007 se registraron 23 casos y en el 2008 29 casos, por lo cual recolectando una muestra desde 1995 hasta 2008 se calcula obtener 140 pacientes.

17. ANALISIS ESTADISTICO E INTERPRETACION DE DATOS

Se analizaron los datos obtenidos en una base de datos analizada por los programas STATA versión 10 y SPSS versión 15.

Se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (Desviación Estándar, máximo - mínimo) para las variables cuantitativas, y se analizó la forma de distribución de los datos con la finalidad de observar si tienen un comportamiento cercano a la curva normal y así poder analizar los datos a través de pruebas paramétricas. (T pareada con un nivel de significancia de 0.05)

Se representaron los resultados en graficas de barras e histogramas según sea el caso.

Para el análisis bivariado se calculó el OR de cada factor de riesgo con respecto al evento de desenlace (lesión coronaria en la fase aguda y en la fase subaguda) respectivamente a través una prueba de regresión logística

Se identificaron interacciones entre los factores de riesgo con la finalidad de agrupar los factores en un solo riesgo.

Posteriormente se observaron aquellos factores de riesgo que sean estadísticamente significativos y se analizaron nuevamente el OR de forma combinada a través de regresión logística múltiple, con la finalidad de obtener la probabilidad combinada de desarrollar la lesión coronaria.

Una vez conocida la probabilidad de los factores de riesgo combinados, se creó un cuadro en el cual se represente los factores de riesgo significativos y sus combinaciones con la probabilidad de lesión coronaria de forma jerarquizada para establecer el estudio clínimétrico.

18. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

También durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

- 1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se realizó bajo los principios aceptados universalmente y se basó en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- 2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se presentó a consideración, comentario y guía del comité de investigación.
- 3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se han sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.
- 4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- 5) Al publicar los resultados del protocolo, se preservara la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos.
- 6) La información disponible antes del estudio sobre un producto de esta investigación está justificada para apoyar la propuesta de realizar el estudio.
- 7) Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables.
- 8) Se inició hasta que se haya obtenido la aprobación por el comité de investigación y el comité de ética.
- 9) Cada individuo que participó en el estudio tuvo la educación, el entrenamiento y la experiencia adecuados para participar y cumplir con las responsabilidades que se le asignen.
- 10) Toda la información del estudio clínico fue documentada y archivada de tal manera que permita la elaboración de informes, la cual puede ser verificada e interpretada.
- 11) Se mantuvo la confidencialidad de los datos que permitió la identificación de los sujetos del estudio.

Estimación del riesgo del protocolo. Con base al Título Segundo del Capítulo I del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este protocolo se consideró sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención, únicamente se hizo revisión retrospectiva de la documentación del expediente.

19. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

NOVIEMBRE 08	DICIEMBRE 08	ENERO 09	FEBRERO 09	MARZO 09	ABRIL 09	MAYO 09
Investigación de la bibliografía.	Investigación de la bibliografía.	Aprobación de protocolo por Grupo Académico.	Revisión del protocolo por Comité de Investigación	Aprobación de protocolo por Comité de Investigación Recolección de datos.	Análisis estadístico. Finalizar tesis	Publicación de tesis

20. RESULTADOS:

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LESIONES CORONARIAS.

20.1.1 Estadística Descriptiva:

Durante el período de estudio egresaron de nuestro hospital 155 pacientes, con el diagnóstico de EK; de estos, 5 se eliminaron del análisis por no contar con ecocardiogramas y 2 se eliminaron al descartarse la EK durante el seguimiento. Por lo que el grupo de estudio incluyó solo a 148 casos; porque en 8 pacientes se presentó recaída de la enfermedad (5.4%). En relación al sexo 91 (61.4%) fueron masculinos y 57 (38.6%) del sexo femenino. La edad promedio al diagnóstico, fue de 34 meses, con un intervalo de 2 a 180 meses. Se observó que 39 pacientes, (26.35%), fueron menores un año de edad (**CUADRO 4**).

El promedio de días de fiebre previos al diagnóstico fue de 10, con un intervalo de 2 a 30 días (**CUADRO 4**). Es de llamar la atención que en 54 casos (36.4%) el diagnóstico se realizó después de 10 días de fiebre y en 33 casos (22.2%) el diagnóstico se realizó después de 14 días de evolución de la enfermedad con persistencia de fiebre y datos de inflamación. El 60% de casos se diagnosticaron con un intervalo de días de fiebre entre 5-10 días y solo 4 casos (2.7%) se realizó el diagnóstico con menos de 5 días de fiebre de evolución.

Cuadro 4 Características generales

Característica	Media	D.E	Min-Max
Edad	34 meses	+/- 31.59	2 – 180 meses
Peso	13915 g	+/- 8920	4060 – 64000 g
Días de fiebre previos al diagnóstico	10 días	+/- 5.94	2 -30 días

Cuadro 5 Días de fiebre previos al diagnóstico según periodo de ingreso

Período	N	Promedio	D.E
1995-1999	16	14.2	7.12
2000-2004	47	11.62	5.89
2005-2008	84	9.21	5.6

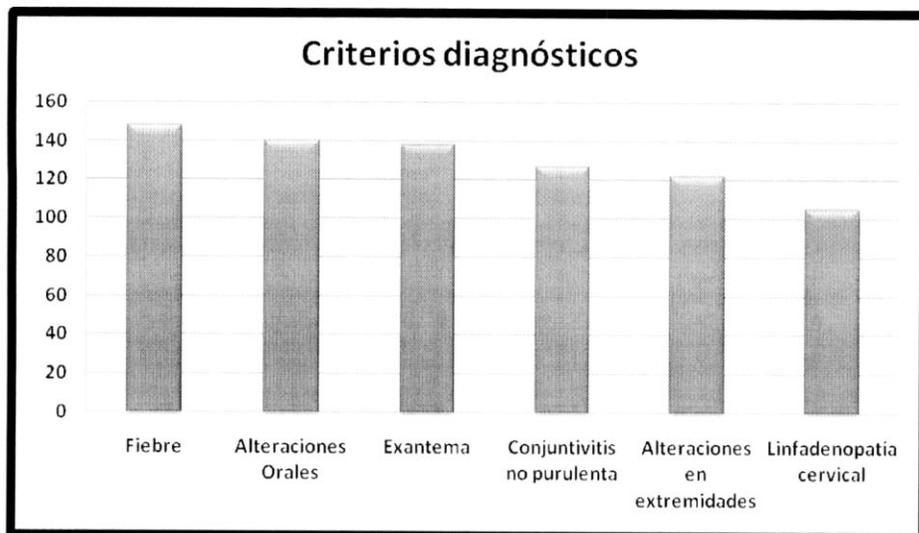
De 1995-1999 solo se presentaron 16 casos y un periodo febril previo al diagnóstico de 14.2 días, del año 2000 al 2004 se presentaron 47 casos, y se disminuyó el proceso febril a 11.6 días, entre el año 2005 al 2008 se diagnosticaron 84 casos, y el promedio de días antes del diagnóstico fue de 9.21 días (**CUADRO 5**).

Respecto a los criterios diagnósticos, observamos la presencia de fiebre en el 100% de casos, conjuntivitis no purulenta y exantema en más del 90% de nuestros pacientes; la linfadenopatía cervical es el criterio clínico con menor frecuencia de reporte en nuestra serie (**CUADRO 6 y GRÁFICO 1**).

Cuadro 6 Criterios diagnósticos

Signos	Casos	Proporción
Fiebre	148	100%
Alteraciones orales	140	94.5%
Exantema	138	93.2%
Conjuntivitis no purulenta	127	85.8%
Alteraciones extremidades	122	82.4%
Linfadenopatía cervical	105	70.9%

Gráfico 1 Criterios diagnósticos



Las principales manifestaciones clínicas asociadas fueron las gastrointestinales en el 54% de nuestra población, neurológicas en el 35.1% e insuficiencia cardiaca 8.1%, con la siguiente subdivisión (CUADRO 7).

Cuadro 7 Manifestaciones clínicas asociadas

Signos	Casos	Proporción
Alteraciones gastrointestinales	80	54%
• Vomito y diarrea	46	31%
• Dolor abdominal	14	9.4%
• Hepatomegalia	15	10.1%
• Hidrocolecisto	9	6%
• Hepatoesplenomegalia	1	0.6%
Alteraciones neurológicas	52	35.1%
• Irritabilidad	52	35.1%
• Meningitis aséptica	15	10%
• Crisis convulsivas	5	3.3%
• Alteración del estado de alerta	3	2%
• Ataxia	1	0.6%
• Parálisis facial periférica	1	0.6%
Insuficiencia cardiaca	12	8.1%

Los hallazgos de laboratorio durante la fase aguda de la EK muestran leucocitosis, plaquetosis, hipoalbuminemia y elevación de reactantes de fase aguda; encontramos discreta elevación de transaminasas y normalidad en los electrolitos sodio y potasio (**CUADRO 8**).

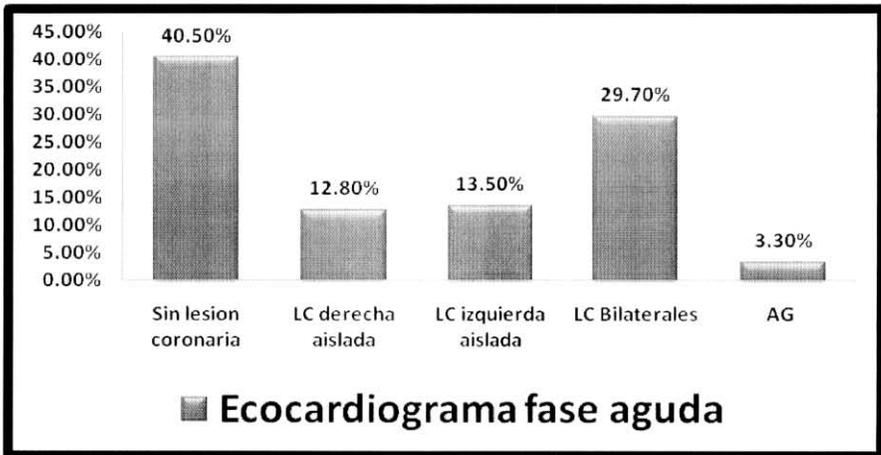
Cuadro 8 Hallazgos de laboratorio durante la fase aguda

Característica	Media	D.E.	Min – Max
Hemoglobina	11.2 g/dL	+/- 1,79	3.5 – 14.9 g/dl
Leucocitos	15,827 / mm ³	+/- 8,160	1,900 – 48,400 mm ³
Neutrófilos%	66%	+/- 15.18	22 – 96%
Plaquetas	438,000 / mm ³	+/- 239,000	1,080 – 1,303 mm ³
VSG	48.47 mm/h	+/- 14.86	4 - 125
PCR	10.21mg/dL	+/- 10.36	0.12 – 51.93
Albumina	2.69 g/dl	+/- 0.63	1.1 – 4.2 g/dl
Sodio	135 mEq/L	+/- 3.95	122 – 151 mEq/l
Potasio	4.27 mEq/L	+/- 0.57	2.9 – 5.7 mEq/l
AST	63.14 UI/L	+/- 66.98	13 – 489
ALT	64.38 UI/L	+/- 66.80	8 – 328

El ecocardiograma realizado durante la fase aguda de la enfermedad, mostró la presencia de alteraciones pericárdicas en 16 pacientes (10.8%) y datos de miocarditis en 10 casos (6.7%). Al analizar las arterias coronarias se encontraron alteraciones en 88 casos (59.5%); las lesiones descritas se distribuyeron de la manera siguiente: (**GRÁFICO 2**)

- A) Sin lesiones coronarias (SLC) 60 casos (40.5%).
- B) Lesiones coronarias derechas aisladas 19 casos (12.8%).
- C) Lesiones coronarias izquierdas aisladas 20 casos (13.5%).
- D) Lesiones coronarias bilaterales 44 casos (29.7%).
- E) Aneurismas gigantes (AG) en 5 pacientes (3.3%); en 3 casos la lesión se presentó en la arteria coronaria izquierda y en 2 casos en ambas coronarias.

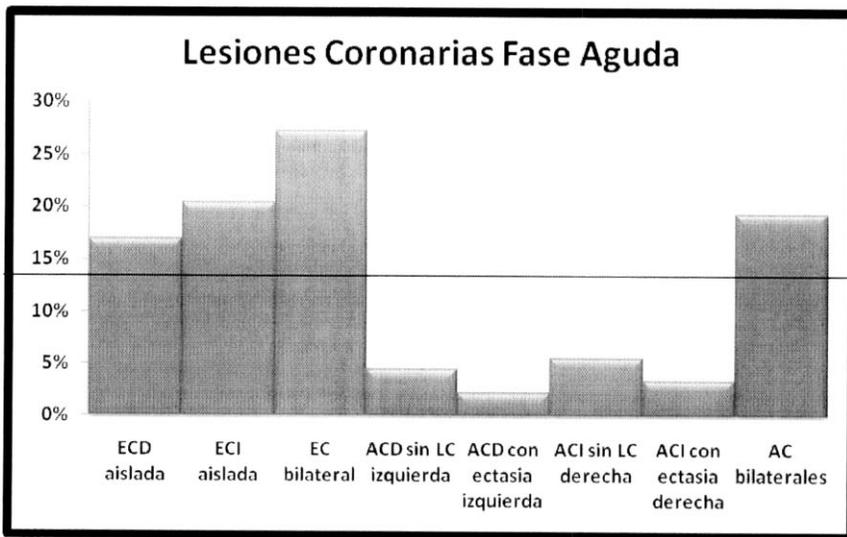
Gráfico 2 Ecocardiograma en fase aguda.



