



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”

FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS PARA EL
DESARROLLO DE ANEURISMAS CORONARIOS EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL HOSPITAL GENERAL
“DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ” DESDE EL 1° DE ENERO DE 2005
A 31 DE DICIEMBRE DE 2016.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. JAZMIN PÉREZ RAMÍREZ

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. MÓNICA PATRICIA ESCOBEDO TORRES

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO
FEBRERO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Y todo lo que hagan, de palabra o de obra, háganlo en el nombre del Señor Jesús, dando gracias a Dios el Padre por medio de él.

Colosenses 3:17

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, en el área de
Pediatria Clínica, bajo la dirección de la Dra. Mónica Patricia Escobedo Torres.

Este trabajo de tesis con número de registro 21-138-2017 presentado por la Dra. Jazmin Pérez Ramírez y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dra. Mónica Patricia Escobedo Torres con fecha 06 de marzo de 2018 para su impresión final.

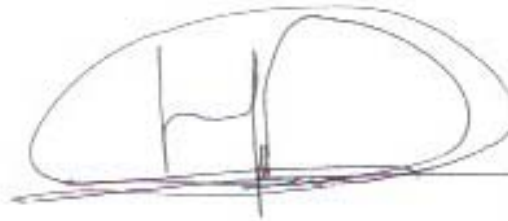


Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dra. Mónica Patricia Escobedo Torres
Investigador Principal

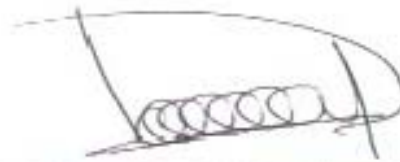
HOSPITAL GENERAL DR MANUEL GEA GONZÁLEZ
AUTORIZACIONES



Dr. Héctor Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación



Dr. José Pablo Maravilla Cagnillo
Subdirector de Investigación Biomédica



Dra. Lorena Hernández Delgado
Subdirectora de Pediatría



Dra. Mónica Patricia Escobedo Torres
Jefa de Departamento de Infectología Pediátrica e Investigador Principal

ÍNDICE

1. GLOSARIO	7
2. RESUMEN	8
3. ABSTRACT	9
4. INTRODUCCIÓN	10
5. OBJETIVO	10
6. MATERIAL Y MÉTODO	11
7. RESULTADOS	11
8. DISCUSIÓN	12
9. CONCLUSIÓN	13
10. BIBLIOGRAFÍA	14

1. GLOSARIO

- **Enfermedad de Kawasaki:** La enfermedad de Kawasaki (EK) o síndrome mucocutáneo linfonodular es una vasculitis aguda de origen desconocido, autolimitada, de etiología desconocida presuntamente infecciosa, que ocurre predominantemente en lactantes y preescolares; afecta preferentemente a las arterias de tamaño medio, particularmente a las arterias coronarias siendo la manifestación cardiovascular más importante la formación de aneurismas de dichas arterias
- **Aneurisma coronario:** dilatación segmentaria >1,5 veces respecto al segmento adyacente de arteria coronaria; puede ser único o múltiple.
- **Gamaglobulina humana:** es una fracción del plasma preparada por el método de separación de proteínas de Cohn, y fue desarrollada para uso terapéutico después de que se descubrió que la fracción II de Cohn contenía la porción de gamaglobulinas de las proteínas séricas, las cuales incluían la mayoría de los anticuerpos presentes en el plasma. Seguidamente, se encontró que esta misma fracción estaba constituida en su mayoría por inmunoglobulina G (IgG) pura; de ahí el antiguo nombre de gamaglobulina y la actual identificación como IgG. Cuando la preparación es adecuada para el uso intravenoso se denomina gamaglobulina humana endovenosa (GGEV).

2. RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Kawasaki (EK) o síndrome mucocutáneo linfonodular es una vasculitis aguda de origen desconocido, autolimitada, de etiología desconocida presuntamente infecciosa, que ocurre predominantemente en lactantes y preescolares; afecta preferentemente a las arterias de tamaño medio, particularmente a las arterias coronarias siendo la manifestación cardiovascular más importante la formación de aneurismas de dichas arterias.

Objetivo: Determinar la frecuencia de factores de riesgo conocidos para desarrollo de aneurismas coronarios en pacientes con enfermedad de Kawasaki en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” desde el 1° de enero de 2005 a 31 de diciembre de 2016.

Metodología: Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal, en la población de pacientes con aneurismas secundarios a enfermedad de Kawasaki en el área de Pediatría del Hospital General Dr. Manuel Gea González, en el que se revisaron los expedientes durante el periodo de 12 años de todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, determinando la frecuencia de factores de riesgo que existe en los pacientes que desarrollaron aneurismas en esta población.

Resultados: se encontraron 20 pacientes con diagnóstico con enfermedad de Kawasaki de los cuales 11 presentaron alto riesgo para desarrollo de aneurismas, y de estos, 4 evolucionaron con aneurisma coronario. Un paciente desarrollo aneurisma coronario a pesar de tener bajo riesgo para el mismo. Los factores que con mayor frecuencia se presentaron en pacientes con la enfermedad de Kawasaki son: ser hombre, albúmina <3.5 g/dL, PCR >3mg/dL, leucocitos >12.000/mm³, hematocrito <35%.

Conclusión: los factores de riesgo que se presentaron en pacientes que desarrollaron aneurismas coronarios en mayor frecuencia son leucocitos > 12.000/mm³, PCR > 3mg/dL, ser hombre, hematocrito < 35%, albumina < 3.5 g/dL y en menor frecuencia tener menos de 12 meses, sin embargo, presentamos la limitante del tamaño poblacional de estudio. La importancia de este tipo de estudios consiste principalmente en la obtención de datos útiles específicos de nuestra población, conocer los factores de riesgo que con mayor frecuencia se presentan en nuestros y con base en eso, continuar con investigación que permita distinguir a los pacientes con mayor riesgo y completar un abordaje diagnóstico ideal para evitar comorbilidades potencialmente mortales como lo son los aneurismas coronarios.

Palabras clave: enfermedad de Kawasaki, aneurisma coronario, factores de riesgo.

3. ABSTRACT

Background: Kawasaki disease (KD) or mucocutaneous lymph node syndrome is an acute, self-limiting acute vasculitis of unknown etiology presumably infectious, occurring predominantly in infants and young child; it mainly affects medium-size arteries, particularly the coronary arteries, the most important cardiovascular manifestation is the aneurysms formation of these arteries.

Objective: To determine the frequency of known risk factors for the development of coronary aneurysms in patients with Kawasaki disease in the Hospital General "Dr. Manuel Gea González" from January 1, 2005 to December 31, 2016.

Methodology: A observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study was made, in the population with aneurysms secondary to Kawasaki disease at the Pediatrics department of the "Hospital General Dr. Manuel Gea González", examining the medical records registered for 12 years of all Kawasaki disease patients, determining the risk factors frequency that exist in patients who developed aneurysms in this population

Results: We found 20 patients with Kawasaki disease, of whom 11 had high risk for developing aneurysms, and of these, 4 developed a coronary aneurysm. A patient developing coronary aneurysm despite having low risk for it. The factors that most frequently occurred in patients with Kawasaki disease are: being male, albumin <3.5 g/dL, CRP > 3 mg/dL, leukocytes > 12,000/mm³, hematocrit < 35%.

Conclusion: the risk factors that occurred in patients who developed coronary aneurysms at a higher frequency are leukocytes > 12,000/mm³, CRP > 3mg/dL, male, hematocrit < 35%, albumin <3.5 g/dL and, less frequently, less than 12 months age, however, we present the limitation of the population size of the study. The importance of this type of study consists mainly of obtaining useful data specific to our population, knowing the risk factors that most frequently occur in our patients and based on that, continue with research to distinguish patients with higher risk and complete an ideal diagnostic approach to avoid life-threatening comorbidities such as coronary aneurysms.

