



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TÉSIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA
PEDIÁTRICA

**“EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS DE EDAD CON
ANEURISMAS CORONARIOS GIGANTES SECUNDARIOS A ENFERMEDAD
DE KAWASAKI EN EL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE
1995 A 2018”**

PRESENTA:

DRA. MARÍA CECILIA MARTÍNEZ MORALES

TUTOR:

DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA

MÉDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA.



CIUDAD DE MÉXICO 2020.



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.

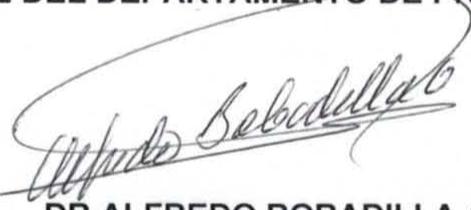
EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS DE EDAD CON ANEURISMAS CORONARIOS GIGANTES SECUNDARIOS A ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE 1995 A 2018



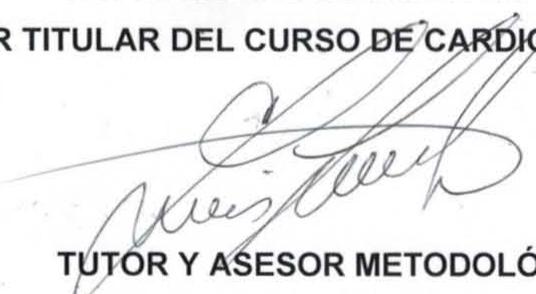
DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR ALFREDO BOBADILLA AGUIRRE
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA



TUTOR Y ASESOR METODOLÓGICO:
DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
MÉDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGÍA PEDIATRICA

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	6
1.MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	7
1.1 Epidemiología.....	7
1.2 Fisiopatología.....	9
1.3 Abordaje diagnóstico.....	10
1.4 Manifestaciones clínicas.....	11
1.4.1 Alteraciones cardiovasculares.....	12
1.4.1.1 Cambios electrocardiográficos.....	12
1.4.1.2 Colapso cardiovascular.....	13
1.4.1.3 Disfunción miocárdica.....	13
1.4.1.4 Alteraciones valvulares y aórticas.....	14
1.4.1.5 Anomalías de las arterias coronarias.....	16
1.4.1.6 Otras anomalías arteriales.....	16
1.5 Diagnóstico.....	16
1.5.1 Ecocardiograma.....	17
1.5.1.1 Estándares de imagen.....	17
1.5.1.2 Evaluación cualitativa y cuantitativa.....	18
1.5.1.3 Definición de anormalidad.....	20
1.5.1.4 Impacto de la fiebre.....	20
1.5.1.5 Clasificación de las anomalías de arterias coronarias.....	21
1.5.1.6 Limitaciones de la ecocardiografía.....	22
1.5.1.7 Evaluación de la forma y función ventricular.....	22

1.5.1.8 Regurgitación valvular.....	23
1.5.2 Otras modalidades de imagen cardiovascular.....	23
1.6 Tratamiento.....	23
1.6.1 Tratamiento de la enfermedad aguda.....	23
1.6.2 Tratamiento primario.....	24
1.6.3 Terapias complementarias para el tratamiento primario.....	25
1.6.4 Tratamiento de la resistencia a la IgIV.....	26
1.6.5 Prevención y tratamiento de la trombosis en pacientes con aneurismas de la arteria coronaria.....	27
1.6.5.1 Prevención de la trombosis de arterias coronarias.....	27
1.6.6 Tratamiento de la trombosis de la arteria coronaria.....	28
1.6.7 Tratamiento a largo plazo.....	29
1.6.8 Actividad física en pacientes con aneurismas gigantes.....	30
1.7 Pronóstico.....	30
1.7.1 Anomalías de la arteria coronaria.....	31
1.7.2 Enfermedad Cardiovascular.....	32
1.7.3 Resultados vasculares subclínicos.....	33
1.8 Seguimiento.....	34
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	36
3.-JUSTIFICACIÓN.....	37
4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	38

5.- OBJETIVOS.....	38
5.1. Objetivo general.....	38
5.2. Objetivos secundarios.....	39
6.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	39
6.1 Criterios de inclusión.....	40
6.2 Criterios de exclusión.....	40
6.3 Criterios de eliminación.....	41
6.4 Obtención de medicas y control de sesgos.....	47
6.5 Plan de análisis.....	47
7.- RESULTADOS.....	47
7.1 Desarrollo de estenosis coronaria.....	48
7.2 Estado a la última valoración.....	50
7.3 Regresión.....	53
8.-DISCUSIÓN.....	62
9.- CONCLUSIONES.....	62
10. BIBLIOGRAFÍA.....	64

AGRADECIMIENTOS:

Concluir la formación de una etapa profesional es un logro y una despedida.

El inicio de un proceso y la conclusión de otro.

Mi agradecimiento a Dios, a mis padres que me dan fortaleza cuando me siento perdida y me hacen recordar quien soy y quien quiero ser.

A cada uno de mis hermanos, por aguantarme, por apoyarme, por alegrarme y no dejar de verme como su hermana, aunque me perdí de muchos momentos valiosos para ellos en el afán de cumplir mis sueños. A mis amistades que me tuvieron paciencia y fé, siempre atentos a mis pláticas e incondicionales cuando los necesité.

Al Instituto Nacional de Pediatría, por permitirme formarme como pediatra, por cada maestro, a mis compañeros que me brindaban sonrisas y compañía.

A los niños, y a sus familias, que pusieron su confianza en mi aprendizaje, a los que se ganaron mi corazón que llevaré siempre en mi memoria. A los que me hicieron sentir como su familia y a los que me dejaron un vacío con su partida, pero muy bellos recuerdos.

A cada cardiólogo pediatra que formó parte de mi aprendizaje, a toda la familia de cardiología pediátrica, a mis compañeros y amigos. A mi tutor por dirigirme en este aprendizaje.

A mi esposo que se llevó la peor parte, pero se mantuvo siempre a mi lado.

2 años maravillosos, con muchos bellos recuerdos, que concluyen de manera satisfactoria y con más motivación para seguir aprendiendo más por los niños.

1. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una enfermedad febril aguda, autolimitada, de causa desconocida que afecta predominantemente a niños menores de 5 años. Es actualmente la causa más común de enfermedad cardíaca adquirida en niños en países desarrollados. El diagnóstico se basa en la identificación de los hallazgos clínicos principales y la exclusión de otras entidades clínicamente similares con causas conocidas. El inicio oportuno del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) ha reducido la incidencia de aneurismas de las arterias coronarias. Los estudios en curso con terapias adicionales no han demostrado reducir sustancialmente este riesgo. El pronóstico a largo plazo está determinado por el nivel inicial y posterior de afectación de las arterias coronarias. Además cierto tipo de pacientes tienen riesgo de isquemia miocárdica por trombosis de arterias coronarias y estenosis. El manejo médico de estos pacientes depende del uso juicioso de la tromboprolifaxis y la vigilancia para poder identificar el desarrollo de estenosis en evolución.¹

1.1 Epidemiología

La enfermedad es más prevalente en niños en Japón, donde la incidencia anual fue de 243 por cada 100 000 niños menores de 5 años en 2011 y 264 por cada 100 000 en 2012.² En los Estados Unidos, la incidencia de enfermedad de Kawasaki se ha estimado mejor a partir de los datos de alta hospitalaria en alrededor de 25 por cada 100 000 niños menores de 5 años de edad. ³⁻⁵

Nakamura et al informaron un mayor riesgo de desarrollar secuelas en las arterias coronarias con el episodio recurrente, independientemente de las secuelas desarrolladas con el episodio inicial.⁶

La tasa de letalidad de Enfermedad de Kawasaki en Japón es del 0.015% (4 muertes en 26 691 pacientes de 2011 a 2012).^{7,8} La tasa de mortalidad estandarizada TME (el número observado de muertes dividido por el número esperado de muertes según las estadísticas vitales en Japón) en pacientes diagnosticados entre 1982 y 1992 fue más alto de lo normal solo para los hombres con aneurismas de la arteria coronaria (TME 2.55; intervalo de confianza del 95%, 1.23–4.70).⁹ Un estudio más reciente de Japón mostró que la TME más allá de la enfermedad aguda fue elevado en todos los pacientes con secuelas cardíacas (TME, 1.86; intervalo de confianza del 95%, 1.02–3.13), lo que destaca la importancia de la vigilancia a largo plazo para este subgrupo de pacientes.¹⁰

Los pacientes sin secuelas cardíacas después de la fase aguda tuvieron una mortalidad más baja en comparación con la población general (TME: 0,65; intervalo de confianza del 95%, 0,41-0,96). En los Estados Unidos, utilizando datos administrativos que podrían incluir reingresos por enfermedad coronaria, la tasa de mortalidad hospitalaria es de 0.17%.¹¹ Prácticamente todas las muertes en pacientes con Enfermedad de Kawasaki se deben a sus secuelas cardíacas.¹² La mortalidad máxima de la enfermedad ocurre de 15 a 45 días después del inicio de la fiebre, tiempo durante el cual se produce una vasculitis coronaria bien establecida además de una elevación marcada del recuento de plaquetas y un estado de hipercoagulación.¹³ Sin embargo, puede ocurrir una muerte súbita secundaria a infarto de miocardio (IM) muchos años después en niños y adultos con aneurismas y estenosis de las arterias coronarias. Muchos casos de infarto de miocardio fatal y no fatal en adultos jóvenes ahora se han atribuido a Enfermedad de Kawasaki no diagnosticada en la infancia.¹⁴ De hecho, entre los adultos menores de 40 años de edad con sospecha de isquemia miocárdica sometidos a una angiografía coronaria en San Diego, California, 5 % tenía lesiones consistentes con secuelas tardías de Enfermedad de Kawasaki. ¹⁵

En México, no hay registro epidemiológico de esta enfermedad; por lo tanto, la incidencia de la enfermedad de Kawasaki en México es desconocida, pero podría

ser similar a la incidencia reportada en América Latina: es decir, 3–3.9 casos por 100,000 niños menores de 5 años.^{112,113} La serie más grande de casos reportados hasta el momento en México es de Garrido-García et al¹¹⁴, en el Instituto Nacional de Pediatría, con 338 casos durante un período de 18 años, y se ha descrito una mortalidad de 0.72%.¹¹⁵

1.2 Fisiopatología

Un modelo recientemente propuesto de arteriopatía de Enfermedad de Kawasaki identificó 3 procesos patológicos. El primero es una arteritis necrotizante que consiste en un proceso neutrofílico sincronizado completo dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de la fiebre. Es el único proceso autolimitado y destruye progresivamente la pared arterial en la adventicia, causando aneurismas. El segundo proceso es una vasculitis subaguda/crónica caracterizada por una infiltración asincrónica de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos con menos macrófagos que comienza en las primeras 2 semanas después del inicio de la fiebre, pero puede continuar durante meses o años en un pequeño subconjunto de pacientes y está estrechamente vinculado al tercer proceso. El tercer proceso es la proliferación miofibroblástica luminal, que se caracteriza por un proceso miofibroblástico derivado de células mediales del músculo liso único que comienza en las primeras 2 semanas y persiste durante meses o años, con el potencial de causar estenosis arterial progresiva. La proliferación miofibroblástica luminal está compuesta por miofibroblastos y sus productos de matriz acompañados de células inflamatorias subagudas o crónicas.¹⁶

Los resultados patológicos del daño de la arteria coronaria dependen de la gravedad de las lesiones. Las arterias muy dilatadas e inflamadas pueden volver a la normalidad. Los aneurismas saculares grandes han perdido su íntima, media y elástica, y no pueden regenerarse. El borde de la adventicia restante puede romperse o sufrir trombosis secuencial que puede organizarse, recanalizarse y calcificarse. Los aneurismas fusiformes con medios parcialmente preservados pueden desarrollar trombosis o estenosis progresiva a partir de proliferación

miofibroblástica luminal. Los aneurismas grandes pueden aparentar "resolución" cuando el tamaño del lumen disminuye debido a trombos murales en capas o proliferación miofibroblástica luminal. Los aneurismas más grandes ("aneurismas gigantes") generalmente han perdido prácticamente toda la media, con solo un borde de adventicia restante. Estos aneurismas desarrollan capas sucesivas de trombos, con la organización y calcificación de los trombos más antiguos más cercanos a la adventicia restante. Los aneurismas gigantes pueden romperse en las primeras 2 a 3 semanas después del inicio de la fiebre, pero rara vez lo hacen después. El Infarto a Miocardio puede ocurrir por trombosis aguda o progresiva o por estenosis causada por proliferación miofibroblástica luminal.¹⁶

1.3 Abordaje diagnóstico.

Los criterios clínicos se utilizan para diagnosticar enfermedad de Kawasaki.^{17,18} Se dice que los pacientes que cumplen con la definición de caso en base a los principales hallazgos clínicos tienen una enfermedad de Kawasaki completa (también conocida como típica o clásica). Los pacientes que no tienen suficientes hallazgos clínicos principales pueden ser diagnosticados con una EK incompleta. En ausencia de una prueba diagnóstica específica, otros hallazgos clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos pueden apoyar el diagnóstico de EK incompleta en un paciente cuya presentación clínica sugiere EK pero cuyas características clínicas no cumplen con la definición de caso epidemiológico.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de enfermedad de Kawasaki clásica:

Fiebre de al menos 5 días con al menos 4 de las 5 características clínicas principales:
1. Eritema o queilitis, lengua en fresa, eritema en mucosa faringea o perioral.
2. Inyección conjuntival bilateral no exudativa.
3. Rash maculopapular, eritrodermia difuso, o eritema multiforme

- | |
|--|
| 4. Eritema y edema de manos y pies en fase aguda y/o descamación periungueal en fase subaguda. |
| 5. Linfadenopatía cervical (mayor a 1.5 cm de diámetro) usualmente unilateral. |

1.4 Manifestaciones Clínicas.

Una historia clínica cuidadosa puede revelar que más de 1 característica clínica principal estuvo presente durante la enfermedad pero se resolvieron al momento de la presentación.

Los pacientes que carecen de características clínicas completas de EK clásica a menudo son evaluados para EK incompleta. Si se detectan anomalías de la arteria coronaria, el diagnóstico de EK se considera confirmado en la mayoría de los casos.

Las pruebas de laboratorio generalmente revelan un recuento de glóbulos blancos normal o elevado con predominio de neutrófilos y reactantes de fase aguda elevados, como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación de eritrocitos durante la fase aguda. Pueden estar presentes niveles bajos de sodio y albúmina en suero, enzimas hepáticas séricas elevadas y piuria estéril. En la segunda semana después del inicio de la fiebre, la trombocitosis es común. Otros hallazgos clínicos pueden incluir los siguientes:

Cardiovascular. Miocarditis, pericarditis, regurgitación valvular, choque, anomalías de las arterias coronarias, aneurismas de arterias no coronarias de tamaño mediano, gangrena periférica, dilatación de la raíz aórtica.