La distribución de las lesiones coronarias durante la fase aguda fue de la siguiente manera:
(GRÁFICO 3)

- 1) Ectasia coronaria derecha (ECD) aislada 15 casos (17%).
- 2) Ectasia coronaria izquierda (ECI) aislada 18 casos (20.4%).
- 3) Ectasia coronaria bilateral 24 casos (27.2%).
- 4) Aneurismas coronarios derechos (ACD) sin lesión coronaria izquierda 4 casos (4.5%).
- 5) Aneurismas coronarios derechos (ACD) con ectasia izquierda 2 casos (2.2%).
- 6) Aneurismas coronarios izquierdos (ACI) sin lesión coronaria derecha 5 casos (5.6%).
- 7) Aneurismas coronarios izquierdos (ACI) con ectasia derecha 3 casos (3.4%).
- 8) Aneurismas coronarios bilaterales 17 casos (19.3%).

Gráfico 3 Distribución de lesiones coronarias en fase aguda.



El tratamiento en la etapa aguda fue únicamente con ASA a dosis antiinflamatoria en 22 casos (14.8%), recibieron GGIV 126 casos (85.1%); la dosis fue de 400 mg/kg/5di en 11 casos (8.7%) y la dosis administrada fue mayor de 1gr/kg en 115 (91%). Se administró GGIV más ASA a dosis antiinflamatoria en 50 pacientes (39.6%) y GGIV más esteroide y ASA a dosis antiinflamatoria en 76 pacientes (60.3%) **(GRÁFICOS 4, 5 y 6)**.

En 20 casos (16.2%) se presentó fiebre por mas de 48 horas posterior a la infusión de GGIV y en 3 casos (2.3%) se administró una segunda dosis de GGIV.

Gráfico 4 Tratamiento de la EK en fase aguda.

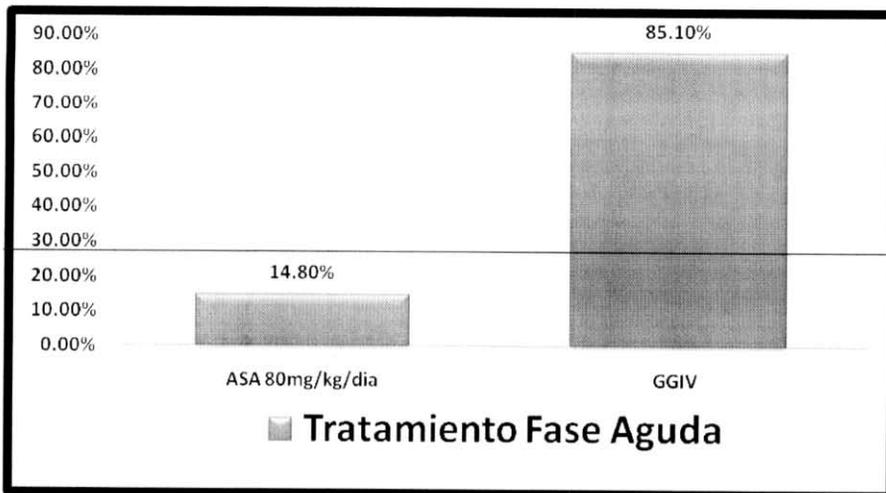


Gráfico 5 Tratamiento con GGIV

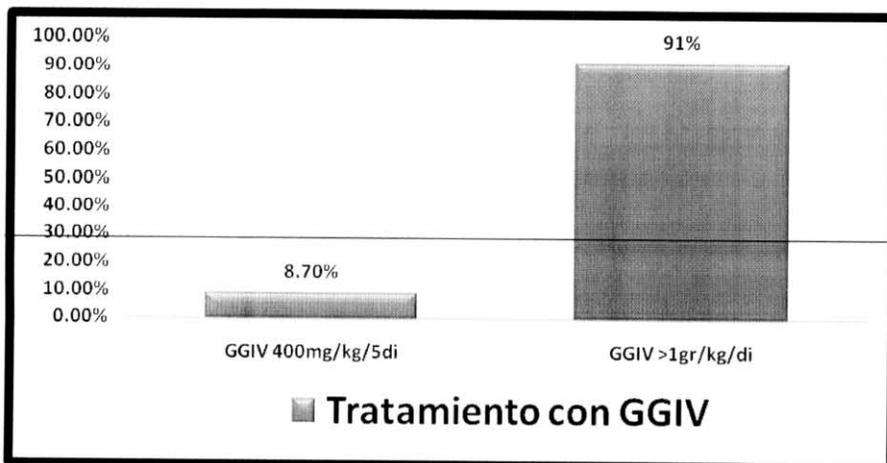
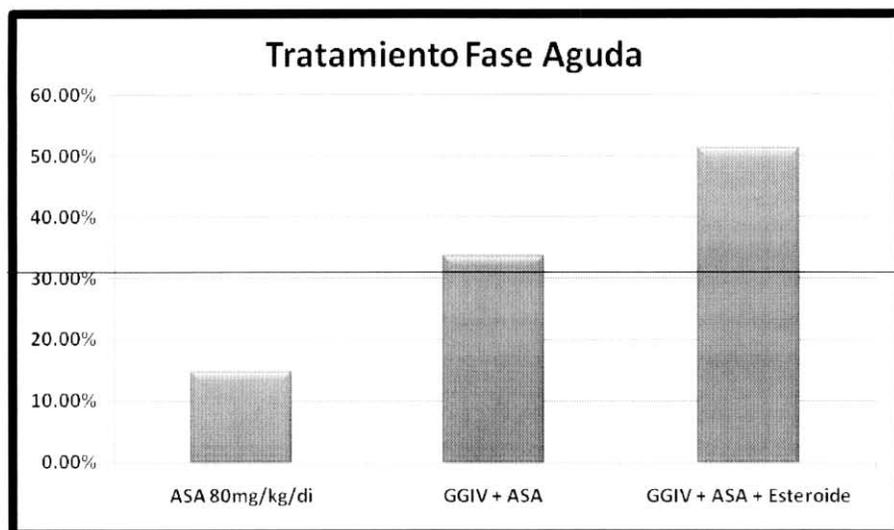


Gráfico 6 Tratamiento de la EK con GGIV + ASA y GGIV, ASA + Esteroide.



El comportamiento habitual de nuestros pacientes fue el de disminución en la cifra de leucocitos, neutrófilos, PCR y VSG; y se presentó incrementó en la cifra de plaquetas en fase subaguda (**CUADRO 9**).

Cuadro 9 Estadística descriptiva de las características en fase subaguda:

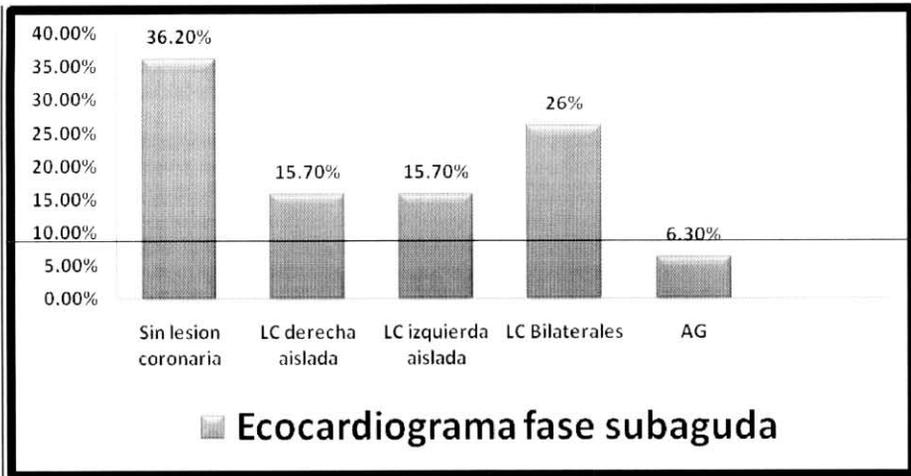
Característica	Media	D.E.	Min – Max
Días fiebre post GGIV	1 día	+/- 1.31	0 – 10 días
Hemoglobina	11.67 g/dL	+/- 1.78	8 – 17.1 g/dL
Leucocitos	12,145 mm ³	+/- 5,370	12 – 29,700 mm ³
Neutrófilos	47%	+/- 19.62	10 – 96%
Plaquetas	562,000 mm ³	+/- 26,000	43 – 1,389 mm ³
VSG	39.16 mm/h	+/- 16.07	6 -63
PCR	1.79 mg/dL	+/- 3.7	0.06 – 24 mg/dL

Se realizó ecocardiograma en la fase subaguda solo en 127 pacientes (85.8%) con los siguientes hallazgos: persistencia de inflamación pericardica en 2 pacientes y persistencia de miocarditis en 1 paciente.

Se encontró afección coronaria en 81 casos (63.7%); los hallazgos coronarios se distribuyeron de la manera siguiente (**GRAFICO 7**):

- A) Sin lesiones coronarias 46 casos (36.2%).
- B) Lesiones coronarias derechas aisladas 20 casos (15.7%).
- C) Lesiones coronarias izquierdas aisladas 20 casos (15.7%).
- D) Lesiones coronarias bilaterales 33 casos (26%).
- E) Aneurismas gigantes en 8 casos (6.3%); en 2 casos la lesión se presentó en la arteria coronaria izquierda sin lesión coronaria derecha, en 4 casos en ambas coronarias se observaron aneurismas gigantes y en 2 casos la lesión correspondía a un aneurisma gigante izquierdo con aneurismas en coronaria derecha de menor tamaño.

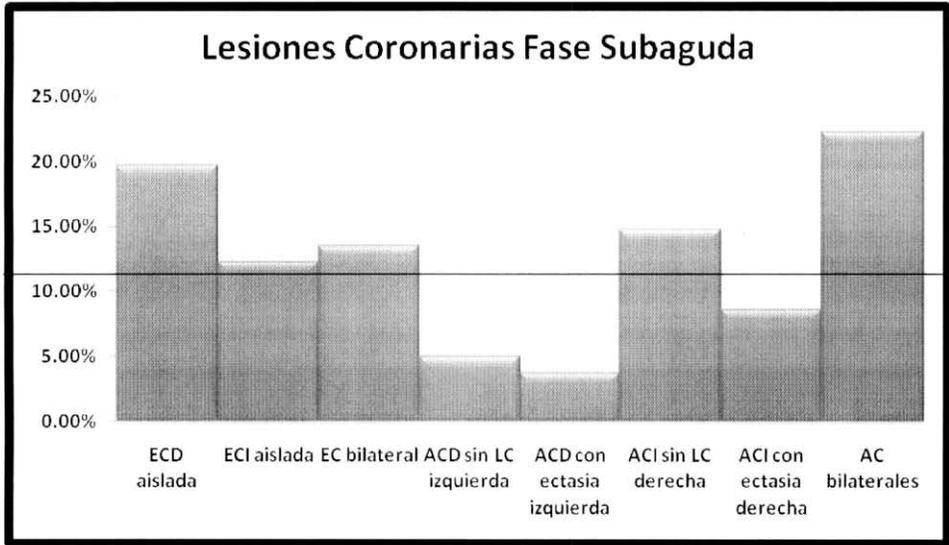
Gráfico 7 Ecocardiograma en fase subaguda.



La distribución de las lesiones coronarias durante la fase subaguda fue de la siguiente manera (GRAFICO 8):

- 1) Ectasia coronaria derecha aislada 16 casos (19.7%).
- 2) Ectasia coronaria izquierda aislada 10 casos (12.3%).
- 3) Ectasia coronaria bilateral 11 casos (13.5%).
- 4) Aneurismas coronarios derechos sin lesión coronaria izquierda 4 casos (5%).
- 5) Aneurismas coronarios derechos con ectasia izquierda 3 casos (3.7%).
- 6) Aneurismas coronarios izquierdos sin lesión coronaria derecha 12 casos (14.8%).
- 7) Aneurismas coronarios izquierdos con ectasia derecha 7 casos (8.6%).
- 8) Aneurismas coronarios bilaterales 18 casos (22.2%).

Gráfico 8 Lesiones Coronarias en fase subaguda



De los 148 pacientes 28 de ellos (19%) fueron considerados casos incompletos; 2 (1.3%) fallecieron en la etapa aguda, debido a choque cardiogenico.