Key words: Kawasaki disease, coronary aneurysm, risk factors.

4. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) o síndrome mucocutáneo linfonodular es una vasculitis aguda de origen desconocido, autolimitada, de etiología desconocida presuntamente infecciosa, que ocurre predominantemente en lactantes y preescolares; afecta preferentemente a las arterias de tamaño medio, particularmente a las arterias coronarias siendo la manifestación cardiovascular más importante la formación de aneurismas de dichas arterias. (1)

La afectación de las arterias coronarias puede oscilar entre dilatación leve transitoria o ectasia, que ocurre en hasta un 40% de los pacientes, hasta aneurismas coronarios gigantes. (2) Estos pueden complicarse con trombosis, enfermedad cardíaca isquémica, aterosclerosis precoz y muerte súbita.

Es actualmente la principal causa de cardiopatía adquirida durante la infancia. (3) El porcentaje de afectación coronaria en niños no tratados asciende al 25%. (4) El tratamiento durante la fase aguda está dirigido a controlar el estado inflamatorio sistémico, evitar y/o reducir la vasculitis coronaria previniendo la trombosis, mientras que el tratamiento a largo plazo en los pacientes que tuvieron lesión coronaria está enfocado en la prevención de la cardiopatía isquémica.

Su etiología se desconoce y su importancia radica en que el 15% al 25% de los niños no tratados tienen daño coronario. (5) Un número importante de casos de la enfermedad no reúne las características clásicas (10% son enfermedades incompletas) sin embargo, de estos pacientes, el 40% desarrollan alteraciones coronarias. La mortalidad asociada (0.17% en Estados Unidos) se atribuye a secuelas cardíacas; siendo la causa más frecuente el infarto agudo de miocardio por trombosis de aneurisma, que se presenta tras un año de haber sido

diagnosticado con la EK. En México se ha reportado que aproximadamente en un 30-36% de los casos se presentan complicaciones aneurismáticas. (6) Un tratamiento oportuno en los niños diagnosticados con EK puede reducir la inflamación y, por lo tanto, prevenir el desarrollo de aneurismas coronarios y de trombosis arteriales.

Debido a que la lesión en corazón es la complicación más temida en la EK se han descrito algunos factores de riesgo en la formación de aneurismas coronarias. Harada et al. Analizaron diferentes variables en un grupo de niños con EK y encontraron los siguientes factores de riesgo en aquellos que desarrollaron alguna lesión coronaria, entre el primer y noveno día de la enfermedad: leucocitos >12.000/mm³, plaquetas <350.000/mm³, proteína C reactiva (PCR) >3mg/dL, hematocrito <35%, albúmina <3.5 g/dL, edad ≤1 año, sexo hombre. (7)

El ecocardiograma transtorácico es el estudio de elección para la medición de las arterias coronarias desde que se realiza el diagnóstico de EK, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 99%. (4, 6, 8) Las lesiones coronarias aparecen generalmente entre el séptimo y el décimo día de fiebre. (9)

A pesar de ser una enfermedad que cuenta con más de 40 años de su descripción, no es una patología de reciente aparición, pero sí de reciente reconocimiento como entidad clínica. Aún hay grandes interrogantes que resolver como la etiología. El conocimiento de la enfermedad se expande y hay esfuerzos actuales por encontrar tratamientos nuevos.

5. OBJETIVO:

Determinar la frecuencia de factores de riesgo conocidos para desarrollo de aneurismas coronarios en pacientes con enfermedad de Kawasaki en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

desde el 1° de enero de 2005 a 31 de diciembre de 2016.

6. MATERIAL Y MÉTODO:

Se realizó un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y transversal, empleando la base de datos de la Subdirección de Pediatría en la población de pacientes con aneurismas secundarios a enfermedad de Kawasaki del Hospital General Dr. Manuel Gea González, durante el periodo del 01 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2016. Se revisaron 20 expedientes que cumplieron los criterios descritos para su inclusión.

7. RESULTADOS:

Se revisó un total de 20 expedientes de pacientes con enfermedad de Kawasaki en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2016. Del total de expedientes que se sometieron a revisión (**Tabla 1**), únicamente el 25% (5 de 20 expedientes revisados) correspondieron a pacientes con complicación coronaria (aneurisma coronario).

Enfermedad de Kawasaki	Frecuencia
Con aneurisma coronario	5
Sin aneurisma coronario	15

Tabla 1. Pacientes con aneurisma coronario y diagnóstico de enfermedad de Kawasaki.

Para determinar la frecuencia de factores de riesgo presenten en los pacientes con aneurismas se tomaron en cuenta las 7 variables basadas en la escala de Harada, las cuales son:

- 1) Leucocitos $>12.000/mm^3$
- 2) Plaquetas $<350.000/mm^3$

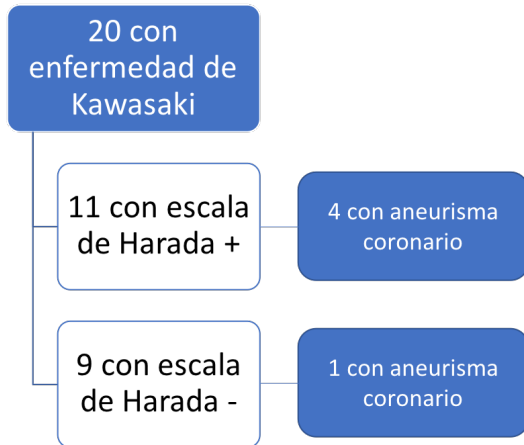
- 3) Proteína C reactiva $>3mg/dL$
- 4) Hematocrito $<35\%$
- 5) Albúmina $<3.5 g/dL$
- 6) Edad ≤ 1 año
- 7) Sexo hombre

La frecuencia de los factores de riesgo para desarrollo de aneurismas en los pacientes con enfermedad de Kawasaki se muestra en la **Tabla 2**. La frecuencia de sexo hombre fue de 14 contra 6 mujeres. Del total de pacientes con diagnóstico de Kawasaki, 11 presentaron albúmina $< 3 g/dL$, 13 tuvieron proteína C reactiva positiva con valores que superaron los 3 mg/dL, un total de 14 pacientes ingresaron con leucocitos $>12.000/mm^3$, hematocrito $<35\%$ con frecuencia de 10 pacientes, plaquetas $<350.000/mm^3$ únicamente se evidenció en 5 casos; en cuanto al grupo de edad, se presentaron 2 pacientes con la enfermedad de 2 meses, siendo factor de riesgo la presentación en niños de 12 meses o menos de edad.

Factor de riesgo	SI	NO
Hombre	14	6
Leu $>12.000/mm^3$	14	6
PCR $>3mg/dL$	13	7
Alb $<3.5 g/dL$	11	9
Hto $<35\%$	10	10
Plt $<350.000/mm^3$	5	15
Edad ≤ 1 año	2	18

Tabla 2. Frecuencia de factores de riesgo en la población estudiada. Hto: hematocrito, Alb: albúmina, PCR: proteína C reactiva, Plt: plaquetas, Leu: leucocitos.

Para el desarrollo de aneurismas se requiere de 4 o más de los factores de riesgo presentes durante los primeros 9 días; 11 de los 20 pacientes presentaron alto riesgo para el desarrollo de aneurisma y 5 desarrollaron la patología.



Los factores de riesgo de mayor frecuencia para aumentar riesgo en el desarrollo de aneurisma (Harada score mayor o igual a 4) son: leucocitosis mayor a 12.000/mm³ el 100%, ser hombre y tener PCR >3mg/dL en el 81% de los casos, hematocrito <35% se presentó en el 72% y albúmina <3.5 g/dL en 63%, siendo menores de 12 meses solo 2 de los 11 pacientes (18%) con alto riesgo. (Tabla 3)

Factor de riesgo	Número
Leu >12.000/mm ³	11/11
PCR >3mg/dL	9/11
Hombre	9/11
Hto <35%	8/11
Alb <3.5 g/dL	7/11
Edad ≤1 año	2/11

Tabla 3. Factores de riesgo presentes en pacientes de alto riesgo. Alb: albúmina, PCR: proteína C reactiva, Plt: plaquetas, Leu: leucocitos.

Se muestran en la **tabla 4** los factores de riesgo que se presentaron en los pacientes que desarrollaron aneurisma, presentando leucocitosis y hematocrito

<35% el total de los pacientes afectados con aneurismas. En 4 pacientes se presentó PCR >3 mg/dL y albúmina < 35.gr/dL. 3 pacientes fueron hombres y únicamente 1 tenía 12 meses o menos durante el diagnóstico. Ningún paciente presentó plaquetas en conteo menos a 350.000/mm³.

Factor de riesgo	Frecuencia
Leu >12.000/mm ³	5/5
Hto <35%	5/5
PCR >3mg/dL	4/5
Alb <3.5 g/dL	4/5
Hombre	3/5
Edad ≤1 año	1/5
Plt <350.000/mm ³	0/5

Tabla 4. Factores de riesgo presentes en los pacientes que desarrollaron aneurisma coronario. Hto: hematocrito, Alb: albúmina, PCR: proteína C reactiva, Plt: plaquetas, Leu: leucocitos.

De los pacientes que desarrollaron aneurismas coronarios, 4 tenían alto riesgo de desarrollarlos con base en la escala de Harada, un paciente desarrolló aneurisma coronario bilateral a pesar de tener bajo riesgo según la escala de Harada.

Tomando en cuenta a los pacientes con aneurisma coronario, la localización fue en arteria coronaria izquierda en 3 casos, y bilateral en 2, y el tamaño fue de pequeño o mediano, ninguno gigante.

8. DISCUSIÓN:

Es importante recordar que la enfermedad de Kawasaki sigue siendo una patología con sospecha diagnóstica tardía, lo cual no permite un tratamiento de inicio precoz, siendo éste el principal factor de riesgo para la remisión de fiebre, variable que de perdurar promueve la aparición de

complicaciones, de ellas la más temida, aneurismas coronarios. Es por esto que este estudio se centró en determinar la frecuencia de factores de riesgo para desarrollo de aneurisma, los cuales ya han sido descritos en la escala de Harada previamente comentados.

Los factores de riesgo que se presentan con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad de Kawasaki y que se encuentran descritos en la bibliografía son: ser hombre, albúmina elevada, PCR elevada, leucocitosis y hematocrito < 35%. Los factores de riesgo que se presentan en orden de frecuencia descendente en pacientes con enfermedad de Kawasaki y posterior desarrollo de aneurismas coronarios son: leucocitos > 12.000/mm³, PCR > 3mg/dL, ser hombre, hematocrito < 35%, albumina < 3.5 g/dL y en menor frecuencia tener menos de 12 meses. En nuestra institución representa a un 25% de los enfermos con Kawasaki con complicación coronaria. Queda como limitante la muestra de la población estudiada, siendo escasa en nuestra institución, por lo que convendría ampliar la misma, ya sea interinstitucional o dentro de grupos clínicas especializadas a esta patología. Se presentó un caso que desarrolló aneurisma coronario sin ser paciente de alto riesgo para el desarrollo del mismo, por lo que, a pesar de ser una escala validada, podremos tomar una línea de investigación que conduzca a que probablemente es mas riesgoso presentar los factores de riesgo más frecuentes, que un número determinado de los mismos, para desarrollo de aneurismas.

Durante la revisión de la literatura se encontró escasa información internacional relacionada con la importancia de detección de factores de riesgo para la clasificación de pacientes y su potencial para desarrollar complicaciones, motivo por el cual se dificulta establecer con seguridad cual es la frecuencia de factores de riesgo en la

población para el desarrollo de aneurismas coronarios en las instituciones que reciben a éstos pacientes.

En México no se cuenta con ningún estudio reportado de esta índole y, por lo tanto, no es posible saber cuál es la frecuencia de presentación de los factores de riesgo conocidos para desarrollo de aneurismas coronarios en la población que se recibe en nuestra institución por lo que este estudio se considera una herramienta útil para la evaluación de los mismos, que conlleve a detección y prevención de la evolución.

Esta información permite identificar los factores de riesgo que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes que desarrollan aneurismas coronarios y que deben tomarse en cuenta por el personal médico para reforzar la identificación oportuna y mejorar el tratamiento inicial en los pacientes que los presentes.

De los pacientes con aneurisma coronario se identificaron los siguientes aspectos; la localización de la mayoría de los aneurismas identificados fue en la arteria coronaria izquierda lo cual es correspondiente a lo reportado en la bibliografía, sin embargo, en dos casos la presentación fue bilateral.

9. CONCLUSIÓN:

La mayor parte de pacientes incluidos en el estudio presentaron factores de riesgo durante los 9 días posteriores al inicio de la fiebre, y el 36% de los pacientes con alto riesgo para desarrollar aneurisma lo presentaron.

La frecuencia de los factores de riesgo es importante para iniciar un registro de los mismos y crear nueva información con trascendencia significativa para el estudio de la patología descrita y su pronta intervención en la práctica clínica.

La importancia de este tipo de estudios consiste principalmente en la obtención de datos útiles específicos de nuestra población, conocer los factores de riesgo que con mayor frecuencia se presentan en nuestra población y con base en eso, continuar con investigación que permita distinguir a los pacientes con mayor riesgo y completar un abordaje diagnóstico ideal para evitar comorbilidades potencialmente mortales como lo son los aneurismas coronarios.

Se debe recordar que al tratarse de un estudio retrospectivo en donde la población únicamente corresponde a nuestra institución, se puede encontrar mayor beneficio al ampliar la muestra de estudio o modificar el enfoque a un estudio longitudinal, donde se evalúe el impacto de las intervenciones tempranas en pacientes que se identifiquen con los factores de riesgo previamente comentados. Hace falta tomar en cuenta las circunstancias referentes al tratamiento y tiempo de instauración del mismo, por lo que quedan líneas abiertas de investigación para completar la información que concierne a nuestra población con respecto a esta enfermedad.

10. BIBLIOGRAFÍA:

1. Kawasaki T, Kosaki F, et al. A new infantile febrile mucocutaneous lymph node syndrome prevailing in Japan. *Pediatrics* 1974;54:271-6.
2. Friedman et al. Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003289; originally published September 15, 2016

3. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *J Pediatr* 1991;119:279-82.
<http://doi.org/bpqt4z>
4. Newburger JW, Takahashi M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease. *Circulation.* 2004;110:2747-2771
5. Gersony WM. Kawasaki disease: clinical overview. *Cardiol Young* 1991;1:192-5.
<http://doi.org/d9p867>
6. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Mucocutáneo Linfonodular (Síndrome de Kawasaki). México; Secretaría de Salud, 2010.
7. Sotelo-Cruz N. Revisión de la enfermedad de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas (enero 1977 a mayor de 2012) *Arch Cardiol Mex.* 2013;83(3):214-222.
8. Capanari T, Daniels S, et al. Specificity and predictive value of two-dimensional echocardiography in detecting coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:355-60.
<http://doi.org/bg6bgz>
9. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Cardiol Young* 1991;1:184-91.