



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“DESARROLLO DE LESIONES CORONARIAS EN LA ETAPA AGUDA
DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO 2014 - 2016”**

TESIS

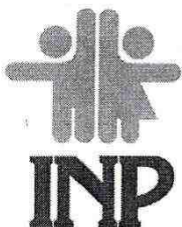
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. LESLYE PAMELA HERNÁNDEZ BECERRIL

TUTOR:

DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA





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.

DESARROLLO DE LESIONES CORONARIAS EN LA ETAPA AGUDA DE LA ENFERMEDAD
DE KAWASAKI EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA EN EL PERIODO 2014-2016.



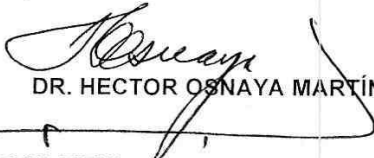
DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA




DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. HECTOR OSÑAYA MARTÍNEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA

TUTOR DE TESIS

INDICE

	Página
1. Resumen	3
2. Marco teórico	5
2.1. Epidemiología	5
2.2. Etiología	7
2.3. Anatomía Patológica	7
2.4. Criterios Diagnósticos	8
2.5. Manifestaciones clínicas	9
2.5.1. Manifestaciones clásicas	9
2.5.2. Manifestaciones no clásicas	11
2.5.3. Manifestaciones cardiacas	12
2.6. Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki	13
2.6.1. Enfermedad de Kawasaki incompleta	13
2.6.2. Enfermedad de Kawasaki con presentación atípica	13
2.7. Evolución clínica	13
2.8. Exámenes de laboratorio y gabinete	14
2.9. Hallazgos ecocardiográficos	15
2.9.1. Coronarias	17
2.9.2. Hallazgos ecocardiográficos en fase aguda de la Enfermedad de Kawasaki	17
2.9.3. Hallazgos ecocardiográficos en fase subaguda de la Enfermedad de Kawasaki	19
2.10. Factores de riesgo para desarrollo de aneurismas coronarios	19
2.11. Diagnóstico diferencial	22
2.12. Tratamiento	23
2.12.1. Tratamiento a corto plazo	23
2.12.2. Falla al tratamiento	23
2.12.3. Tratamiento a largo plazo	24
2.13. Pronóstico	26
3. Planteamiento del problema	27
4. Preguntas de investigación	27

5. Justificación	27
6. Objetivos	28
6.1. Objetivo general	28
6.2. Objetivos específicos	28
7. Tipo y diseño general del estudio	28
8. Población de estudio	28
9. Criterios de inclusión	29
10. Criterios de exclusión	29
11. Definición operacional de variables	30
11.1. Variables dependientes etapa aguda	30
11.2. Variables independientes etapa aguda	30
12. Metodología	32
13. Cálculo del tamaño de la muestra	34
14. Análisis estadístico e interpretación de datos	34
15. Consideraciones éticas	34
16. Resultados	34
17. Cuadros y Gráficas	37
18. Discusión	41
19. Conclusiones	44
20. Bibliografía	45

DESARROLLO DE LESIONES CORONARIAS EN LA ETAPA AGUDA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA EN EL PERIODO 2014-2016.

1. RESUMEN

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis de vasos de mediano calibre, de etiología desconocida que predomina en niños menores de 5 años y está caracterizada por fiebre, exantema, linfadenopatía y afección mucocutánea.

El diagnóstico se basa en criterios clínicos: fiebre y al menos 4 de 5 hallazgos físicos comunes. 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. 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.

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.

Sin embargo a pesar de un inicio adecuado de tratamiento en la fase aguda, aun hay pacientes que desarrollan lesiones coronarias (2 a 5%). Existen escasas publicaciones en población latina, en quienes desconocemos factores de riesgo concluyentes.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de lesiones coronarias en la etapa aguda de la EK en pacientes de 1 mes a 18 años atendidos por el Servicio de Cardiología del INP en el periodo del enero 2014 a diciembre 2016 ?

OBJETIVO GENERAL. Establecer la prevalencia de lesiones coronarias en la etapa aguda de la EK en pacientes atendidos en el INP en el periodo de enero 2014 a diciembre 2016

METODOLOGIA

Tipo y Diseño general del estudio: Es un estudio de serie de casos de tipo transversal, retrospectivo, observacional, y descriptivo.

Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de EK en el Instituto Nacional de Pediatría. Se incluyeron aquellos pacientes que cumplieron 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, exantema, 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, ALT, intervalo de tiempo entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el tratamiento que recibieron. Se revisarán los resultados del ecocardiograma inicial.

Los datos obtenidos, se colectaron en una base de datos de Excel y posteriormente se analizaron los resultados por estadística descriptiva y analítica mediante SPSS versión 21.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Población Elegible: Pacientes pediátricos, de cualquier sexo que hayan acudido a Instituto Nacional de Pediatría (INP) con el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en el periodo comprendido de enero 2014 a diciembre de 2016.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva (media, moda, mediana, porcentaje y frecuencia) de las diversas variables identificadas, así como medidas de tendencia central y de dispersión.

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. ^{1,2}

Tomisaku Kawasaki en Japón hizo la descripción original del padecimiento en 1967; estudió 50 niños entre 1961 y 1967 en forma sistematizada. ^{2, 3.} 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 miocardio³.

La EK ocurre mayoritariamente en niños menores de 5 años (80 %) con un pico a los 9 a 11 meses. ⁴ En este estudio la incidencia anual en Japón fue de 268.6 casos/100,000 niños menores de 5 años, en Corea se reportan 113,1 casos/100,000 niños menores de 5 años y en Estados Unidos se reportan 19 casos/100,000 niños menores de 5 años ⁵. En México, no se tiene calculada la tasa de incidencia de EK siendo probablemente igual que en lo reportado en Latinoamérica de 3 casos por 100,000 niños menores de 5 años al año ^{6,7} (Figura 1). Desde el 2000 se tiene un registro en la Secretaria de Salud de EK basado en los egresos hospitalarios y hasta el 2016 solo han sido reportados 2378 casos de en todo el país. Esta estadística, parece no representar el total de los casos de EK del país, sin embargo, el diagnóstico de la enfermedad se ha incrementado en los últimos años. Las tasas de mortalidad han disminuido en los últimos años (1% en 1974 a 0.1% 1995 en Japón) por un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. En el país, a pesar de tener un número muy bajo de casos de EK, a enfermedad tiene una mortalidad de 0.01% que es similar a lo reportado en la literatura. (Figura 2 y 3) ^{5, 6, 7, 8, 9, 10,11}

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 hipercoagulabilidad ¹.