20.2 Análisis univariado

20.2.1 Análisis univariado de los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la fase aguda

Para realizar un primer análisis estadístico sobre los factores de riesgo se analizó característica por característica a 2 grupos de pacientes; aquellos con presencia de lesión coronaria tipo ectasia y aquellos pacientes sin ectasia coronaria; comparando al momento del diagnóstico cuales características muestran significancia estadística (**CUADRO 9**).

Cuadro 9 Análisis univariado al diagnóstico de EK para el desarrollo de ectasia en la fase aguda

Característica	Sin Ectasia Media	Coronaria D.E.	Ectasia Media	Coronaria D.E.	P
Edad	37 meses	+/- 27	33 meses	+/- 34	0.44
Peso	14.56 kg	+/- 10.53	13.63	+/- 8.15	0.57
Sup. Corporal	0.60 m2	+/- 0.59	0.59 m2	+/- 0.22	0.64
Hombres	24		67		0.04*
Mujeres	24		33		
Días Fiebre	9 días	+/- 5	11 días	+/- 6	0.09
Hemoglobina	11.49 g/dl	+/- 1.49	11 g/dl	+/- 2	0.20
Leucocitos	14,868/mm3	+/- 6497	16,292/mm3	+/- 8,848	0.32
Neutrófilos	63%	+/- 15.8	67.36%	+/- 14.8	0.16
Plaquetas	387,490/mm3	+/- 183,070	481,083 mm3	+/- 259,700	0.07**
VSG	48 mm/h	+/- 12	48.6	+/- 16	0.89
PCR	10.7 mg/dL	+/- 10.8	10	+/- 10.24	0.71
Albumina	2.76 g/dl	+/- 0.6	2.67 g/dl	+/- 0.64	0.50
Sodio	135.4mEq/L	+/- 4.2	135 mEq/L	+/- 3.86	0.62

* Significancia $p < 0.05$

** Tendencia $p > 0.05 < 0.09$

En el análisis de estas variables, se encontraron como factores de riesgo: pertenecer al sexo masculino ($p=0.04$), ya que 73.6% de ellos desarrollaron ectasia contra el 57.9% en las mujeres, otro factor que mostró tendencia de riesgo fue la plaquetosis ($p=0.07$).

Cuadro 10 Análisis univariado para el desarrollo de aneurisma en la fase aguda de la EK.

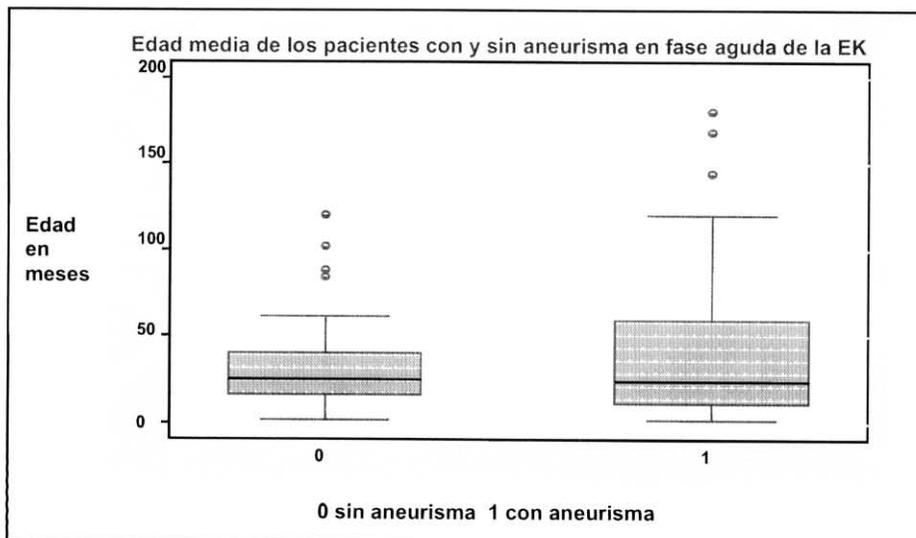
Característica	Sin Aneurisma Media	Coronario D.E.	Aneurisma Media	Coronario D.E.	P
Edad	32 meses	+/- 24	36 meses	+/- 38	0.47
Peso	15.6 kg	+/- 11.44	12.35	+/- 5.33	0.03*
Sup. Corporal	0.63 m ²	+/- 0.29	0.54 m ²	+/- 0.16	0.03*
Hombres	43		48		0.52
Mujeres	29		27		
Días Fiebre	9 días	+/- 5	11 días	+/- 6	0.004*
Hemoglobina	11.3 g/dl	+/- 1.4	11.15 g/dl	+/- 2.1	0.65
Leucocitos	15,730/mm ³	+/- 7004	15,924 mm ³	+/- 9,221	0.88
Neutrófilos	66.16%	+/- 16	66.27%	+/- 14.6	0.97
Plaquetas	435,625/mm ³	+/- 208,080	440,000 mm ³	+/- 268,140	0.90
VSG	49.83 mm/h	+/- 11.66	47.29	+/- 17.13	0.33
PCR	11.6mg/dL	+/- 11.77	9	+/- 8.8	0.17
Albumina	2.69 g/dl	+/- 0.7	2.71 g/dl	+/- 0.6	0.87
Sodio	135.3 mEq/L	+/- 4.2	135 mEq/L	+/- 3.7	0.80

* Significancia $p < 0.05$

** Tendencia $p > 0.05 < 0.09$

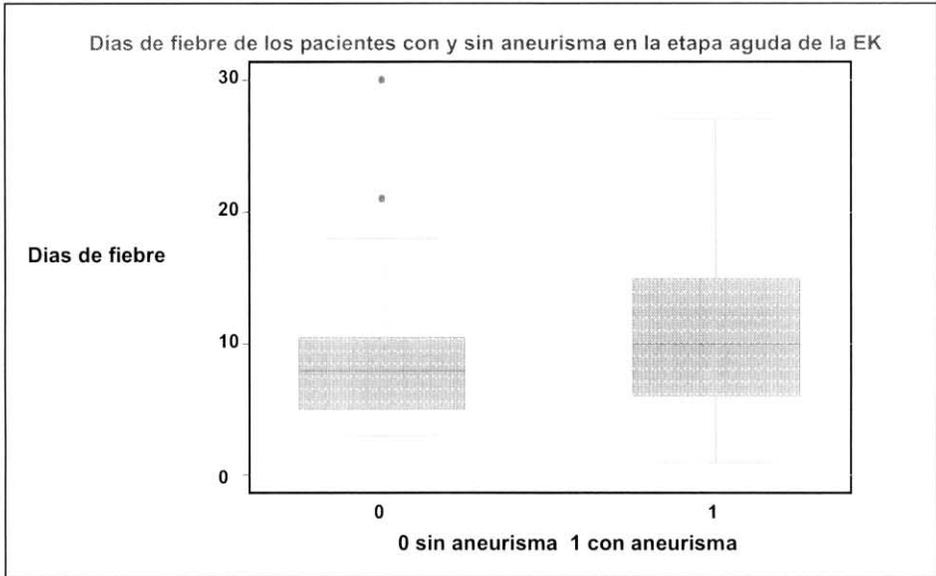
Para el desarrollo de aneurismas en la fase aguda, las variables que mostraron significancia estadística, fueron el menor peso y la menor superficie corporal ($p=0.03$). El tiempo de evolución con cuadro febril antes del diagnóstico es el factor de mayor significancia estadística ($p=0.004$). (CUADRO 10. GRÁFICOS 9 y 10)

Gráfico 9 Edad de los pacientes con y sin aneurisma en fase aguda de la EK.



Para el desarrollo de aneurismas en la etapa aguda, la edad no fue un factor de riesgo ($p=0.47$), observamos en el gráfico 9 que existe mayor variabilidad en la edad de los pacientes que presentaron aneurismas coronarios.

Gráfico 10 Días de fiebre previos al diagnóstico de EK en pacientes con y sin aneurisma en etapa aguda.



En el grupo de pacientes que no desarrollaron aneurismas observamos un promedio de días de fiebre de 9, el promedio de días de fiebre en pacientes con aneurismas coronarios fue de 11.

20.2.2 Análisis univariado de los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la fase subaguda.

Cuadro 11 Análisis univariado de los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias tipo ectasia en la etapa subaguda.

Característica	Sin Ectasia Media	Coronaria D.E.	Ectasia Media	Coronaria D.E.	P
Edad	37 meses	+/- 27	33 meses	+/- 34	0.02*
Peso	14.66 kg	+/-11.11	13.52	+/-7.58	0.47
Sup. Corporal	0.60 m2	+/- 0.28	0.58m2	+/-0.21	0.56
Hombres	38		53		0.09
Mujeres	16		41		
Días Fiebre post GGIV	1 días	+/- 2	1 días	+/- 1	0.71
Hemoglobina	11.7 g/dl	+/- 1.45	11.6 g/dl	+/- 2	0.72
Leucocitos	12,650/mm3	+/- 5,283	11,914/mm3	+/- 5,432	0.52
Neutrófilos	43.8%	+/- 19.5	49%	+/- 19.6	0.25
Plaquetas	636,656/ mm3	+/- 309,167	528,257/mm3	+/- 236,915	0.05*
VSG	42.8	+/- 16.8	37.3	+/- 15.5	0.12
PCR	1.3	+/- 1.7	2	+/- 4.36	0.40

* Significancia $p < 0.05$

** Tendencia $p > 0.05 < 0.09$

Para el desarrollo de ectasia en la fase subaguda fueron factores de riesgo con significancia, menor edad ($p=0.02$) y mostrar durante la evolución una menor número de plaquetas ($p=0.05$) (CUADRO 11).

Cuadro 12 Estadística de factores de riesgo de lesiones coronarias tipo aneurisma en la etapa subaguda.

Característica	Sin Aneurisma Media	Coronario D.E.	Aneurisma Media	Coronario D.E.	P
Edad	32 meses	+/- 24	36 meses	+/- 38	0.06**
	13.92 kg	+/- 9.74	13.90 kg	+/- 8.21	0.99
	0.58 m2	+/- 0.24	0.59 m2	+/- 0.23	0.94
Hombres	47		44		0.25
Mujeres	24		33		
Días Fiebre post GGIV	1 día	+/- 1	2 días	+/- 1	0.85
Hemoglobina	11.83 g/dl	+/- 1.7	11.5 g/dl	+/- 1.86	0.41
Leucocitos	11,995/mm3	+/- 4,228	12,263/mm3	+/- 6,160	0.80
Neutrófilos	42 %	+/- 19.8	51.15%	+/- 18.6	0.01*
Plaquetas	551,622/mm3	+/- 276,747	570,667/mm3	+/- 257,565	0.72
VSG	38.5	+/- 18	39.7	+/- 14.5	0.71
PCR	1.65	+/- 3.9	1.9	+/- 3.6	0.76

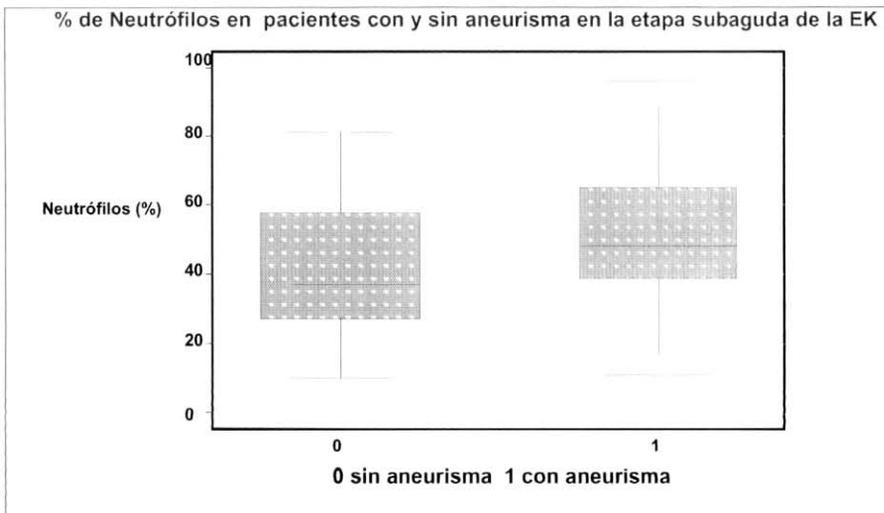
* Significancia $p < 0.05$

** Tendencia $p > 0.05 < 0.09$

Para el desarrollo de aneurismas en la fase subaguda, solo la presencia de neutrofilia ($p=0.01$) mostró significancia estadística. Hay que señalar que el promedio de edad para los niños que desarrollaron aneurismas fue similar, sin embargo existe una mayor dispersión en rangos de edad en los que desarrollaron aneurismas coronarios (**CUADRO 12**).

Los pacientes que durante la etapa subaguda de la EK desarrollaron aneurismas coronarios muestran mayor neutrofilia (**GRÁFICO 11**).