Respiratorio: Infiltrados peribronquiales e intersticiales en radiografía de tórax, nódulos pulmonares.

Musculoesquelético: artritis, artralgia (pleocitosis del líquido sinovial).

Gastrointestinal: Diarrea, vómitos, dolor abdominal, hepatitis, ictericia, hídrops de vesícula biliar, pancreatitis.

Sistema nervioso central: irritabilidad extrema, meningitis aséptica, parálisis del nervio facial, pérdida auditiva neurosensorial.

Genitourinario: uretritis, hidrocele.

Otros: Erupción descamativa en la ingle, flegmón retrofaríngeo, uveítis anterior por examen con lámpara de hendidura, eritema e induración en el sitio de inoculación de BCG.¹

1.4.1 ALTERACIONES CARDIOVASCULARES

Las manifestaciones y complicaciones cardiovasculares representan los principales contribuyentes a la morbi-mortalidad relacionadas con la EK, durante la enfermedad aguda y a largo plazo. El reconocimiento y la gestión rápidos y precisos son esenciales.

El pericardio, el miocardio, el endocardio, incluidas las válvulas y las arterias coronarias pueden estar inflamados. Los hallazgos clínicos durante la enfermedad aguda pueden incluir un precordio hiperdinámico y taquicardia. Los soplos de flujo sistólico inocentes pueden acentuarse y puede haber un ritmo de galope que sugiere disfunción diastólica del ventrículo secundario a la inflamación del miocardio y edema. La presencia de frote pericárdico o signos clínicos de taponamiento pericárdico es muy rara, aunque son frecuentes los hallazgos ecocardiográficos de pequeñas efusiones pericárdicas. La disfunción valvular ocurre en aproximadamente el 25% de los pacientes, independientemente de la afectación de arterias coronarias y con mayor frecuencia afecta a la mitral.¹⁹

1.4.1.1 Cambios electrocardiográficos:

Durante la enfermedad aguda, la electrocardiografía puede mostrar arritmias, anomalías funcionales del nodo sinusal y del nodo atrioventricular, con un intervalo prolongado de PR y cambios no específicos del segmento ST y de la onda

T, o bajo voltaje si hay afectación miocárdica o pericárdica.²⁰ Se ha notificado aumento de la dispersión del QT, anomalías de la repolarización ventricular y signos electrocardiográficos sugestivos de dilatación del ventrículo izquierdo.^{21,22} En raras ocasiones, se pueden observar arritmias ventriculares malignas en el contexto de miocarditis o isquemia miocárdica.^{23,24}

1.4.1.2 Colapso cardiovascular

Aproximadamente el 5% de los niños con EK en los Estados Unidos presentan colapso cardiovascular e hipotensión que requiere el inicio de expansores de volumen, la infusión de agentes vasoactivos o la transferencia a la unidad de cuidados intensivos. La presencia de trombocitopenia y coagulopatía en tales casos es notable, y al principio se sospecha un diagnóstico de sepsis bacteriana. En tales casos, cuando los cultivos bacterianos son negativos y la fiebre persiste, se debe considerar el diagnóstico de EK. Los niños con choque parecen tener un mayor riesgo de resistencia a la IgIV, anomalías de las arterias coronarias, insuficiencia mitral y disfunción miocárdica prolongada.²⁵⁻²⁷

1.4.1.3 Disfunción miocárdica

La miocarditis ocurre con frecuencia en la EK aguda. Los informes de biopsias de miocardio realizadas al inicio del curso de la enfermedad sugirieron una incidencia casi universal.²⁸ Recientemente, se ha demostrado que los cambios inflamatorios miocárdicos en EK se producen antes de las anomalías de la arteria coronaria y que, sin daño isquémico concurrente, hay edema miocárdico pero poca alteración celular permanente asociada o pérdida celular.²⁹ con mayor frecuencia, la miocarditis en la EK se desarrolla de manera temprana y la disfunción aguda del ventrículo izquierdo (VI) es generalmente transitoria y responde fácilmente al tratamiento antiinflamatorio¹⁹(a diferencia de otras causas de miocarditis) y esto

puede deberse a que es el resultado de un edema e inflamación intersticial, y solo rara vez de una necrosis de las células del miocardio.^{16,29}

1.4.1.4 Anomalías valvulares y aórticas.

Los primeros estudios en EK encontraron una amplia variabilidad en la incidencia de la insuficiencia mitral dependiendo de las técnicas de diagnóstico y la variabilidad de los criterios de inclusión y exclusión.^{31,32} Sin embargo, otros estudios clínicos, incluido un estudio multicéntrico contemporáneo de EE. UU. muestran una incidencia persistente de insuficiencia mitral del 23% al 27% de forma aguda. Cuando se detecta en forma temprana, la severidad de la insuficiencia mitral se evalúa con ecocardiografía, en el rango de gravedad de leve a moderado y no parece persistir en el seguimiento. Se ha correlacionado con otros marcadores de laboratorio de inflamación al comienzo del curso de la EK, y se ha postulado que es el resultado de una pancarditis, o un "mecanismo inflamatorio compartido" con otros cambios de durante la enfermedad aguda.

La insuficiencia aórtica es mucho menos frecuente (1% de los pacientes).¹⁹ Se asocia generalmente con la dilatación de la raíz aórtica y se manifiesta al principio del curso de la enfermedad. También se relaciona con la dilatación de arterias coronarias.^{19,33} La dilatación de la raíz aórtica (como lo indica un aumento de la medición de la puntuación Z de la aorta ascendente) se ha notificado en aproximadamente el 10% de los pacientes durante la enfermedad aguda.

1.4.1.5 Anomalías de las arterias coronarias

Clínicamente las anomalías de las arterias coronarias se detectaron y definieron en función de las dimensiones lumbinales, según se evaluó mediante ecocardiografía o angiografía. La presencia de anomalías de las arterias coronarias se considera un criterio específico que apoya el diagnóstico de EK, en particular para aquellos pacientes que no cumplen con todos los criterios clínicos para un diagnóstico de EK

completa. Las anomalías de las arterias coronarias asociadas con la EK pueden diferenciarse de los grados de dilatación menores que rara vez se presentan con otras enfermedades febriles.³⁴ La prevalencia de anomalías de las arterias coronarias en un ensayo clínico fue del 23% a 4 semanas después del tratamiento inicial, y se redujo a 8% con 4 infusiones de dosis bajas de IVIG.³⁵ En un ensayo posterior de dosis únicas de IVIG, esto se redujo aún más a aproximadamente 4%.³⁶

Las anomalías de las arterias coronarias durante la enfermedad aguda varían desde la dilatación hasta aneurismas de varios tamaños y características, y la afectación se produce primero en los segmentos proximales y luego se extiende en forma distal. Es muy raro tener afectación distal sin que se observen algunas anomalías en los segmentos proximales. En hasta el 80% de los pacientes que tienen una dilatación o aneurismas significativos, tal como se observa en los ecocardiogramas posteriores, se observa alguna anomalía en el ecocardiograma inicial obtenido en los primeros 10 días de la enfermedad.³⁷ La mayor proporción de pacientes con anomalías en las arterias coronarias tendrán solo dilatación, caracterizada por mediciones lumbales fuera del rango normal pero con una puntuación Z máxima menor a 2.5. La dilatación se resuelve dentro de 4 a 8 semanas en la mayoría. Algunos pacientes tendrán dimensiones de la arteria coronaria siempre dentro del rango normal, pero con mediciones en serie demostrarán reducciones en las dimensiones lumbales que sugieren dilatación, utilizando al paciente como su propio control.^{37,38} La prevalencia de estos pacientes puede variar del 32% al 50%, lo que puede indicar que la dilatación de la arteria coronaria puede ser más común de lo que se pensaba anteriormente. Sin embargo, no está claro si tales reducciones en las dimensiones representan la resolución de cambios inflamatorios en las paredes arteriales o factores hemodinámicos o funcionales relacionados con la fiebre y mediadores inflamatorios circulantes.^{34,39}

Los pacientes con afectación coronaria grave (aneurisma extenso o gigante) no presentan síntomas cardíacos, a menos que se desarrolle isquemia miocárdica secundaria a trastornos coronarios graves del flujo coronario o trombosis. Los síntomas y signos de isquemia/infarto de miocardio pueden ser atípicos e

inespecíficos, especialmente en lactantes. Se han notificado casos raros de ruptura de un aneurisma de la arteria coronaria con posterior isquemia miocárdica y taponamiento pericárdico. Esto suele ocurrir durante la enfermedad aguda, cuando los aneurismas pueden aumentar rápidamente de tamaño.¹

De los factores de riesgo descritos para desarrollar aneurismas coronarios gigantes en la población mexicana son: pacientes menores de 1 año, aquellos con una mayor duración de la enfermedad en el momento del diagnóstico (retraso en el diagnóstico) y los que recibieron inmunoglobulina intravenosa adicional (por resistencia a la dosis inicial).¹¹⁵

1.4.1.6 Otras anomalías arteriales

Los pacientes con afectación coronaria grave también pueden desarrollar aneurismas de otras arterias de tamaño mediano, con casos raros de trombosis o ruptura en estos sitios.^{16,40} Los sitios comunes incluyen las arterias axilar, subclavia, braquial, femoral, ilíaca, esplácnica y mesentérica, generalmente cerca o en puntos de ramificación. Estos pueden presentarse clínicamente como masas pulsátiles y soplos. La patología es probablemente similar a la de la afección de la arteria coronaria, con una historia natural similar que puede conducir a trombosis y estenosis, aunque a menudo no está asociada con síntomas clínicos, signos o secuelas durante la infancia, porque el desarrollo de colaterales es común. Otra complicación rara pero importante es la gangrena periférica, a menudo con la consiguiente pérdida de falanges.^{41,42}

1.5 Diagnóstico.

El diagnóstico se basa en criterios clínicos, descritos en la tabla 1.

En presencia de ≥ 4 características clínicas principales, particularmente cuando hay enrojecimiento e hinchazón de las manos y los pies, el diagnóstico de EK se puede realizar con 4 días de fiebre, aunque los clínicos con experiencia que han tratado a

muchos pacientes con KD pueden establecer el diagnóstico con 3 días de fiebre en casos raros.

1.5.1 Ecocardiograma

La ecocardiografía es la modalidad de imagen primaria para la evaluación cardíaca porque no es invasiva y tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de anomalías de los segmentos de la arteria coronaria proximal.⁴³ El ecocardiograma inicial debe realizarse tan pronto como se sospeche el diagnóstico, pero el inicio del tratamiento no debe retrasarse por el estudio. Debido a que la imagen ecocardiográfica detallada se ve comprometida si un niño no coopera, la sedación es necesaria con frecuencia para los menores de 3 años y también puede ser necesaria en niños mayores e irritables.⁴⁴ Si se obtiene un ecocardiograma inicial de mala calidad debido a que no se administró sedación, se debe repetir un estudio de sedación lo antes posible dentro de las 48 horas posteriores al diagnóstico y al tratamiento inicial. Este estudio inicial establece una línea de base para el seguimiento longitudinal de la morfología de la arteria coronaria, el movimiento de la pared del VI, la regurgitación valvular y el derrame pericárdico. Un ecocardiograma inicial en la primera semana de la enfermedad suele ser normal y no descarta el diagnóstico.

1.5.1.1 Estándares de imagen.

La ecocardiografía debe realizarse con un equipo con transductores adecuados y debe ser supervisada por un ecocardiografista pediátrico experimentado. Las imágenes bidimensionales (2D) deben realizarse con el transductor de mayor frecuencia posible, incluso para niños mayores, ya que estas sondas permiten una evaluación detallada de alta resolución de las arterias coronarias. Los estudios deben grabarse en un video dinámico o en formato de cine digital que permita una futura revisión y comparación con estudios posteriores. Además de las imágenes anatómicas y fisiológicas estándar de las ventanas paraesternal, apical, subcostal y supraesternal, la evaluación ecocardiográfica 2D de pacientes con sospecha de EK

debe centrarse en obtener imágenes de la arteria coronaria principal izquierda (LMCA), descendente anterior, circunfleja, rama coronaria derecha (segmentos proximal, medio y distal) y arterias coronarias descendentes posteriores. Se requieren múltiples planos de imágenes y posiciones de transductores para la visualización óptima de todos los segmentos coronarios principales.⁴⁵ En el orden de frecuencia de aparición de mayor a menor, los sitios típicos de los aneurismas de la arteria coronaria incluyen la descendente anterior proximal y la coronaria derecha proximal, seguidas de la coronaria izquierda, circunfleja izquierda, coronaria derecha distal y, con menor frecuencia, la unión entre la coronaria derecha y la arteria coronaria descendente posterior.

1.5.1.2 Evaluación cualitativa y cuantitativa (diagnóstico de aneurisma coronario gigante).

La evaluación ecocardiográfica de las arterias coronarias debe incluir una evaluación cuantitativa de los diámetros de los vasos internos. Las mediciones deben realizarse desde el borde interno al borde interno y deben excluir los puntos de ramificación, que pueden tener una dilatación focal normal. Se debe hacer una excepción para algunos pacientes que desarrollan un pequeño aneurisma en la bifurcación o trifurcación de la coronaria izquierda. El número y la ubicación de los aneurismas y la presencia o ausencia de trombos intraluminales y lesiones estenóticas también se deben evaluar.

Si el paciente tiene factores de riesgo de trombosis intracoronaria (es decir, aneurismas gigantes), parte del examen debe realizarse con una escala de grises más amplia para capturar el trombo recién formado. Los aneurismas se clasifican como saculares si los diámetros axial y lateral son casi iguales o como fusiformes si se observa una dilatación simétrica con un estrechamiento proximal y distal gradual. A veces se producen aneurismas en serie con segmentos estrechos interpuestos. Cuando una arteria coronaria se dilata sin un aneurisma segmentario, el vaso se considera con ectasia. Se debe tener cuidado al realizar el diagnóstico

de ectasia debido a la considerable variación normal en la distribución y el dominio de la arteria coronaria. La ampliación de la arteria coronaria izquierda causada por EK no implica el ostia y rara vez se produce sin dilatación asociada de la descendente, la circunfleja izquierda o ambas arterias.¹

La evaluación cuantitativa de las dimensiones lumbinales permite una clasificación más precisa de las anomalías de las arterias coronarias. Las guías japonesas clasifican las arterias coronarias por el diámetro absoluto o relativo de la luz interna (Tabla 2).⁴⁶

Tabla 2. Clasificación de aneurismas.