Figura 1: Número de casos de EK por 100 000 niños menores de 5 años.⁶

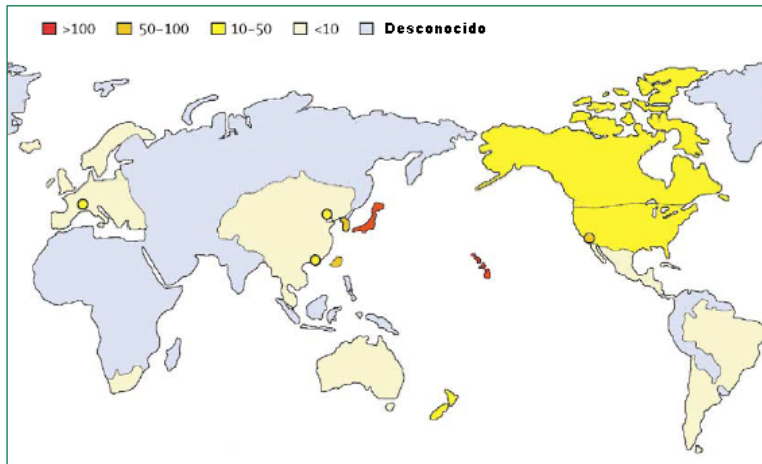


Figura 2: Numero de egresos en México

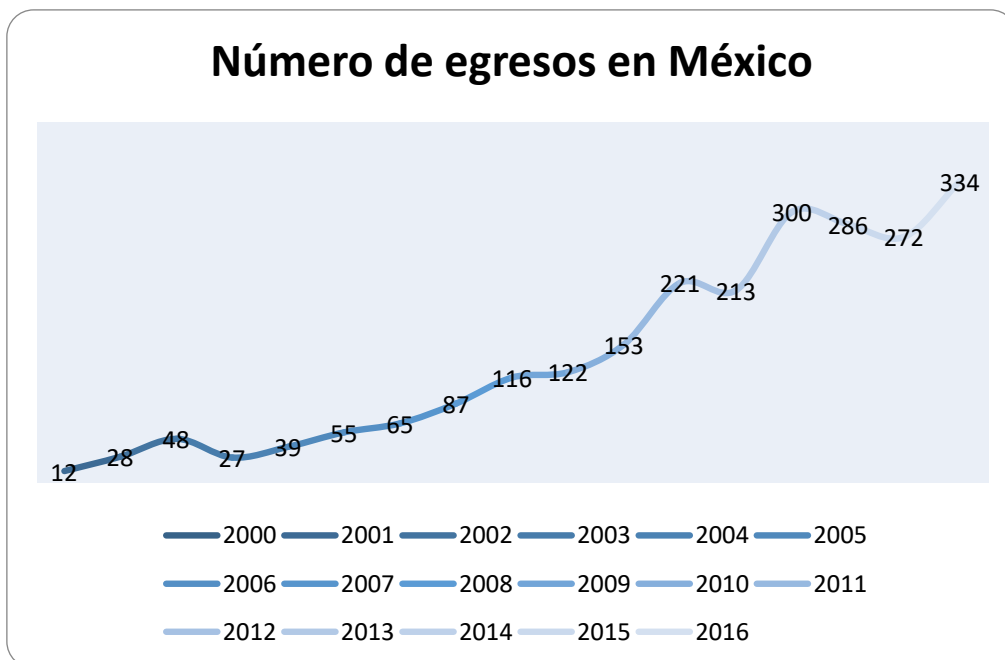
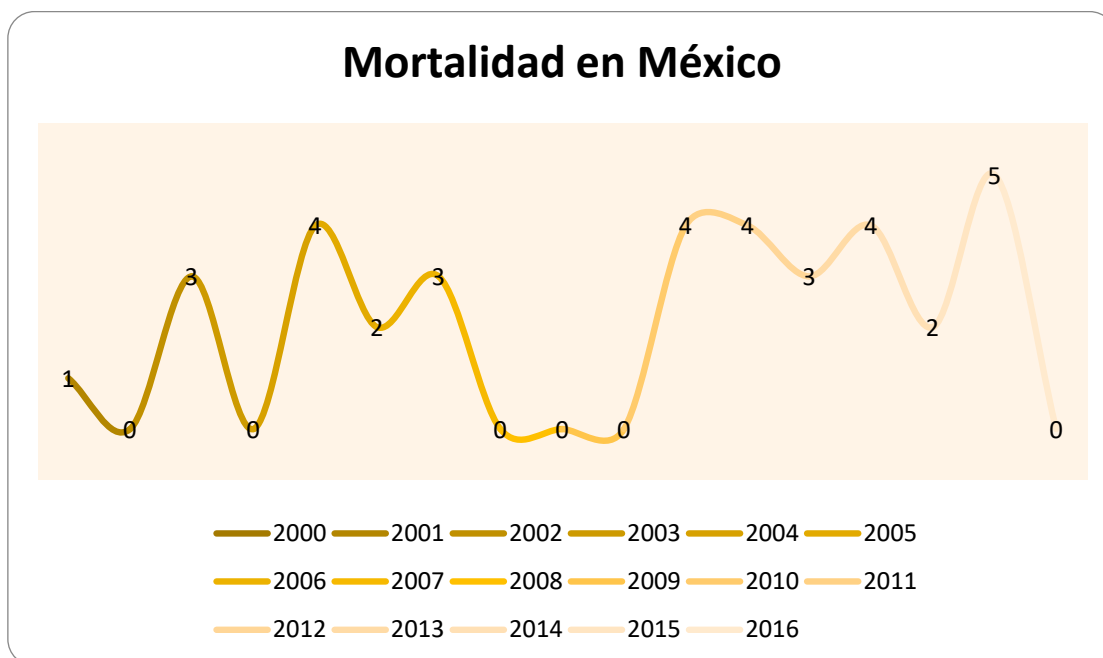


Figura 3: Mortalidad en México



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^{1,2,3}. 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 confirmada¹.

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 celiacas, 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^{1,7}. 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 aneurismas ¹.

En etapas más avanzadas puede desarrollarse estenosis y oclusión arterial resultado de una remodelación activa con proliferación de la íntima y neoangiogénesis con trombosis agregada ¹.

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)^{1,10}.

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 ^{1,10}. En presencia de ≥ 4 de los criterios clínicos el diagnóstico de EK puede realizarse en el día 4 de la enfermedad ^{1,10}.

CRITERIOS CLINICOS DIAGNOSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI¹

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.^{1,10}

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.^{1,2,10}

Se considera que la enfermedad se inicia el primer día de fiebre, se puede acompañar de: tos, rinorrea, náuseas, vómito, dolor abdominal.^{1,2,10.}

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 córnea. 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.^{1,2,10,12.}

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.^{1,2,10,12.}

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. ^{1,2,10,12.}

El exantema puede desaparecer en un área y aparecer en otra durante varios días, lo que es más aparente cuando la fiebre es alta ^{1,2,10,12.}

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 ^{1,10,12.}

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 ^{1,10.}

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 ^{10,12.}

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 ¹³.

Manifestaciones oculares. En la fase aguda: fotofobia, y se observan precipitados quéricos 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 ¹⁰.

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 ^{10,14}.

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. ^{10,14}.

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 ¹⁰.

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)¹⁰.

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 Investigación¹³. 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^{10,14}.

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 cardiacas, el 20% de los pacientes muestran signos de insuficiencia cardiaca congestiva; entre el 25 a 30% presentan pericarditis y derrame pericárdico. Morales y Garrido en 2015 encontraron que 33 casos 27 casos (8%) presentaron insuficiencia cardiaca.¹⁵ 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^{1,13}.

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 ^{1,14}.

En el año 2000 mencionan una prevalencia posterior a 1 mes del inicio de manifestaciones del 10.2%, que disminuyó al 4.2% tras 1 año de seguimiento, de los 1594 pacientes estudiados 10 de ellos presentaron aneurismas gigantes y 3 tuvieron un desenlace fatal ¹³.

2.6 CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI.

El diagnóstico en las últimas revisiones se puede dividir en

2.6.1 EK incompleto: Fiebre de al menos 5 días con dos de tres criterios cardinales para el diagnóstico. Se presentan en un 15 a 20% de los casos. Pueden ocurrir cambios coronarios y principalmente en la etapa subaguda de la enfermedad, al rededor del día 10. La edad más común es en menores de 6 meses y mayores de 5 años. Se debe considerar en todos los pacientes con fiebre mayor de 7 días, con datos inflamatorios sistémicos sin una etiología. ¹⁵

2.6.2 EK con presentación atípica: En la mayoría de los estudios con presentación atípica se ha encontrado, abdomen agudo, obstrucción alta de la vía aérea, linfadenopatía masiva, meningoencefalitis, ceguera, sordera transitoria (ya sea debido a la propia enfermedad o como consecuencia de la toxicidad por salicilatos) parálisis del nervio craneal. Aparte de las lesiones coronarias se puede encontrar pericarditis, miocarditis, disfunción ventricular e insuficiencia valvular, alteraciones en el ritmo como disfunción del nodo sinusal, AV, bloqueos, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular. ¹⁵

2.7 EVOLUCION CLINICA

El curso de la EK se divide en tres fases:

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 ^{1,2,7,10}.

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 más frecuente detectar aneurismas de las arterias coronarias y es cuando el riesgo de muerte súbita es más alto ^{1,10}.

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 ^{1,2,7,10}.

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 tratamiento ¹. **(Figura 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 $> 15,000/\text{mm}^3$ 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/ mm^3 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^{1,10}.

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 IgG e IgA, también se ha relacionado con afección coronaria^{1,10}.

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^{1,10}.