Gráfico 11 Porcentaje de Neutrófilos en pacientes con y sin aneurismas en la etapa subaguda de la EK.



20.3 Análisis de regresión logística simple para cada factor de riesgo

Cuadro 13 Análisis de regresión logística simple para cada factor de riesgo en la fase aguda.

Variable	Ectasia			Aneurisma		
	OR	P	IC95%	OR	P	IC95%
Edad	0.99	0.44	0.98 – 1.00	1.00	0.70	0.96 – 1.04
Hombre	2.03	0.04	1.00 - 4.09	0.26	0.20	0.33 – 2.06
Días de fiebre	1.05	0.10	0.98 – 1.12	1.3	0.05	0.99 – 1.82
Conjuntivitis	0.71	0.50	0.26 – 1.91	1.54	0.36	0.60 – 3.94
Exantema	0.8	0.75	0.20 – 3.13	2.25	0.26	0.54 – 9.41
Eritema palmar	1.04	0.93	0.39 – 2.70	2.22	0.08	0.90 – 5.43
Eritema plantar	0.91	0.86	0.34 – 2.44	1.66	0.26	0.68 – 4.03
Úlceras orales	5.53	0.12	0.62 – 48.8	2.85	0.22	0.53 – 15.24
Adenopatías	1.54	0.27	0.71 – 3.34	1.29	0.49	0.62 – 2.65
Artralgias	1.63	0.34	0.58 – 4.53	0.81	0.65	0.34 – 1.94
IC	1.69	0.48	0.38 – 7.43	1.97	0.28	0.56 – 6.86
Gastropatías	0.84	0.34	0.58 – 1.20	1.24	0.23	0.86 – 1.78
Neuropatías	1.32	0.06	0.98 – 1.77	1.17	0.22	0.90 – 1.52
Hemoglobina	0.87	0.20	0.71 – 1.07	0.49	0.14	0.19 – 1.25
Leucocitos	1.0	0.32	0.99 – 1.00	0.99	0.48	0.99 – 1.12
Neutrófilos	1.01	0.16	0.99 – 1.04	1.05	0.88	0.99 – 1.12
Plaquetas	1.0	0.08	0.99 – 1.00	0.99	0.98	0.99 – 1.00
VSG	1.0	0.89	0.97 – 1.02	0.99	0.81	0.91 – 1.07
PCR	0.99	0.71	0.95 – 1.03	0.96	0.39	0.88 – 1.04
Albumina	0.79	0.49	0.41 – 1.53	0.37	0.24	0.07 – 1.97
Peso	0.98	0.57	0.95 – 1.02	0.44	0.19	0.13 – 1.50
Sup. Corporal	0.70	0.64	0.15 – 3.09	6.36	0.20	2.91 – 1.39
Sodio	0.97	0.62	0.87 – 1.08	1.07	0.58	0.83 – 1.38

* Significancia $p < 0.05$

** Tendencia $p > 0.05 < 0.09$

Por medio del análisis de regresión logística simple, los factores de riesgo con significancia estadística para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa aguda fueron: pertenecer al sexo masculino ($p=0.04$) y el tener un mayor número de días previos al diagnóstico de EK ($p < 0.05$) (**CUADRO 13**).

Cuadro 14 Análisis de regresión logística simple por cada factor de riesgo en la fase subaguda.

Variable	Ectasia			Aneurisma		
	OR	P	IC95%	OR	P	IC95%
Edad	0.99	0.02	0.97 – 0.99	0.998	0.07	0.97 – 1.00
Hombre	0.54	0.09	0.26 – 1.10	0.68	0.26	0.34 – 1.32
Días de fiebre	0.99	0.89	0.94 – 1.05	0.98	0.56	0.93 – 1.03
Conjuntivitis	0.71	0.54	0.24 – 2.07	1.14	0.79	0.39 – 3.31
Exantema	1.44	0.69	0.23 – 8.99	1.45	0.65	0.28 – 7.53
Eritema palmar	1.73	0.32	0.58 – 5.13	2.33	0.11	0.82 – 6.61
Eritema plantar	1.45	0.48	0.51 – 4.13	1.76	0.27	0.63 – 4.94
Ulceras orales	2	0.43	0.35 – 11.37	3.06	0.20	0.54 – 17.39
Adenopatías	1.13	0.76	0.50 – 2.56	1.32	0.48	0.60 – 2.91
Artralgias	1.77	0.27	0.63 – 4.96	0.50	0.15	0.20 – 1.28
IC	2.24	0.27	0.53 – 9.42	1.69	0.41	0.41 – 6.90
Gastropatías	1.12	0.54	0.76 – 1.67	1.22	0.34	0.80 – 1.85
Neuropatías	1.21	0.19	0.90 – 1.62	1.23	0.18	0.90 – 1.67
Hemoglobina	0.95	0.72	0.75 – 1.21	0.91	0.41	0.72 – 1.13
Leucocitos	0.99	0.52	0.99 – 1.00	1.0	0.80	0.99 – 1.0
Neutrófilos	1.01	0.25	0.99 – 1.03	1.02	0.02	1.0 – 1.04
Plaquetas	0.99	0.05	0.99 – 1.00	1.0	0.72	0.99 – 1.0
VSG	0.97	0.13	0.94 – 1.00	1.0	0.71	0.97 – 1.03
PCR	1.06	0.42	0.90 – 1.25	1.01	0.76	0.90 – 1.14
Albumina	0.83	0.57	0.45 – 1.56	0.78	0.44	0.42 – 1.44
Peso	0.98	0.48	0.94 – 1.02	0.99	0.99	0.96 – 1.03
Sup. Corporal	0.65	0.56	0.15 – 2.78	1.05	0.94	0.25 – 4.32
Sodio	0.89	0.05	0.80 – 1.00	0.92	0.12	0.82 – 1.02

* Significancia $p < 0.05$

** Tendencia $p > 0.05 < 0.09$

Al realizar el análisis de regresión logística, para identificar los factores de riesgo de mayor significancia, para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa subaguda encontramos que una edad menor a 12 meses eleva el riesgo de padecer lesiones coronarias tipo ectasia ($p=0.02$) y la presencia de neutrofilia es un factor de riesgo en el desarrollo de aneurismas coronarios ($p=0.02$) (**CUADRO 14**).

20.4 Análisis multivariado para el desarrollo de lesiones coronarias.

Cuadro 15 Análisis multivariado para el desarrollo de ectasia en fase aguda de la EK:

Variable	OR	P	IC95%
Días de fiebre	1.34	0.053	0.99 – 1.82
Neutrófilos	1.05	0.088	0.99 – 1.12
Plaquetosis	0.99	0.98	0.99 – 1.00

* Significancia $p < 0.05$

** Tendencia $p > 0.05 < 0.09$

Tras el desarrollo del análisis multivariado encontramos que un mayor número de días de fiebre es el factor de riesgo con mayor significancia para el desarrollo de lesiones tipo ectasia en la fase aguda de la EK (**CUADRO 15**).

Cuadro 16 Análisis multivariado para el desarrollo de aneurismas en fase aguda de la EK:

Variable	OR	P	IC95%
Días de fiebre	1.21	0.034	1.01 – 1.46
Hombre	0.19	0.051	0.03 – 1.00
Hemoglobina	0.57	0.094	0.29 – 1.09
PCR	0.91	0.066	0.83 – 1.00

* Significancia $p < 0.05$

** Tendencia $p > 0.05 < 0.09$

Por medio del análisis multivariado los factores de riesgo que muestran mayor significancia para el desarrollo de aneurismas en la etapa aguda, son el mayor número de días de fiebre previos al diagnóstico de EK ($p=0.034$) y el pertenecer al sexo masculino ($p=0.051$) (**CUADRO 16**).

Cuadro 17 Análisis multivariado para el desarrollo de ectasia en etapa subaguda de la EK:

Variable	OR	P	IC95%
Edad	0.99	0.68	0.96 – 1.02
Hombre	0.43	0.26	0.09 – 1.89
Días fiebre post-GGIV	1.02	0.93	0.55 – 1.090
Ectasia aguda	5.24	0.018	1.33 – 20.63
Sodio	0.69	0.44	0.52 – 0.92
Plaquetas	0.99	0.005	0.99 – 0.99

* Significancia $p < 0.05$

** Tendencia $p > 0.05 < 0.09$

La presencia de ectasia coronaria durante la fase aguda de la EK y presentar disminución del número de plaquetas son factores de riesgo para el desarrollo de ectasia en etapa subaguda ($p=0.018$ y $p=0.005$ respectivamente). (**CUADRO 17**).

Cuadro 18 Análisis multivariado para el desarrollo de aneurismas en etapa subaguda de la EK:

Variable	OR	P	IC95%
Edad	1.00	0.95	0.97 – 1.02
Hombre	0.78	0.72	0.23 – 2.75
Fiebre post GGIV	1.59	0.097	0.91 – 2.76
Ectasia aguda	2.10	0.22	0.63 – 6.97
Neutrófilos	1.04	0.037	1.00 - 1.08

* Significancia $p < 0.05$

** Tendencia $p > 0.05 < 0.09$

Un mayor número de días de fiebre posterior a la aplicación de GGIV ($p=0.097$) y la presencia de neutrofilia ($p=0.037$) son factores de riesgo para presentar aneurismas coronarios en etapa subaguda (**CUADRO 18**).

20.5 Análisis de probabilidad esperada

Cuadro 19 Análisis de probabilidad esperada para desarrollar ectasia en la etapa aguda con respecto a los días de fiebre y neutrofilia.

# días de fiebre	Neutrofilia	Probabilidad
4	√	60 - 81 %
5		27 - 60 %
5	√	63 - 95 %
6		32 - 60 %
6	√	61 - 83 %
7		42 - 74 %
7	√	80 - 84 %
8		60 - 74 %
8	√	82 - 98 %
9		44 - 74 %
9	√	65 - 98 %
10		70 - 79 %
10	√	79 %
11		72 - 79 %
11	√	88 - 98 %
12		80 - 98%
12	√	99 %
13		82 %
14		98 %
14	√	87 - 99 %
15		99 %
15	√	95 - 99 %
18	√	99 %

La probabilidad de desarrollar ectasia en la etapa aguda de la EK, cuando tenemos menos de 6 días de fiebre y sin neutrofilia es menor al 60%. En cambio cuando se agrega neutrofilia en esta etapa la probabilidad de desarrollar ectasia es de un 80%. Se observó que cuando solo existe fiebre entre el día 7 al 13 día la probabilidad de desarrollar ectasia coronaria es en promedio un 80% y cuando se agrega neutrofilia este promedio es por arriba del 90%. Después del 14vo día de fiebre esta probabilidad se incrementa por arriba del 95% aun sin neutrofilia (CUADRO 19).

Cuadro 20 Análisis de probabilidad esperada para el desarrollo de aneurismas en etapa aguda con respecto a los días de fiebre, sexo masculino y elevación significativa de PCR.

# días de fiebre	Hombre	PCR elevada	Probabilidad
4			26-56 %
4	√		63 %
5			37- 68 %
6			47%
6		√	85 %
6	√		58 %
7			56 %
8			59 %
8	√		66 - 95 %
9			90 %
9	√		94 %
9	√	√	95 %
10			90 %
11	√		85 %
11	√	√	85 - 95 %
12			90 %
12	√		76 - 93 %
12	√	√	76 - 94 %
13			92 %
14			63 - 94%
14	√		63 - 95 %
14	√	√	63 - 95 %
15			73 - 97 %
15		√	73 - 97%
15	√	√	90 - 97%
16			97 %
17			98 %
18	√		99 %
19			99 %
20			99 %
21	√		99 %
27	√	√	99 %

En base a los datos obtenidos, se creó un análisis de probabilidad esperada para el desarrollo de aneurismas coronarios en la etapa aguda de la EK, con respecto a los días de fiebre, pertenecer al sexo masculino y presentar elevación significativa de PCR previo al tratamiento con GGIV.

El mayor número de días de fiebre previos al diagnóstico de EK constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo de aneurismas coronarios en la etapa aguda independiente del resto de factores. Teniendo un efecto sumatorio de riesgo cuando se agrega el sexo masculino o la elevación de PCR principalmente durante la primer semana del padecimiento.

La probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios en la etapa aguda de la EK, cuando la evolución es menor de 5 días de fiebre y sin otros factores de riesgo es menor al 50%, sin embargo si el paciente pertenece al sexo masculino o existe elevación significativa de PCR la probabilidad puede sobrepasar este 50% en algunos pacientes. Cuando los días de fiebre sobrepasan 1 semana de evolución existe alrededor de 60% de probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios. Se observó que cuando solo existe fiebre entre el día 7 al 13 día de la EK, la probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios se encuentra entre el 60-90% y

cuando se agrega que el paciente pertenece al sexo masculino y presenta elevación significativa de PCR y este promedio es por arriba del 90% desde el día 9 de evolución. Después del 14vo día de fiebre la probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios se incrementa por arriba del 90% aun sin otros factores de riesgo (CUADRO 20).