Aneurismas pequeños	Dilatación localizada del diámetro interno de la luz pero <4 mm. Si el niño tiene ≥ 5 años de edad, dilatación pero con un diámetro interno de un segmento que mide ≤ 1.5 veces el de un segmento adyacente.
Aneurismas medianos	Diámetro interno del lumen > 4 mm pero ≤ 8 mm. Si el niño tiene ≥ 5 años, un diámetro interno de un segmento que mide de 1.5 a 4 veces el de un segmento adyacente.
Aneurismas gigantes	Diámetro interno de la luz > 8 mm. Si el niño tiene más de 5 años, un diámetro interno de un segmento que mide > 4 veces el de un segmento adyacente

Estos criterios no tienen en cuenta el tamaño del paciente, que puede afectar sustancialmente las dimensiones normales de la arteria coronaria, lo que podría

conducir a un diagnóstico insuficiente y una subestimación de la verdadera prevalencia de la dilatación de la arteria coronaria.⁴⁷

La normalización de las dimensiones por área de superficie corporal (ASC) como puntajes Z (unidades de desviación estándar de la media) basadas en ecuaciones de regresión permite la estandarización como una medida continua⁴⁸, así como dentro de un esquema de clasificación⁴⁹, y permite comparaciones a través del tiempo y las poblaciones.⁵⁰ Los sistemas más rigurosos, basados en poblaciones más grandes y con un cuidadoso modelo estadístico, son aquellos reportados para sujetos japoneses por Kobayashi et al⁵¹ y por sujetos canadienses por Dallaire et al⁵² usando una función de raíz cuadrada de ASC. Ambos sistemas utilizaron las fórmulas Du Bois⁵³ y Haycock⁵⁴ para estimar ASC. Se demostró que estos 2 sistemas funcionaron igual de bien cuando el sistema canadiense se aplicó a una población japonesa y cuando el sistema japonés se aplicó a la población de EE. UU. y el sistema canadiense definió una mayor proporción de anomalías.⁵⁰ El uso de diferentes sistemas de puntaje Z puede producir una variación en los puntajes Z para una dimensión luminal determinada, y las diferencias son mayores con dimensiones más grandes de aneurisma.⁵⁵

1.5.1.3 Definición de anormalidad

Se espera que ocurra una puntuación $Z \geq 2.5$ en 1 rama de la arteria coronaria en el 0.6% de la población normal afebril, y una puntuación $Z \geq 3.0$ en el 0.1%. Tener una puntuación de la arteria coronaria $Z \geq 2.5$ tanto en la arteria coronaria derecha proximal como en la rama descendente anterior sería muy poco frecuente en la población general. Las variaciones anatómicas son frecuentes en el arteria coronaria izquierda.

1.5.1.4 Impacto de la fiebre

Las mediciones normativas a partir de las cuales se derivan las puntuaciones de la arteria coronaria Z se basan en la evaluación de las poblaciones de niños afebriles

sanos. Cabe destacar que se ha informado dilatación de arterias coronarias en pacientes con otras enfermedades inflamatorias, genéticas e infecciosas. Recientemente, dos estudios han evaluado de manera más sistemática las dimensiones coronarias en niños con enfermedades febriles distintas de la EK.⁵⁶ Estudios sugieren que los puntos de corte entre 2.0 y 2.5 podrían diferenciar de manera confiable la afectación de la arteria coronaria secundaria a EK, con una puntuación $Z \geq 2.5$ con una especificidad del 98%.^{34,39}

1.5.1.5 Clasificación de las anomalías de la arteria coronaria

La declaración científica anterior de la AHA de 2004² utilizó un punto de corte Z-score de ≥ 2.5 para definir la anomalía, pero clasificó los aneurismas en función de las dimensiones absolutas, similar a las directrices de 2008 de Japón.⁴⁶ En estudios de seguimiento a largo plazo, esta clasificación tenía una relación con trombosis, estenosis y eventos cardiovasculares, reflejan la patología vascular más grave que subyace en un aumento del tamaño de la luz. El uso de puntuaciones Z permite la evaluación de la gravedad de la dilatación de la arteria coronaria mediante la corrección de ASC. Se propuso un esquema de clasificación basado únicamente en las puntuaciones Z, que se ha adaptado y recomendado en estas directrices (Tabla 3):

Tabla 3. Clasificación por Z score de aneurismas coronarios.

Denominación	Z score
Sin alteración	<2
Ectasia	2-2.5, si inicialmente es <2, una disminución de la puntuación $z > 1$
Aneurisma pequeño	>2.5 a < 5
Aneurisma mediano	>5 a < 10
Aneurisma gigante	>10 o dimensión absoluta mayor a 8 mm

Una advertencia a considerar cuando se usan puntuaciones Z es que un pequeño error en la medición del diámetro de la arteria coronaria puede traducirse en una mayor diferencia en las puntuaciones Z, de modo que la categoría de riesgo del paciente podría cambiar. Además, la medición precisa del peso y particularmente la altura es importante para permitir el cálculo de una ASC precisa.

1.5.1.6 Limitaciones de la ecocardiografía

Aunque se ha informado la detección ecocardiográfica de trombos y estenosis de la arteria coronaria, la sensibilidad y especificidad de la ecocardiografía para identificar estas anomalías no está clara. Además, la visualización de las arterias coronarias se hace cada vez más difícil a medida que el niño crece y aumenta de tamaño.

Esto también afecta la visualización de segmentos más distales. Para la evaluación de los aneurismas a largo plazo, la calcificación distrófica en las paredes arteriales coronarias también puede dificultar la visualización clara de la luz. Es razonable obtener estudios de imagen avanzados como la angiografía tomográfica computarizada (TAC), la resonancia magnética cardíaca (IRM) o la angiografía invasiva en pacientes con anomalías graves de la arteria coronaria proximal en la fase aguda cuando las decisiones de manejo dependen de la enfermedad. Cabe destacar que el cateterismo cardíaco en la fase aguda de EK se ha asociado con una mayor incidencia de eventos vasculares adversos en el sitio de acceso potencialmente afectado por vasculitis EK.⁵⁷

1.5.1.7 Evaluación de la forma y función ventricular

La afectación miocárdica con disfunción del ventrículo izquierdo está presente en el 20% de los pacientes al momento del diagnóstico y se asocia con dilatación de arterias coronarias.¹⁹ Por lo tanto, la evaluación de la función sistólica y diastólica ventricular debe formar parte de la evaluación ecocardiográfica de todos los pacientes con sospecha de EK.

La raíz aórtica también debe visualizarse, medirse y compararse con las referencias de ASC. Se notificaron puntuaciones de la raíz aórtica $Z > 2$ en el 10% de los pacientes con EK¹⁹.

Valoración de presencia y gravedad de derrame pericárdico. La pericarditis puede asociarse con la vasculitis y miocarditis observadas en pacientes con EK.

1.5.1.8 Regurgitación valvular

Se debe realizar una interrogación Doppler de flujo de color y pulsado estándar para evaluar la presencia y el grado de regurgitación valvular (en particular para las válvulas mitral y aórtica). Se debe usar Doppler de flujo de color con un límite bajo de Nyquist para demostrar el flujo de la arteria coronaria en los lúmenes de la arteria coronaria proximal derecha e izquierda.

1.5.2 Otras modalidades de imagen cardiovascular

La ecocardiografía transesofágica, la angiografía invasiva, la IMR y la TAC pueden ser valiosas en la evaluación de pacientes seleccionados, pero no están indicadas de forma rutinaria para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad aguda.

La evaluación de la posible afectación aneurismática en otros lechos arteriales se realiza mejor después de la recuperación de la enfermedad aguda, y con compromiso grave de la arteria coronaria. ^{58,59}

1.6 Tratamiento.

1.6.1 Tratamiento de la enfermedad aguda

El objetivo de la terapia en la fase aguda es reducir la inflamación y el daño arterial y prevenir la trombosis en las personas con anomalías de la arteria coronaria. El

pilar del tratamiento inicial para la EK es una dosis alta única de Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) junto con ácido acetilsalicílico (AAS).^{36,60}

En vista de los bajos riesgos asociados con la administración de IVIG y los altos riesgos de aneurismas de la arteria coronaria entre los niños que no reciben un tratamiento oportuno, el algoritmo actual debe aplicarse al niño con sospecha de EK incompleto hasta que esté disponible un algoritmo basado en evidencia o una prueba de diagnóstico específica para EK.

La IgIV debe instituirse lo antes posible dentro de los primeros 10 días de inicio de la enfermedad por fiebre. Los pacientes con un diagnóstico tardío de EK (es decir, después del día 10 de fiebre) aún pueden ser candidatos para el tratamiento. La IgIV también debe administrarse a los niños que se presenten después del décimo día de la enfermedad si tienen una inflamación sistémica en curso según se indica por la elevación de la VSG o la PCR (> 3.0 mg / dL) junto con fiebre persistente sin otra explicación o aneurismas de la arteria coronaria (dimensión luminal Z puntuación > 2.5). Aquellos en quienes la fiebre se ha resuelto y los valores de laboratorio se han normalizado y cuyos ecocardiogramas son normales, no requieren tratamiento con IGIV. Los pacientes con EK recurrente, definidos como un episodio repetido de KD completa o incompleta después de la resolución completa del episodio anterior, deben recibir una terapia estándar con IVIG y AAS.¹

1.6.2 Tratamiento primario

Inmunoglobulina Intravenosa.

La eficacia en la fase aguda de la EK está bien establecida para reducir la prevalencia de anomalías de la arteria coronaria.^{35,61,62}

Los pacientes deben tratarse con IVIG 2 g / kg como una infusión única, que generalmente se administra durante 10 a 12 horas, junto con AAS.⁶³

Cuando se tratan con regímenes de dosis altas de IGIV dentro de los primeros 10 días de la enfermedad, el 20% de los niños desarrollará dilatación transitoria de la arteria coronaria en la arteria descendente anterior proximal o arteria coronaria derecha proximal según el criterio de puntuación Z, el 5% desarrollará aneurismas de la arteria coronaria y el 1% desarrollará aneurismas gigantes según los criterios del Ministerio de Salud de Japón.⁶¹

Acido acetilsalicílico (AAS).

Aunque la ASA tiene una actividad antiinflamatoria importante (en dosis altas) y una actividad antiplaquetaria (en dosis bajas), no parece disminuir la frecuencia de desarrollo de anomalías coronarias.⁶⁴ Durante la fase aguda de la enfermedad, se administra ASA cada 6 horas, con una dosis diaria total de 80 a 100 mg · kg en los Estados Unidos y de 30 a 50 mg · kg en Japón y Europa Occidental. Cuando se suspende la dosis alta de AAS, se inicia y continúa la dosis baja de ASA (3 a 5 mg · kg) hasta que el paciente no presenta evidencia de cambios coronarios de 6 a 8 semanas después del inicio de la enfermedad. Para los niños que desarrollan anomalías coronarias, el AAS puede continuarse indefinidamente. ¹

1.6.3 Terapias complementarias para el tratamiento primario

Los pacientes que se cree que corren un alto riesgo de desarrollar aneurismas de la arteria coronaria pueden beneficiarse de la terapia adyuvante primaria.

Corticosteroides

La adición de la terapia con corticosteroides a IgIV y AAS en la terapia primaria de KD disminuye la prevalencia de anomalías de las arterias coronarias, la duración de la fiebre y la inflamación entre los niños japoneses con mayor riesgo de resistencia a la IgIV.

Se han documentado otros tratamientos como Infliximab y Etanercept, en base a que los primeros estudios realizados en Japón documentaron niveles altos de

citocina proinflamatoria TNF- α en el plasma de pacientes con EK.⁶⁶ que fueron más altos en los pacientes que desarrollaron anomalías de las arterias coronarias. Ambos como anticuerpo monoclonal quimérico que se une con alta afinidad a TNF- α .

1.6.4 Tratamiento de la resistencia a la IgIV

Aproximadamente del 10% al 20% de los pacientes con EK tienen fiebre persistente o recurrente después del tratamiento primario con IgIV más AAS.^{67,68} Muchos estudios han demostrado que los pacientes que son resistentes a la IgIV inicial tienen un mayor riesgo de desarrollar anomalías de las arterias coronarias.^{69,70,71}

Muchos expertos recomiendan repetir el tratamiento con IgIV 2 g / kg. El supuesto efecto dosis-respuesta de la IgIV constituye la base teórica de este enfoque. Las series retrospectivas han sugerido su eficacia, pero el nuevo tratamiento con IgIV nunca se ha probado en un ensayo aleatorizado con poder adecuado.^{71,72}

Varias series de casos pequeños y estudios observacionales han descrito niños con EK con fiebre recurrente o persistente a pesar del tratamiento con IgIV en los cuales la administración de la terapia con esteroides se asoció con una mejoría de los síntomas y la ausencia de una progresión importante en las anomalías de las arterias coronarias o efectos adversos.⁷³⁻⁷⁸ Por lo tanto, no se conoce el régimen esteroide óptimo, y la terapia con esteroides a pulso y a largo plazo sigue siendo una opción.

La administración de infliximab (5 mg / kg) se puede considerar como una alternativa a una segunda infusión de IgIV o corticosteroides para pacientes resistentes a IgIV. La administración de ciclosporina se puede considerar en pacientes con EK refractaria en los cuales ha fallado una segunda infusión de IgIV, infliximab o un ciclo de esteroides. La administración de la terapia con anticuerpos monoclonales inmunomoduladores (excepto los bloqueadores de TNF- α), los agentes citotóxicos

o (rara vez) el intercambio de plasma puede considerarse en pacientes altamente refractarios que no han respondido a una segunda infusión de IgIV, un ciclo extendido de esteroides o infliximab.¹

1.6.5 Prevención y tratamiento de la trombosis en pacientes con aneurismas de la arteria coronaria.

Aparte de la ruptura de un aneurisma de la arteria coronaria, que es poco frecuente, la complicación más grave durante la enfermedad aguda es la oclusión trombótica de una arteria coronaria que precipita el infarto del miocardio (IM) o la muerte súbita. Los factores que contribuyen a la trombosis incluyen la presencia de trombocitosis y el aumento de la adhesión plaquetaria, la inflamación y la disfunción endotelial. En pacientes con aneurismas de arteria coronaria en evolución, se deben realizar evaluaciones de seguimiento con ecocardiografía para controlar los aumentos de las dimensiones lumenales y, por lo tanto, el riesgo trombótico, así como la presencia de trombosis o signos de disfunción ventricular. Los IM en niños pequeños y bebés son silenciosos o están asociados con síntomas inespecíficos, como irritabilidad inusual, vómitos o shock. El empeoramiento repentino de la función ventricular o el cambio en los hallazgos electrocardiográficos deben aumentar la sospecha de trombosis de la arteria coronaria.¹

1.6.5.1 Prevención de la trombosis de arterias coronarias.

Para los pacientes con aneurismas de la arteria coronaria pequeña, la monoterapia con terapia de AAS en dosis bajas es suficiente para la profilaxis de la trombosis. En pacientes con aneurismas moderados pero no grandes o gigantes, la terapia con AAS se puede combinar con una tienopiridina (p. Ej., Clopidogrel) para antagonizar la activación plaquetaria mediada por ADP, una práctica respaldada por la eficacia superior de tal régimen, en comparación con AAS solo, entre adultos con arteriopatía coronaria o enfermedad cerebrovascular.⁷⁹⁻⁸² Finalmente, el ibuprofeno

y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos con afectación conocida o potencial de la vía de la ciclooxigenasa interfieren con el efecto antiplaquetario de la AAS para prevenir la trombosis.

Los pacientes con aneurismas grandes o gigantes tienen un riesgo particularmente alto de trombosis de la arteria coronaria. En los segmentos arteriales afectados, la trombosis de la arteria coronaria es promovida por condiciones de flujo marcadamente anormales, con estrés y tensión de pared, junto con la activación de plaquetas, factores de coagulación y el endotelio. Con el tiempo, a menudo se desarrollan estenosis, que provocan la activación de las plaquetas y la disfunción endotelial por turbulencia del flujo cuando se ubican proximalmente y ocluyen el flujo y empeoran la estasis cuando se ubican en la posición distal de un aneurisma. Los pacientes se tratan con una combinación de terapia antiplaquetaria y anticoagulante, la mayoría de las veces es con AAS a dosis baja, junto con warfarina, manteniendo un INR de 2.0. a 3.0, o heparina de bajo peso molecular (HBPM) .83

La anticoagulación con dosis terapéuticas de HBPM generalmente se sustituye por la warfarina en bebés y también se usa ocasionalmente en niños mayores en los que la proporción normalizada internacional no se puede controlar adecuadamente. La transición de la HBPM a la warfarina puede considerarse una vez que los aneurismas han dejado de expandirse y el paciente está estable. Los bebés y niños que recientemente necesitaron trombosis para la trombosis de la arteria coronaria se pueden mantener por un tiempo limitado con 3 agentes, es decir, AAS, una tienopiridina y un anticoagulante. Debido a que el riesgo de hemorragia es mayor con este régimen, los médicos deben considerar su relación riesgo / beneficio de forma individual.

1.6.6 Tratamiento de la trombosis de la arteria coronaria

Debido a su poca frecuencia, el tratamiento de la trombosis coronaria aguda en pacientes con EK no se ha probado en ensayos controlados aleatorios. El tratamiento óptimo es aquel que restablece el flujo sanguíneo más rápidamente. La trombosis de la arteria coronaria con oclusión real o inminente de la luz arterial se debe tratar con terapia trombolítica o, en pacientes de tamaño suficiente, mediante restauración mecánica del flujo sanguíneo de la arteria coronaria en el cateterismo cardíaco.¹

La terapia trombolítica con activador de plasminógeno de tipo tisular (tPA) es el régimen terapéutico más comúnmente administrado para la trombosis de la arteria coronaria oclusiva o casi oclusiva en lactantes y niños. Se debe administrar junto con AAS en dosis bajas y dosis de heparina intravenosa con un control cuidadoso de los parámetros de coagulación para evitar el sangrado, manteniendo el nivel de fibrinógeno > 100 mg / dL y el recuento de plaquetas > 50000 / mm³.⁸⁵ Una vez completado de tPA, la dosis de heparina se incrementa según la edad.

La gran carga de trombos en el paciente con EK con trombosis de la arteria coronaria, así como la tendencia a la trombosis de rebote en dichos pacientes, ha llevado a algunos clínicos a utilizar una terapia trombolítica de dosis reducida junto con un inhibidor de la glucoproteína IIb / IIIa, como el anticuerpo monoclonal abciximab.^{86,87}

1.6.7 Tratamiento a largo plazo.

Comienza a las 4 a 6 semanas después del inicio de la fiebre, cuando los síntomas y signos se han resuelto y la afectación de la arteria coronaria ha alcanzado su máxima extensión y dimensiones lumbales. Los objetivos del tratamiento a largo plazo son prevenir la trombosis y la isquemia miocárdica mientras se mantiene una salud cardiovascular óptima. No hay tratamientos específicos dirigidos a los procesos patológicos de vasculitis subaguda / crónica en curso y proliferación miofibroblástica luminal en aquellos pacientes con aneurismas de la arteria

coronaria, aunque puede haber un papel potencial para las estatinas en este contexto.⁸⁸

El tratamiento con estatinas empíricas pueden considerarse efectos pleitrópicos. El tratamiento empírico con β -bloqueadores puede ser considerado.

1.6.8 Actividad física en pacientes con aneurismas gigantes.

Es razonable brindar asesoramiento sobre actividad física en cada visita sin restricciones ni precauciones. La participación en deportes competitivos o actividades de alta intensidad debe guiarse por los resultados de las pruebas de isquemia miocárdica inducida o arritmias inducidas por el ejercicio.

Las actividades que impliquen un riesgo de contacto corporal, trauma o lesión deben restringirse o modificarse si el paciente está en tratamiento antiplaquetario doble o anticoagulante.

1.7 Pronóstico.

Resultados a largo plazo

Los resultados a largo plazo se deben principalmente a las consecuencias o la resolución de la patología cardiovascular que contribuyen a la morbilidad, los eventos cardiovasculares y a la mortalidad. Se desconoce el grado en que la aterosclerosis convencional puede contribuir a los cambios patológicos crónicos. Estos procesos pueden conducir a eventos y morbilidad cardiovascular agudos (generalmente precipitados por trombo o arritmia) y crónicos (generalmente precipitados por oclusiones o estenosis).¹

Si bien en los procesos crónicos se puede normalizar la dimensión luminal interna, la arquitectura y la función de la pared arterial siguen siendo anormales y pueden progresar hacia una estenosis u oclusión a lo largo del tiempo.¹⁶ No obstante, la normalización de la dimensión luminal reduce las características anormales de flujo (bajo estrés total, estasis y, por tanto, bajo riesgo de trombosis). Los términos regresión y resolución se han utilizado para describir la normalización de las dimensiones lumbinales; sin embargo, pueden permanecer anomalías importantes, particularmente con aneurismas grandes o gigantes, y estos términos pueden dar la falsa impresión de que las arterias coronarias se han curado y son normales.

1.7.1 Anomalías de la arteria coronaria

Las descripciones originales de EK no reconocieron la presencia de anomalías de la arteria coronaria hasta que se observó que entre el 1% y el 2% de los pacientes fallecieron repentinamente por complicaciones cardíacas.⁸⁹ Un estudio angiográfico de 1100 pacientes mostró lesiones de la arteria coronaria en el 24% de los pacientes con EK, y con aneurismas coronarios en el 8%.⁹⁰

Algunos pacientes pueden tener criterios incompletos, acudir tardíamente, tener retraso en el diagnóstico o no haber recibido el tratamiento adecuado, todos los cuales son factores de riesgo para una afectación más grave de la arteria coronaria. Además, algunos pacientes que se presentan dentro de los primeros 10 días del inicio de la fiebre pueden tener anomalías de la arteria coronaria en el momento de realizar el ecocardiograma inicial y antes o en el momento en que se administra la IgIV.⁹¹

La progresión del diámetro de la arteria coronaria al menos 2 meses después del inicio se ha asociado con una mayor probabilidad de persistencia de aneurismas de tamaño mediano y un mayor riesgo de isquemia miocárdica en pacientes con aneurismas gigantes.¹¹¹

Se necesita un mejor reconocimiento temprano de la EK, lo que se ve subrayado por la prevalencia sorprendentemente alta (38%) de aneurismas gigantes en lactantes que fueron tratados después del día 10 de la enfermedad.¹¹¹

Las posibilidades de supervivencia a largo plazo de los pacientes con EK complicadas por un gran aneurisma coronario (diámetro ≥ 6 mm) fueron buenas, aunque el 28.2% de los pacientes se sometieron a intervencionismo y / o intervenciones quirúrgicas durante 12.5 ± 6.9 años de seguimiento, después de la aparición de EK.¹⁰⁵

1.7.2 Enfermedad Cardiovascular

Kato et al⁹³ informaron resultados en 598 pacientes diagnosticados de 1973 a 1983 y seguidos hasta por 10 a 21 años. Los aneurismas se diagnosticaron en un 25% de los pacientes, con un 49% de estos que se redujeron a una dimensión luminal normal de 6 a 18 meses más tarde, aumentando a un 55% con un seguimiento continuo. Todos los aneurismas que redujeron su tamaño a una dimensión luminal normal fueron originalmente pequeños o moderados. Las estenosis se desarrolló en 28 pacientes y ellos mostraron un riesgo más constante con el tiempo. La cirugía de derivación de la arteria coronaria se realizó en 7 pacientes, 2 tuvieron procedimientos intervencionistas y 16 requirieron tratamiento trombolítico. El IM ocurrió en 11 pacientes (8 con aneurismas gigantes), todos con lesiones estenóticas severas en 2 o 3 ramas. Los pacientes sin anomalías de la arteria coronaria no tuvieron síntomas ni eventos durante el seguimiento. Akagi et al⁹⁴ informaron resultados similares en una cohorte de 583 pacientes y mostraron que la normalización de las dimensiones lumbales se producía con mayor frecuencia y más rápidamente en aquellos con aneurismas más pequeños y no para aneurismas gigantes, y el infarto de miocardio solo se presentaba en aquellos con aneurismas gigantes. Esto se mantuvo en un estudio posterior de 1356 pacientes diagnosticados desde 1990 hasta 2007 y con seguimiento con ecocardiogramas seriados hasta 15,7 años. En 140 pacientes se produjeron eventos en la arteria

coronaria (trombosis, estenosis, intervención, infarto de miocardio, muerte), en el 1% de los pacientes con una puntuación Z del aneurisma <10 y una dimensión absoluta <8 mm, en 29% de aquellos con una puntuación $Z \geq 10$ pero una dimensión absoluta <8 mm, y en el 48% de aquellos con una puntuación $Z \geq 10$ y una dimensión absoluta ≥ 8 mm. Aún no se han realizado estudios longitudinales de resultados basados solo en clasificaciones de puntuación Z.¹

El desarrollo tardío o el aumento en el tamaño de los aneurismas se han reportado en los informes de casos.⁹⁵⁻⁹⁷ Tsuda et al⁹⁸ en un estudio de angiografía de 562 pacientes observaron nuevas lesiones dilatadas en 15 pacientes. Los nuevos aneurismas ocurrieron en sitios donde los aneurismas previos habían disminuido de tamaño, pero todos estaban asociados con una estenosis localizada, aunque ninguno estaba asociado con eventos cardíacos.

El IM como resultado de la oclusión trombótica de un aneurisma o el desarrollo de estenosis crítica ocurre principalmente en aquellos pacientes con anomalías coronarias más graves y pueden causar muerte súbita. En pacientes jóvenes, puede ser clínicamente silencioso o presentar síntomas atípicos.⁹³ La progresión gradual y la trombosis laminar a lesiones obstructivas puede ir acompañada del desarrollo de vasos colaterales, particularmente en presencia de estenosis segmentaria y en pacientes más jóvenes, independientemente de la aparición de IM.⁹⁹

La evaluación de la gravedad de la CAA mediante la puntuación z del diámetro interno en pacientes con EK se relacionó significativamente con la aparición de eventos coronarios y eventos cardiovasculares mayores (angina inestables, infarto al miocardio o muerte) dependiente del tiempo. El sexo masculino y la resistencia a la IgIV inicial se asociaron significativamente con eventos coronarios y eventos cardiovasculares mayores.¹¹⁶

1.7.3 Resultados vasculares subclínicos

Los cambios a largo plazo en la estructura y función de la arteria coronaria preceden a los eventos clínicos y reflejan procesos vasculares patológicos crónicos en áreas que fueron agudamente afectadas por la EK.

La EK es una vasculitis sistémica y, por lo tanto, la presencia potencial de anomalías generalizadas a largo plazo de la estructura y función arterial sistémica ha sido un tema de controversia.

Al igual que en los estudios de estructura y función de la arteria coronaria, la evidencia de disfunción endotelial arterial sistémica se informó con mayor frecuencia en pacientes con EK en general, pero de manera más consistente en aquellos con aneurismas, mientras que los resultados para aquellos sin antecedentes de anomalías de las arterias coronarias no fueron consistentes.

1.8 Seguimiento

El manejo a largo plazo de las secuelas de EK requiere un enfoque de la vigilancia calibrado a la presencia y gravedad de la afectación de las arterias coronarias. La vigilancia tiene como objetivo definir los cambios en la afectación de la arteria coronaria que aumentan o disminuyen el riesgo de trombosis, estenosis / obstrucciones e isquemia miocárdica, en particular aquellos que requieren cambios en la vigilancia o la terapia.

Aneurismas grandes y gigantes:

Suda et al estudió los datos clínicos en pacientes con infarto de miocardio de 76 pacientes con aneurisma coronario gigante durante un período de seguimiento de 30 años. Su estudio mostró un 59% de tasas de intervención coronaria acumulativas y un 88% de tasas de supervivencia.¹⁰⁶

Tabla 4. Aneurismas grandes/gigantes actuales o persistentes. Frecuencia de la evaluación cardiológica

<p>Es razonable evaluar a los pacientes a 1, 2, 3, 6, 9 y 12 meses después del episodio de EK aguda en el primer año y cada 3 a 6 meses después (Clase IIa; Nivel de evidencia C).</p>	<p>Incluir la historia clínica y la exploración física, ecocardiografía, electrocardiografía.</p>
<p>Es razonable evaluar la isquemia miocárdica inducible cada 6 a 12 meses o si el paciente tiene síntomas que sugieran isquemia o signos sugestivos de disfunción ventricular. (Clase IIa; Nivel de evidencia B).</p>	<p>Ecocardiografía de esfuerzo, estrés con resonancia magnética, imágenes de perfusión de estrés NM, PET.</p>
<p>Imágenes adicionales con angiografía puede considerarse para fines de diagnóstico y pronóstico durante el primer año y puede considerarse para vigilancia periódica cada 1 a 5 años a partir de entonces (Clase IIb; Nivel de evidencia C).</p>	<p>CT, MRI, invasiva.</p>
<p>Es razonable brindar asesoramiento general en cada visita; esto también puede ser proporcionado por el proveedor de atención primaria (Clase IIa; Nivel de evidencia C)</p>	<p>Sobre el estilo de vida saludable y la promoción de actividades</p>
<p>Evaluación cada 6-12 meses</p>	<p>Toma de presión arterial, el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, la evaluación de la dieta y la actividad y fumar</p>

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los aneurismas coronarios gigantes son una complicación poco frecuente pero grave de la Enfermedad de Kawasaki. La morbi-mortalidad de los pacientes con enfermedad de Kawasaki está directamente relacionado con las alteraciones cardiovasculares que presentan y sobre todo con las alteraciones coronarias.

A través del tiempo al ir sensibilizando más a los médicos se han reportado más casos de EK, sin embargo el diagnóstico continúa siendo tardío lo que conlleva a retraso en el tratamiento, siendo este un factor de riesgo para desarrollar aneurismas gigantes. Se cuenta con muy pocos artículos en la literatura que detallen la evolución clínica de los pacientes con aneurismas gigantes.

Entre los niños con estenosis u oclusión severa de la arteria coronaria, hay muchos casos asintomáticos, donde las indicaciones de isquemia cardíaca o infarto de miocardio están temporalmente ausentes debido al desarrollo de vasos colaterales y la revascularización de vasos ocluidos.¹⁰⁷

Sin embargo, el suministro de sangre a través de estos vasos colaterales es inestable y puede causar un infarto de miocardio. La mayoría de los casos de muerte por EK se producen como consecuencia de un infarto de miocardio.¹⁰⁸ Además, la oclusión o la estenosis grave de la arteria coronaria pueden provocar cardiopatía isquémica y / o el infarto de miocardio.¹⁰⁹

Es importante determinar de manera objetiva la evolución de los pacientes con aneurismas gigantes, la función ventricular, secuelas electrofisiológicas, o regresión del tamaño de los aneurismas, con objetivo de disminuir la posibilidad de progresión de la dilatación de los mismos y la necesidad de someterse a una intervención coronaria.

3. JUSTIFICACION

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica de origen desconocido. Es la causa más común de enfermedad cardiovascular adquirida en países desarrollados. ¹⁰² A pesar de la administración en infusión de inmunoglobulina intravenosa, algunos pacientes desarrollan aneurismas coronarios.¹⁷

Los aneurismas gigantes secundarios a Enfermedad de kawasaki siguen siendo una entidad con importantes implicaciones clínicas, de pronóstico y con repercusiones en la calidad de vida de los pacientes. Está descrito mayor mortalidad en estos pacientes respecto a la población general ⁹ y la tasa de mortalidad estandarizada es más alta en aquellos pacientes con EK que desarrollan secuelas cardíacas, lo que destaca la importancia de la vigilancia a largo plazo para este subgrupo de pacientes.¹⁰ Prácticamente todas las muertes en pacientes con Enfermedad de Kawasaki se deben a sus secuelas cardíacas.¹² La mortalidad máxima de la enfermedad ocurre de 15 a 45 días después del inicio de la fiebre, tiempo durante el cual se produce una vasculitis coronaria bien establecida además de una elevación marcada del recuento de plaquetas y un estado de hipercoagulación.¹³ Sin embargo, puede ocurrir una muerte súbita de infarto de miocardio (IM) muchos años después en niños y adultos con aneurismas y estenosis de las arterias coronarias. Muchos casos de infarto de miocardio mortal y no fatal en adultos jóvenes ahora se han atribuido a Enfermedad de Kawasaki no diagnosticada en la infancia.¹⁴

Los aneurismas coronarios gigantes se presentan aproximadamente en 0.5-1.0% de los casos de EK.¹⁰³ Estos aneurimas tienen una evolución clínica desfavorable y pueden presentar oclusión o estenosis grave de la arteria coronaria, el cual puede causar enfermedad isquémica miocárdica que incluye infarto al miocardio. ¹⁰⁴

Para tratar la cardiopatía isquémica causada por la EK, se han aplicado diferentes tipos de intervenciones transcatóter y / o intervenciones quirúrgicas coronarias, incluso percutáneas, además de intervención coronaria y cirugía de injerto de bypass de arteria coronaria. Sin embargo, poco se sabe sobre el pronóstico a largo plazo de los pacientes con EK complicados por aneurismas coronarios gigantes.

En este estudio se busca encontrar las características clínicas y evolución de los pacientes con aneurismas gigantes secundarios a Enfermedad de Kawasaki en el departamento de Cardiología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

1.- En cuanto a los pacientes con Aneurismas Coronarios Gigantes secundarios a enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría, ¿Cuál es la evolución clínica que presentan? ¿Hay regresión del tamaño de los aneurismas? ¿Cuántos desarrollan complicaciones (estenosis/trombosis de los aneurismas coronarios, infarto al miocardio, disfunción sistólica ventricular, alteraciones en la perfusión)?

5. OBJETIVOS.

5.1 Objetivo General

Analizar la evolución clínica en relación a la progresión o disminución del diámetro de los aneurismas coronarios (a aneurismas coronarios medianos, pequeños o ectasias coronarias) en pacientes con diagnóstico de aneurismas coronarios gigantes secundarios a Enfermedad de Kawasaki en pacientes menores de 18 años de edad, en un seguimiento de al menos 1 año con apego al tratamiento (terapia antitrombótica y anticoagulante de acuerdo a las guías internacionales) en el

servicio de Cardiología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, desde el año de 1995 a 2018.

5.2 Objetivos Secundarios

Conocer la incidencia del desarrollodisfunción ventricular izquierda evaluada por ecocardiografía, alteraciones en la perfusión miocárdica, infarto agudo del miocardio o desarrollo de estenosis y/o trombosis coronaria, en pacientes menores de 18 años diagnosticados con aneurismas gigantes secundarios a Enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría del año 1995 - 2018.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: COHORTE

Características del estudio:

Por intervención: Observacional.

Dirección: Retrospectivo

Seguimiento: Longitudinal.

Fuente de datos: Retrolectivo

Análisis: Descriptivo.

Muestra: Heterodémica

Tipo de muestra: no aplica.

Asignación: No probabilística.

Tipo de comparación: Histórico.

Medición: Abierto.

Universo de estudio (población a estudiar): pacientes del servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría, con diagnóstico confirmado de aneurismas gigantes secundarios a Enfermedad de Kawasaki menores a 18 años de edad, con seguimiento de al menos 1 año por nuestro servicio.

Los datos ecocardiográficos se obtendrán de los informes producidos en el momento del estudio. Se recopilarán las mediciones de la arteria coronaria derecha en su segmento proximal, medio y distal, tronco de la coronaria izquierda, descendente anterior y circunfleja. En los casos en que se realizaron modalidades de imagen adicionales, incluidas las imágenes de resonancia magnética cardíaca o tomografía computarizada cardíaca o cateterismo cardíaco, se recogieron las mediciones de los informes producidos al momento del estudio

Se estimará el tiempo de regresión aneurismática por el método de Kaplan Meyer. Las comparaciones entre grupos se realizarán usando la prueba exacta de Fisher

6.1 Criterios de inclusión.

1.- Pacientes menores de 18 años de edad, de ambos géneros, con diagnóstico confirmado de Aneurismas Gigantes diagnosticados mediante ecocardiografía, tomografía computarizada (TC) cardíaca o angiografía coronaria que cuentan con un seguimiento de al menos un año por el servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría, en periodo comprendido de 1995 a 2018, y que presenten apego al tratamiento implementado por el servicio en base a ASA y anticoagulantes, de acuerdo a las guía de la AHA para el paciente con enfermedad de Kawasaki.¹

6.2 Criterios de exclusión.

1.- Pacientes con expedientes incompletos sin la información necesaria para responder los objetivos.

2.- Pacientes con segundos episodios de EK, definidos como episodio repetido de EK completa o incompleta después de la resolución completa del episodio anterior, o la presencia de cardiopatía congénita, a excepción de la válvula aórtica bicomisural, el prolapso de la válvula mitral y los defectos del tabique ventricular hemodinámicamente no significativos.

6.3 Criterios de eliminación.

1.- Pacientes que presentaron durante su evolución alguna enfermedad (independiente de la Enfermedad de Kawasaki) con compromiso cardiovascular que alteren los resultados evaluados.

2.- Pacientes que perdieron seguimiento en nuestra Institución.

3.- Pacientes que no cumplieron con el seguimiento de al menos 1 año en nuestra Institución.

4.- Pacientes que hayan presentado estancia en terapia intensiva por presentar estado de choque, no asociado al episodio de Enfermedad de Kawasaki.

5- Pacientes que durante su evolución presenten desarrollo de otra patología infiltrativa o cáncer.

6.- Pacientes que hayan requerido de medicamentos cardiotóxicos por presentar otro tipo de comorbilidad.

Tabla 5. De Variables.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICION DE LA VARIABLE
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de ésta variable es que a menor edad de aparición del padecimiento la afectación funcional pulmonar puede ser mayor.	Cuantitativa Discreta.	Años
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el género.	Cualitativa Nominal	1= masculino 2= femenino
Clase funcional	Alteración en la exploración física (Clase funcional II, III y IV de la clasificación modificada de Ross: Si, Clase funcional I: No)	Cualitativa nominal Dicotómica	1.- Si 2.- No
Exploración física	Alteración cardiovascular en la exploración física	Cualitativa nominal Dicotómica	1.- Si 2.- No
Alteraciones electrocardiográficas	-Arritmias no fisiológicas. -Alteración en la conducción del nodo sinusal. -Intervalo prolongado de PR para la edad. -Cambios no específicos de ST y de onda T.	Cualitativa nominal Dicotómica	1.- Si 2.- No

	<p>-Bajo voltaje en derivaciones precordiales.</p> <p>-Aumento de la dispersión del intervalo QT (corregido por Bazett).</p> <p>-Anomalías de la repolarización ventricular.</p> <p>-Signos electrocardiográficos sugestivos de dilatación del ventrículo izquierdo.</p> <p>-Arritmias ventriculares malignas.</p>		
<p>Hallazgos ecocardiográficos.</p>	<p>A) Sitio y el tamaño de cada aneurisma coronario y/o estenosis.</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>1.-Arteria Coronaria principal izquierda</p> <p>2. Descendente anterior</p> <p>3.- Circunfleja</p> <p>4.-Arteria coronaria derecha (segmentos proximal, medio y distal)</p> <p>5.- Arterias coronarias</p>

			descendientes posteriores.
	B) Tiempo de presentación de los aneurismas coronarios gigantes	Cuantitativa, discreta, intervalo.	<p>1.- En la valoración inicial (al diagnóstico, dentro de los primeros 10 días del inicio de la fiebre)</p> <p>2.- En la segunda valoración, a las 2 semanas de la valoración inicial.</p> <p>3.- En la tercera valoración, después de 4 semanas de la valoración inicial.</p> <p>4.- A las 8 semanas de la valoración inicial.</p>
	c) Anomalías valvulares	Cuantitativa nominal	1.- Dilatación de la válvula

			<p>aórtica (valor z mayor a 2.5 para la edad)</p> <p>2.- Insuficiencia aórtica</p> <p>3.- Dilatación de la válvula mitral (valor z mayor a 2.5 para la edad)</p> <p>4.- Insuficiencia mitral</p>
	d) Disfunción ventricular izquierda	Cuantitativa discreta	<p>1.-Disfunción subclínica: Strain global longitudinal con z score <-2.5.</p> <p>2.-FEVI <55% por Simpson biplanar.</p> <p>3.-Sin disfunción ventricular.</p>
	e) Derrame pericárdico	Cualitativa nominal dicotómica	<p>1.- Si</p> <p>2.- No</p>

Cateterismo diagnóstico	Evolución del aneurisma gigante a estenosis >75% u oclusión completa	Cualitativa nominal Dicotómica	1.- Si 2.- No
Infarto al miocardio	Cambios en el ECG concordantes con infarto agudo al miocardio, elevación de enzimas cardiacas, troponina I	Cualitativa nominal Dicotómica	1.- Si 2.- No
Alteraciones en la perfusión	Medido por angiografía coronaria, Estrés farmacológico La gammagrafía con 99mTc-tetrofosmina con infusión de dipiridamol o Resonancia magnética.	Cualitativa nominal Dicotómica	1.- Si 2.- No
Clasificación de riesgo en aneurismas coronarios gigantes	Evolución por ecografía del aneurisma gigante, después del tratamiento instaurado.	Cualitativa ordinal	1.- Persistente 2.- Disminuye a aneurisma mediano. 3.- Disminuye a aneurisma pequeño 4.- Disminuye a solo ectasia o dimensión normal.

6.4 Obtención de medidas. Control de sesgos.

Debido a que el ecocardiograma es un estudio operador dependiente, la obtención de las medidas realizadas por Doppler Color, Doppler pulsado, Doppler continuo, obtención de Strain Longitudinal Global, Valoración de la función ventricular y Doppler tisular, son variables que se obtienen y se validan por el mismo operador, experto en alteraciones cardiovasculares en Enfermedad de Kawasaki, con la serie más grande reportada en el país. El protocolo de realización de ecocardiograma se basa en las recomendaciones de las guías internacionales descritas en el apartado 1.5.1.1, de acuerdo a las guías de la AHA 2017. ¹

6.5 Plan de Análisis

Se conformará una base de datos que incluya todas las variables seleccionadas para el estudio, utilizando el programa Excel, basándonos en la búsqueda de expedientes de los pacientes que cuenten con el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki reportados en el archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría, de 1995 a 2018. De ellos seleccionaremos a los que cuenten con los criterios de inclusión. Estos pacientes llevan un seguimiento que incluye valoración inicial, a las 2 semanas, a las 4 semanas, y posteriormente de manera mensual, de acuerdo a las guías AHA para Enfermedad de Kawasaki¹. Una vez validada la base de datos se exportará al programa SPSS versión 21 con el cual se realizará el análisis estadístico presentando los resultados en tablas y gráficas.

Se renunció al consentimiento informado debido a que el estudio se basa en revisión de expedientes únicamente y es de carácter observacional, por lo que no incluye una intervención directa en el paciente.

7. RESULTADOS

Se evaluaron un total de 52 pacientes con aneurismas coronarios gigantes en el periodo de tiempo evaluado, Con una edad mínima de 2 meses y edad máxima de 126 meses (10 años y medio) al momento del diagnóstico y una edad media de 19 meses (1 año y medio).

Del total de pacientes, 20 eran del sexo femenino (38.5%) y 32 del sexo masculino (61.5%).

El 20% de los pacientes estudiados recibieron una segunda dosis de gammaglobulina por diversas causas (persistencia, recurrencia) y el 80% de los pacientes evaluados no requirió de segunda dosis de gammaglobulina. El 7.5% de los pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad. El tiempo que transcurrió en promedio para desarrollar recurrencia fueron 4 meses.

De los 52 pacientes solamente 3 (5.7%) se sometieron a cirugía de revascularización. El tiempo mínimo de cirugía posterior al diagnóstico fue de 10 meses y el máximo de 156 meses, con una media de 90.33 meses y desviación estándar de 74.09.

La edad actual de los pacientes con aneurismas gigantes es un promedio de 107.5 meses (8.9 años).

7.1 Desarrollo de estenosis coronaria.

De los 52 pacientes con aneurismas gigantes, solamente 13 perdieron seguimiento por presentar mayoría de edad. El resto (39) de ellos tienen cateterismo diagnóstico para evaluar estenosis coronaria. 28 pacientes (71.8%) no presentan evidencia de estenosis coronarias y 11 pacientes (28.2%) si presentan evidencia de estenosis.

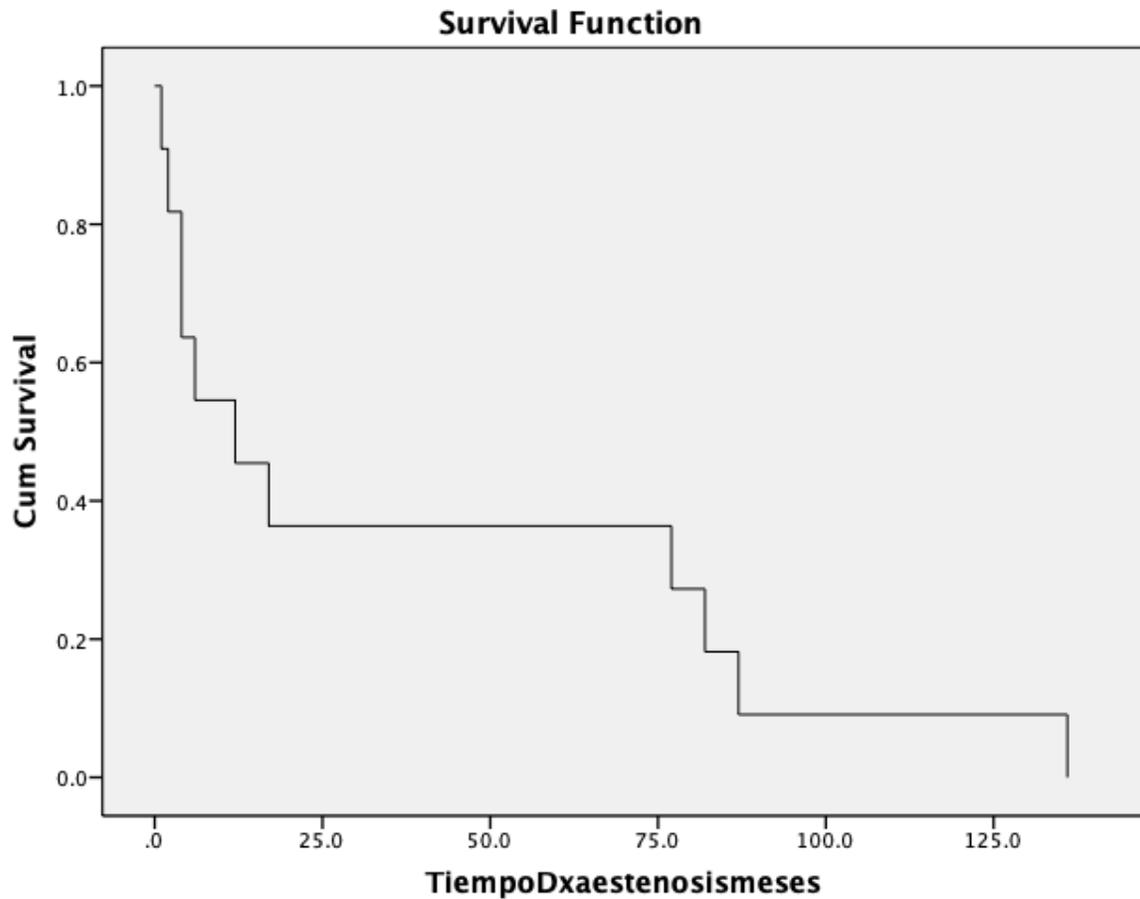
De estos 11 pacientes que desarrollaron estenosis coronaria tardía, se evaluó el tiempo desde el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki con aneurismas coronarios gigantes y el desarrollo de estenosis coronaria, tiempo mínimo fue de 1

mes y tiempo máximo de 136 meses, con un promedio de desarrollo de estenosis en 38.9 meses, con una desviación estándar de 47.5 meses. (Tabla 1.)

Tabla 1. Desarrollo de estenosis coronaria.

Paciente	Tiempo en meses	Proporción acumulativa de sobrevivientes en el tiempo	
		Estimate	Std. Error
1	1.000	.909	.087
2	2.000	.818	.116
3	4.000	.	.
4	4.000	.636	.145
5	6.000	.545	.150
6	12.000	.455	.150
7	17.000	.364	.145
8	77.000	.273	.134
9	82.000	.182	.116
10	87.000	.091	.087
11	136.000	.000	.000

Figura 1. Curva de Kaplan Meyer para estimar el tiempo de desarrollo de estenosis coronaria desde el diagnóstico.



7.2 Estado a la última valoración.

De los 52 pacientes, se evalúa el estado actual en la última valoración. Se definieron 5 posibles evoluciones: 1.- Sin aneurismas coronarios (SA), 2.- con aneurismas coronarios persistentes (ACG), 3.- Regresión de los aneurismas a un estadio previo (aneurisma coronario mediano, pequeño o a ectasia coronaria) (R), 4.- Se ignora (pérdida del seguimiento), 5.- Defunción y 6.- Recaída.

30 Pacientes continuaron con aneurismas coronarios persistentes, que representa un 57.7% del total; 17 pacientes (32.7% del total). tuvieron regresión del aneurisma coronario gigante a aneurisma mediano, pequeño, ectasia coronaria o a coronarias normales. 5 pacientes fallecieron, lo que representa el 9.6% del total de los pacientes evaluados.

Tabla 2. Estado clínico al momento de la última valoración.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado.
SA	0	0	0
ACG	30	57.7%	57.7%
Regresión	17	32.7%	90.4%
Defunción	5	9.6%	100%
Total	52	100%	100%

El tiempo promedio desde el momento del diagnóstico hasta la última valoración fue de un tiempo mínimo de 0 meses (la última paciente ingresó al estudio al momento del diagnóstico) y el tiempo máximo de 217 meses (18 años), una media de 75.596 meses (6 años) con un intervalo de confianza de 94 y desviación estándar de 68.36.

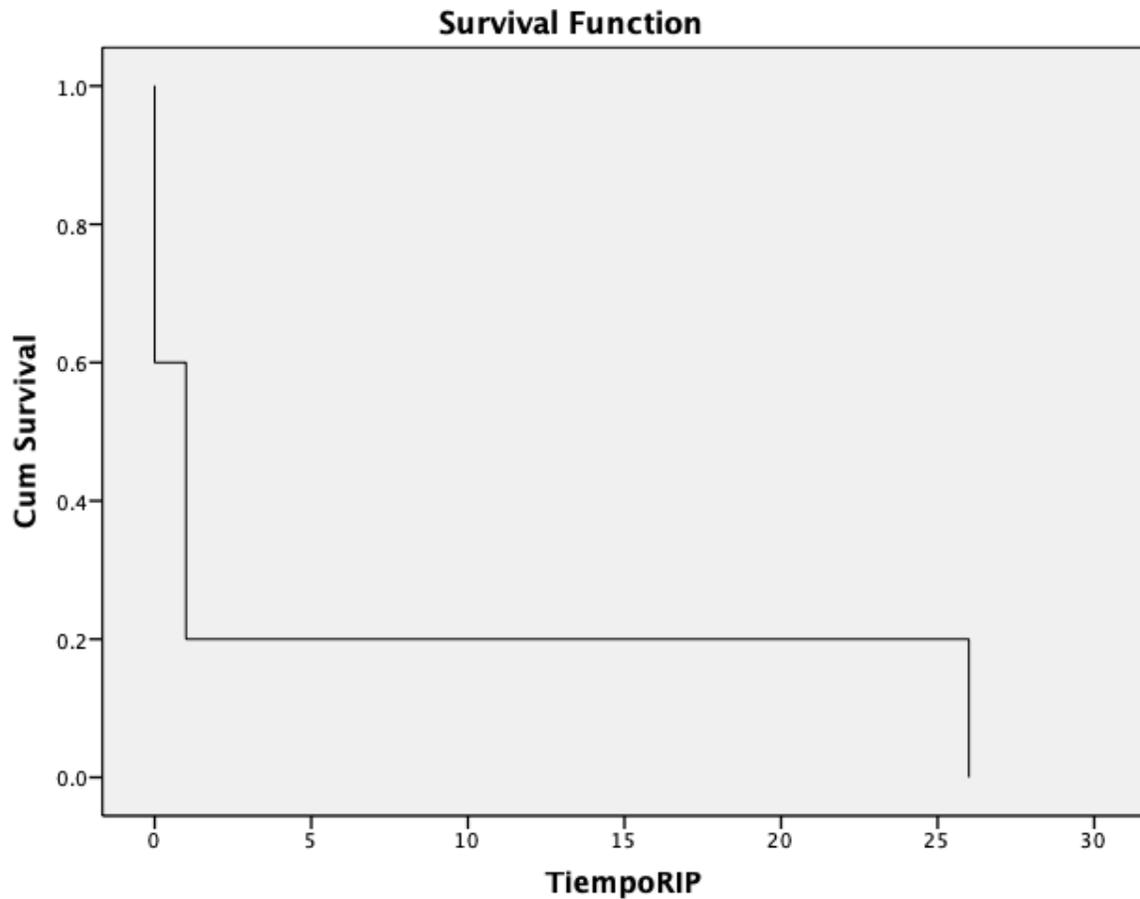
De los 52 pacientes evaluados, se detectaron 5 defunciones secundarias a la enfermedad de base o a las complicaciones que surgieron.

Tabla 3. Defunciones.

	Tiempo	Cumulative Proportion Surviving at the Time	
		Estimate	Std. Error
1	.000	.	.
2	.000	.600	.219
3	1.000	.	.
4	1.000	.200	.179
5	26.000	.000	.000

De estos pacientes, 2 de ellos fallecieron al momento del diagnóstico (40%), 2 más al mes del diagnóstico y 1 a los 26 meses posteriores al diagnóstico, por complicaciones secundarias al desarrollo de aneurismas coronarios gigantes (infarto agudo a miocardio).

Figura 2. Curva de Kaplan Meyer, en donde se evalúa el tiempo del diagnóstico hasta el desarrollo del evento final (fallecimiento) en 5 pacientes.



7.3 Regresión

En cuanto a la regresión de los aneurismas coronarios gigantes, de un total de 52 pacientes, remitieron 17 que representa un 32.7% del total, y persistencia de los mismos en 35 pacientes que representa 67.3% de los pacientes. De los 17 pacientes que presentaron remisión se observa un tiempo a la remisión de 38.35 meses, con un tiempo mínimo de 6 meses y un tiempo máximo de 108 meses, con una desviación estandar de 26.

Figura 3. Tiempo a la remisión en meses.

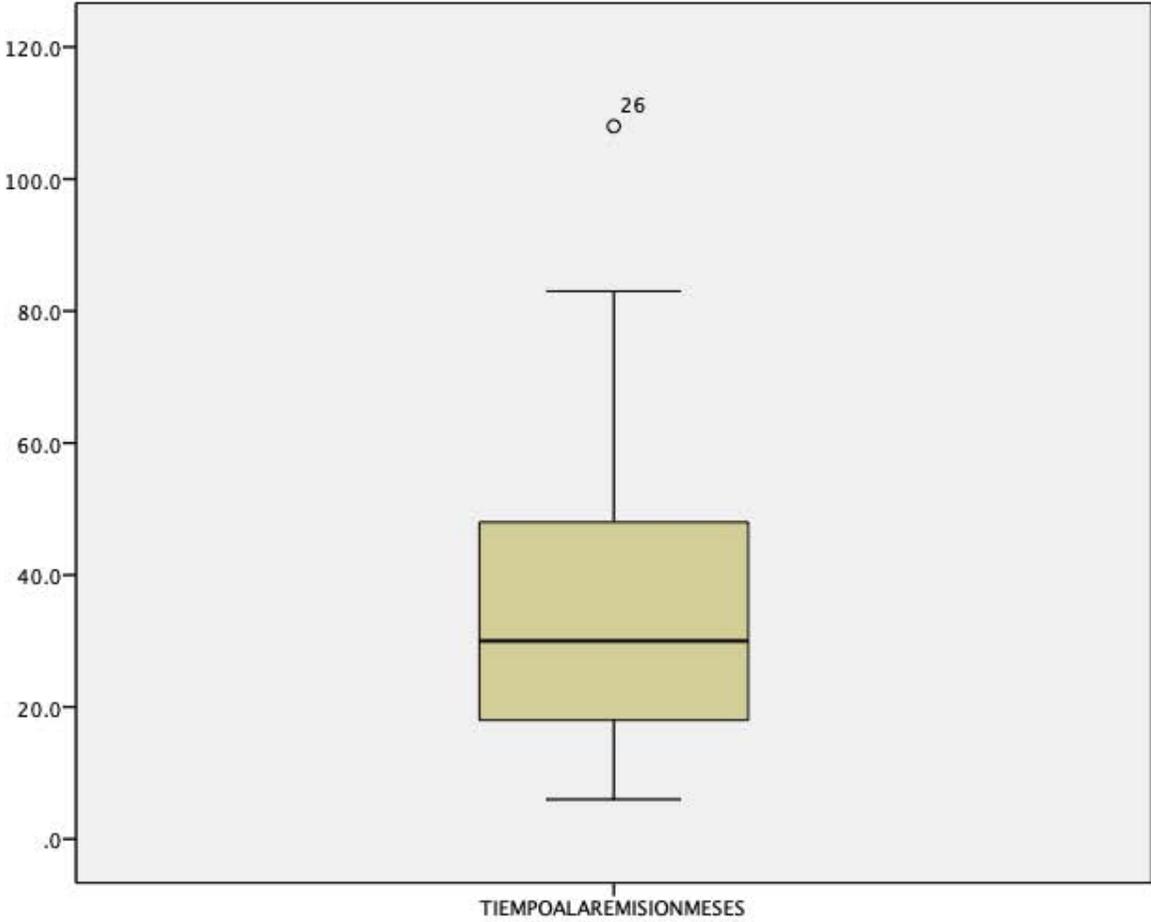
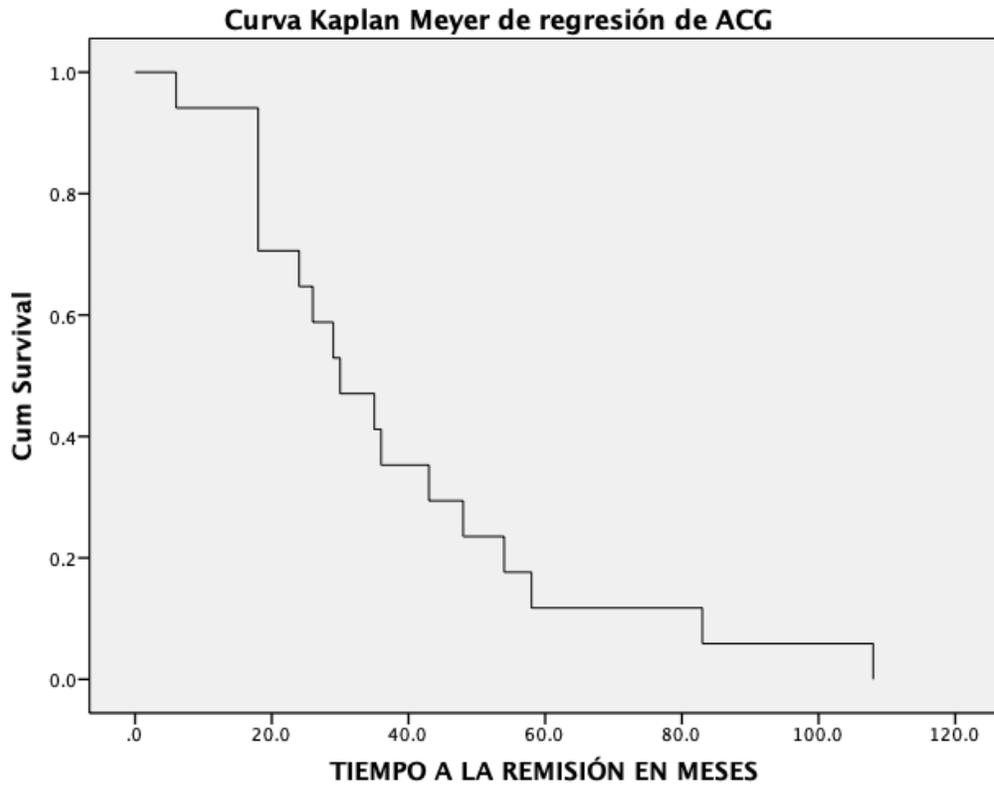


Tabla 4. Tiempo desde que se establece el diagnóstico hasta la regresión del aneurisma gigante.

Paciente	Tiempo en meses	Proporción acumulativa de sobrevida en el tiempo	
		Estimate	Std. Error
1	6.000	.941	.057
2	18.000	.	.
3	18.000	.	.
4	18.000	.	.
5	18.000	.706	.111
6	24.000	.647	.116
7	26.000	.588	.119
8	29.000	.529	.121
9	30.000	.471	.121
10	35.000	.412	.119
11	36.000	.353	.116
12	43.000	.294	.111
13	48.000	.235	.103
14	54.000	.176	.092
15	58.000	.118	.078
16	83.000	.059	.057
17	108.000	.000	.000

Figura 4. Curva Kaplan Meyer de tiempo a la regresión en meses.



Al evaluar mediante la prueba de Mann-Whitney U si la distribución de la edad es la misma en los pacientes que desarrollaron regresión, se rechaza la hipótesis nula al adquirirse una p de 0.549 (significancia estadística si es menor a 0.05).

De los pacientes que tuvieron regresión (17) 7 eran mujeres y 10 varones. (Ver tabla 5).

Tabla 5. Asociación por edad.

		Regresión		Total
		0	1	
Sexo	F	13	7	20
	M	22	10	32
Total		35	17	52

Se realizó prueba de Chi cuadrada para evaluar la asociación entre variables (sexo y regresión de aneurismas coronarios) que se reporta en 0.079, por lo cual no hay una asociación entre variables y se acepta la hipótesis nula de que se trata de variables independientes. Se reporta un likelihood ratio de 0.078 por lo que se interpreta como mala asociación.

En cuanto a la afección que tuvo cada arteria coronaria se reportó un seguimiento en 47 pacientes, del resto no se pudieron recabar los datos por expedientes incompletos.

En cuanto a la coronaria izquierda se reportan 24 pacientes con un tamaño normal de la misma (51.1%), 13 pacientes tienen aneurisma pequeño de la coronaria izquierda (27.7%), 3 pacientes con aneurisma mediano (6.4%) y 2 pacientes con aneurisma coronario gigantes (4.3%). 5 pacientes fallecieron (10.6%)(Ver tabla 6).

Tabla 6. Estado actual de la coronaria izquierda (última valoración).

Tipo de aneurisma	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Normal	24	51.1	51.1
Pequeño	13	27.7	78.7
Mediano	3	6.4	85.1
Gigante	2	4.3	89.4
Muerte	5	10.6	100.0
Total	47	100.0	

En cuanto a la descendente anterior se reportó de tamaño normal en 21 pacientes (44.7%), aneurisma pequeño en 9 pacientes (19.1%), aneurisma mediano en 7 pacientes (14.9%), aneurisma gigante en 5 pacientes (10.6%). Ver tabla 7.

Tabla 7. Estado actual de la Descendente Anterior (última valoración).

Tipo de aneurisma	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado.
Normal	21	44.7	44.7
Pequeño	9	19.1	63.8
Mediano	7	14.9	78.7
Gigante	5	10.6	89.4
Muerte	5	10.6	100.0
Total	47	100.0	

La arteria circunfleja en la última valoración se reportó de tamaño normal en 23 pacientes (51.1%), pequeño en 11 pacientes (24.4%), mediano en 3 pacientes (6.7%) y gigante en 3 pacientes (6.7%). Ver tabla 8.

Tabla 8. Estado actual de la Circunfleja (en la última valoración).

Tipo de aneurisma	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado.
Normal	23	51.1	51.1
Pequeño	11	24.4	75.6
Mediano	3	6.7	82.2
Gigante	3	6.7	88.9
Muerte	5	11.1	100.0
Total	45	100.0	

La coronaria derecha se reporta de tamaño normal en 23 pacientes (48.9%), tamaño aneurisma pequeño en 9 pacientes (19.1%), aneurisma mediano en 4 pacientes (8.5%) y gigante en 6 pacientes (12.8%). Ver tabla 9.

Tabla 9. Estado Actual de la Coronaria Derecha (en la última valoración).

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado.
Normal	23	48.9	48.9
Pequeño	9	19.1	68.1
Mediano	4	8.5	76.6
Gigante	6	12.8	89.4
Muerte	5	10.6	100.0
Total	47	100.0	

En cuanto a la persistencia de aneurismas gigantes se reporta con mayor afectación la arteria coronaria derecha, seguida de la descendente anterior, la circunfleja y en último lugar el tronco de la coronaria izquierda. La descendente anterior es la coronaria que está en menor frecuencia afectada en la última valoración.

8. DISCUSIÓN

Se presentan los resultados de 52 pacientes evaluados, con aneurismas coronarios gigantes, y su evolución clínica. De este total, 5 pacientes fallecieron y 4 de ellos fueron en la etapa aguda, solo uno de ellos en el seguimiento, meses después. En comparación con lo descrito en la literatura, todos los pacientes evaluados se refieren asintomáticos cardiovascular, clase funcional I de la NYHA. Se reporta que la mayoría de estos pacientes pueden permanecer así, sin embargo pueden deparar con datos de isquemia o de infarto agudo al miocardio.

La anticoagulación sistémica está indicada en aneurismas coronarios gigantes por el riesgo de trombosis (enoxaparina o warfarina), y todos los pacientes de nuestro seguimiento llevan este tratamiento. La anticoagulación sistémica es difícil en estos niños por el riesgo de sangrado, que puede complicar el manejo y empeorar el pronóstico. Se documentó estenosis (por cateterismo, ecocardiograma o TAC en 11 de los pacientes evaluados, que representa el 21 % de los pacientes.

También observamos que aproximadamente un tercio de los pacientes (32.7%) presentaron regresión del aneurisma gigante.

9. CONCLUSIONES

La enfermedad coronaria por Enfermedad de Kawasaki sigue siendo la principal causa de cardiopatía adquirida en el mundo. Los pacientes con aneurismas coronarios gigantes requieren de un seguimiento estandarizado y bien establecido por el riesgo de complicaciones que pueden presentar, y mantenerse asintomáticos durante toda la evolución, debutando en ocasiones con eventos de isquemia, infarto agudo al miocardio o muerte súbita.

En El Instituto Nacional de Pediatría, un Hospital de tercer nivel, referencia en nuestro país, en un periodo de seguimiento de 23 años se reportaron 52 pacientes con aneurismas coronarios gigantes, algunos de ellos ya referidos con el diagnóstico por lo cual no contamos con la evaluación inicial.

En nuestro país continúa realizándose un diagnóstico tardío de esta entidad, lo que confiere un mayor riesgo de desarrollo de anomalías cardíacas por el carácter inflamatorio de la entidad.

En aquellos pacientes que desarrollan anomalía coronaria es imperativo el manejo con anticoagulación sistémica, y el seguimiento con estudios de extensión por el riesgo de estenosis coronaria, o que implica un costo elevado de estos pacientes, ya que deberán de tener una evaluación periódica que idealmente debe continuarse hasta la vida adulta.

Nuestro estudio tiene muchas limitaciones, debido a que se basa en la experiencia de un único centro en población mexicana. Cabe recalcar que además existen muchos casos que no son diagnosticados, en hospitales rurales y regionales, por lo cual no refleja a realidad de nuestro país.

Por otro lado, el seguimiento ha sido estrecho, pero no podemos evaluar el apego al tratamiento individual y su impacto en el desarrollo de estenosis coronaria o de desenlace fatal.

Nuestro centro es un centro de referencia para el manejo y seguimiento cardiológico de estos pacientes, con décadas de experiencia y con alta calidad en técnicas ecocardiográficas, siempre evaluadas por el mismo observador debido a las variaciones que se dan en el ecocardiograma (operador dependiente) para disminuir el riesgo de mediciones alteradas.

La incidencia real de enfermedad de Kawasaki es desconocida. El pronóstico lo da la afección cardíaca. El pronóstico a largo plazo se determina por la afección coronaria que puede desencadenar isquemia coronaria o infarto agudo a miocardio y ser una enfermedad completamente silenciosa. El diagnóstico temprano y el apego al tratamiento puede cambiar el pronóstico de estos pacientes.

9. BIBLIOGRAFIA.

1. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji TT, Pahl E; Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; Apr 25;135(17).
2. Holman RC, Christensen KY, Belay ED, Steiner CA, Effler PV, Miyamura J, Forbes S, Schonberger LB, Melish M. Racial/ethnic differences in the incidence of Kawasaki syndrome among children in Hawaii. *Hawaii Med J*. 2010;69:194–197.
3. Chang RK. The incidence of Kawasaki disease in the United States did not increase between 1988 and 1997. *Pediatrics*. 2003;111(pt 1):1124–1125.
4. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics*. 2003;112(pt 1):495–501.
5. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997–2007. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:483–488
6. Nakamura Y, Oki I, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H. Cardiac sequelae in recurrent cases of Kawasaki disease: a comparison between the initial episode of the disease and a recurrence in the same patients. *Pediatrics*. 1998;102:E66.
7. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, Tanihara S, Oki I, Zhang T. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics*. 1998;102:E65.
8. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, Kojo T, Uehara R, Kotani K, Yanagawa H. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011-2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*. 2015;25:239–245.
9. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Oki I, Yanagawa H. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: mortality among males with cardiac sequelae is significantly higher than that of the general population. *Circ J*. 2008;72:134–138.

10. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Tsuboi S, Kojo T, Aoyama Y, Kotani K, Uehara R, Yanagawa H. Mortality among Japanese with a history of Kawasaki disease: results at the end of 2009. *J Epidemiol.* 2013;23:429–434.
11. Chang RK. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988-1997. *Pediatrics.* 2002;109:e87.
12. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics.* 1978;61:100–107.
13. Burns JC, Glode MP, Clarke SH, Wiggins J Jr, Hathaway WE. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms. *J Pediatr.* 1984;105:206–211.
14. Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:253–257.
15. Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, Jimenez-Fernandez S, Trofimenko V, Fick DB Jr, Phan HA, Linz PE, Nayak K, Kahn AM, Burns JC, Gordon JB. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation.* 2012;125:2447–2453.
16. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, Russo PA, Mierau GW, de Chadarevian JP, Perlman EJ, Trevenen C, Rotta AT, Kalelkar MB, Rowley AH. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One.* 2012;7:e38998.
17. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, Shulman ST, Bolger AF, Ferrieri P, Baltimore RS, Wilson WR, Baddour LM, Levison ME, Pallasch TJ, Falace DA, Taubert KA. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation.* 2004;110:2747–2771.
18. Council on Cardiovascular Disease in the Young; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; American Heart Association. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease. *Circulation.* 2001;103:335–336.
19. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, Minich LL, Bradley T, Cohen MS, Frank D, Li JS, Margossian R, Shirali G, Takahashi M, Colan SD; Pediatric Heart Network Investigators. Noncoronary

cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:86–92.

20. Sumitomo N, Karasawa K, Taniguchi K, Ichikawa R, Fukuhara J, Abe O, Miyashita M, Kanamaru H, Ayusawa M, Harada K. Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. *Circ J.* 2008;72:274–280.

21. Fujino M, Hata T, Kuriki M, Horio K, Uchida H, Eryu Y, Boda H, Miyata M, Yoshikawa T. Inflammation aggravates heterogeneity of ventricular repolarization in children with Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2014;35:1268–1272.

22. Gomez-Moyano E, Vera Casaño A, Camacho J, Sanz Trelles A, Crespo-Erchiga V. Kawasaki disease complicated by cutaneous vasculitis and peripheral gangrene. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:e74–e75.

23. Haney I, Beghetti M, McCrindle BW, Gow RM. Ventricular arrhythmia complicating Kawasaki disease. *Can J Cardiol.* 1995;11:931–933.

24. Yagi S, Tsuda E, Shimizu W, Kurita T, Seguchi O, Nonogi H, Kamakura S. Two adults requiring implantable defibrillators because of ventricular tachycardia and left ventricular dysfunction caused by presumed Kawasaki disease. *Circ J.* 2005;69:870–874.

25. Gatterre P, Oualha M, Dupic L, Iserin F, Bodemer C, Lesage F, Hubert P. Kawasaki disease: an unexpected etiology of shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 2012;38:872–878.

26. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, Frazer JR, Pancheri J, Tremoulet AH, Watson VE, Best BM, Burns JC. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics.* 2009;123:e783–e789.

27. Dominguez SR, Friedman K, Seewald R, Anderson MS, Willis L, Glodé MP. Kawasaki disease in a pediatric intensive care unit: a case-control study. *Pediatrics.* 2008;122:e786–e790.

28. Yutani C, Go S, Kamiya T, Hirose O, Misawa H, Maeda H, Kozuka T, Onishi S. Cardiac biopsy of Kawasaki disease. *Arch Pathol Lab Med.* 1981;105:470–473.

29. Harada M, Yokouchi Y, Oharaseki T, Matsui K, Tobayama H, Tanaka N, Akimoto K, Takahashi K, Kishiro M, Shimizu T, Takahashi K. Histopathological characteristics of myocarditis in acute-phase Kawasaki disease. *Histopathology*. 2012;61:1156–1167.
30. Dominguez SR, Anderson MS, El-Adawy M, Glodé MP. Preventing coronary artery abnormalities: a need for earlier diagnosis and treatment of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:1217–1220.
31. Akagi T, Kato H, Inoue O, Sato N, Imamura K. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome: incidence and natural history. *Am Heart J*. 1990;120:366–372.
32. Suzuki A, Kamiya T, Tsuchiya K, Sato I, Arakaki Y, Kohata T, Ono Y. Tricuspid and mitral regurgitation detected by color flow Doppler in the acute phase of Kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 1988;61:386–390.
33. Ravekes WJ, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, van der Velde ME, Fulton DR, Newburger JW. Aortic root dilation in Kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 2001;87:919–922.
34. Muniz JC, Dummer K, Gauvreau K, Colan SD, Fulton DR, Newburger JW. Coronary artery dimensions in febrile children without Kawasaki disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:239–244.
35. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, Glode MP, Mason WH, Reddy V, Sanders SP. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986;315:341–347.
36. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, Colan SD, Duffy CE, Fulton DR, Glode MP. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324:1633–1639.
37. Crystal MA, Manlhiot C, Yeung RS, Smallhorn JF, McCrindle BW. Coronary artery dilation after Kawasaki disease for children within the normal range. *Int J Cardiol*. 2009;136:27–32.
38. Dallaire F, Fournier A, Breton J, Nguyen TD, Spigelblatt L, Dahdah N. Marked variations in serial coronary artery diameter measures in Kawasaki disease: a new indicator of coronary involvement. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:859–865.
39. Bratincsak A, Reddy VD, Purohit PJ, Tremoulet AH, Molkara DP, Frazer JR, Dyar D, Bush RA, Sim JY, Sang N, Burns JC, Melish MA. Coronary artery dilation in acute Kawasaki disease and acute illnesses associated with fever. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:924–926.

40. Hoshino S, Tsuda E, Yamada O. Characteristics and fate of systemic artery aneurysm after Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2015;167:108–112.e2.
41. Tomita S, Chung K, Mas M, Gidding S, Shulman ST. Peripheral gangrene associated with Kawasaki disease. *Clin Infect Dis*. 1992;14:121–126.
42. Gomez-Moyano E, Vera Casaño A, Camacho J, Sanz Trelles A, Crespo-Erchiga V. Kawasaki disease complicated by cutaneous vasculitis and peripheral gangrene. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:e74–e75.
43. Capannari TE, Daniels SR, Meyer RA, Schwartz DC, Kaplan S. Sensitivity, specificity and predictive value of two-dimensional echocardiography in detecting coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:355–360.
44. Margossian R, Lu M, Minich LL, Bradley TJ, Cohen MS, Li JS, Printz BF, Shirali GS, Sleeper LA, Newburger JW, Colan SD; Pediatric Heart Network Investigators. Predictors of coronary artery visualization in Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:53–59..
45. Fuse S, Kobayashi T, Arakaki Y, Ogawa S, Katoh H, Sakamoto N, Hamaoka K, Saji T. Standard method for ultrasound imaging of coronary artery in children. *Pediatr Int*. 2010;52:876–882.
46. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008): digest version. *Circ J*. 2010;74:1989–2020.
47. 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.
48. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Takahashi M, Vetter VL, Gersony WM, Mitchell PD, Newburger JW; Pediatric Heart Network Investigators. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation*. 2007;116:174–179.
49. Manliot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved classification of coronary artery abnormalities based only on coronary artery z-scores after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:242–249.
50. Ogata S, Tremoulet AH, Sato Y, Ueda K, Shimizu C, Sun X, Jain S, Silverstein L, Baker AL, Tanaka N, Ogihara Y, Ikehara S, Takatsuki S, Sakamoto N, Kobayashi T, Fuse S, Matsubara T, Ishii

M, Saji T, Newburger JW, Burns JC. Coronary artery outcomes among children with Kawasaki disease in the United States and Japan. *Int J Cardiol.* 2013;168:3825–3828.

51. Kobayashi T, Fuse S, Sakamoto N, Mikami M, Ogawa S, Hamaoka K, Arakaki Y, Nakamura T, Nagasawa H, Kato T, Jibiki T, Iwashima S, Yamakawa M, Ohkubo T, Shimoyama S, Aso K, Sato S, Saji T; Z Score Project Investigators. A new Z score curve of the coronary arterial internal diameter using the lambda-mu-sigma method in a pediatric population. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:794–801.

52. 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.

53. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known: 1916. *Nutrition.* 1989;5:303–311.

54. Haycock GB, Schwartz GJ, Wisotsky DH. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr.* 1978;93:62–66.

55. Ronai C, Hamaoka-Okamoto A, Baker AL, de Ferranti SD, Colan SD, Newburger JW, Friedman KG. Coronary artery aneurysm measurement and Z score variability in Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29:150–157.

56. Binstadt BA, Levine JC, Nigrovic PA, Gauvreau K, Dedeoglu F, Fuhlbrigge RC, Weindling SN, Newburger JW, Sundel RP. Coronary artery dilation among patients presenting with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics.* 2005;116:e89–e93.

57. Gurofsky RC, Sabharwal T, Manlhiot C, Redington AN, Benson LN, Chahal N, McCrindle BW. Arterial complications associated with cardiac catheterization in pediatric patients with a previous history of Kawasaki disease. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009;73:809–813.

58. Chu WC, Mok GC, Lam WW, Yam MC, Sung RY. Assessment of coronary artery aneurysms in paediatric patients with Kawasaki disease by multidetector row CT angiography: feasibility and comparison with 2D echocardiography. *Pediatr Radiol.* 2006;36:1148–1153.

59. Yu Y, Sun K, Wang R, Li Y, Xue H, Yu L, Chen S, Xi L. Comparison study of echocardiography and dual-source CT in diagnosis of coronary artery aneurysm due to Kawasaki disease: coronary artery disease. *Echocardiography.* 2011;28:1025–1034.

60. Mori M, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kimura K, Yokota S. Meta-analysis of the results of intravenous gamma globulin treatment of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol*. 2004;14:361–366.
61. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gammaglobulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997;131:888–893.
62. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, Kiyosawa N, Shinomiya K, Hayashidera T, Tamura T, Hirose O, Manabe Y, Yokoyama T. High dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet*. 1984;2:1055–1058.
63. 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;(4):CD004000
64. Baumer JH, Love SJ, Gupta A, Haines LC, Maconochie I, Dua JS. Salicylate for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD004175.
65. Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart*. 2013;99:76–82.
66. Matsubara T, Furukawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990;56:29–36
67. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005-2006. *J Epidemiol*. 2008;18:167–172.
68. Son MB, Gauvreau K, Ma L, Baker AL, Sundel RP, Fulton DR, Newburger JW. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics*. 2009;124:1–8.
69. Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin failure and re-treatment in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2003;24:145–148.
70. Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Ogino H, Schonberger LB, Yanagawa H. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial

intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:155–160.

71. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease: US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17:1144–1148.

72. Sundel RP, Burns JC, Baker A, Beiser AS, Newburger JW. Gamma globulin re-treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1993;123:657–659.

73. Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Sherry DD. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics.* 2000;105:E78.

74. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr.* 1996;128:146–149.

75. Dale RC, Saleem MA, Daw S, Dillon MJ. Treatment of severe complicated Kawasaki disease with oral prednisolone and aspirin. *J Pediatr.* 2000;137:723–726.

76. Lang BA, Yeung RS, Oen KG, Malleson PN, Huber AM, Riley M, Ebbeson R, Ramsey SE, Laxer RM, Silverman ED, McCrindle BW, Ratnapalan S, Feldman BM. Corticosteroid treatment of refractory Kawasaki disease. *J Rheumatol.* 2006;33:803–809.

77. Miura M, Tamame T, Naganuma T, Chinen S, Matsuoka M, Ohki H. Steroid pulse therapy for Kawasaki disease unresponsive to additional immunoglobulin therapy. *Paediatr Child Health.* 2011;16:479–484.

78. Han RK, Sinclair B, Newman A, Silverman ED, Taylor GW, Walsh P, McCrindle BW. Recognition and management of Kawasaki disease. *CMAJ.* 2000;162:807–812.

79. Mehta SR, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study Investigators. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme: rationale, design and baseline characteristics including a meta-analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. *Eur Heart J.* 2000;21:2033–2041.

80. Albers GW, Amarenco P. Combination therapy with clopidogrel and aspirin: can the CURE results be extrapolated to cerebrovascular patients? *Stroke.* 2001;32:2948–2949.

81. Gerschutz GP, Bhatt DL; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events study. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study: to what extent should the results be generalizable? *Am Heart J.* 2003;145:595– 601.
82. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation.* 2003;108:1682– 1687.
83. Sugahara Y, Ishii M, Muta H, Iemura M, Matsuishi T, Kato H. Warfarin therapy for giant aneurysm prevents myocardial infarction in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol.* 2008;29:398–401.
84. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journeycake JM, Nowak-Göttl U, Vesely SK; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [published corrections appear in *Chest.* 2014;146:1422 and *Chest.* 2014;146:1694]. *Chest.* 2012;141(suppl):e737S–801S.
85. Gupta AA, Leaker M, Andrew M, Massicotte P, Liu L, Benson LN, McCrindle BW. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr.* 2001;139:682–688.
86. Williams RV, Wilke VM, Tani LY, Minich LL. Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics.* 2002;109:E4.
87. McCandless RT, Minich LL, Tani LY, Williams RV. Does abciximab promote coronary artery remodeling in patients with Kawasaki disease? *Am J Cardiol.* 2010;105:1625–1628.
88. Blankier S, McCrindle BW, Ito S, Yeung RS. The role of atorvastatin in regulating the immune response leading to vascular damage in a model of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2011;164:193– 201.
89. Kato H, Koike S, Yamamoto M, Ito Y, Yano E. Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *J Pediatr.* 1975;86:892–898
90. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, Ono Y, Kohata T, Takahashi O, Kimura K, Takamiya M. Coronary arterial lesions of Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K.

Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999-2002. *Pediatr Int* 2006;48:356-61.

91. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, Romano A, Bierman FZ. Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:686–690.

92. Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Guideline-concordant treatment of Kawasaki disease with immunoglobulin and aspirin and the incidence of coronary artery aneurysm. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015;54:1076–1080.

93. Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, Kazue T, Eto G, Yamakawa R. Long-term consequences of Kawasaki disease: a 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation*. 1996;94:1379–1385.

94. Akagi T, Rose V, Benson LN, Newman A, Freedom RM. Outcome of coronary artery aneurysms after Kawasaki disease. *J Pediatr*. 1992;121(pt 1):689–694.

95. Kobayashi T, Sone K, Shinohara M, Kosuda T, Kobayashi T. Images in cardiovascular medicine: giant coronary aneurysm of Kawasaki disease developing during postacute phase. *Circulation*. 1998;98:92–93.

96. Ozawa J, Suzuki H, Hasegawa S, Numano F, Haniu H, Watanabe K, Uchiyama M, Saitoh A. Two cases of new coronary aneurysms that developed in the late period after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2013;34:1992–1995.

97. Toyono M, Shimada S, Aoki-Okazaki M, Kubota H, Oyamada J, Tamura M, Takahashi T. Expanding coronary aneurysm in the late phase of Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2012;54:155–158.

98. Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, Kimura K, Echigo S. Dilated coronary arterial lesions in the late period after Kawasaki disease. *Heart*. 2005;91:177–182.

99. Onouchi Z, Hamaoka K, Kamiya Y, Hayashi S, Ohmochi Y, Sakata K, Shiraishi I, Hayano T, Fukumochi H. Transformation of coronary artery aneurysm to obstructive lesion and the role of collateral vessels in myocardial perfusion in patients with Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:158–162.

100. Paredes N, Mondal T, Brandão LR, Chan AK. Management of myocardial infarction in children with Kawasaki disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21:620–631.
101. Suzuki A, Kamiya T, Ono Y, Kohata T, Okuno M. Myocardial ischemia in Kawasaki disease: follow-up study by cardiac catheterization and coronary angiography. *Pediatr Cardiol*. 1988;9:1–5.
102. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Kayaba K. Incidence of Kawasaki disease in Japan: the nationwide surveys of 1999-2002. *Pediatr Int* 2006;48:356-61.
103. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012;22:79-85.
104. Onouchi Z, Hamaoka K, Sakata K, et al. Long-term changes in coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease: comparison of therapeutic regimens. *Circ J* 2005;69:265-72.
105. Ji Seok Bang, MD^{1,2}, Gi Beom Kim, MD¹, Bo Sang Kwon, MD¹, et al. Long-Term Prognosis for Patients with Kawasaki Disease Complicated by Large Coronary Aneurysm (diameter ≥ 6 mm) (Korean Circ J 2017;47(4):516-522)
106. Suda K, Iemura M, Nishiono H, et al. Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease complicated by giant coronary aneurysms: a single-institution experience. *Circulation* 2011;123:1836-42.
107. Kitamura S, Kameda Y, Seki T, et al. Long-term outcome of myocardial revascularization in patients with Kawasaki coronary artery disease. A multicenter cooperative study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:663- 73; discussion 673-4.
108. Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr* 1986;108:923-7.
109. Harada M, Akimoto K, Ogawa S, et al. National Japanese survey of thrombolytic therapy selection for coronary aneurysm: intracoronary thrombolysis or intravenous coronary thrombolysis in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2013;55:690-5.
110. Cameron SA, Carr M, Pahl E, et al. *Arch Dis Child* Epub ahead of print
111. Chih WL, Wu PY, Sun LC, et al. Progressive coronary dilatation predicts worse outcome in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2016;171:78–82.

112. Budnik OI, Hirsch BT, Fernández CC, Yáñez PL, Zamorano RJ. Enfermedad de Kawasaki: una serie clínica. Rev Chil Infect 2011; 28: 416–422.
113. Martínez-Ruíz M, del Castillo MF, Borque AC, et al. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. Ann Pediatr (Barc) 2003; 59: 323–327.
114. Garrido-García LM, Soto-Blanquel JL, Espinosa-Rosales FJ. Enfermedad de Kawasaki: cuadro clínico, exámenes de laboratorio y lesiones coronarias. Acta Pediatr Mex 2015; 36: 314–321
115. Luis M. Garrido-García, Edna Morán-Villaseñor, Marco A. Yamazaki-Nakashimada, Patricia Cravioto, Fernando Galván, Giant coronary artery aneurysms complicating Kawasaki disease in Mexican children *Cardiology in the Young* (2018), 28, 386–390
116. Masaru Miura, MD, PhD; Tohru Kobayashi, MD, PhD; Tetsuji Kaneko et al Association of Severity of Coronary Artery Aneurysms in Patients With Kawasaki Disease and Risk of Later Coronary Events *JAMA Pediatr*.