2.9 HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS

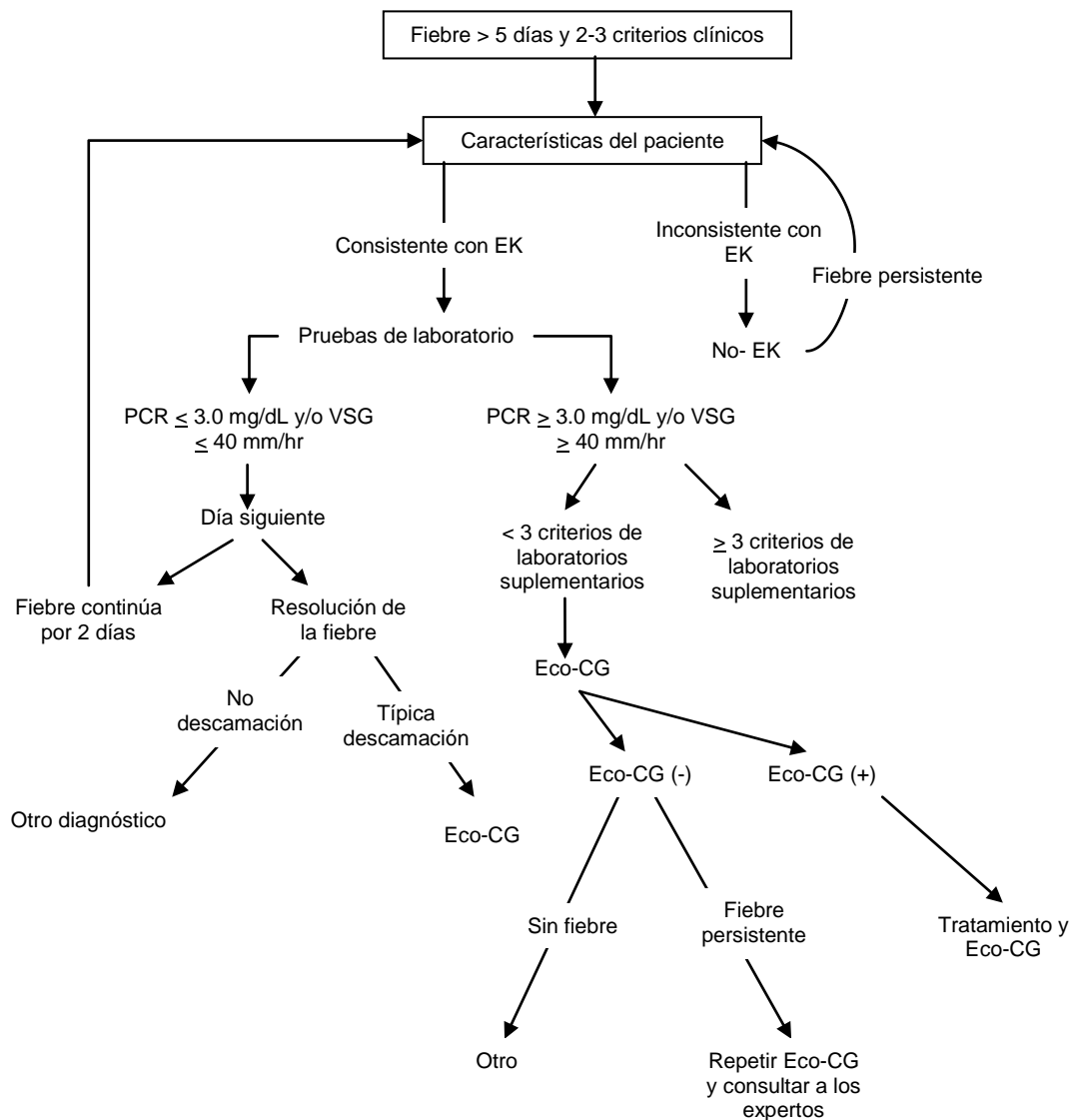
A pesar de que la definición actual de EK provee una herramienta útil para la vigilancia epidemiológica, no es el método óptimo para el reconocimiento de un niño con una vasculitis sistémica, que requiere un tratamiento rápido para evitarlas complicaciones.

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 4**) 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 1,6,8,9.

Figura 4. Evaluación del paciente con sospecha de EK incompleto.



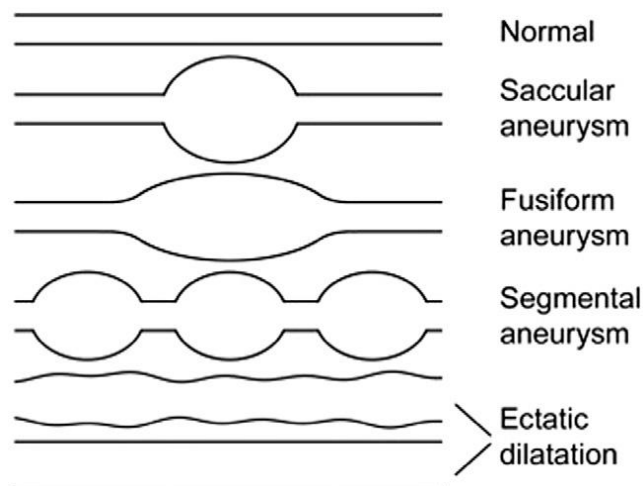
2.9.1 CORONARIAS ¹⁶

Actualmente, se ha clasificado a los aneurismas de acuerdo a la estandarización por superficie corporal en:

- Aneurisma pequeño: z score ≥ 2.5 y < 5
- Aneurisma mediano: z score ≥ 5 y < 10
- Aneurisma gigante: z score > 10 o en con dimensiones de $> 8\text{mm}$

Las localización de las lesiones coronarias más frecuentes son: parte proximal de la descendente anterior, parte proximal de la coronaria derecha, arteria coronaria izquierda, circunfleja, parte distal de la coronaria derecha y la unión de la coronaria derecha con la descendente posterior. ¹⁵

Los diferentes alteraciones que se pueden mostrar son: ¹⁵



2.9.2 HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS 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: ^{1,20}

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 pericardico, o puntaje z en LAD o RCA entre 2 y 2.5 ^{1,19}.

Actualmente se considera que al correlacionar la superficie corporal del paciente con el diámetro interno de las arterias coronarias en base a puntajes z hasta un 50% de pacientes muestran anomalías en la fase aguda de la EK ¹⁹.

En el estudio realizado por Baer AZ y cols 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% ^{8,9, 19}.

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 ²¹.
- b) Insuficiencia mitral (aproximadamente 1% de pacientes), o de otras válvulas ²¹.
- c) Derrame pericardico hasta en un 25% de los pacientes ²¹.
- 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 encuentran ¹.

2.9.3 HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS 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 transtoracico 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 ¹⁹.

En 1998 de Zorzi y colaboradores 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.

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: Cuadro 2

Cuadro 2. Resumen de factores de Riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la Enfermedad de Kawasaki

FACTOR DE RIESGO	ODDS RATIO	IC 95%	P
Sexo masculino ¹	1.480	1.18-1.86	
Neutrofilia (>68%) ²³	1.630	1.23-2.17	
Edad menor de 1 año ²⁴	4.250	1.73-10.45	0.003
Leucocitosis (>10 000) ^{8,9}	1.980	1.21-3.26	0.011
Concentración de hemoglobina <10mg/dl ²³	1.450	1.15-1.82	
Proteína C reactiva elevada (>13.9mg/dl) ²⁵	1.159	1.022-1.315	0.024
Alanina aminotransferasa elevada (>50/U/l) ²⁵	1.008	1.002-1.014	0.013
Hipoalbuminemia (<3.0g/L) ²⁵	4.390	1.79-10.79	<0.001
VSG (>50mm/hr) ^{8, 24}			0.181
Recurrencia de la EK ²³	2.420	1.50-3.92	
Población Hispana ²²	1.280	1.01-1.63	
Duración total de fiebre ≥8 días ⁸	4.052	1.151-14.263	0.0293
Edad < 1 año + Albumina <3.0g/L ²⁴	19.56	6.12-62.52	<0.001
Tiempo al diagnóstico ¹⁶	1.06	(1.02 – 1.10)	0.001
Manifestaciones SNC ¹⁶	2.14	(1.22 – 3.75)	0.008

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.¹ Harada y cols 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) Hematocrito 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 coronarias¹.

En 2015, se realizó un estudio en donde se analizaron los factores de riesgo para desarrollar aneurismas coronarios en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. Se encontró que la hipoalbuminemia ($p < 0.0001$) un mayor tiempo de evolución de las manifestaciones clínicas al diagnóstico ($p < 0.003$) y fueron estadísticamente significativos para desarrollar lesiones coronarias, niveles de fiebre ($p < 0.001$), niveles de hemoglobina ($p < 0.003$) leucocitosis ($p < 0.006$), edad ($p < 0.062$) peso ($p < 0.081$), PCR ($p < 0.065$).¹⁶

No se encontró evidencia estadísticamente significativa para: neutrofilia, bandas, plaquetas, VSG, sodio, AST, ALT, Nivees de bilirrubinas y DHL que se han mencionado como factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios en múltiples estudios.¹⁶

Llama la atención en este estudio de 338 pacientes con diagnóstico de EK que se encontraron lesiones coronarias en el 39.3% de los casos a pesar de que el 88.2% 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 aneurismas 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 coronarias⁷.

McC Crindle publicó en el año 2007 que los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios 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. Concluyó en su estudio que a pesar de usar valores-z, los factores de riesgo determinados son similares a los previamente establecidos por las definiciones del Ministerio de Salud Japonés, sin la existencia de interacciones significativas entre los factores de riesgo.²⁷

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 2003.⁴²

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 toxico y artritis reumatoide. En el Cuadro 3 se citan una lista de diagnósticos diferenciales con características clínicas semejantes a EK.

Cuadro 3. Diagnóstico diferencial de ojo rojo, fiebre prolongada y erupción cutánea

Enfermedad de Kawasaki *	Infección por <i>Yersinia</i>
Enfermedades estreptocócicas y estafilocócicas mediadas por toxinas (escarlatina, síndrome de choque tóxico).	<i>pseudotuberculosis</i> . Infección por rickettsias.
Infección por adenovirus y otros (enterovirus, sarampión*).	Síndrome de Reiter *. Enfermedad inflamatoria intestinal*.
Reacción a drogas y síndrome de Stevens-Johnson*.	Enfermedad post-infecciosa mediada por complejos* (p. Ej. post-meningococemia).
Leptospirosis*.	Sarcoidosis*. Lupus eritematoso sistémico*. Bechet*

* 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 de peso/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.^{1,2,28}

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 gigantes¹.

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.^{8, 9}

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 EK y conlleva un mayor riesgo de anomalías coronarias.¹

Los factores de riesgo para falla al tratamiento inicial son similares a los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios.^{1,8,9,24} 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 horas, 1 vez al día, por 1 a 3 días.¹ 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 infliximab⁸ u otros fármacos inmunosupresores como la ciclosporina.⁹

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 dipiridamol, 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)¹⁷. **Cuadro 4**

Cuadro 4. Riesgo coronario

Z score	Nivel del riesgo	Manejo
<2	1. Arterias coronarias normales	Terapia antiplaquetaria por 4-6semanas. Asesoramiento cardiaco. Exámenes cardiológicos son justificados
2 a < 2.5	2. Dilatación transitoria	Lo mismo que el riesgo 1
>2.5 < 5	3. Aneurismas pequeños	Dosis baja de aspirina, mas allá de las primeras 6 semanas Vigilancia: <ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiograma seriado • Angiografía (TAC, RM)
> 5 < 10	4. Aneurismas de mediano tamaño	A largo plazo terapia antiplaquetaria <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de estrés para isquemia miocárdica
≥ 10 diámetro absoluto > 8mm	5. Aneurismas gigantes	Terapia antiplaquetaria, anticoagulación,+/- betabloqueador <ul style="list-style-type: none"> • Intervencionistas Coronaria Cateterismo Cirugía • Asesoramiento Ejercicio Asesoramiento en la reproducción Manejo del riesgo cardiovascular

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.

Actualmente es posible que al contar con puntajes z y con criterios que son más sensibles en la detección de lesiones se sugiere que estos pacientes deben ser evaluados de manera cercana por el riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular temprana.²⁹

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la Enfermedad de Kawasaki es considerada la causa más importante de cardiopatía adquirida en población pediátrica en países desarrollados, con una incidencia de 298 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. En México, sin embargo no existe un registro real 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 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 médico, 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.

Los estudios en población latina muestran una mayor frecuencia de lesiones coronarias en comparación a población anglosajona y asiática.

4. PREGUNTAS DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia del desarrollo de lesiones coronarias, en la etapa **aguda** de la EK en población de 1 mes a 18 años, atendida por el servicio de cardiología del INP en el periodo enero 2014 a diciembre de 2016?

5. JUSTIFICACIÓN

La EK es una patología rara 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 aún no se ha descrito, ya que existe poca estadística de la enfermedad.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Establecer la prevalencia en el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa **aguda** de la enfermedad de Kawasaki en población de 1 mes a 18 años atendida en el INP en el periodo de enero del 2014 al año 2016.

6.2 Objetivos específicos

1. Determinar la tasa de prevalencia de lesiones coronarias en la etapa **aguda** en pacientes con diagnóstico de EK en población de 1 mes a 18 años atendida en el INP en el periodo de enero 2014 a diciembre 2016.
2. Determinar la prevalencia de la EK en población de 1 mes a 18 años atendida en el INP en el periodo de enero 2014 a diciembre 2016
3. Enumerar los factores asociados al desarrollo de lesiones coronarias en la etapa **aguda** de la EK
4. Conceptuar el género y la edad de los pacientes con EK
5. Describir el comportamiento de las diversas variables de los criterios de Harada para la EK.

7. TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Es un estudio transversal, retrospectivo, observacional, y descriptivo.

8. POBLACIÓN DE ESTUDIO

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

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 periodo comprendido de enero 2014 a diciembre 2016.

9. 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 periodo de enero 2014 a diciembre de 2016
- 4) Pacientes con el diagnóstico de EK completa o incompleta.
- 5) Pacientes que cuenten en su expediente con ecocardiograma al diagnóstico de la EK.

10. CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1) 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.

11. DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

11.1 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	z-score	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	z-score	Si/No

11.2 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 continua	-	Meses
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo.	Cuantitativa continua	Numérica	Gramos, kilogramos
Superficie corporal			Numérica	Cm/m ²
Fiebre	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de la normal, que va acompañado por un aumento del ritmo cardíaco y respiratorio, y manifiesta la reacción del organismo frente a alguna enfermedad.	Cuantitativa continua	Numérica	Grados centígrados
Exantema	Erupciones cutáneas localizadas o generalizadas que pueden ser ocasionadas por virus, bacterias o	Cualitativa nominal	-	Si / No

	medicamentos o estar asociadas con enfermedades sistémicas.			
Linfadenopatía cervical	Aumento de tamaño ganglionar aislado o como un grupo de ganglios mayor de 2cm.	Cualitativa nominal	-	Si/No
Inyección conjuntival	Consiste en una coloración rojo fuerte, mas intensa en el fondo de saco conjuntival y menos conforme nos acercamos a la córnea.	Cualitativa nominal	-	Si/No
Cambios en mucosa oral	Consiste en 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	Cualitativa nominal	-	Si/No
Cambios en manos y pies	Se caracteriza por la presencia de eritema limitado a las palmas y las plantas, es llamativo el cambio abrupto de lo normal al eritema superficial. Posteriormente se tornan edematosos o firmemente indurados con posterior descamación de los dedos de las manos y pies	Cualitativa nominal	-	Si/No
Hemoglobina	Es una proteína globular que se encuentra dentro de los globulos rojos y es de vital importancia fisiológica para el aporte normal de oxígeno a los tejidos.	Cuantitativa continua	Numérica	mg/dL
PCR	Reactante de fase aguda. Se considerara elevada si existe una determinación analítica mayor a 13.9 mg/dL	Cuantitativa continua	Numérica	mg/dL
VSG	Reactante de fase aguda. Se considerara 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		g/L
Tiempo de inicio de la manifestaciones al tratamiento con GGIV	Número de días de inicio del primer síntoma sugerente de EK a la administración de GGIV.	Cuantitativa discreta	Calendario	Días
Neutrófilos séricos	Fracción mayoritaria de Glóbulos blancos. Se definirá como neutrofilia a un porcentaje >68%.	Cuantitativa continua	Numérica	Porcentaje
Plaqueta	Célula sanguínea participante en la	Cuantitativa	Numérica	Numero

s	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	va continua		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	Numérica	Numero de glóbulos blancos
Na	Electrolito sérico con determinación analítica. Se definirá como hiponatremia a la cuantificación menor o igual a 132 mEq/L	Cuantitativa continua	Numérica	mEq/L
K	Electrolito sérico con determinación analítica. Se definirá como hipokalemia a la cuantificación menor o igual a 4 mEq/L	Cuantitativa continua	Numérica	mEq/L
ALT	Alanina aminotransferasa se definirá como ALT elevada a la determinación analítica mayor a 50 UI/L	Cuantitativa continua	Numérica	UI/L

12. METODOLOGIA

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- 1) Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de EK en el Instituto Nacional de Pediatría de enero 2014 a diciembre de 2016. Se incluyeron aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión y excluyeron los ya mencionados.
- 2) Se recolectaron las siguientes variables: sexo, edad, peso, superficie corporal, presencia de cada criterio clínico de la EK al diagnóstico (fiebre y su duración, exantema, 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, ALT, intervalo de tiempo entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el tratamiento que recibieron. Se revisaron los resultados del ecocardiogramas inicial 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 registró 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) Los datos significativos se compararon con la incidencia de lesiones coronarias de estudios previos del Instituto Nacional de Pediatría.
- 6) Se realizó un análisis estadístico a través del programa SPSS versión 21.
- 7) Para la obtención de la tasa de prevalencia de lesiones coronarias en la EK ajustada al número de egresos con diagnóstico de EK, se utilizó la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Número total de egresos con lesiones coronarias en la EK}}{\text{Total de egresos con diagnóstico de EK (enero 2014 a diciembre 2016)}} \times 100$$

De esta forma en la realización del protocolo los resultados en cuanto a arterias coronarias se reportaron como, normal, ectasia o aneurisma, en caso de observar ectasia y aneurisma en el mismo segmento de arteria coronaria se le clasificó como aneurisma²⁵.

Para determinar la superficie corporal se utilizó la fórmula elaborada por Haycock.⁵³

$$\text{Superficie corporal: } 0.024265 \times \text{peso [kg]}^{0.5378} \times \text{talla [cm]}^{0.3964}$$

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 de acuerdo al esquema propuesto por Dallaire.²⁹

Para los propósitos de nuestro estudio solo utilizamos los puntajes Z de la CI y de la CD proximal.

Ectasia se definió a partir una puntuación $z \geq 2.5$. 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.

13. CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

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

14. ANALISIS ESTADISTICO E INTERPRETACION DE DATOS

Se almacenaron los datos obtenidos en una base de datos en el programa Excel se realizará el análisis estadístico con el programa SPSS versión 21.

Se calculó medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, máximo - mínimo) para las variables cuantitativas, y se analizará la forma de distribución de los datos con la finalidad de observar su comportamiento.

15. CONSIDERACIONES ÉTICAS

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.

16. RESULTADOS

Se revisaron 180 expedientes de pacientes con el diagnóstico de EK en el periodo de Enero 2014 a diciembre 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría. Todos ellos cumplieron con los criterios de inclusión del presente estudio sin excluir ninguno de los expedientes. De todos estos 31 pacientes presentaron complicaciones coronarias mostrando una tasa de prevalencia ajustada a dos años del 17.2 %.

De los casos estudiados, 115 fueron del sexo masculino (66.9%) y 65 casos del sexo femenino (36.1%). Con una relación de 1.78:1. Figura 5.

La edad promedio al diagnóstico fue de 36.7 ± 35.4 meses. Los rangos de edad fueron de un mes a 137 meses. El promedio de días desde el inicio de la sintomatología al diagnóstico fue 7.4 ± 4.83 días, con un rango que va desde 1 día hasta 41 días. Cuadro 5.

La fiebre se presentó en todos los casos y del resto de los criterios diagnósticos clásicos de la EK en orden decreciente de frecuencia fueron conjuntivitis no purulenta en 167 casos (92.7%), cambios en cavidad oral en 166 casos (92.2%), exantema polimorfo en 293 casos (82.7%), cambios en extremidades en 121 casos (67.2%) y adenopatía a nivel cervical en solo 98 casos (54.4%). Figura 6.

En cuanto a manifestaciones clínicas no diagnósticas, la reactivación de la vacuna BCG fue la más frecuente con 68 casos (37.7%), seguida de manifestaciones gastrointestinales en 66 casos (36.6%) y en mucho menor frecuencia alteraciones en el SNC en 13 casos (7.2%), insuficiencia cardíaca en 7 pacientes (3.8%) y artralgias en 6 casos (3.3%). Figura 7.

De los 180 pacientes, 48 casos (26.6%) presentaron una forma incompleta de la EK y 31 casos tuvieron una presentación atípica lo que corresponde al 17.2% Figura 8.

De los pacientes estudiados, 31 pacientes presentaron lesiones coronarias al diagnóstico de la enfermedad; mostrando una tasa de prevalencia ajustada a dos años del 17.2 %. De estos pacientes, 3 desarrollaron aneurismas gigantes ($z\text{-score} > 10$). Esta compilación representa el 1.67% del total de la serie y el 9.7% de los pacientes que desarrollaron lesiones coronarias.

Del total de los casos diagnosticados, 176 pacientes recibieron gammaglobulina intravenosa (98.3%) y en solo 16 pacientes (89%) se requirió una segunda dosis de GGIV. 119 pacientes recibieron tratamiento con esteroides (77.6%).

En relación a los estudios de laboratorio evaluados aquellos que presentaron diferencias estadísticas significativas fueron la hemoglobina inicial que en pacientes con aneurismas coronarios fue de 10.81 ± 1.23 gr/dl y sin desarrollo de aneurisma coronario de 11.92 ± 1.66 gr/dl ($p < 0.001$); la cuenta leucocitaria en

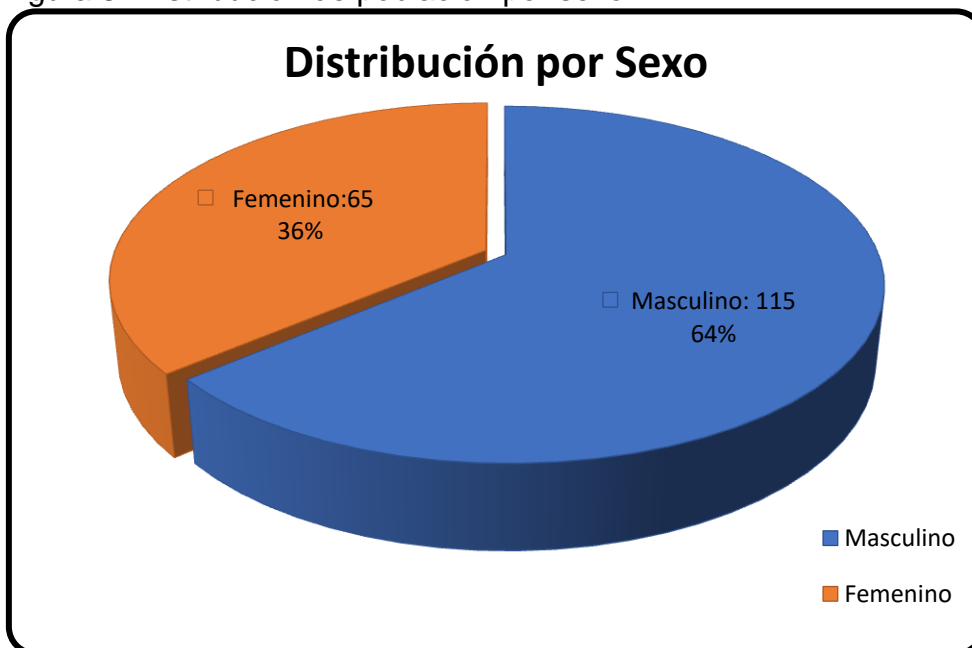
pacientes con aneurismas coronarios fue de $17,022.2 \pm 5,905.8 \text{ mm}^3$ y sin desarrollo de aneurismas coronarios de $12,606.3 \pm 6,056.06 \text{ mm}^3$ ($p < 0.000$), el conteo plaquetario en pacientes con aneurismas fue de $481,193.55 \pm 235,968.56 \text{ mm}^3$ y sin aneurismas fue de $331,373.56 \pm 167,478.72 \text{ mm}^3$ ($p < 0.000$), la VSG en pacientes con aneurismas coronarios fue de $49.23 \pm 13.1 \text{ mm/hr}$ y sin desarrollo de aneurismas fue de $41.21 \pm 15.4 \text{ mm/hr}$ ($p < 0.014$), la albumina en pacientes con aneurismas coronarios fue de $2.86 \pm 0.41 \text{ gr/dl}$ y sin desarrollo de aneurismas fue de $3.22 \pm 0.65 \text{ gr/dl}$ ($p < 0.004$). Bilirrubina total en pacientes con aneurismas coronario fue de $1.345 \pm 60.41 \text{ gr/dl}$ y sin aneurismas de $1.1 \pm 1.34 \text{ gr/dl}$ ($p < 0.021$), DHL en pacientes con aneurismas coronarios fue de $250.54 \pm 90.74 \text{ UI/l}$ y sin desarrollo de aneurismas de $296.03 \pm 106.71 \text{ UI/l}$ ($p < 0.044$). Cuadro 6.

Las otras dos variables numéricas que se correlacionaron con la presencia o ausencia de aneurismas coronarios fueron la edad, con una edad promedio de 19.87 ± 18.23 meses en pacientes con lesiones coronarias comparada con 40.51 ± 13.12 meses en pacientes sin lesiones coronarias; así como el tiempo del inicio de manifestaciones al diagnóstico con 11.9 ± 8.42 días en pacientes con lesiones coronarias y 6.68 ± 3.17 días en pacientes que no desarrollaron lesiones coronarias ($p < 0.000$). Cuadro 7.

Se consideraron 6 variables categóricas para el desarrollo de aneurismas coronarios en la EK en relación al curso de la enfermedad estos son; menores de un año ($p < 0.005$) más de 10 días del inicio de las manifestaciones clínicas al diagnóstico ($p < 0.005$), el resto de las variables que fueron la administración de GGIV, esteroides, segunda dosis de GGIV, no demostraron una correlación estadísticamente significativa. Cuadro 8.

17. CUADROS Y GRAFICAS

Figura 5. Distribución de población por sexo



Cuadro 5. Características clínicas de los pacientes con enfermedad de Kawasaki

	Media	Rango
Edad (meses)	36.7 ± 35.4	1 - 137
Días al diagnóstico	7.4 ± 4.83 días	1 - 41

Figura 6. Criterios diagnósticos clásicos.

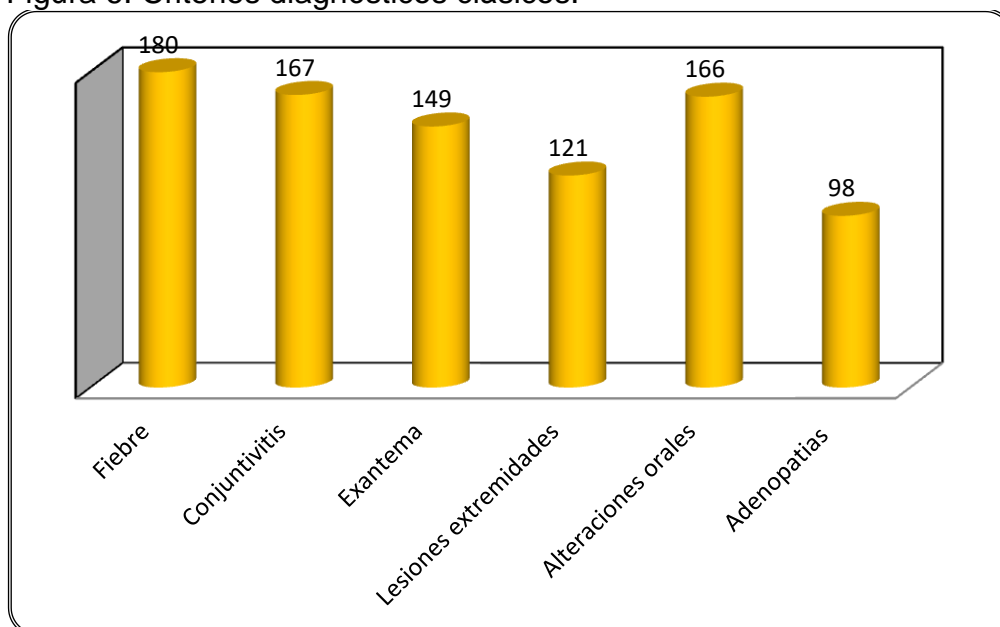


Figura 7. Manifestaciones clínicas no diagnosticas

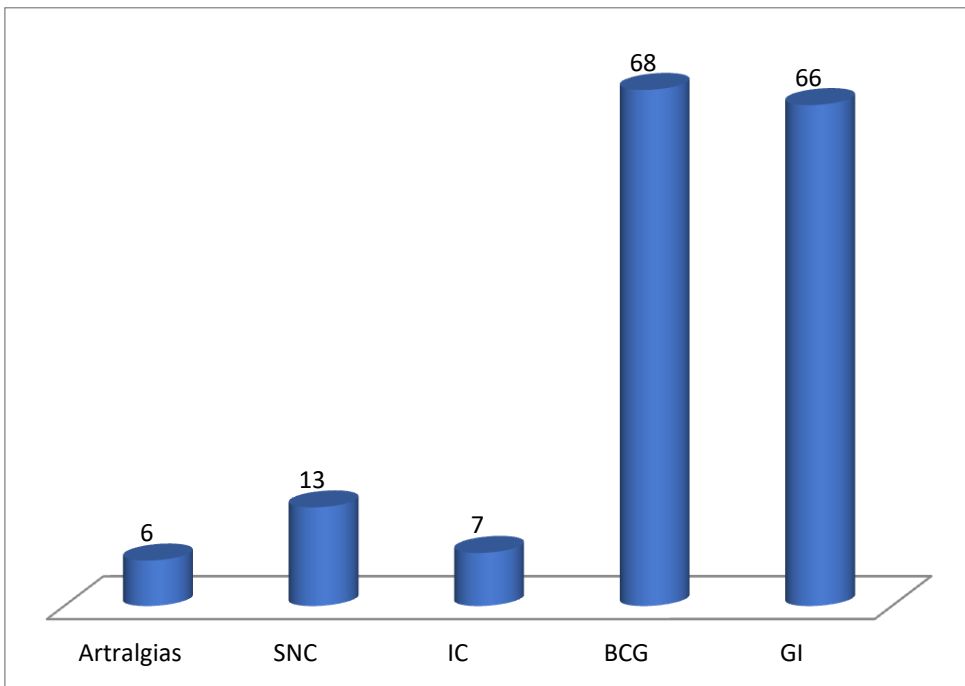
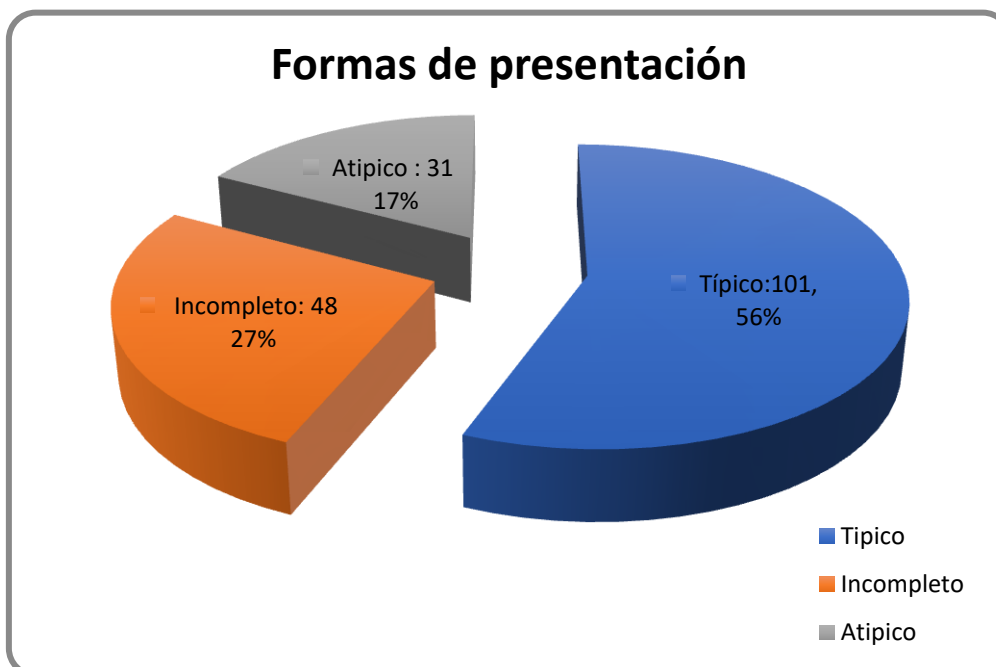


Figura 8. Formas de presentación



Cuadro 6. Análisis Univariado para las variables numéricas para el desarrollo de lesiones coronarias

Variable	AC	Sin AC	P
Edad	19.87 ± 18.23	40.51 ± 13.124	0.003*
Inicio de manifestaciones al diagnóstico	11.19 ± 8.42	6.68 ± 3.17	0.000 *
Hemoglobina inicial	10.81 ± 1.23	11.92 ± 1.66	0.001 *
Leucocitos	17,022.2 ± 5,905.8	12,606.3 ± 6,056.06	0.000 *
Neutrófilos	60.87 ± 20.93	65.8 ± 23.190	0.276
Bandas	2.57 ± 6.7	1.43 ± 3.70	0.200
Plaquetas	481,193.55 ± 235,968.56	331,383.56 ± 167,488.72	0.000 *
VSG	49.23 ± 13.1	41.21 ± 15.4	0.014 *
PCR	9.88 ± 8.35	8.95 ± 8.49	0.615
Albumina	2.86 ± 0.41	3.22 ± 0.65	0.004 *
Sodio	135.6 ± 3.66	133.88 ± 16.35	0.57
Potasio	4.35 ± 0.66	4.12 ± 0.79	0.167
AST	45.7 ± 38.8	73.39 ± 100.29	0.139
ALT	50.43 ± 50.57	83.24 ± 106.33	0.101
BT	13.45 ± 60.41	1.1 ± 1.34	0.021 *
BD	0.501 ± 1.00	0.521 ± 0.95	0.925
BI	0.614 ± 0.75	0.59 ± 0.45	0.856
FA	240 ± 167.64	281.56 ± 567.99	0.773
GGT	140.69 ± 149.60	93.68 ± 115.37	0.155
DHL	250.54 ± 90.74	296.03 ± 106.71	0.044 *

Cuadro 6. Análisis Univariado para el desarrollo de lesiones coronarias de variables categóricas

Variable	AC N = 149	Sin AC N = 31	valor de p
Masculino	22	93	< 0.419
Fiebre presente	31	149	< 1.00
Hiperemia conjuntival	31	136	< 0.131
Exantema	24	125	< 0.426
Lesiones en extremidades	17	104	< 0.138
Alteraciones orales	28	138	< 0.702
Adenopatías	12	86	< 0.073**
Artralgias	1	5	< 1.00
Insuficiencia cardiaca	1	6	< 1.00
Alteraciones del sistema nervioso central	4	9	< 0.245
Manifestaciones gastrointestinales	9	57	< 0.414
Reactivación de BCG	15	53	< 0.314
Enfermedad de Kawasaki atípico	5	26	< 1.00
Enfermedad de Kawasaki incompleto	9	39	< 0.824

*Significancia estadística $p < 0.05$

**Tendencia $p > 0.05 < 0.09$

Cuadro 7. Análisis Univariado para el desarrollo de lesiones coronarias de variables categóricas

Variable	AC N = 31	Sin AC N = 149	valor de p
Tratamiento			
Administración GGIV	31	145	< 1.00
Esteroides	20	99	< 0.834
2a dosis GGIV	2	14	< 0.742
> 10 días al diagnóstico	11	18	< 0.005*
< 1 año de edad	17	119	< 0.005*

*Significancia estadística $p < 0.05$

**Tendencia $p > 0.05 < 0.09$

18. DISCUSION

La enfermedad de Kawasaki ha desplazado a la fiebre reumática como la principal cardiopatía adquirida en la edad pediátrica en pacientes industrializados, lo que ha favorecido la investigación no solamente de la prevalencia sino también de los factores asociados a su principal complicación que es la formación de aneurismas coronarios con la intención de prevenir esta desenlace.⁵⁴

Si bien en México no se ha reportado la incidencia de la EK, la Secretaria de Salud a reportado en base a los egresos hospitalarios desde el año 2000 hasta el 2016, 2378 casos en todo el país con predominio del sexo masculino sobre el femenino y afectando principalmente a los menores de 5 años.¹¹ Belay y cols. encontraron que la relación de sexo masculino y femenino es de 1.5:1 en nuestro estudio es de 1.7:1, respecto a la edad promedio en nuestro estudio fue de 36.7 ± 35.4 meses comparada con la mediana de 32 meses al momento del diagnostico.⁵⁵

En el Instituto Nacional de Pediatría el comportamiento de la EK en cuanto al diagnostico se ha mantenido constante de 25 casos al año; en los últimos 5 años se ha incrementado el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki. Siendo el año de 2015 el año con más casos diagnosticados con 77. Este dato se observa en la figura 9.

Figura 9. Nuevos casos por año en INP



El diagnóstico clínico de EK se basa en la presencia de por lo menos 2 a 3 criterios clínicos en el caso de presentación incompleta o 4 criterios en la presentación clásica asociada a fiebre, en nuestro estudio identificamos a la conjuntivitis no purulenta como el signo más común en el 92.7% de los casos, seguidos por cambios en la cavidad oral en 92.2%, exantema polimorfo en 82.7%, cambios en extremidades 67.2% siendo las adenopatías cervicales la manifestación menos común encontrándose ausente en casi la mitad de los pacientes. Esto muy parecido a lo que se observó en un estudio realizado por Belay y cols. donde se observó cambios en la mucosa oral en 98.9%, conjuntivitis no purulenta 97.9% y la de menor frecuencia adenopatías cervicales con 65.3%.⁵⁵

La reactivación de la vacuna BCG caracterizado por eritema e induración del sitio de aplicación, es la manifestación clínica no clásica más frecuente en nuestro estudio presentándose en el 37.7% de los casos. En la revisión de la literatura que se realizó por Rezai y cols, se observó que este hallazgo se encontró en 49.8% de los pacientes con diagnóstico incompleto de EK y en 32.5% en pacientes con EK completo.⁵⁶

Otros datos clínicos identificadas en nuestra población de estudio fueron gastrointestinales en 36.6% alteraciones en el SNC con 7.2%, insuficiencia cardíaca 3.8% y artralgias en 3.3%. Saundankar y cols. observó la frecuencia de otras manifestaciones de la enfermedad de Kawasaki como síntomas gastrointestinales en un 59.9%, síntomas respiratorios 37% y artritis 28%.⁵⁴ Saundakar en una de las series más grandes reportadas dividió la forma de presentación en completa en el 84.1% de los casos e incompleta en 9.6%. En nuestro estudio se presentó una forma completa de la EK en en 73.3% de los casos y una forma incompleta en 27% Se tuvo además que el 17.3% tuvo una presentación atípica.

De los 180 pacientes incluidos en nuestro estudio 31 pacientes presentaron aneurismas coronarios lo que representa el 17.2% de los casos y 3 presentaron aneurismas gigantes (9.6%) en el estudio de Belay y cols que fue una revisión de 9 años y observaron que un 12.9% presento aneurismas coronarias mas no especifican cuantos presentaron aneurismas gigantes.⁵⁴ Este estudio se realizo desde 1994 a 2003, hasta antes de 1999 no se aplicaban los criterios de Zorzi para dilatación coronaria los cuales se indexan los diámetros de las arterias porque no se diagnosticaban dilataciones solo aneurismas posterior al año 1999 se indexan y aumenta la detección, posiblemente esta sea una de las causas por las que nuestro estudios tiene mayor incidencia de aneurismas coronarios. Otro factor importante que se comenta en la misma revisión son un incremento en los niños hispanos esto por el retraso en el diagnostico siendo un factor importante para el desarrollo de aneurismas; en nuestro estudio la variable mas de 10 días de diagnostico fue significativa. Otro factor importante que comparten los estudios son la edad menor a un año que en nuestro estudio es una variable significativa. En otro estudio de Supachokchaiwattana observo a 11 pacientes siendo el 16.4% con presencia de aneurismas coronarios y 3 presentaron aneurismas gigantes con un 4.5%. Estos estudios tienen similitud con nuestro estudio.⁵⁷

En relación a estudios paraclínicos, la leucocitosis, el número de plaquetas y los cambios en las cifras de albumina, que son datos de los criterios de Harada mostraron significancia en nuestro estudio. Si bien en los criterios clásicos se considera la cifra de hematocrito menor de 35% como un factor de riesgo, en el

presente estudios se evaluó la cifra de hemoglobina siendo 10.81 ± 1.23 considerando anemia y por lo tanto un hematocrito bajo para el desarrollaron aneurismas coronarios.

19. CONCLUSIONES

La enfermedad de Kawasaki es la principal cardiopatía congénita adquirida en la edad pediátrica, quien presenta como complicación el desarrollo de aneurismas coronarios, siendo su forma más grave la presencia de aneurismas gigantes, se trata de una enfermedad de etiología aun no bien dilucidada, lo que impide hasta el momento la aplicación de medidas para la prevención de la misma, enfocándonos principalmente en los factores de riesgo para el desarrollo de sus complicaciones, el presente estudio ratifica un comportamiento similar de población mexicana en relación al comportamiento reportado a nivel mundial, siendo la edad de presentación y el atraso en la administración de gammaglobulina los factores de riesgo más importantes para su desarrollo.

De estos dos factores la edad no es una variable que podamos modificar sin embargo si nos obliga a contar con alto índice de sospecha diagnóstica en pacientes con cuadros no típicos ya que solo a penas 56% de nuestra población mostro un comportamiento “típico”, este atraso en el diagnóstico y por la tanto en el tratamiento es una variable que si podemos modificar para evitar el llegar a la presentación de aneurismas, dependiendo nuevamente de un diagnóstico oportuno.

Aún falta mucho por investigar en relación a la enfermedad de Kawasaki, consideramos este trabajo como una posible inicio de investigaciones futuras con mayor población pudiéndose proyectar a nivel nacional y observar el comportamiento de una mayor población y a partir del mismo establecer nuevas visiones de estudio.

20. BIBLIOGRAFIA

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC 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. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan 2011-2012; From the Result of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2015.doi:10.2188/jea.JE20140089
5. Uehara R, Belay ED, Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012;22:79-85
6. Burns JC, Glode MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533–44
7. 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
8. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Incidence Survey of Kawasaki Disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001;10:e33
9. Freeman A, Shulman S. Kawasaki Disease: Summary of the American Heart Association Guidelines. *Am Fam Physician* 2006;74:1141-8,

10. Rodriguez HR, Carbajal RL, Reynes MJ, Barrios RF, Zarco JR. Abordaje Diagnóstico y Terapéutico de la Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2006;27:36
11. http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/BD_Cubos_gobmx.html
12. 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;74:9-15
13. Tabarki B., Mahdhaoui A, Habib S, Moncef Y, Ahmed S. Kawasaki Disease with Predominant Central Nervous System Involvement. *Pediatr Neurol* 2001;25:239-241.
14. 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.
15. Deane Yim, Nigel Curtis, Michael Cheung. An update on Kawasaki disease II: Clinical features, diagnosis, treatment and outcomes. *Journal of Paediatrics and Child Health* 49 (2013) 614–623
16. Morales Garnica, Gabriela Alejandra, sustentante Factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki / 2016
17. Newburger J. Takahashi M., Burns J. Kawasaki Disease. *JACC* Vol.67.No14,2016

18. Harada K, Yamaguchi H, Kato H, Nishibayashi Y, Ichiro S, Okazaki T, Sato Y, Furusho K, Okawa S, Kawasaki T. Indications for Intravenous Gamma-Globulin Treatment for Kawasaki Disease. In: Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki Disease. Takahashi M, Taubert K, Editor. Dallas, Tex: American Heart Association; 1993:459–462.
19. 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
20. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a Novel Therapy for Refractory Kawasaki Disease. *Rheumatol* 2004;31:808–10
21. Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T. Response of Refractory Kawasaki disease to Pulse Steroid and Cyclosporin Therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001;6:635-7.
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. 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.
24. 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.
25. Koyanagi H, Nakamura Y, Yanagawa H. Lower level of Serum Potassium and Higher Level of C-reactive Protein as an Independent Risk Factor for Giant Aneurysm in Kawasaki Disease. *Acta Paediatr* 1998;87:32-6

26. Soto-Blanquel JL, Garrido-García LM, Gonzalez-Garay A. Estudio De Asociación Entre Los Factores de Riesgo Para el Desarrollo de Lesiones Coronarias en Etapa Aguda y Subaguda de la Enfermedad de Kawasaki. Tesis de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría. UNAM. 2009
27. 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.
28. Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W. Risk Factors for Nonresponse to Therapy in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2008;153:365-8.
29. 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
30. Dallaire F, Dahdah N. New Equations and a Critical Appraisal of Coronary Artery Z-scores in Healthy Children. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:60-74
31. Rodríguez RS. Síndrome Linfo-Nodo-Mucocutáneo. Reporte de un caso. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1977;34:53-7
32. Hernández-Porras M. Enfermedad de Kawazaki. *Acta Pediatr Mex* 1984;5:88.92
33. Castañeda JL y cols. Enfermedad de Kawasaki: Evolución Clínica Cambiante que Hace Dudar al Clínico. *Rev Enf Inf Pediatric (Mex)* 1988;1:103-205
34. Vizcaíno-Alarcón A, Arévalo-Salas A, Rodríguez-López AM, Sadowinski-Pine S. Enfermedad de Kawasaki en Niños Nexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48: 398-408
35. González-Galnares M y cols. Enfermedad de Kawasaki en México: análisis de 13 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:409-416

36. Rodríguez-Herrera R, Carabajal-Rodríguez L, Reynes-Manzur JN, García-Piña C, Barrios-Fuentes R, et al. Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2001;22:97-103
37. Gámez-Gonzalez LB, Murata C, Muñoz-Ramírez M, Yamazaki-Nakashimada M. Clinical Manifestations Associated with Kawasaki Disease Shock Syndrome in Mexican Children. *Eur J Pediatr* 2013;172:337-342
38. Sotelo N. Revisión de la enfermedad de Kawasaki en Mexico desde la perspectiva de las publicaciones médicas (Enero de 1977-Mayo 2012). *Arch Cardiol Mex* 2013;83:214-222
39. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, Flynn I. Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Kawasaki Disease in Children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD004000.
40. Harada K. Intravenous Gamma-globulin Treatment in Kawasaki Disease. *Acta Paediatr Jpn*. 1991;33:805–810
41. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW, US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. A Predictive Instrument for Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease. *Am J Cardiol* 1998;81:1116-20.
42. Honkanen 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.
43. Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: Review of Risk Factors for Coronary Aneurysms. *J Pediatr* 1986;108:388-392.
44. Koyanagi H, Nakamura Y, Yanagawa H. Lower level of Serum Potassium and Higher Level of C-Reactive Protein as an Independent Risk Factor for Giant Aneurysms in Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1998;87:32-36.

45. Rigante D, Valentini P, Rizzo D, Leo A, De Rosa G, Onesimo R, et al. Responsiveness to Intravenous Immunoglobulins and Occurrence of Coronary Artery Abnormalities in a Single-center Cohort of Italian Patients with Kawasaki Syndrome. *Rheumatol Int* 2010;30:816-841.
46. Kitano N, Suzuki H, Takeuchi T, Suenaga T, Kakimoto N. Wakayama Kawasaki Disease Study Group. Epidemiologic Features and Prognostic Factors of Coronary Artery Lesions Associated with Kawasaki Disease based on a 13-year Cohort of Consecutive Patients Identified by Complete Enumeration Surveys in Wakayama, Japan. *J Epidemiol* 2014;24: 427-434
47. Krishna R, Sundaram B, Dhanalakshmi K. Predictors of Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2014;53:561-5
48. Giannouli G, Tzoumaka-Bakula C, Kopsidas I, Papadegergu P, Chrosus GP, Michos A. Epidemiology and Risk Factors for Coronary Artery Abnormalities in Children With Complete and Incomplete Kawasaki Disease During a 10-Year Period. *Pediatr Cardiol* 2013,34:1476-1481
49. Ha KS, Jang G, Lee J, Lee K, Hong Y, Son C, Lee J. Incomplete Clinical Manifestation as a Risk Factor for Coronary Artery Abnormalities in Kawasaki Disease: A Meta-Analysis. *Eur J Pediatr* 2013;172:343-349
50. Tewelde H, Yoon J, Van Ittersum W, Worley S, Preminger T, Golfdarb J. The Harada Score in the US Population of Children with Kawasaki Disease. *Hosp Pediatr* 2014;4:233-238.
51. Kuwabara M, Yahiro M, Kotani K, et al. Cardiac Lesions and Initial Laboratory Data in Kawasaki Disease: A Nationwide Survey in Japan. *J Epidemiol* 2015;25(3):189-193
52. Gorczyca D, Pstepski J, Oleinska E, Lubieniecka M, Lachor-Motyka I, Opoka-Winiarska V, Gruenpeter A. The Clinical Profile of Kawasaki Disease of Children from Three Polish Centers: A Retrospective Study. *Rheumatol Int* 2014;34:875-880.

53. Lopez, L. Steven D. Frommelt, P. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:465-95.
54. Saundankar J., Yim D., Itotoh B., The Epidemiology and Clinical Features of Kawasaki Disease in Australia. *Pediatrics*. 2014; 133: 1009-1014.
55. Belay E., Maddox R., Holman R., et al. Kawasaki Syndrome and Risk Factors for Coronary Artery Abnormalities United States, 1994–2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 245-249
56. Sadegh Rezai M., Shahmohammadi S. Erythema at BCG Inoculation Site in Kawasaki Disease Patients. *Mater Sociomed*. 2014; 26(4): 256-260.
57. Supachokchaiwattana P., Vibulwatanakij S., Risk factors for coronary aneurysm in Kawasaki disease in central Thailand. *ASEAN Heart J*. 2014; 22, 1, 1-8