Cuadro 21 Análisis de probabilidad esperada para desarrollar ectasia en la etapa subaguda con respecto al antecedente de ectasia en la etapa aguda y alteración plaquetaria.

Ectasia aguda	Plaquetosis >350 mil	Plaquetopenia <150 mil	Probabilidad
			45 - 96 %
		√	99 %
	√		30 - 69 %
√			87 - 96 %
√	√		48 - 99 %

La presencia de plaquetopenia es un factor de riesgo que en la fase subaguda tiene una probabilidad cercana al 100% de desarrollar ectasia coronaria y factores de riesgo que aumentan la probabilidad de ectasia en la fase subaguda son presentar ectasia en fase aguda y la presencia de plaquetosis (CUADRO 21).

Cuadro 22 Análisis de probabilidad esperada para el desarrollo de aneurimas en etapa subaguda, con respecto a días de fiebre posterior a la administración de GGIV y la presencia de neutrofilia en esta etapa.

Días Fiebre post-GGIV	Neutrófilos	Probabilidad
0		16 - 65 %
0	√	30 - 50 %
1		26 - 68 %
1	√	61 - 95 %
2		38 - 84 %
2	√	70 - 95 %
3		32 - 97 %
3	√	70 - 97 %
4		59 %
5		90 %

La presencia de fiebre posterior a la aplicación de GGIV, aumenta de manera progresiva el riesgo de desarrollar aneurismas coronarios en la fase subaguda, conforme a los días de duración de la misma, incrementando la probabilidad de lesiones cuando se agrega neutrofilia. Llegando hasta un 95% el riesgo cuando se presentan estas 2 variables después de 24 hrs de fiebre (CUADRO 22).

21. DISCUSION

La EK se ha convertido en la principal cardiopatía adquirida de la edad pediátrica en los países desarrollados; sin embargo en nuestro país; no se conoce el número de casos de esta enfermedad, ya que no hay un registro nacional de la misma.

El primer caso reportado en nuestro país fue en 1977 y hasta diciembre del 2008 se han reportado menos de 100 casos de EK en ^{8,9}. Es importante señalar que la mayoría de los casos reportados son de Instituciones Publicas de la Ciudad de México, así como de 2 instituciones privadas y sólo existe un reporte de 22 casos de una Ciudad del norte de la República Mexicana ⁸. Desconocemos el comportamiento de los pacientes diagnosticados y tratados en otras Instituciones del país.

Al ser considerada una enfermedad infrecuente los médicos de primer contacto no están familiarizados con ella y en un número importante de casos no se realiza el diagnóstico en la etapa aguda o subaguda de la enfermedad lo que no nos permite saber el comportamiento real de la EK en México.

Dentro de las características demográficas de la población estudiada encontramos que el 86.5% de nuestros casos son menores de 5 años y un 53.3%, son menores de 2 años, semejante a lo descrito en literatura internacional ^{1,3,4}. Del total de pacientes, 91 (61.5%) correspondieron al sexo masculino, una relación cercana a 2:1 (hombres:mujeres), lo que también es similar a lo reportado a nivel mundial ^{1,3,4}.

Las manifestaciones clínicas presentes en nuestra población muestran similitud con lo descrito para población asiática y anglosajona, siendo el criterio clínico más frecuente la fiebre en el 100% de casos, el resto de criterios clínicos se presentan en cifras cercanas al 90% de casos a excepción de la presencia de adenopatía cervical solo presente en este estudio en el 70.9% de casos. Las principales manifestaciones clínicas asociadas fueron de tipo gastrointestinal, neurológicas e Insuficiencia cardiaca con cifras de presentación similares a los reportes internacionales ^{1,10}.

Mientras que la literatura japonesa reporta un período de días de fiebre previos al diagnóstico de 4.60 ± 0.14 ³⁰ y los estudios americanos reportan un período febril de 6.6 ± 1.4 ³⁶ días; nuestra población tiene un período de días de fiebre previos al diagnóstico de 10 ± 5.94 , destacando como ha mejorado la curva de aprendizaje respecto a la EK; en nuestra institución, ya que en los últimos tres años el promedio de días de fiebre previos al diagnóstico fue de 9.21. Observamos entonces una reducción en los días de fiebre previos al diagnóstico y un incremento en forma significativa del número de casos, durante los últimos años del estudio; pero sin lograr los promedios señalados en países desarrollados.

Los principales hallazgos de laboratorio en la fase aguda fueron la presencia de leucocitosis con neutrofilia, hipoalbuminemia y la elevación de los reactantes de fase aguda, lo que nos indica la presencia de actividad inflamatoria, esto es similar a lo descrito en la literatura internacional ¹. Llama la atención que desde la fase aguda de la EK en nuestra serie, existe tendencia a la plaquetosis, probablemente asociado al mayor número de días de fiebre previos al diagnóstico.

En la fase subaguda de la EK observamos disminución en la presencia de leucocitos, de neutrofilia, y de los reactantes de fase aguda mostrando una reducción temprana en PCR en comparación con VSG. La presencia de plaquetosis en esta fase es similar respecto a la literatura universal.

Respecto a los hallazgos ecocardiográficos; la incidencia de lesiones coronarias en la fase aguda es mayor a lo reportado en la literatura mundial, el 59.5% de nuestros pacientes mostraron lesiones coronarias en el primer ecocardiograma. Kurotobi reporta solo un 30% de lesiones coronarias ⁴⁹ y Baer solo reporta un 44% (31% ectasia y 13% aneurismas) de pacientes con lesiones coronarias en fase aguda; además la gravedad de las lesiones coronarias fue mayor en nuestra población, donde encontramos la presencia de aneurismas coronarios desde la fase aguda en un 24%, y cabe mencionar que en 5 pacientes (3.3%) desde el ecocardiograma inicial se demostró la presencia de aneurismas gigantes.

La evolución de la EK en nuestra población, también parece diferir respecto a lo reportado en la literatura internacional; dado que a pesar de que al 85.1% de nuestra población estudiada se le administró tratamiento con GGIV; la incidencia de lesiones coronarias en etapa subaguda fue de 63.7%, correspondiendo a aneurismas coronarios 34.6%, de estos 8 pacientes (6.3%)

fueron aneurismas gigantes. McCrindle en el 2007³⁶ reportó solo un 26% de lesiones coronarias durante toda la evolución de la enfermedad.

Consideramos que este comportamiento principalmente es consecuencia de un diagnóstico y manejo tardíos, esto ya fue sugerido por Belay³⁹, quien reportó una mayor incidencia de lesiones coronarias en la población latina de Estados Unidos.

Concordamos que el uso de puntajes z permite la detección de anomalías coronarias en un mayor número de pacientes y permite un criterio estricto y uniforme de ectasia coronaria.

A través del análisis multivariado de los diversos factores de riesgo se identificaron las siguientes variables independientes asociados con el desarrollo de lesiones coronarias en la fase aguda: Mayor número de días de fiebre ($p=0.034$), pertenecer al sexo masculino ($p=0.051$), elevación significativa de PCR ($p=0.066$) y neutrofilia ($p=0.088$).

Respecto a la fase subaguda: la presencia de plaquetopenia posee un pronóstico ominoso en el desarrollo de lesiones coronarias ($p=0.005$).

La falla al tratamiento se presentó en 16.2% de nuestros pacientes vs 10% que es el porcentaje reportado en la literatura internacional, y se corroboró como un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en etapa subaguda ($p=0.097$).

La presencia de neutrofilia en etapa subaguda, como manifestación de inflamación persistente a pesar de tratamiento también es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de lesiones coronarias ($p=0.037$).

Nuestros pacientes presentaron recaída en el 5.4% de casos vs 3% reportado en literatura internacional, mostrando que el 100% de pacientes con recaída desarrollaron lesiones coronarias, 5 (62.5%) de ellos ectasia coronaria y 3 (37.5%) aneurismas coronarios, ninguno mostro aneurismas gigantes.

El 1.3% de pacientes en nuestra serie fallecieron en etapa aguda o subaguda de la EK vs 0.1% respecto a cifras en Japón probablemente debido a la gran prevalencia de EK en ese país lo que obliga a un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de la enfermedad.

Se diseñó una tabla de probabilidades para el desarrollo de lesiones coronarias, a través de combinar por medio de regresión logística múltiple los OR de los factores de riesgo significativos, al establecer sus combinaciones jerarquizadas en forma de un estudio clínimétrico y probablemente se podrá predecir el desarrollo de lesiones coronarias en nuevos pacientes que presenten EK.

22. CONCLUSIONES

La EK es la cardiópata adquirida mas frecuente en la población pediátrica en países desarrollados, en nuestro medio, parece ser mas frecuente de lo que indican los casos reportados; en la mayoría de los pacientes con EK en México, no se realiza un diagnóstico oportuno de; por lo que encontramos mayor incidencia de lesiones coronarias y de complicaciones respecto a lo reportado en la literatura mundial, sin embargo la existencia de factores étnicos contribuyentes debe Sin embargo debemos considerar la existencia de factores étnicos contribuyentes aun no dilucidados debe ser estudiada; por lo que el conocer el comportamiento de esta patología y los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones en nuestra población, es de fundamental importancia, para prevenir lesiones coronarias y crear en un futuro permitirá generar programas de atención oportunos, con disminución de los costos de atención hospitalaria y mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

Consideramos que la EK puede ser diagnosticada y manejada de manera oportuna si existe una sospecha clínica desde el medico de primer contacto, lo que solo será posible a través de la difusión del conocimiento de esta patología en nuestra población.

Aun quedan muchas dudas respecto al comportamiento de la EK en población mexicana, pensamos que este estudio es el primer paso para el desarrollo de diversos protocolos que permitan identificar las características de la EK en México.

23. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

-
- ¹ Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation*. 2004;110: 2747-2771.
- ² Kim DO. Kawasaki disease. *Yonsei Medical Journal* 2006; 47:759-772.
- ³ Laupland KB, Dele Davies H. Epidemiology, Etiology, and Management of Kawasaki Disease: State of the art. *Pediatr Cardiol* 1999; 20:177-83.
- ⁴ American Heart Association. AHA Scientific Statement: Diagnostic Guidelines for Kawasaki Disease. *Circulation* 2001;103:335-6.
- ⁵ Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Incidence Survey of Kawasaki Disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001; 107-133.
- ⁶ Freeman A, Shulman S. Kawasaki Disease: summary of the American Heart Association Guidelines. *Am Fam Physician* 2006; 74: 1141-1150.
- ⁷ Burns JC, Glodé MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533-44.
- ⁸ Sotelo N, González LA. Kawasaki disease: A rare pediatric pathology in Mexico Twenty cases report from the Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Arch Cardiol Mex* 2007; 77:299-307
- ⁹ Coria LJ, Cervantes PV, Urtiz JF, Reyes LA, Coria GJA. Características clínicas de niños con Kawasaki atípico en un hospital de alta especialización *Rev Mex Pediatr* 2007; 74 (1): 9-15.
- ¹⁰ Rodríguez HR, Carbajal RL, Reynes MJ, Barrios RF, Zarco JR. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2006; 27(1):36-49.
- ¹¹ Tabarki B., Mahdhaoui A, Habib S, Moncef Y, Ahmed S. Kawasaki Disease with predominant Central Nervous System involvement. *Pediatr Neurol* 2001;25:239-241.
- ¹² Freeman A, Crawford S, Finn L, Lopez AJ, Ferrando MS, Perez TD, Cornwall M, Shulman S, Rowley A. Inflammatory pulmonary nodules in Kawasaki disease. *Pediatric Pulmonology* 2003;36:102-106.
- ¹³ Tizard E.J. Complications of Kawasaki Disease. *Current Paediatrics* 2005; 15: 62-68.
- ¹⁴ Watanabe T, Iwabuchi H, Tokinari A. Rhabdomyolysis in a patient with KD. *Eur J Paediatr* 2003;162:891-892.
- ¹⁵ Garcia PS, Staines BT, Hernandez BV, Yamazaki MA. Reactivation of the scar of BCG vaccination in Kawasaki's disease: clinical case and literature review. *Rev Alerg Mex*; 2006;53(2):76-78.
- ¹⁶ Zvulunov A, Greenberg D, Cagnano E, Einhorn M. Development of psoriatic lesions during acute and convalescent phases of Kawasaki disease *J. Paediatr. Child Health* 2003;39: 229-231.
- ¹⁷ Oki I, Tanihara S, Ojima T, Nakamura Y, Yanagawa H. A multicenter collaborative study on the risk factors of cardiac sequelae due to Kawasaki disease: a one-year follow-up study *Acta Paediatrica* 2000; 89:1435-1438.
- ¹⁸ Freeman A, Shulman S. Issues in the diagnosis of Kawasaki disease. *Advances in Kawasaki Disease. Progress in Pediatric Cardiology*. 2004; 123-128.

-
- ¹⁹ Mavrogeni S, Papadopoulos G, Karanasios E, Cokkinos D.V. How to image Kawasaki disease: A validation of different imaging techniques. *International Journal of Cardiology*. 2008; 124: 27-31.
- ²⁰ Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, Young PC. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria. *Pediatrics*. 1999;104-110.
- ²¹ Joffe A, Kabani A, Jadavji T. Atypical and complicated Kawasaki disease in infants. Do we need criteria? *West J Med*. 1995;162:322-327.
- ²² 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.
- ²³ Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, Romano A, Bierman FZ. Prevalence of coronary lesions in the first echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160: 686-690.
- ²⁴ Research Committee on Kawasaki Disease. Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. Tokyo: Ministry of Health and Welfare; 1984.
- ²⁵ Kato H, Sugimura T, Akagy T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. *Circulation*. 1996;94:1379-85.
- ²⁶ Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki Syndrome. *Pediatric Clinics of North America*. 1999; 46; 313-325.
- ²⁷ Reddy SV, Forbes TJ, Chintala K. Cardiovascular involvement in Kawasaki Disease. *Images Paediatr Cardiol* 2005;23:1-19.
- ²⁸ Marques C, Macedo A, Lima M. Changes in the coronary arteries in Kawasaki disease: echocardiographic aspects. *Rev Port Cardiol*. 1990; 9: 435-40.
- ²⁹ Scott JS, Ettetdgui JA, Neches WH. Cost-Effective Use of Echocardiography in Children With Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 1999;104-105:1-3.
- ³⁰ Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronary artery lesions after intravenous γ -globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000;137:177-180.
- ³¹ Hirashi S, Misawa H, Takeda N, Horiguchi Y, Fujino N, Ogawa N, Hirota H. Transthoracic Ultrasonic visualization of coronary aneurysm, stenosis and occlusion in Kawasaki disease. *Heart*. 2000;83:400-405.
- ³² 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; 91:517-520.
- ³³ Koyanagi H, Nakamura Y, Yanagawa H. Lower level of serum potassium and higher level of C-reactive protein as independent risk factors for giant aneurysm in Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1998;87:32-36.
- ³⁴ Honkaen VE, McCrindle BW, Laxer RM, Feldman BM, Schneider R, Silverman ED. Clinical relevance of the risk factors for coronary artery inflammation in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:122-126.
- ³⁵ Prieto PM, Espinosa FR, Garrido MG, Gutiérrez PG. Factores de riesgo en niños mexicanos con enfermedad de Kawasaki para el desarrollo de aneurismas coronarios. UNAM 2005.

-
- ³⁶ McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Newburger JW. Coronary artery involvement in Children with Kawasaki disease: Risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007; 116; 174-179.
- ³⁷ Nofech Y, Garty BZ. Thrombocytopenia in Kawasaki disease: A risk factor for the development of coronary artery aneurysm. *Pediatric Hematology and Oncology* 2003; 20; 597-601.
- ³⁸ Anderson MS, Burns J, Treadwell D. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein discrepancy and high prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*, 2001; 20; 698-702.
- ³⁹ Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Konique B, Schonberger LB. Kawasaki Syndrome and Risk Factors for Coronary Artery Abnormalities United States, 1994-2003 *Pediatr Infect Dis J* 2006;25: 245-249.
- ⁴⁰ Kim TY, Wook SC, Woo CW, Choi BY, Lee JH, Lee KH, Son CS, Lee JW. Predictive risk factors for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2007 166: 421-425.
- ⁴¹ Harada K, Yamaguchi H, Kato H, Nishibayashi Y, Ichiro S, Okazaki T, Sato Y, Furusho K, Okawa S, Kawasaki T. Indication for intravenous gammaglobulin treatment for Kawasaki disease. *Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki Disease. American Heart Association*; 1993;459-462.
- ⁴² Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn.* 1991;33:805-810.
- ⁴³ Okada Y, Shinohara M, et.al. 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;143:363-367.
- ⁴⁴ Wooditch AC, Aronoff SC. Effect of Initial Corticosteroid Therapy on Coronary Artery Aneurysm Formation in Kawasaki Disease: *Pediatrics.* 2005; 116, 4; 989-995.
- ⁴⁵ Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *Am J Cardiol.* 1998;81:1116-1120.
- ⁴⁶ Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W. Risk Factors for Nonresponse to Therapy in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2008;153:365-368.
- ⁴⁷ Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a novel therapy for refractory Kawasaki disease. *Rheumatol* 2004;31:808-810.
- ⁴⁸ 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: 635-637.
- ⁴⁹ Kurotobi S, Toshisaburo N, Nobuhiro K, Tetsuya S. Coronary diameter in normal infants, children and patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2002; 44: 1-4.

<p>1. Autores Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Año de publicación 2004 Año de realización 2004 País EUA Revista Circulation</p>	<p>Diseño de Estudio Guías de Diagnostico y Tratamiento</p>	<p>Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Puntaje z de la arterias Coronarias. Criterios de aneurismas coronarios del Ministerio de Salud Japonés. Brillo perivascular, perdida del adelgazamiento progresivo normal en coronarias, disminución de la función del ventrículo izquierdo, regurgitación mitral, derrame pericardico.</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma</p>	<p>Conclusiones Se propone un nuevo algoritmo para auxiliar a los clínicos en la decisión de que pacientes con EK incompleto debe realizarse ecocardiografía y quienes deben recibir GGIV.</p>
<p>2. Autores Kim DO. Año de publicación 2006 Año de realización 2006 País Corea Revista Yonsei Medical Journal</p>	<p>Diseño de Estudio Revisión cualitativa de la literatura</p>	<p>Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma</p>	<p>Conclusiones La EK es la principal causa en EUA de cardiopatía adquirida en la infancia, se desarrollan lesiones coronarias en ~15-25%, el tratamiento con GGIV reduce el riesgo <5%.</p>
<p>3. Autores Laupland KB, Dele Davies H, et al. Año de publicación 1999 Año de realización 1999</p>	<p>Diseño de Estudio Revisión cualitativa de la literatura</p>	<p>Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma</p>	<p>Conclusiones La EK es una vasculitis común y potencialmente fatal. El tratamiento con GGIV junto con aspirina previenen el daño coronario en la mayoría</p>

País
EUA
Revista
Pediatric Cardiology

de pacientes. Las secuelas a largo plazo de la EK aun se desconocen. El conocimiento mayor sobre la etiología y la patogénesis de la EK permitirán mejorar el diagnostico, tratamiento y pronostico.

<p>4. Autores Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, American Heart Association Año de publicación 2001 Año de realización 2001 País EUA Revista Circulation</p>	<p>Diseño de Estudio Guías de Diagnostico y Tratamiento</p>	<p>Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma .</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma</p>	<p>Conclusiones La EK afecta casi exclusivamente a niños menores de cinco años, de hecho el 80% de casos son menores de cinco años y el 50% de casos son menores de dos años, siendo poco frecuente en menores de 3 meses y mayores de 8 años de edad, pero en éstos, el diagnóstico se retrasa y puede ocurrir afección coronaria severa.</p>
<p>5. Autores Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, et al. Año de publicación 2001 Año de realización</p>	<p>Diseño de Estudio Retrospectivo</p>	<p>Características de los pacientes Hombres:7489 Mujeres:5477 <2 años 54.9% >10 años 0.59% Numero de pacientes estudiados</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Aneurismas coronarios incluyendo dilatación, estenosis coronaria, adelgazamiento coronario, afección valvular e infarto al</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma Hombres: 22% Mujeres: 16.7% de lesiones coronarias en etapa aguda Hombres: 8% Mujeres 5.2% de lesiones coronarias en</p>	<p>Conclusiones Se utilizaron los criterios del ministerio de salud japonés para definir anomalías coronarias. Se mantuvo una sobrevida del 100% de pacientes durante el</p>

1997-1998	12 966	miocardio.	etapa subaguda	seguimiento.	
País EUA Revista Pediatrics					
6. Autores Freeman A, Shulman S. Año de publicación 2006 Año de realización 2006 País EUA Revista American Phamily Physician	Diseño de Estudio Guías de Diagnostico y Tratamiento	Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados	Variables estudiadas en el ecocardiograma	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma	Conclusiones Las tasas de mortalidad han disminuido en los últimos años por un diagnostico temprano y tratamiento oportuno.
7. Autores Burns JC, Glodé MP Año de publicación 2004 Año de realización 2004 País EUA Revista Lancet	Diseño de Estudio Revisión cualitativa de la literatura	Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados	Variables estudiadas en el ecocardiograma	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma	Conclusiones En México, al igual que en lo reportado en Latinoamérica la tasa de incidencia es de 3 casos por 100 000 niños menores de 5 años al año.
8. Autores Sotelo N, González LA Año de publicación 2007 Año de realización	Diseño de Estudio Observacional Retrospectivo	Características de los pacientes Hombres 18 Mujeres 2 Edad: Rango 5meses-15 años	Variables estudiadas en el ecocardiograma Dilatación coronaria >4mm, Miocarditis, Derrame pericardico, Disquinesia del	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma 30%. No describen si el ecocardiograma es en fase aguda o subaguda de la evolución.	Conclusiones Existe un gran subregistro en México de los pacientes con EK lo que no permite un estudio adecuado de las

<p>1988-2007</p> <p>País México</p> <p>Revista Archivos de Cardiología de México</p>	<p>100% recibió GGIV</p> <p>Numero de pacientes estudiados 20</p>	<p>Ventrículo Izquierdo e Insuficiencia valvular.</p>	<p>No discriminan entre incidencia y prevalencia de lesiones coronarias.</p>	<p>características de esta enfermedad en nuestros pacientes.</p>	
<p>9. Autores Coria LJJ, Cervantes PV, Urtiz JF, Reyes LA, Coria GJA</p> <p>Año de publicación 2007</p> <p>Año de realización 1999-2005</p> <p>País México</p> <p>Revista Revista mexicana de pediatría</p>	<p>Diseño de Estudio Observacional. Retrospectivo y Prospectivo</p>	<p>Características de los pacientes Hombres 11 (50%) Mujeres 11(50%) Rango de 2 meses a 9 años</p> <p>Numero de pacientes estudiados 22</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Ectasia o aneurisma coronario. Derrame pericárdico; Dilatación ventricular e Insuficiencia valvular.</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma 66%. No describen los criterios empleados para definir lesiones coronarias. No discriminan entre incidencia y prevalencia de lesiones coronarias.</p>	<p>Conclusiones Los lactantes menores de un año tiene mayor riesgo de desarrollar lesiones coronarias.</p>
<p>10. Autores Rodríguez HR, Carbajal RL, Reynes MJ, Barrios RF, Zarco JR.</p> <p>Año de publicación 2006</p> <p>Año de realización 2006</p> <p>País México</p> <p>Revista Acta Pediátrica de México</p>	<p>Diseño de Estudio Guías de Diagnostico y Tratamiento</p>	<p>Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma</p>	<p>Conclusiones La EK se ha convertido en la causa mas frecuente de cardiopatía adquirida en niños en EUA y Asia.</p>

<p>11. Autores Tabarki B, Mahdhaoui A, Habib S, Moncef Y, Ahmed S. Año de publicación 2001 Año de realización 2001 País Tunes Revista Pediatric Neurology</p>	<p>Diseño de Estudio Informe de Caso</p>	<p>Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados 1</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Aneurismas coronarios</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma</p>	<p>Conclusiones Entre las secuelas descritas en EK se han reportado: Parálisis Facial Epilepsia, Retraso Psicomotor y Hemiparesia.</p>
<p>12. Autores Freeman A, Crawford S, Finn L, Lopez AJ, Ferrando MS, Perez TD, Cornwall M, Shulman S, Rowley A Año de publicación 2003 Año de realización 2003 País EUA Revista Pediatric Pulmonology</p>	<p>Diseño de Estudio Informe de Casos</p>	<p>Características de los pacientes Manifestaciones respiratorias. Nódulos pulmonares Numero de pacientes estudiados 3</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Aneurismas coronarios</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma</p>	<p>Conclusiones Existen alteraciones radiográficas pulmonares en 15% de los niños; neumonitis intersticial, reforzamiento peribronquial y derrame pleural. Se han observado nódulos pulmonares a consecuencia de vasculitis.</p>
<p>13. Autores Tizard E.J Año de publicación 2005 Año de realización 2005</p>	<p>Diseño de Estudio Revisión cualitativa de la literatura</p>	<p>Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma</p>	<p>Conclusiones El hidrocolecisto puede ocurrir hasta en el 60% de los pacientes. Es una complicación autolimitada y se resuelve</p>

País EUA Revista Current Pediatrics					espontáneamente. Rara vez aparece ictericia obstructiva o pancreatitis. Se observan alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en 14.5% de casos.
14. Autores Watanabe T, Iwabuchi H. Tokinari A Año de publicación 2003 Año de realización 2003 País Japón Revista European Journal of Pediatrics	Diseño de Estudio Informe de Caso	Características de los pacientes Daño muscular Numero de pacientes estudiados 1	Variables estudiadas en el ecocardiograma Aneurismas coronarios	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma	Conclusiones Se han reportado casos de rabdomiolisis con elevación de AST, DHL, CK (secundario a fiebre).
15. Autores Garcia PS, Staines BT, Hernandez BV, Yamazaki MA. Año de publicación 2006 Año de realización 2006 País México Revista Revista Alergia de México	Diseño de Estudio Guías de Diagnostico y Tratamiento.	Características de los pacientes Manifestaciones dermatológicas Reactivación de la cicatriz de BCG. Numero de pacientes estudiados 1	Variables estudiadas en el ecocardiograma Aneurismas coronarios	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma	Conclusiones Se observan eritema e induración en el sitio de aplicación de la vacuna BCG seis meses a un año después de la inmunización, lo que se ha observado en 36% de pacientes con EK.
16. Autores Zvulunov A, Greenberg D,	Diseño de Estudio Informe de Caso	Características de los pacientes Manifestaciones	Variables estudiadas en el ecocardiograma Aneurismas coronarios	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma	Conclusiones En el 10% de lactantes pequeños se observan

<p>Cagnano E, Einhorn M Año de publicación 2003 Año de realización 2002 País Israel Revista Journal of Paediatric and Child Health</p>	<p>dermatológicas Numero de pacientes estudiados 1</p>	<p>eritema y descamación perianal durante la fase aguda de la enfermedad. Las líneas de Beau son surcos transversales profundos en las uñas de las manos y los pies que pueden aparecer uno o dos meses después del inicio de la enfermedad</p>			
<p>17. Autores Okii I, Tanihara S, Ojima T, Nakamura Y, Yanagawa H Año de publicación 2000 Año de realización 1996-1997 País Japón Revista Acta Pediátrica</p>	<p>Diseño de Estudio Observacional Retrospectivo</p>	<p>Características de los pacientes Sexo, edad, criterios clínicos diagnóstico de EK, recurrencia, BH albumina sérica. Numero de pacientes estudiados 1594</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Aneurismas coronarios, Sexo, edad, criterios clínicos diagnóstico de EK, recurrencia, BH albumina sérica. Tratamiento</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma</p>	<p>Conclusiones Entre las secuelas descritas en EK se han reportado: Parálisis Facial Epilepsia, Retraso Psicomotor y Hemiparesia.</p>
<p>18. Autores Freeman A, Shulman S Año de publicación 2004 Año de realización 2004 País EUA Revista Progress in Pediatric Cardiology</p>	<p>Diseño de Estudio Revisión cualitativa de la literatura</p>	<p>Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma</p>	<p>Conclusiones Tanto la EK incompleta como la EK recurrente se consideran factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios.</p>

<p>19. Autores Mavrogeni S, Papadopoulou G, Karanasios E, Cokkinos D.V Año de publicación 2008 Año de realización 2007 País Grecia Revista Revisión cualitativa de la literatura</p>	<p>Diseño de Estudio Informe de Caso</p>	<p>Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma</p>	<p>Conclusiones Entre las herramientas para el diagnostico y seguimiento de la EK además de la ecocardiografía existen modalidades como TAC multicorte de coronarias, RMN y gammagrafía coronaria.</p>
<p>20. Autores Witt MT, Minich LL, Bohnsack JF, Young PC. Año de publicación 2008 Año de realización 2007 País EUA Revista Pediatrics</p>	<p>Diseño de Estudio Observacional. Retrospectivo</p>	<p>Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados 127</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Aneurismas coronarios</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma 40%. No especifican el porcentaje de lesiones detectadas en fase aguda o subaguda de la enfermedad.</p>	<p>Conclusiones Un número sustancial de niños con EK y anomalías de las arterias coronarias no son identificados por la definición clásica de EK.</p>
<p>21. Autores Joffe A, Kabani A, Jadavji T. Año de publicación 1995 Año de realización 1990 País Canadá</p>	<p>Diseño de Estudio Observacional. Retrospectivo.</p>	<p>Características de los pacientes Hombres: 28 casos Mujeres: 16 casos 25% menores de 1 año 20% cursaron con EK incompleto Numero de pacientes estudiados 44</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Aneurismas coronarios</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma 40% no especifican el porcentaje de lesiones detectadas en fase aguda o subaguda de la enfermedad</p>	<p>Conclusiones Son necesarias mas herramientas que auxilien en la decisión de que pacientes con signos y síntomas sugestivos de EK se les debe realizar ecocardiografía y quienes deben ser tratados con</p>

<p>Revista West Journal Medicine</p>					<p>GGIV, debido a los casos de EK incompleta.</p>
<p>22. Autores de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW Año de publicación 1998 Año de realización 1989-1994 País EUA Revista The Journal of Pediatrics</p>	<p>Diseño de Estudio Experimental. Prospectivo. Controles secuenciales</p>	<p>Características de los pacientes Hombres 56% Mujeres 44% 85% recibieron GGIV 1 paciente curso con falla al tratamiento con GGIV Numero de pacientes estudiados 125</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Puntaje Z, ectasia y aneurisma coronario</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma 15.3% en etapa aguda, 21.4% en etapa subaguda y 11.8% tras un año de la EK en relación a lesiones coronarias.</p>	<p>Conclusiones El uso de puntajes Z permite una estandarización de las coronarias a la Superficie corporal. Se detecto un 27% mas lesiones con interpretación de ser estadísticamente significativo. Al diagnostico P < .0001. A los 15 días P = .003; a las 6 semanas, P = .003; y al 1 año P = .003</p>
<p>23. Autores Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, Romano A, Bierman FZ Año de publicación 2006 Año de realización 2006 País EUA Revista Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine</p>	<p>Diseño de Estudio Observacional Retrospectivo</p>	<p>Características de los pacientes Hombres: 60% Mujeres: 40% Edad promedio 2.5% EK típico 73% EK incompleto 27% Numero de pacientes estudiados 44</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Ectasia y Aneurismas coronarios Derrame pericárdico; Dilatación ventricular e Insuficiencia valvular</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma En fase aguda 44% de pacientes con lesiones tipo ectasia 31% a o aneurisma 13%. No adecuaron tamaño de coronarias a la superficie corporal</p>	<p>Conclusiones La detección de lesiones coronarias en el ecocardiograma inicial es frecuente, si la presencia de ectasia tiene buena especificidad, el ecocardiograma podría ser una herramienta diagnóstica útil.</p>

<p>24. Autores Research Committee on Kawasaki Disease of Japan Año de publicación 1984 Año de realización 1984 País Japón Revista Ministry of Health and Welfare</p>	<p>Diseño de Estudio Guías de Diagnostico y Tratamiento</p>	<p>Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma</p>	<p>Conclusiones Se definieron como arterias coronarias como anormales si el diámetro interno es > 3 mm en niños < de 5 años o > 4 mm en niños > de 5 años; si el diámetro interno de un segmento mide ≥ 1.5 veces al segmento adyacente o si el lumen coronario es irregular.</p>
<p>25. Autores Kato H, Sugimura T, Akagy T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al Año de publicación 1996 Año de realización 1973-1996 País Japón Revista Circulation</p>	<p>Diseño de Estudio Observacional Prospectivo</p>	<p>Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados 594</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Se utilizo angiografía coronaria. Las lesiones se dividieron según el diámetro coronario.</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma</p>	<p>Conclusiones Se definieron: aneurismas pequeños (<1.5 veces lo normal, o <5 mm), moderados (entre 1.5 y 4 lo normal, o entre 5 a 8 mm), o aneurismas gigantes (4 o mas veces lo normal o >8 mm).Las lesiones tipo estenosis se dividieron en 3 grupos: oclusión (100% obstrucción), estenosis segmentaria o estenosis localizada..</p>
<p>26. Autores Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki Syndrome Año de publicación 1999 Año de realización</p>	<p>Diseño de Estudio Revisión cualitativa de la literatura</p>	<p>Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma</p>	<p>Conclusiones Se consideran como características sugestivas de arteritis coronaria al brillo perivascular y la perdida del adelgazamiento</p>

1999 País EUA Revista Pediatric Clinics of North America					progresivo normal en coronarias,
27. Autores Reddy SV, Forbes TJ, Chintala K. Año de publicación 2005 Año de realización 2005 País EUA Revista Pediatric Cardiology	Diseño de Estudio Revisión cualitativa de la literatura	Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados	Variables estudiadas en el ecocardiograma	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma	Conclusiones En base a puntajes z hasta un 50% de pacientes muestran anomalías en la fase aguda de la EK.
28. Autores Marques C, Macedo A, Lima M. Año de publicación 1990 Año de realización 1984-1988 País Portugal Revista Rev Port Cardiol	Diseño de Estudio Retrospectivo Observacional	Características de los pacientes Hombres: 28 Mujeres: 16 Relación: 1.7:1 Edad promedio 2 años 8meses (rango 2meses-8 años) Numero de pacientes estudiados 44	Variables estudiadas en el ecocardiograma Ectasia coronaria y Aneurismas coronarios	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma 0 en la fase aguda 52% de lesiones en fase subaguda.	Conclusiones No se utilizan definiciones operacionales concretas para lesiones coronarias. Cerca del 50% de pacientes tendrán lesión coronarias las cuales persistirán por meses. El ecocardiograma bidimensional es un método adecuado de seguimiento.
29. Autores Scott JS, Ettedgui JA, Neches WH Año de publicación 1999 Año de realización 1988-1996	Diseño de Estudio Retrospectivo Observacional	Características de los pacientes Hombres: No reportado Mujeres: No reportado Edad promedio: 3 años (rango 0.2-16 años) 52% recibió GGIV	Variables estudiadas en el ecocardiograma Se valoro por eco cardiografía: Ectasia, Derrame pericardico, brillo perivascular y disfunción ventricular	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma Fase aguda Ecocardiograma normal 77%. a) Ectasia coronaria 8%. b) Derrame pericardico 8%	Conclusiones Todos los pacientes con EK deben tener un ecocardiograma al diagnostico y durante la fase subaguda.

País
EUA
Revista
Pediatrics

Numero de pacientes estudiados 203

c) Disfunción ventricular 4%.
d) Brillo perivascular 8%.
Algunos mostraron 2 o mas anomalías
Fase subaguda
Ecocardiograma normal 75%
a) Aneurisma coronario 12%
b) Ectasia coronaria 2.9%

<p>30. Autores Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Año de publicación 2000 Año de realización 1989-1999 País Japón Revista Journal of Pediatrics</p>	<p>Diseño de Estudio Observacional Retrospectivo</p>	<p>Características de los pacientes Relación 1.3:1 Hombre: Mujer. Edad promedio 2.02 (Rango de edad 3 meses a 11 años) Numero de pacientes estudiados 193</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Ectasia, aneurisma y coronarias.</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma Sin lesión coronaria 87.8% (169 pacientes) Con lesión coronaria 12.2% (24 pacientes). Se utilizaron criterios de ministerio de salud Japonés.</p>	<p>Conclusiones Los pacientes con incremento en leucocitos, neutrofilos o PCR posterior a la infusión de GGIV desarrollan un número mayor de lesiones coronarias.</p>
---	---	---	--	---	--

<p>31. Autores Hirashi S, Misawa H, Takeda N, Horiguchi Y, Fujino N, Ogawa N, Hirota H Año de publicación 2000 Año de realización 1994-1998 País Japón Revista Heart</p>	<p>Diseño de Estudio Observacional Prospectivo</p>	<p>Características de los pacientes Hombres: 65% Mujeres: 35% Edad promedio 8 años , mediana 6 años , (rango 8 meses a 22 años) Numero de pacientes estudiados 60</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Sensibilidad y especificidad para la detección de aneurismas y para la detección de lesiones tipo estenosis.</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma 58% de pacientes mostraron lesiones coronarias tipo aneurismas diagnosticados por angiografía coronaria y ecocardiografía en fase aguda y subaguda. 30% de pacientes mostraron lesiones tipo estenosis en durante el seguimiento</p>	<p>Conclusiones La sensibilidad para el diagnostico de aneurismas coronarios mediante ecocardiografía al compararle con coronariografía se sitúa entre el 95 al 99%.</p>
<p>32. Autores Zhang T, Yanagawa H, Oki I, Nakamura Y Año de publicación 2002 Año de realización 1997-1998 País China Revista Acta Paediatrica</p>	<p>Diseño de Estudio Retrospectivo observacional análisis estadístico univariado y multivariado.</p>	<p>Características de los pacientes Hombres 3004 Mujeres 2162 Edad hombres <1 año 960 1 año 810 2 años 1462 3 años 306 4 años 466 Edad mujeres <1año 615 1 año 520 2 años 373 3 años 373 4 años 381 Numero de pacientes estudiados 5166</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Ectasia, aneurisma y estenosis coronaria.</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma 4.7% (243 pacientes con lesiones coronarias)</p>	<p>Conclusiones Los pacientes que reciben GGIV antes del 6 día de evolución tienen menor riesgo de desarrollar lesiones cardiacas. La presencia de neutrofilia y anemia son factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias</p>
<p>33. Autores Koyanagi H,</p>	<p>Diseño de Estudio</p>	<p>Características de los pacientes</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma</p>	<p>Conclusiones La elevación de PCR y la</p>

<p>Nakamura Y, Yanagawa H Año de publicación 1998 Año de realización 1991-1994 País Japón Revista Acta Paediatrica</p>	<p>Casos y controles</p>	<p>Grupo casos 61 hombres 8 mujeres Grupo controles 61 hombres 8 mujeres Edad media 2.9 años casos Edad media controles 2.4 años 89.5% de pacientes < 5 años Numero de pacientes estudiados 138</p>	<p>Aneurismas gigantes</p>	<p>presencia de hipocalcemia son factores de riesgo independientes para el desarrollo de aneurismas gigantes</p>	
<p>34. Autores Honkaen VE, McCindle BW, Laxer RM, Feldman BM, Schneider R, Silverman ED Año de publicación 2003 Año de realización 1989-1997 País Canadá Revista Pediatric Cardiology</p>	<p>Diseño de Estudio Prospectivo, Observacional</p>	<p>Características de los pacientes Hombres 186 Mujeres 158 Edad promedio 3.5 años Numero de pacientes estudiados 344</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Ectasia y Aneurismas coronarios</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma 28% de pacientes mostraron lesiones coronarias tipo ectasia y 6.7% tipo aneurisma coronario. Hombres 30.5% ectasia Mujeres 26% Hombres 8.5% aneurisma Mujeres 4.4% aneurisma</p>	<p>Conclusiones Los pacientes <1 año y con hipoalbuminemia son los que tienen mayor riesgo de lesiones coronarias. La mayor duración de fiebre previo a GGIV también constituye un factor de riesgo.</p>
<p>35. Autores Prieto PM, Espinosa FR, Garrido MG, Gutiérrez PG Año de publicación 2005 Año de realización 1989-2003</p>	<p>Diseño de Estudio Retrospectivo, Observacional</p>	<p>Características de los pacientes Hombres: 55% Mujeres: 45% Edad promedio 31.9% (rango 4-120 meses). 8 pacientes 17.7% fueron menores de 2 años</p>	<p>Variables estudiadas en el ecocardiograma Aneurismas coronarios</p>	<p>Incidencia de lesiones en el ecocardiograma 45% lesiones coronarias tipo aneurisma no se especifica si se presentaron durante la fase, aguda o subaguda de la enfermedad.</p>	<p>Conclusiones La plaquetosis y un intervalo mayor a 11 días entre el inicio de fiebre y diagnostico son los únicos factores de riesgo en pacientes mexicanos para el desarrollo de</p>

País México Revista UNAM		Numero de pacientes estudiados 45			aneurismas coronarios.
36. Autores McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Newburger JW Año de publicación 2007 Año de realización 2006-2007 País EUA Revista Circulation	Diseño de Estudio Prospectivo, experimental Randomizado, a doble ciego y multicentrico.	Características de los pacientes Hombres 62% Mujeres 48% Edad promedio 3.3 años (rango 2 meses a 12.3 años) Numero de pacientes estudiados 190	Variables estudiadas en el ecocardiograma Puntajes Z, ectasia coronaria y aneurismas coronarios.	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma Puntaje Z >2.5 DE en 26%de pacientes. Aneurismas coronarios en 3.15%.	Conclusiones Los factores de riesgo coronarios son semejantes usando puntajes z o criterios del ministerio de salud Japonés.
37. Autores Nofech MY, Garty BZ Año de publicación 2003 Año de realización 2003 País Israel Revista Pediatric Hematology and Oncology	Diseño de Estudio Informe de Caso	Características de los pacientes Masculino 2 años Numero de pacientes estudiados 1	Variables estudiadas en el ecocardiograma Aneurismas coronarios	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma	Conclusiones La presencia de trombocitopenia se asocia a coagulopatía por consumo en la EK además es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aneurismas coronarios.
38. Autores Anderson MS, Burns J, TreadwellD Año de publicación 2001 Año de realización	Diseño de Estudio Retrospectivo observacional	Características de los pacientes Hombres:17 casos Mujeres:16 casos Edad promedio 2.9 años (rango 0.25 a 12 años)	Variables estudiadas en el ecocardiograma Ectasia coronaria, dilatación coronaria, brillo perivascular y Aneurismas coronarios	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma 30% de pacientes mostraron lesiones coronarias no se especifica tipo ni fase.	Conclusiones La elevación de PCR y VSG principalmente si existe discrepancia entre ellas son factores de riesgo independientes

1997-1998 País EUA Revista Pediatr Infect Dis J		18.2% menores de 1 años. Numero de pacientes estudiados 33			para el desarrollo de lesiones coronarias.
39. Autores Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Konique B, Schonberger LB Año de publicación 2006 Año de realización 1994-2003 País EUA Revista Pediatric Infect Dis J	Diseño de Estudio Observacional retrospectivo.	Características de los pacientes Hombres 60.2% Mujeres 39.8% Relación: 1.5:1 Numero de pacientes estudiados 3115	VARIABLES ESTUDIADAS EN EL ECOCARDIOGRAMA Ectasia coronaria y Aneurismas coronarios	INCIDENCIA DE LESIONES EN EL ECOCARDIOGRAMA 12.9% de pacientes desarrollaron lesiones coronarias en el primer mes de evolución de evolución de la EK.	CONCLUSIONES Existe un incremento en la incidencia de lesiones coronarias del debido al uso de puntajes Z, los factores de riesgo con mayor significancia estadística es pertenecer a población hispana con retraso en el diagnostico de la EK.
40. Autores Kim TY, Wook SC, Woo CW, Choi BY, Lee JH, Lee KH, Son CS, Lee JW. Año de publicación 2006 Año de realización 2001-2005 País Corea Revista Eur J Pediatr	Diseño de Estudio Observacional Retrospectivo	Características de los pacientes Hombres: Mujeres: Edad: Numero de pacientes estudiados 285	VARIABLES ESTUDIADAS EN EL ECOCARDIOGRAMA Ectasia coronaria y Aneurismas coronarios	INCIDENCIA DE LESIONES EN EL ECOCARDIOGRAMA 6.7% de pacientes mostraron lesiones coronarias no se especifican fases ni tipo de lesiones.	CONCLUSIONES El único factor de riesgo estadísticamente significativo en el análisis multivariado es tener mas de 7 días con fiebre previo al tratamiento con GGIV.
41. Autores Harada K, Yamaguchi H, Kato H, Nishibayashi Y, Ichiro S, Okazaki T,	Diseño de Estudio Guías de diagnostico y tratamiento	Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados	VARIABLES ESTUDIADAS EN EL ECOCARDIOGRAMA Aneurismas coronarios	INCIDENCIA DE LESIONES EN EL ECOCARDIOGRAMA	CONCLUSIONES Se propone el puntaje de Harada para identificar pacientes con alto riesgo de lesiones coronarias.

Sato Y, Furusho K,
Okawa S, Kawasaki
T.
Año de publicación
1993
Año de realización
1993
País
EUA
Revista
American Heart
Association

42. Autores Harada K. Año de publicación 1991 Año de realización 1991 País Japón Revista Acta Paediatr Jpn	Diseño de Estudio Prospectivo experimental, multicéntrico, randomizado	Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados 193	Variables estudiadas en el ecocardiograma Aneurismas coronarios	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma	Conclusiones La dosis de GGIV con menor incidencia de lesiones coronarias es cuando se administra > 1gr/kg. Se propone el puntaje de Harada para identificar pacientes con alto riesgo de lesiones coronarias.
43. Autores Okada Y, Shinohada M Año de publicación 2003 Año de realización 2003 País EUA Revista J Pediatrics	Diseño de Estudio Prospectivo experimental, multicéntrico, randomizado	Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados 32	Variables estudiadas en el ecocardiograma	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma	Conclusiones Los corticoesteroides aminoran rápidamente los síntomas y reducen los niveles de citocinas en niños con EK.
44. Autores	Diseño de	Características de los	Variables estudiadas en	Incidencia de lesiones en	Conclusiones

Wooditch AC, Aronoff SC. Año de publicación 2005 Año de realización 1966-2005 País EUA Revista Paediatrics	Estudio Metaanálisis. Guías de diagnostico y tratamiento.	pacientes Numero de pacientes estudiados	el ecocardiograma	el ecocardiograma	La utilización de corticoesteroides en el tratamiento inicial de la EK junto con ASA reduce la incidencia de aneurismas coronarios.
45. Autores Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW Año de publicación 1998 Año de realización 1997-1998 País EUA Revista Acta Paediatr Jpn	Diseño de Estudio Observacional prospectivo, Prueba diagnostica. Multicéntrico	Características de los pacientes Hombres 53 Mujeres 36 Numero de pacientes estudiados 89	VARIABLES ESTUDIADAS EN el ecocardiograma Aneurismas coronarios	INCIDENCIA DE LESIONES EN el ecocardiograma 12 pacientes presentaron lesiones coronarias predominando estas en el sexo masculino.	CONCLUSIONES Los factores de riesgo para falla al tratamiento inicial con GGIV son similares a los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios (Neutrofilia, Bandemia, Anemia. Plaquetosis y la presencia de fiebre posterior a la administración de GGIV)
46. Autores Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W Año de publicación 2008 Año de realización 2002-2006 País EUA	Diseño de Estudio Observacional. Retrospectivo.	Características de los pacientes Hombres: 57% Mujeres:43% Edad promedio:35.6 meses Numero de pacientes estudiados 196	VARIABLES ESTUDIADAS EN el ecocardiograma Aneurismas coronarios	INCIDENCIA DE LESIONES EN el ecocardiograma	CONCLUSIONES Los factores de riesgo para falla al tratamiento inicial con GGIV son similares a los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios.

Revista					
J Pediatrics					
47. Autores Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS Año de publicación 2004 Año de realización 2004 País EUA Revista Rheumatology	Diseño de Estudio Informe de Caso	Características de los pacientes 1 hombre de 3 años Numero de pacientes estudiados 1	Variables estudiadas en el ecocardiograma Aneurismas coronarios gigantes	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma	Conclusiones El Infliximab es útil en el manejo de pacientes con EK que tienen falta de respuesta al tratamiento con GGIV.
48. Autores Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T. Año de publicación 2001 Año de realización 2001 País EUA Revista Pediatr Infect Dis J	Diseño de Estudio Informe de Caso	Características de los pacientes Numero de pacientes estudiados 1	Variables estudiadas en el ecocardiograma Aneurismas coronarios, miocarditis, pericarditis e insuficiencia valvular.	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma	Conclusiones Una terapia inmunosupresora agresiva con dosis altas de corticoesteroides y ciclosporina A pueden ser beneficios en los pacientes con EK refractaria.
49. Autores Kurotobi S, Toshisaburo N, Nobuhiro K, Tetsuya S Año de publicación 2002 Año de realización 1999-2000	Diseño de Estudio Retrospectivo Observacional	Características de los pacientes Edad media 4.1 años Numero de pacientes estudiados 71	Variables estudiadas en el ecocardiograma Ectasia y Aneurismas coronarios	Incidencia de lesiones en el ecocardiograma 30% de incidencia de lesiones coronarias en fase aguda	Conclusiones El uso de criterios estrictos y uniformes para definir ectasia coronaria permite la detección de un mayor numero de lesiones coronarias.

Anexo 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____

Número de registro:

Sexo: M _____ F _____

Edad: _____ meses

Peso: _____ kg

Talla: _____ cm

Sup. Corporal: _____

Fecha de ingreso: _____

Días de fiebre previos al diagnóstico: _____

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

MANIFESTACIONES	Si	No
Fiebre (°C)		
Conjuntivitis		
Exantema		
Edema en extremidades		
Alteraciones en mucosa oral		
Adenopatía cervical		
Artralgias		
Afección de SNC		
Afección GI		
Insuficiencia cardíaca		

LABORATORIOS:

INDICADOR	DIA 0	DIA 15
Hemoglobina (g/dl)		
Leucocitos		
% de Neutrofilos		
Plaquetas		
VSG (mm/h)		
PCR (mg/dl)		
Albumina (g/dl)		
Na (mEq/l)		
K (mEq/l)		
AST (UI/l)		
ALT (UI/l)		

Anexo 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____

Número de registro: _____

ECOCARDIOGRAMA

INDICADOR	Día 0	Día 15
Ectasia Coronaria Izq (mm)		
Ectasia Coronaria Der (mm)		
Aneurisma Coronario Izq (mm)		
Aneurisma Coronario Der (mm)		

TRATAMIENTO:

INDICADOR	Si	No
GGIV		
Días de fiebre post GGIV		

OBSERVACIONES:

FALLECIMIENTO: SI NO

CAUSA DEL FALLECIMIENTO:
