

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ANEURISMAS CORONARIOS EN

PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

PEDIATRIA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. SOTELO ESPINOZA OLIVIA GEORGINA

Director de Tesis

MC Dr. Francisco Cruz Olivo

Co-Director de Tesis

Dr. Mario González Vite

Asesor Metodológico

Dr. Xavier de Jesús Novales Castro

Diciembre de 2007



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.

Dr. José Luis Matamoros Tapia
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico La Raza

Dr. Jorge Enrique Menabrito Trejo
Jefe de la División de Pediatría
Unidad Médica de Alta Especialidad
Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico La Raza

Dr. Mario González Vite
Profesor Titular del curso de especialización en Pediatría Médica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Francisco Cruz Olivo
Director de Tesis
Médico de Base, adscrito al servicio de Medicina Interna Pediátrica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Sotelo Espinoza Olivia Georgina
Residente de 4º año de Pediatría

Este trabajo fue realizado en la Unidad Médica de Alta Especialidad
Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza del
Instituto Mexicano del Seguro Social
Bajo la Dirección del Dr. Francisco Cruz Olivo
y la co-dirección de la Dra. Araceli Noemí Gayosso Domínguez
y del Dr. Mario González Vite

COLABORADORES

Dra. Eunice Solis Vallejo

Servicio de Reumatología Pediátrica

Unidad Médica de Alta especialidad

Dr. Gaudencio González Garza

Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Araceli Noemí Gayosso Domínguez

Servicio de Cardiología Pediátrica

Unidad Médica de Alta Especialidad

Dr. Gaudencio González Garza,

Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. María Eugenia Vega Ramírez

Servicio de Medicina Interna Pediátrica

Unidad Médica de Alta Especialidad

Dr. Gaudencio González Garza,

Centro Médico Nacional La Raza

Instituto Mexicano del Seguro Social

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Mario González Vite, por su confianza y apoyo en los momentos difíciles.

Al Dr. Francisco Cruz Olivo por su disposición, paciencia y enseñanza durante mi formación académica.

A mi familia por ser el estímulo que me lleva a continuar en esta difícil carrera.

A todos mis maestros, gracias por sus enseñanzas y el tiempo dedicado a mi formación como médico pediatra.

INDICE

Relación de figuras y tablas	IV
Resumen.....	VI
Abstract.....	VIII
1. Antecedentes	1
2. Justificación.....	9
3. Pregunta de Investigación.....	9
4. Objetivos	10
4.1. Objetivo General	10
4.2. Objetivos Particulares	11
5. Hipótesis.....	12
6. Material y Métodos	13
7. Resultados	23
8. Discusión.....	41
9. Conclusiones.....	43
10. Bibliografía	44
11. Anexos	48
11.1. Anexo No. 1	48
11.2. Anexo No. 2	49

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

Cuadro 1. Características generales de niños con Enfermedad de Kawasaki	22
Figura 1. Pacientes con Enfermedad de Kawasaki por grupos de edad	23
Figura 2. Lesiones de las arterias coronarias en pacientes con Enfermedad de Kawasaki	24
Figura 3. Etapa de la enfermedad a momento del ingreso	25
Figura 4. Distribución por Género en pacientes con Enfermedad de Kawasaki y lesiones en las arterias coronaria	26
Cuadro 2. Distribución por género entre los grupos de edad en pacientes con lesiones en las arterias coronarias	27
Cuadro 3. Presentación de Enfermedad de Kawasaki de acuerdo a la estación	28
Cuadro 4. Presentación de lesiones de las arterias coronarias en pacientes con Enfermedad de Kawasaki de acuerdo a la estación	28
Cuadro 5. Manifestaciones clínicas en pacientes con Enfermedad de Kawasaki	29
Tabla 1. Variables analizadas como factores de riesgo para el desarrollo de lesiones en las arterias coronarias	30
Cuadro 6. Tiempo de administración de IgIV y asociación con la presencia de lesiones en las arterias coronarias.	32
Tabla 2. Tiempo transcurrido para la administración de IgIV y la presencia de lesiones en las arterias coronarias	32
Figura 5. Días transcurridos para la administración de IgIV en pacientes con Enfermedad de Kawasaki con y sin lesiones en arterias coronarias	33
Cuadro 7. Valor de leucocitos como factor de riesgo en pacientes con EK y lesiones en las arterias coronarias	34
Tabla 3. Cuenta de leucocitos y la presencia de lesiones en las arterias coronarias	35

Figura 6. Valor de la cuenta de leucocitos en pacientes con Enfermedad y Kawasaki y aneurismas coronarios	36
Cuadro 8. Determinación de plaquetas y su asociación como factor de riesgo para la presencia de lesiones en las arterias coronarias en pacientes con EK	37
Tabla 4. Determinación de plaquetas y la presencia de lesiones en las arterias coronarias	38
Figura 7. Valor de plaquetas en pacientes con Enfermedad de Kawasaki y lesiones en las arterias coronarias	39
Cuadro 9. Género como factor de riesgo para la presencia de lesiones en las arterias coronarias en pacientes con enfermedad de Kawasaki	40

RESUMEN

La Enfermedad de Kawasaki constituye la primera causa de cardiopatía adquirida en niños en los países desarrollados. La complicación más grave de la enfermedad es la formación de aneurismas coronarios, que ocurre hasta en un 25%, y que en México, de acuerdo a los reportes existentes, parece ser mayor. Se desconoce porque solo algunos pacientes desarrollan esta complicación, por lo que Identificar los factores que se asocian a una mayor frecuencia de aneurismas coronarios permitirá establecer un manejo y vigilancia intensivo más temprano.

OBJETIVO: Identificar factores de riesgo asociados a la presencia de Aneurismas Coronarios en pacientes pediátricos con Enfermedad de Kawasaki atendidos en la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza

DISEÑO: Estudio transversal analítico de casos y controles

LUGAR: Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, México D.F.

HIPOTESIS: La Hb menor de 10g/dl, velocidad de sedimentación globular mayor de 30mm/hr, albúmina sérica menor de 3.0g/dl, sexo masculino, edad menor de 12 meses, leucocitos totales por arriba de 10 000/dl, plaquetas más de 450 00/dl, Proteína C reactiva elevada, aminotransferasas por arriba del valor normal, y fiebre de más de 7 días antes del inicio de la gammaglobulina, son factores de riesgo para el desarrollo de Aneurismas Coronarios, en pacientes pediátricos con Enfermedad de Kawasaki, que son atendidos en la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza

METODO: De los expedientes de pacientes que reunieron los criterios de selección, se procedió a obtener las características demográficas, forma de presentación, resultados de estudios de laboratorio, estudio de gabinete (ecocardiografía) y la presencia o no se aneurismas coronarios.

Se capturaron los datos en el programa SPSS V.15 y posteriormente se realizó la comparación entre grupos.

VARIABLES:

Variable Dependiente: Aneurismas coronarios

Variables Independientes: Edad, sexo, así como concentración en suero de Leucocitos, Hemoglobina, plaquetas, Proteína C Reactiva, Velocidad de sedimentación globular, aminotransferasas, Deshidrogenasa Láctica, albumina,

ANALISIS: La Estadística descriptiva se realizó utilizando medias de tendencia central y de dispersión.

La comparación entre los dos grupos, de las variables cuantitativas será mediante la prueba de t de student para K muestras independientes, cuando se demostró

distribución normal.

De las variables cualitativas mediante Chi cuadrada con corrección de Yates o exacta de Fisher, de acuerdo al número en cada celda.

Se determinó Razón de Momios (OR) con intervalo de confianza al 95% para cada una de las viables de estudio, así como regresión logística múltiple para analizar el impacto real de cada una de las viables en el desenlace esperado

RESULTADOS:

Se localizaron 56 casos de pacientes con el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, 4 expedientes no se localizaron por lo que la muestra se integro por 52 expedientes. De las características demográficas la edad promedio fue de 23.9 ± 12.8 meses, hubo 12 pacientes con edad menor a 12 meses. La enfermedad fue más frecuente en el sexo masculino 27/52 (51.9%). Se documentaron alteraciones en las arterias coronarias en 27/52 (51.9%), la distribución por sexo fue semejante en el caso de las lesiones coronarias: femenino 13/27 y masculino 14/27, la frecuencia de lesiones coronarias fue igualmente semejante en menores de 12 meses (4/8) que en mayores de edad (10/19). La manifestación clínica más frecuente fue la fiebre (52/52) 100% y la menos común adenopatía cervical 41/52 (79%).

De las variables que se evaluaron como factores de riesgo para la presencia de lesiones en las arterias coronarias, el inicio de IgIV después de los 7 días desde el inicio de la enfermedad (OR 5,3 IC 95% 1.2604-22.5672), y la cuenta de plaquetas mayor de $450000/\text{mm}^3$ (OR 3.63 e IC 95% 1.1307-11.6944) se encontraron como positivos. No se realizó regresión logística ya que hubo solo 2 variables que calificaron como factores de riesgo.

CONCLUSIONES: La administración de IgIV después de los 7 días desde el inicio de la enfermedad y una cifra de plaquetas por arriba $450000/\text{mm}^3$ se encontraron como factores de riesgo para la presencia de lesiones en las arterias coronarias en pacientes con Enfermedad de Kawasaki, OR 5,3 (IC 95% 1.2604-22.5672) y OR de 3.63 (IC 95% 1.1307-11.6944) respectivamente.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki, aneurismas coronarios, factores de riesgo.

ABSTRACT

The Kawasaki disease constitutes the first cause of acquired cardiopathy in children in the developed countries. The most serious complication in the illness is the formation of coronary aneurysms that happens until in 25%, and that in Mexico, according to the existent reports, it seems to be bigger. It is ignored because alone some patients develop this complication, for what to identify the factors that associate to a bigger frequency of coronary aneurysms will allow to establish a handling and earlier intensive surveillance.

OBJECTIVE: To identify factors of risk associated to the presence of Coronary Aneurysms in patient pediatric with Kawasaki Disease assisted in the General UMAE Dr. Gaudencio González Garza of the CMN La Raza.

DESIGN: I study analytic transversal of cases and controls

PLACE: Medical unit of High Specialty Dr. Gaudencio González Garza of the National Medical Center La Raza, MEXICO CITY

HYPOTHESIS: The Hb smaller than 10g/dl, speed of globular sedimentation bigger than 30mm/hr, albumin smaller than 3.0g/dl, male sex, age smaller than 12 months, total leukocytes for up of 10 000/dl, platelets more than 450 00/dl, Protein C reactivates high, aminotransferasas for up of the normal value, and fever of more than 7 days before the beginning of the gammaglobulin, they are factors of risk for the development of Coronary Aneurysms, in patient pediatric with Illness of Kawasaki that are assisted in the General UMAE Dr. Gaudencio González Garza of the CMN La Raza.

METHOD: Of the files of patients that gathered the selection approaches, you proceeded to obtain the information in former elaborated leaves I profess, in them he/she registered the demographic characteristics, presentation form, results of laboratory studies, cabinet study (ecocardiography) and the presence or not you coronary aneurysms.

The data were captured in the program SPSS V.15 and later on he/she was carried out the comparison among groups.

VARIABLES:

Dependent variable: Coronary aneurysms

Independent variables: Age, sex, as well as concentration in serum of Leukocytes, Hemoglobin, platelets, Protein C Reactivates, Speed of globular sedimentation, aminotransferasas, Lactic Deshidrogenasa, albumin,

ANALYSIS: The descriptive Statistic was carried out using stockings of central tendency and of dispersion. The comparison among the two groups, of the quantitative variables will be by means of the test of student t for K independent samples, when normal distribution was demonstrated.

Of the qualitative variables by means of square Chi with correction of Yates or exact of Fisher, according to the number in each cell.

Odds Ratio was determined (OR) with interval of trust to 95% for each one of the viable ones of study, as well as multiple logistical regression to analyze the real impact of each one of the viable ones in the prospective outcome

RESULTS:

56 cases were located of patient with the diagnosis Kawasaki Disease, 4 files were not located by that that the sample you integrates for 52 files. Of the demographic characteristics the age average was of 23.9 + 12.8 months, there were 12 patients with smaller age to 12 months. The illness was more frequent in the male sex 27/52 (51.9%). alterations were documented in the coronary arteries in 27/52 (51.9%), the distribution for sex was similar in the case of the coronary lesions: female 13/27 and male 14/27, the frequency of coronary lesions was equally similar in smaller than 12 months (4/8) that in bigger than age (10/19). The most frequent clinical manifestation was the fever (52/52) 100% and the less common cervical adenopathy 41/52 (79%).

Of the variables that were evaluated as factors of risk for the presence of lesions in the coronary arteries, the beginning of IgIV after the 7 days from the beginning of the illness (OR 5,3 IC 95% 1.2604-22.5672), and the bill of platelets bigger than 450000/mm³ (OR 3.63 and IC 95% 1.1307-11.6944) they were as positive. He/she was not carried out logistical regression and that alone there were 2 variables that qualified as factors of risk.

CONCLUSIONS:

The administration of IgIV after the 7 days from the beginning of the illness and a figure of platelets for up 450000/mm³ were as factors of risk for the presence of lesions in the coronary arteries in patient with Kawasaki disease, OR 5,3 (IC 95% 1.2604-22.5672) and OR 3.63 (IC 95% 1.1307-11.6944) respectively.

Words key: Kawasaki disease, coronary aneurysms, factors of risk.

1. ANTECEDENTES

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda sistémica que se presenta principalmente en niños menores de 5 años, descrita por primera vez en 1967 por el Dr. Tomisaku Kawasaki, considerada la primera causa de cardiopatía adquirida en niños en los países desarrollados.^{1,2}

Se ha reportado en todos los grupos étnicos y raciales y en el 85% de los casos se presenta en menores de 5 años, siendo menos común antes de los 6 meses y después de los 8 años, precisamente en estos grupos de edad se incrementa el riesgo de complicaciones cardiovasculares³.

Se han reportado desde la etapa neonatal hasta adolescentes con un pico de incidencia entre los 9 y 11 meses de edad^{4,5}.

Es más frecuente en Japón con más de 186,000 casos, con una incidencia de 151/100,000 niños menores de 4 años, en EU de 6 a 67/100,000 en niños menores de 5 años de origen no asiático y de 44/100,000 niños de origen asiático⁶.

En Canadá se describe una incidencia de 20.6/100,000⁷, en Chile se ha calculado en 3/100,000⁸, en China se refiere de 22/100,000 niños⁹ y, en Gran Bretaña, de 8.1/100,000 niños menores de 5 años⁶.

En México no obstante los reportes existentes, se desconoce la incidencia de la enfermedad.

Los reportes existentes muestran un incremento gradual de la enfermedad a nivel mundial, especialmente en Japón, que es el país donde ocurre con mayor frecuencia¹⁰. Los hombres se afectan más que las mujeres con una relación 1,35 a 1. La mortalidad se estima en 0.05%, con una tasa de recurrencia menor al 4%.⁶

La etiología es desconocida, sin embargo las variaciones estacionales con un pico entre febrero y mayo, la forma de presentación y un patrón epidémico cíclico sugiere un probable origen infeccioso.^{3,6,11-12}

Los mecanismos involucrados en la patogenia de la enfermedad no se conocen por completo, debido a la dificultad para analizar *in vivo* muestras de tejido de las arterias coronarias. Se sabe de inmuno-rreguladores, con activación del sistema inmune como hallazgo central en la enfermedad, asociado a una concentración aumentada de citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas, incluyendo al Factor de Necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), interleucina-1(IL-1), interleucina-6(IL-6) e Interleucina-8 (IL-8), particularmente en la fase aguda de la enfermedad.¹³⁻¹⁴

La enfermedad se iniciaría con la exposición a un microorganismo, toxina o antígeno que activa elementos celulares del sistema inmune, como consecuencia un grupo de citocinas proinflamatorias se incrementan, de estas principalmente $TNF\alpha$, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, receptor 2 de interleucinas (sIL-2R) e interferón gama (IFN ϕ).¹⁵⁻¹⁷

Las paredes vasculares son atacadas por los anticuerpos citotóxicos activados dando origen a la lesión vascular característica¹³⁻¹⁸. Se encuentra acumulación subendotelial de células mononucleares, células T primarias, monocitos y macrófagos, la inflamación transmural ocurre cuando los infiltrados inflamatorios desde el lumen y la adventicia, ingresan a la capa media, con edema y necrosis del músculo liso, finalmente ocurre destrucción de la capa media y la formación de aneurismas¹⁹⁻²¹.

En las autopsias se encuentra formación de trombos con o sin recanalización, proliferación de la íntima y fibrosis de la media¹³.

Se ignora porqué solo algunos pacientes presentan esta complicación, se sugiere una respuesta específica del huésped que podría influir en la cascada de eventos que culminan con la formación de los aneurismas³.

El diagnóstico de la EK se realiza con base a criterios establecidos por un panel de expertos (cuadro 1)²², es fundamental establecer un diagnóstico temprano para instaurar un tratamiento oportuno, con el fin de disminuir la complicación más grave que es la formación de aneurismas^{2,11-12}.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, que conforman los criterios mediante los cuales se diagnostica la enfermedad, son:

1) Fiebre: Es importante de hasta 39 a 40°C, o mayor. El primer día de la fiebre es considerado el primer día de la enfermedad, aunque algunos pacientes pueden presentar uno o más de los otros síntomas clínicos antes del inicio de la fiebre. La duración de la fiebre, en ausencia de tratamiento, es de una a dos semanas, pero puede prolongarse hasta tres o cuatro semanas. Con el tratamiento adecuado gammaglobulina y ácido acetil salicílico (IGIV y AAS), la fiebre remite en uno a dos días después de iniciado el mismo.

2) Conjuntivitis no purulenta: Se caracteriza por hiperemia conjuntival con afectación de la conjuntiva bulbar, más que la conjuntiva palpebral. No se acompaña de exudado, lo que se conoce como “conjuntivitis seca”, estrictamente no está afectada la conjuntiva, es la presencia de pequeños vasos dilatados la que establece el enrojecimiento. La hiperemia conjuntival es menor alrededor del iris, formando un halo más claro alrededor del mismo. Es común la presencia de uveítis anterior, lo que puede detectarse por lámpara de hendidura .

3) Alteraciones en labios y boca: se caracteriza por eritema, sequedad, fisuras y sangrado espontáneo o al mínimo tacto. En boca se evidencia eritema de la mucosa oral y faríngea, lengua “en fresa” con papilas prominentes eritematosas. No se observan ulceraciones, exudados, ni manchas de Koplik. La lengua “en fresa” no es específica de la EK, y puede estar presente en otras enfermedades mediadas por toxinas (enfermedades estreptocócicas y estafilocócicas).

4) Erupción cutánea: Es característica la presencia de rash cutáneo eritematoso, polimorfo, máculo-papular no específico. En ocasiones se presenta una erupción de tipo escarlatiniforme o con manifestaciones similares al eritema polimorfo. No se presentan vesículas ni bullas. En ocasiones pueden presentarse pequeñas pústulas, sobre todo en las zonas de extensión. Las lesiones elementales pueden acompañarse de púrpura, lo que es poco frecuente, pero característico. Las manifestaciones cutáneas se acentúan con la fiebre y son cambiantes. El eritema cutáneo es más marcado en el área del pañal, siendo fácilmente confundido con una dermatitis del pañal o candidiasis. Las manifestaciones cutáneas en el área perineal también se presentan en enfermedades estreptocócicas y estafilocócicas. La descamación cutánea en la fase aguda de la enfermedad está presente sobre todo en el área perineal,

afectando el escroto en los varones y en las niñas los labios mayores (50%). Estas manifestaciones se observan tanto en los niños que utilizan pañales como en los que no los usan. Es frecuente la descamación perianal y la presencia de eritema a nivel del meato urinario.

5) Cambios en las extremidades: Se presenta eritema bilateral de las palmas y de las plantas, intenso, con cambios abruptos, llegando a desaparecer, dejando una piel de características normales, para posteriormente reaparecer. Se intensifica con la fiebre. Las manos y pies presentan edema, sobre todo a nivel del dorso, que no deja godete. Es un edema "molesto", evidenciándose porque el niño "no quiere pararse", "no quiere caminar", o no puede sostener objetos con sus manos. Esto es debido al dolor determinado por la inflamación de pequeñas y medianas articulaciones. La inflamación articular puede afectar medianas y grandes articulaciones, aunque lo más frecuente es que afecte a las de pequeño tamaño, evidenciándose a nivel de las manos por la presencia de dedos de aspecto fusiforme. El dolor aumenta con la movilización, y en el lactante se manifiesta por llanto al movilizarlo.

En la etapa de convalecencia de la enfermedad, se observa descamación a nivel periungueal, que puede acompañarse de otras alteraciones en las uñas y descamación en las plantas. Después de uno a dos meses de la enfermedad, pueden desarrollarse surcos transversales en las uñas (líneas de Beau). Estas líneas desaparecen con el crecimiento de la uña y en ocasiones se produce el recambio de ésta.

6) Adenopatía cervical: Es el signo menos frecuente de la enfermedad. Se considera que el tamaño de la adenopatía debe tener como mínimo 1,5 cm, Habitualmente es unilateral. Puede acompañarse de eritema de la piel, pero la adenopatía no presenta fluctuación, y no se obtiene pus si es puncionada.

Es frecuente que los pacientes con EK se confundan con otros problemas como adenitis de cuello, por tanto hay que tener en cuenta a la EK en los pacientes con adenopatía inflamatoria de cuello que no responde a los antibióticos y que no tiene otra causa que la explique.

El curso de la enfermedad se describe en tres etapas clínicas: Aguda, sub-aguda y convalecencia.

La fase aguda dura de una a dos semanas, se caracteriza por fiebre y las manifestaciones clásicas de la enfermedad. En esta etapa se pueden

presentan la miocarditis y la pericarditis. La fase subaguda inicia al desaparecer la fiebre, la erupción cutánea y la adenopatía cervical, puede haber irritabilidad, anorexia y la hiperemia conjuntival, además descamación a nivel de los dedos y pies.

Esta etapa puede prolongarse hasta cuatro semanas de iniciada la enfermedad. Los aneurismas de las arterias coronarias se presentan habitualmente en esta fase con un riesgo elevado de complicaciones, derivadas de la afectación endotelial.

La etapa de convalecencia ocurre hasta que retrocede toda la sintomatología y finaliza cuando se normaliza el valor de la velocidad de eritrosedimentación (VES), aproximadamente de 6 a 8 semanas luego del inicio de la enfermedad.

Algunos pacientes pueden presentar manifestaciones sistémicas como irritabilidad, llanto frecuente y ataque al estado general. Otros datos clínicos menos frecuentes son meningitis aséptica, uveitis anterior, artralgias y/o artritis, diarrea, hepatomegalia, esplenomegalia, íleo, pancreatitis, hidrocolecisto, hepatitis, neumonitis, otitis media, piuria estéril o uretritis, orquitis y eritema o induración en el sitio de la inoculación de la vacuna BCG^{11,23}.

ANEURISMAS CORONARIOS

Constituyen la complicación más grave de la enfermedad. Se considera que la mortalidad atribuida a la enfermedad esta relacionada con la afectación del sistema cardiovascular, puede manifestarse, además del daño a las arterias coronarias, como derrame pericárdico, insuficiencia cardiaca, miocarditis, insuficiencia valvular, arritmias cardiacas e infarto agudo al miocardio. La frecuencia en la formación de aneurismas coronarios se describe similar en las diferentes series, a pesar de que la mayor incidencia de la enfermedad ocurre en el Japón. Se presenta hasta en un 20-35% de los casos no tratados y en el 10-15% de los casos que recibieron tratamiento con gammaglobulina^{6,7,12}.

En México, los reportes encontrados pueden no reflejar la magnitud del problema; Alarcón y cols.²⁴ (1991) encontró que se presentaron aneurismas coronarios en 31.2% (5 de 16 casos) de su serie, Galnarez y cols²⁵. (1991) en 53.8% (7 de 13 casos); Sotelo–Cruz y cols.²⁶ (2001) en 57% (4 de 7 casos), Rodríguez-Carbajal y cols²⁷. (2003) en 35.7% (5 de 14 casos), finalmente en

una serie no reportada (motivo de una tesis) en la Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza se encontraron en 78.6%²⁸ (11 de 14 casos).

La historia natural de los aneurismas en las arterias coronarias depende del tamaño y tipo de lesión. El mejor pronóstico se describe para los aneurismas fusiformes menores de 8mm y el peor para los aneurismas gigantes de más de 8mm. Se ha señalado una evolución que varía desde la remisión de las lesiones, hasta infarto miocárdico fatal, cerca del 20% de quienes presentaron aneurismas durante la fase aguda de la enfermedad, desarrollaran estenosis coronaria y subsecuentemente requerirán algún tipo de tratamiento para esta secuela^{12,29-30}.

Se entiende por aneurisma coronario a la dilatación de las arterias coronarias en

su diámetro interno, considerándose aneurisma pequeño aquel con una medición de 3 a 5mm, aneurisma mediano de 5 a 8mm y aneurisma gigante más de 8mm³⁰.

En estudios longitudinales de hasta 21 años en Japón encuentran una regresión de los aneurismas hasta en el 50%, estenosis en el 20% y persistencia de aneurismas sin estenosis en el 40%³¹.

En aquellos que muestran regresión (50% de los casos) esta ocurre, en la mayoría de las veces, en un lapso de 5 años, para las lesiones leves (3-4mm) en un máximo de 2 años y en las lesiones moderadas el 80% lo hace alrededor de los 5 años. La estenosis en las arterias coronarias y la hipodistensibilidad son factores de riesgo potencial para futuras complicaciones³². Puede ocurrir oclusión trombótica de los aneurismas debido a éstasis del flujo y la reducción súbita a través del aneurisma, aún en los casos donde existió regresión de los aneurismas, persiste disfunción vascular y anormalidades morfológicas a largo plazo³³.

Por lo que algunos consideran debe buscarse de manera intencionada en todo adulto joven con infarto al miocardio o muerte súbita, una historia de enfermedad en la infancia compatible con enfermedad de Kawasaki³⁴.

Además de un mayor riesgo para el desarrollo de aterosclerosis, después de padecer la enfermedad, en aquellos con aneurismas coronarios³⁵.

El tratamiento va dirigido a disminuir el proceso inflamatorio, prevenir la

formación de aneurismas coronarios y otras complicaciones secundarias a la vasculitis. Se administra gammaglobulina humana intravenosa a dosis de 2 g/kg dosis única y ácido acetil salicílico a razón de 100 mg/kg en la fase aguda, y de 3–5mg/kg en la convaleciente ^{3,23}. Otros medicamentos empleados, especialmente en pacientes con fiebre refractaria y aneurismas gigantes, como metotrexato, dipiridamol, ciclosporina e infliximab, se describen de manera anecdótica.^{1,12}.

Se discute el uso de esteroides (metilprednisolona) en pacientes con EK con fiebre persistente o refractario a la terapia habitual, así como en pacientes considerados en mayor riesgo de desarrollar la complicación.

FACTORES DE RIESGO PARA ANEURISMAS CORONARIOS

La complicación más grave de la enfermedad, que es la formación de aneurismas coronarios, se reporta en las diferentes series con una frecuencia similar, cuando se compara con población oriental, donde es más frecuente la enfermedad, razón por la cual los investigadores han tratado de identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar esta complicación. Se ha reportado que los niveles séricos incrementados de deshidrogenasa láctica, bilirrubinas, glutamiltranspeptidasa, proteína C reactiva; Hb menor a 9g/dl, así como cuenta de leucocitos con 1) más de 50% neutrofilos o más de 50% de bandas, o 2) más de 75% de neutrofilos o más de 10% de bandas, y características demográficas (sexo masculino, menores de 6 meses y mayores de 8 años), se asocian al desarrollo ulterior de aneurismas coronarios ³⁶⁻³⁹.

El diagnóstico oportuno puede considerarse la mejor estrategia en la prevención de los aneurismas coronarios ya que se ha reportado de manera consistente que el retraso en la administración de gammaglobulina, luego del inicio de la fiebre, como uno de los principales factores relacionados con la presencia de aneurismas coronarios³⁷⁻³⁸.

Situación especial ocupan los pacientes menores de un año o con la forma “atípica o incompleta” de la enfermedad, ya que en ellos se incrementa la posibilidad de presentar lesiones en las arterias coronarias³⁸.

En otros escenarios el estudio de los factores relacionados a la presencia de lesiones coronarias se enfoca a la respuesta incompleta a la administración de gammaglobulina humana, que por si mismo es considerado un factor más de

riesgo para la aparición de AC.

La variabilidad genética determinar formas diferentes de respuesta ante estímulos específicos, por lo que es importante determinar en niños mexicanos con enfermedad de Kawasaki, cuales con los factores relacionados con la presencia de aneurismas coronarios.

2. JUSTIFICACION

La Enfermedad de Kawasaki constituye la primera causa de cardiopatía adquirida en niños en los países desarrollados.

La complicación más grave de la enfermedad es la formación de aneurismas coronarios, que ocurre hasta en un 25%, y que en México, de acuerdo a los reportes existentes, parece ser mayor.

Se desconoce porque solo algunos pacientes desarrollan esta complicación, por lo que Identificar los factores que se asocian a una mayor frecuencia de aneurismas coronarios permitirá establecer un manejo y vigilancia intensivo más temprano.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores de riesgo para la presencia de Aneurismas Coronarios en pacientes pediátricos con Enfermedad de Kawasaki que son atendidos en la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza?

4. OBJETIVO

Identificar factores de riesgo asociados a la presencia de Aneurismas Coronarios en pacientes pediátricos con Enfermedad de Kawasaki atendidos en la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza

4.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

4.1.1 Identificar la asociación entre el género masculino y la presencia de aneurismas coronarios en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki que son atendidos en la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza

4.1.2 Identificar la asociación entre la edad menor a 12 meses y la presencia de aneurismas coronarios en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki que son atendidos en la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza

4.1.3 Identificar la asociación de Hemoglobina menor a 9g/dl y la presencia de aneurismas coronarios en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki que son atendidos en la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza

4.1.4 Identificar la asociación entre albúmina sérica menor de 3.0g/dl y la presencia de aneurismas coronarios en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki que son atendidos en la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza

4.1.5 Identificar la asociación de aminotransferasas séricas por arriba del valor normal y la presencia de aneurismas coronarios en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki que son atendidos en la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza

4.1.6 Identificar la asociación entre el número de días de fiebre previo al inicio de tratamiento con gamaglobulina y la presencia de aneurismas coronarios en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki que son atendidos en la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza

4.1.7 Identificar la asociación de sodio sérico menor a 130mEq/l y la presencia

de aneurismas coronarios en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki que son atendidos en la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza

4.1.8 Identificar la asociación de leucocitos en sangre periférica mayores a 10 000/mm previo al inicio con gamaglobulina y la presencia de aneurismas coronarios en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki que son atendidos en la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza

4.1.9 Identificar la asociación de plaquetas por arriba de 450 000/mm en sangre periférica y la presencia de aneurismas coronarios en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki que son atendidos en la UMAE General Dr GGG del CMNR.

4.1.10 Identificar la asociación de velocidad de sedimentación globular mayor de 30mm/hr previo al inicio de tratamiento con gamaglobulina y la presencia de aneurismas coronarios en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki que son atendidos en la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza

4.1.11 Identificar la asociación la Proteína C reactiva positiva previo al inicio de tratamiento con gamaglobulina y la presencia de aneurismas coronarios en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki que son atendidos en la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza

5. HIPOTESIS

La Hb menor de 10g/dl, velocidad de sedimentación globular mayor de 30mm/hr, albúmina sérica menor de 2.0g/dl, el sexo masculino, edad menor de 24 meses, leucocitos totales por arriba de 10 000/dl, plaquetas más de 450 00/dl, Proteína C reactiva positiva, elevación de transaminasas por arriba del valor normal, y fiebre de más de 8 días antes del inicio de la gammaglobulina, son factores de riesgo para el desarrollo de Aneurismas Coronarios, en pacientes pediátricos con Enfermedad de Kawasaki, que son atendidos en la UMAE General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza

6. MATERIAL Y METODOS

6.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

GRUPO 1 (CASOS)

Pacientes de 0 a 16 años

Sexo masculino y femenino

Con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, de acuerdo a los criterios de la American Heart Association (AHA).²²

Con aneurismas coronarios de acuerdo a los criterios de la AHA²²

GRUPO 2 (CONTROLES)

Pacientes de 0 a 16 años

Sexo masculino y femenino

Con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, de acuerdo a los criterios de la American Heart Association (AHA).²²

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

GRUPO 1 (CASOS)

Aneurismas coronarios de otra etiología

Pacientes con expedientes incompletos

GRUPO 2 (CONTROLES)

Con aneurismas coronarios

Pacientes con expedientes incompletos

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

No aplica por ser un estudio transversal

6.2. TIPO DE ESTUDIO

Observacional

Descriptivo

Transversal

Analítico

Casos y Controles

6.3. VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE (PREDICTORA)

Edad

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Numérica discreta

Unidad de análisis: Número de meses

Definición conceptual. Tiempo que ha vivido una persona. ⁽⁴⁰⁾

Definición operacional. Tiempo transcurrido desde el nacimiento, hasta el momento de ingresar al estudio expresado en meses.

Sexo

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica (Masculino, femenino)

Definición conceptual. Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer. ⁽⁴⁰⁾

Definición operacional. Características fenotípicas que distinguen a los hombres de las mujeres que se identifican en la exploración que se efectuó al ingreso.

Leucocitos

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Numérica discreta

Unidad de análisis: Miles/dl

Definición conceptual. Son células que forman parte del sistema inmunitario del cuerpo humano, se encuentran principalmente en la sangre. ⁴¹

Definición operacional. Características fenotípicas que distinguen a los hombres de las mujeres que se identifican en la exploración que se efectuó al ingreso

Plaquetas

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Numérica discreta

Unidad de análisis: Millones/mm³

Definición conceptual. Células producidas por los megacariocitos en la médula ósea, mediante el proceso de fragmentación citoplasmática, desempeñan un papel importante en la coagulación⁽⁴¹⁾

Definición operacional. Recuento de plaquetas expresada en millones por mm³

Aminotransferasas

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición Numérica discreta

Unidad de análisis: U/dl

Definición conceptual: Proteínas que se encuentran en el interior de las células de diferentes órganos. Las más conocidas son aspartatoaminotransferasa (AST ó GOT) y alaninoaminotransferasa (ALT – GPT) Aspartato amino transferasa (TGO) método colorimétrico de punto final (Reitman Frankel) y Alanina amino transferasa (TGP) polvo método enzimático U. V.cinético NAD dependiente estabilidad⁽⁴¹⁾.

Definición operacional: Determinación de aspartato amino transferasa (AST) y de alaninoaminotransferasa (ALT) expresada en U/dl

Deshidrogenada láctica

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición Numérica discreta

Unidad de análisis: UI/L

Definición conceptual: La deshidrogenasa láctica (LDH) cataliza la interconversión del piruvato y el lactato. Los músculos en ejercicio convierten la glucosa en lactato (y los glóbulos rojos la metabolizan), el cual es liberado en la sangre y finalmente absorbido por el hígado. Éste, a su vez, convierte el lactato en glucosa y la libera en la sangre. Dicha glucosa es luego absorbida por los músculos en reposo, los glóbulos rojos y otros tejidos⁴¹

Definición operacional: Concentración de deshidrogenada láctica expresada en UI/L

Albumina

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición Numérica discreta
Unidad de análisis: g/L
Definición conceptual: La albúmina es la proteína de más concentración en la sangre. La albúmina transporta muchas moléculas pequeñas (bilirrubina, progesterona, y medicamentos), y tiene también la función de mantener la presión sanguínea ya que favorece la presión osmótica coloidal para mantener líquidos en el torrente sanguíneo y que no pasen a los tejidos, manteniendo un equilibrio⁴¹.
Definición operacional: Concentración de albumina expresada en g/dl

Hemoglobina

Categoría: Cuantitativa
Escala de medición Numérica discreta
Unidad de análisis: g/dl
Definición conceptual: Es una heteroproteína de la sangre, de peso molecular 68.000, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, en mamíferos y otros animales. La forman cuatro cadenas polipeptídicas (globina) a cada una de las cuales se une un grupo hemo, cuyo átomo de hierro es capaz de unirse de forma reversible al oxígeno⁴¹
Definición operacional: Determinación de hemoglobina expresada en g/dl

Velocidad de Sedimentación Globular

Categoría: Cuantitativa
Escala de medición Numérica discreta
Unidad de análisis: mm/hr
Definición conceptual: Es la tasa que mide cuán rápido los eritrocitos (glóbulos rojos de la sangre) caen al fondo de un tubo de ensayo. Se calcula midiendo la distancia en que la sangre sedimenta en una hora⁴².
Definición operacional: Es la prueba inespecífica más utilizada en la práctica clínica para valorar la inflamación. Su aumento se debe al incremento de concentración de algunas proteínas de fase aguda, que favorecen la agregación de los hematíes, expresada en mm/hr

Proteína C reactiva

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición Numérica discreta
Unidad de análisis: mg/dl
Definición conceptual: Es una proteína que se encuentra en bajas concentraciones en condiciones normales y que debe su nombre a que es precipitada por el polisacárido C del neumococo. Su síntesis se realiza en el hepatocito en respuesta a un estímulo inflamatorio y es inducida por Citocinas especialmente la interleucina 6⁴².
Definición operacional: Cuantificación de Proteína C reactiva, expresada en mg/dl

VARIABLE DEPENDIENTE (DE DESENLACE)

ANEURISMAS CORONARIOS

Categoría. Cualitativa
Escala de medición. Nominal
Unidad de análisis. Dicotómica (Presente – ausente)
Definición conceptual. Dilatación de las arterias coronarias en su diámetro interno, considerándose aneurisma pequeño aquel con una medición de 3 a 5mm, aneurisma mediano de 5 a 8mm y aneurisma gigante más de 8mm³⁰.
Definición operacional. El diagnóstico se establece mediante ecocardiografía, procedimiento que se realiza por un experto (Cardiólogo Pediatra), con un equipo HP sonus 5500^{MR}, con transductor de alta frecuencia que de acuerdo a la edad del paciente, de 4 mHz (lactantes y preescolares) o de 8 mHz (escolares), obteniéndose las mediciones de los diámetros internos de las arterias coronarias mediante los siguientes ejes: eje corto para los grandes vasos, eje largo para el ventrículo izquierdo y apical de 5 cámaras.

6.5. Tamaño de la Muestra

Se utilizó la fórmula para dos proporciones:

Alfa 0.05

Beta 0.20

Unidireccional

n= Número de sujetos necesarios en cada uno de los grupos

Z_{α} = Valor de Z correspondiente al riesgo α determinado (1.96)

Z_{β} = Valor de Z correspondiente al riesgo β determinado (0.840)

P_1 = Valor de la proporción del grupo de referencia (control)(.05%)

P_2 = Valor que se supone existe en el grupo de estudio (casos)(40%)

$P_1 - P_2$ = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar (0.40 – 0.05)

P = media ponderada de las proporciones P_1 y P_2

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

El valor P_1 (5%) representa el porcentaje de pacientes con EK con más de 7 días de fiebre previo al inicio de tratamiento con gamma globulina sin aneurismas coronarios. (Kim TY. Predictive risk factors for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. Eur J Pediatr 2006;)

El valor P_2 (40%) representa el porcentaje de pacientes con EK con más de 7 días de fiebre previo al inicio de tratamiento con gamma globulina que se espera presenten aneurismas coronarios.

(Fleiss JL, Levin B. Sample size determination in studies with matched pairs. J Clin Epidemiol 1988;41(8): 727-30)

n= 17 Pacientes por grupo

6.7. Descripción Operativa del Estudio

De los pacientes que reunieron los criterios de selección, se procedió a obtener la información en hojas elaboradas ex profeso (anexo 1)

En ellas se obtuvo las características demográficas, forma de presentación, resultados de estudios de laboratorio, estudio de gabinete (ecocardiografía y angiografía) y presencia o no de aneurismas coronarios.

6.8. Análisis Estadístico

La Estadística descriptiva para variables cualitativas se realizó mediante moda, mediana, rango y proporción, y para las cuantitativas, promedio y desviación estándar.

La comparación entre los dos grupos, de las variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de t de student para muestras independientes, cuando existió distribución normal.

De las variables cualitativas mediante Chi cuadrada con corrección de Yates o exacta de Fisher, de acuerdo al número en cada celda.

Se determinó Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza al 95% para cada una de las variables de estudio, así como regresión logística múltiple para analizar el impacto real de cada una de las variables en el desenlace esperado.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS.

Residente de Cuarto Tercer Año de la especialidad de Pediatría Médica Dra. Sotelo Espinoza Olivia Georgina, responsable de la elaboración del proyecto, recopilación de información y elaboración de base de datos.

M en C Dr. Francisco Cruz Olivo, tutor del proyecto, asesor en la elaboración del proyecto, análisis de resultados y publicación de la tesis.

En el Centro Médico la Raza se tienen bajo control y seguimiento los pacientes con enfermedad de Kawasaki necesarios para completar el estudio.

MATERIALES

Se contó con el equipo y materiales necesarios para la elaboración de este proyecto, así como con el número suficiente de pacientes con enfermedad de Kawasaki requeridos para el estudio.

FINANCIEROS

Se contó con el equipo necesario por lo que no se solicitará financiamiento para él mismo.

ASPECTOS ETICOS

El proyecto fue autorizado por el Comité local de Investigación y Ética de la Unidad Médica de Alta Especialidad "Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza, IMSS.

Se apega a las consideraciones éticas referidas en la Ley General de salud Título quinto, vigente al 19 de Enero del 2004, así como al código sanitario de los Estados Unidos Mexicanos.

Se trata de un estudio observacional en el cual se asegura la confidencialidad de los pacientes a incluir por lo que no fue necesario consentimiento informado por escrito al responsable legal del niño.

7. RESULTADOS

Se encontraron 56 registros de pacientes con el diagnóstico de ingreso de Enfermedad de Kawasaki, en 4 casos no se localizo el expediente por lo que se incluyeron 52 pacientes, suficientes para alcanzar el tamaño de muestra necesario para el estudio.

Las características generales de los pacientes se muestran en el cuadro 1. La enfermedad fue más frecuente en el sexo masculino en 27 casos (51.9%), la edad promedio fue 23.9 meses (DS 12.8).

Cuadro 1. Características generales de niños con Enfermedad de Kawasaki

	Enfermedad de Kawasaki (n= 52)
Edad en meses (Media y DS)	23.9 ± 12.8
Edad mínima	4
Edad máxima	48
Masculino:Femenino	27:25

Cuadro 1. Características generales de niños con Enfermedad de Kawasaki

Todos los pacientes recibieron tratamiento con IgIV a dosis de 2 g/k (dosis única), así como ácido acetil salicílico, en 2 casos fue necesaria más de dos dosis de IgIV debido a recrudescencia de la fiebre.

En la figura 1 se muestra la distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki por grupos de edad, se encontró una frecuencia de 12/52 (23.1%) en menores de 12 meses, y 40/52 (76.9%) en mayores de 12 meses.

Figura 1. Distribución por Género en pacientes con Enfermedad de Kawasaki

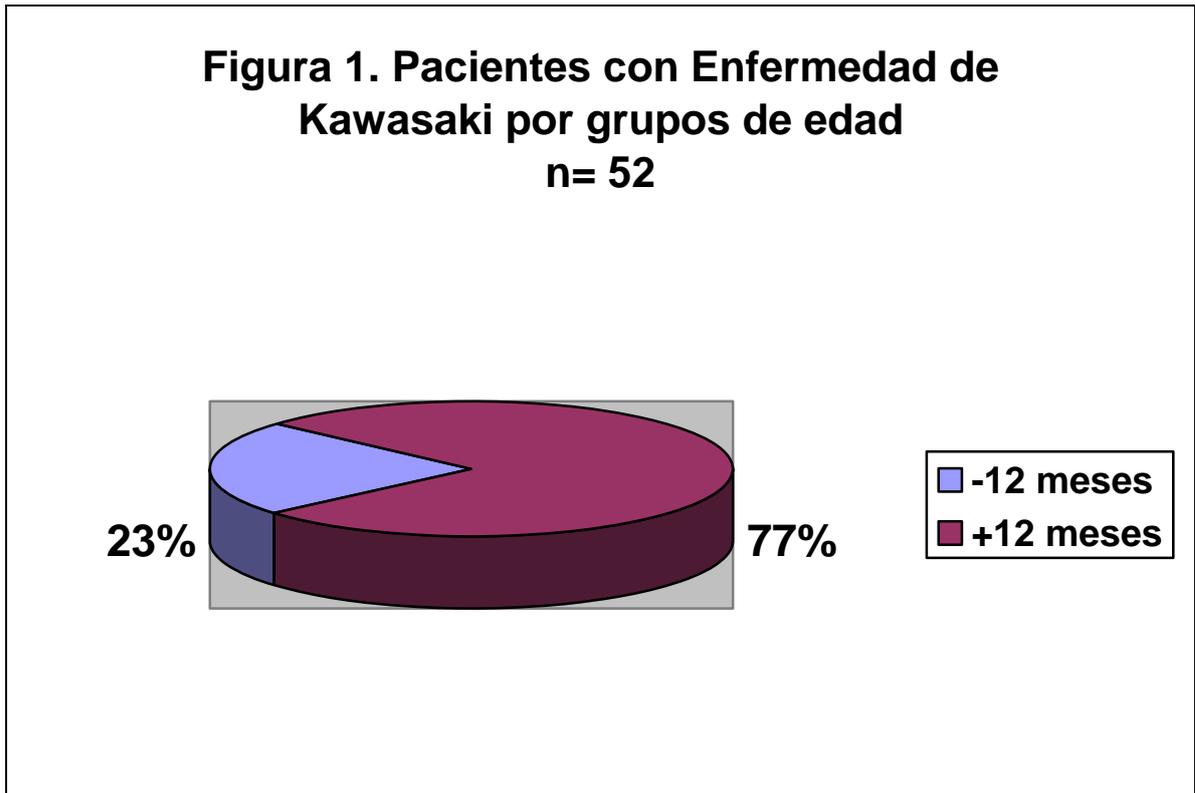


Figura 1. Distribución de la Enfermedad de Kawasaki por grupos de edad.

Mediante ecocardiografía se detectaron alteraciones en las arterias coronarias en 27/42 (51.9%) Figura 2, un paciente presento aneurismas coronarios 18 meses después de la fase aguda, se confirmo mediante angiografía ameritando nuevas dosis de IgIV.

Figura 2. Lesiones de las arterias coronarias en pacientes con Enfermedad de Kawasaki.

**Figura 2. Lesiones de las arterias coronarias
en pacientes con Enfermedad de kawasaki
n= 52**

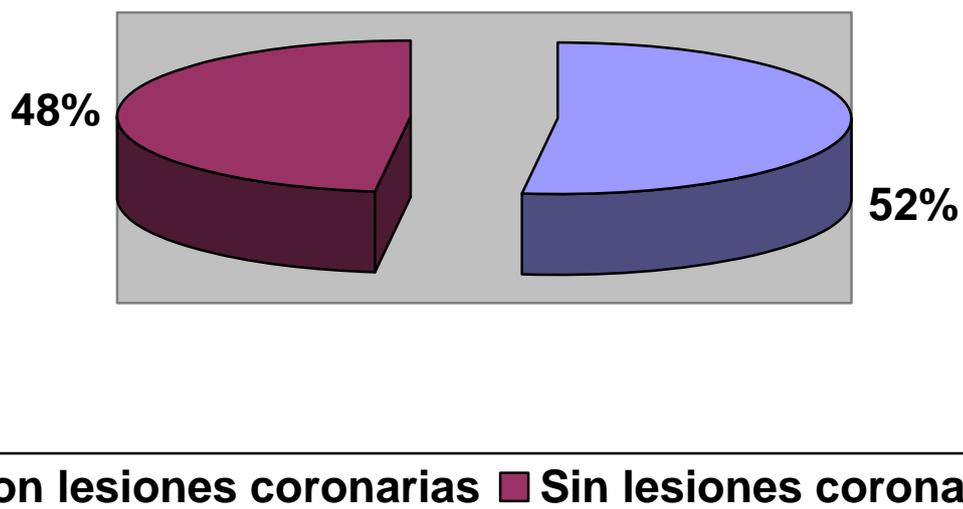


Figura 2. Lesiones en las arterias coronarias en pacientes con Enfermedad de Kawasaki

La etapa de la enfermedad al momento de ingreso se muestra en la figura 3, 24/52 (46.2%) en la fase aguda, en la subaguda 24/52 (46,2%) y 4/46 (7,7%) en la fase de convalecencia.

Figura 3. Etapa de la Enfermedad de Kawasaki al momento su ingreso al hospital.

**Figura 3. Etapa de la Enfermedad de Kawasaki a momento del ingreso
n= 52**

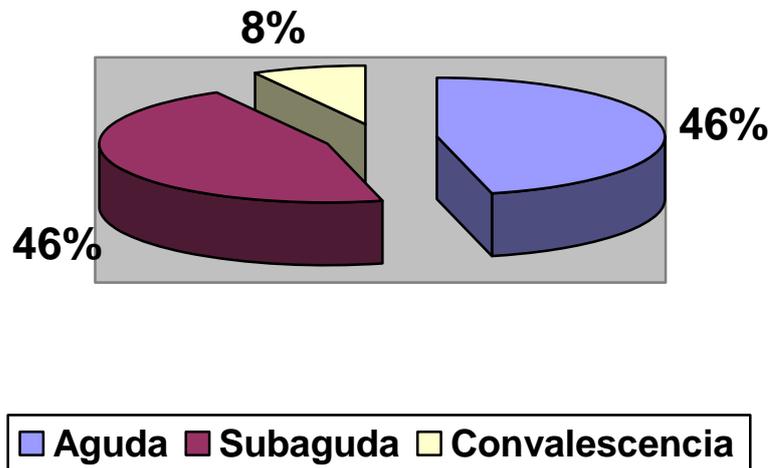


Figura 3. Etapa de la enfermedad a momento del ingreso.

Hubo una defunción en una paciente de 14 meses de edad, en la que se demostró aneurismas en ambas arterias coronarias (derecha 7mm e izquierda 6mm), se encontraba en manejo con acenocumarina y presentó muerte súbita en su domicilio, otra paciente de 4 meses tuvo una presentación “catastrófica” con necrosis en orfejos, desarrolló aneurismas coronarios y cursó con isquemia sub-endocárdica, se administraron pulsos de metilprednisolona y abxicimab, la evolución a los 6 meses mostró regresión de los aneurismas y resolución de la necrosis.

La distribución por género, en los pacientes que presentaron alteraciones en las arterias coronarias (27/52), no mostró diferencias, se presentaron en el sexo femenino 13/27 y masculino 14/27. (figura 4).

Figura 4. Distribución por Género en pacientes con Enfermedad de Kawasaki y lesiones en las arterias coronarias
n= 27

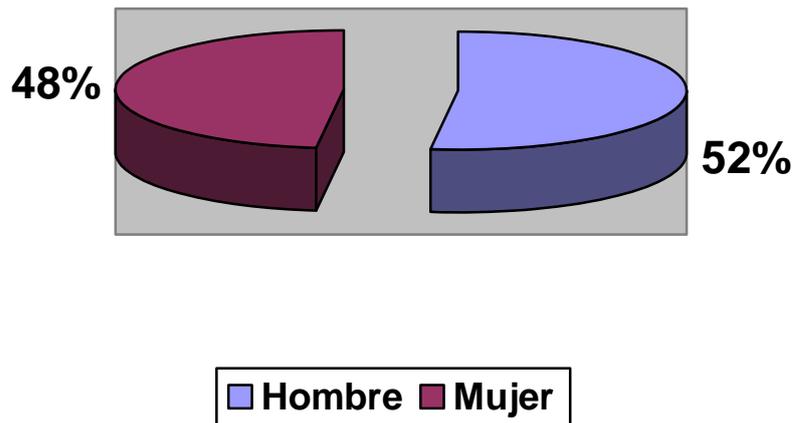


Figura 4. Distribución por género en pacientes con lesiones de las arterias coronarias.

En los pacientes que presentaron alteraciones en las arterias coronarias, al analizar por grupos de edad (menores de 12 meses y mayores), no se encontró diferencia con respecto del género (Cuadro 2).

Cuadro 2. Distribución por género entre los grupos de edad en pacientes con lesiones en las arterias coronarias

Enfermedad de Kawasaki con lesiones en las arterias coronarias

(n= 27)

el cuadro 5, hubo solo 2 casos con presentación atípica.

Cuadro 5. Manifestaciones clínicas en pacientes con Enfermedad de Kawasaki

Manifestación	Frecuencia	Porcentaje
Fiebre más de 5 días	52	100
Cambios en mucosas	51	98
Conjuntivitis	51	98
Cambios en extremidades	49	94
Adenopatía cervical	41	79
Rash	51	98

Las variables que se investigaron como factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Variables analizadas como factores de riesgo para el desarrollo de lesiones en las arterias coronarias en pacientes con Enfermedad de Kawasaki

	Aneurisma	Media	Desviación std.	t	
Admon. de IgIV desde inicio de fiebre	SI	15,9200	10,68847	0,005	***
	NO	9,0500	3,56112		
Edad (meses)	SI	20,7407	12,08175	0,061	NS
	NO	27,4000	12,91640		
Hb (g/dl)	SI	10,7963	1,22928	0,887	NS
	NO	10,8520	1,55513		
LEUCOCITOS (Miles/dl)	SI	18358,1481	6525,672	0,012	***
	NO	13836,0000	5905,031		
PLAQUETAS (mill/mm ³)	SI	660740,7407	226265,431	0,007	***
	NO	492480,0000	202573,673		
ALBUMINA	SI	3,5565	,48601		

(g/l)	NO	3,3350	,76177	0.272	NS
AST (UI/l)	SI	68,0400	65,25238	0.980	NS
	NO	111,3478	177,20933		
ALT (UI/l)	SI	69,7600	91,53974	0.605	NS
	NO	69,0870	92,35107		
DH (UI/l)	SI	514,7308	179,25815	0.605	NS
	NO	559,8000	393,64790		
VSG (mm/hr)	SI	36,3478	12,33476	0.160	NS
	NO	31,8500	8,03463		
PCR (mg/dl)	SI	34,3640	38,07955	0.080	NS
	NO	14,1408	17,41981		

Tabla 1. Variables de estudio para análisis de factores de riesgo en la formación de lesiones en arterias coronarias en pacientes con Enfermedad de Kawasaki. Se utilizó la prueba T student para K muestras independientes con nivel de significancia de 0,05.

NS : no significativo

*** : Con diferencia estadísticamente significativa

Se observa solo 3 variables (cuenta de plaquetas, leucocitos y días transcurridos desde el inicio de la enfermedad y la administración de gammaglobulina) las cuales mostraron diferencias con significancia estadística entre ambos grupos (con y lesiones de las arterias coronarias), adelante se analiza cada una de ellas con determinación de razón de momios como parámetro para evaluar cada una como factor de riesgo.

Con relación a los días transcurridos para la administración de Gammaglobulina intravenosa (IgIV) desde del inicio de la fiebre, al analizar mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnof se observó una distribución de los datos en ambos grupos (con y lesiones en las arterias coronarias) semejante a normalidad por lo que se aplicó entonces la prueba estadística de t para K muestras independientes, se encontró una diferencia significativa para el grupo de pacientes presentó lesiones en las arterias coronarias dado un mayor tiempo en días para el inicio de la IgIV, con un valor de t de 0.005.

Al analizar esta variable como factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones en las arterias coronarias, esto es por recibir IgIV después de los primeros 7 días del inicio de la enfermedad, mediante el calculo de OR, se

diseñó una tabla de contingencia de 2 x 2 con los siguientes grupos: uno antes y otro después de 7 días desde el inicio de la fiebre para la administración de IgIV y en ambos la presencia o no de lesiones en las arterias coronarias; se observa un valor de OR de 5.33 que se considera como “riesgo” por la administración de IgIV después de los primeros 7 días desde el inicio de la fiebre, no obstante un IC al 95% amplio. (Cuadro 6 y Figura 5).

Cuadro 6. Tiempo de administración de IgIV y su asociación con la presencia de lesiones en las arterias coronarias.

VARIABLE	Aneurisma	Media	Desviación Std.	t
DIAS TX (desde inicio de fiebre)	SI (n=27)	15,9200	10,68847	0,005
	NO (n=25)	9,0500	3,56112	

Cuadro 6. Se utilizó prueba t de student, con nivel de significancia de 0.05. Al considerar, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnof, se observó una distribución normal.

Se muestra la tabla de contingencia de 2 x 2 para los valores de referencia en el cálculo de OR así como para a prueba de Chi cuadrada (Exacta de Fisher para este caso).

Tabla 2. Tabla de contingencia 2 x 2 para el análisis del tiempo transcurrido para la administración de IgIV y la presencia de lesiones en las arterias coronarias.

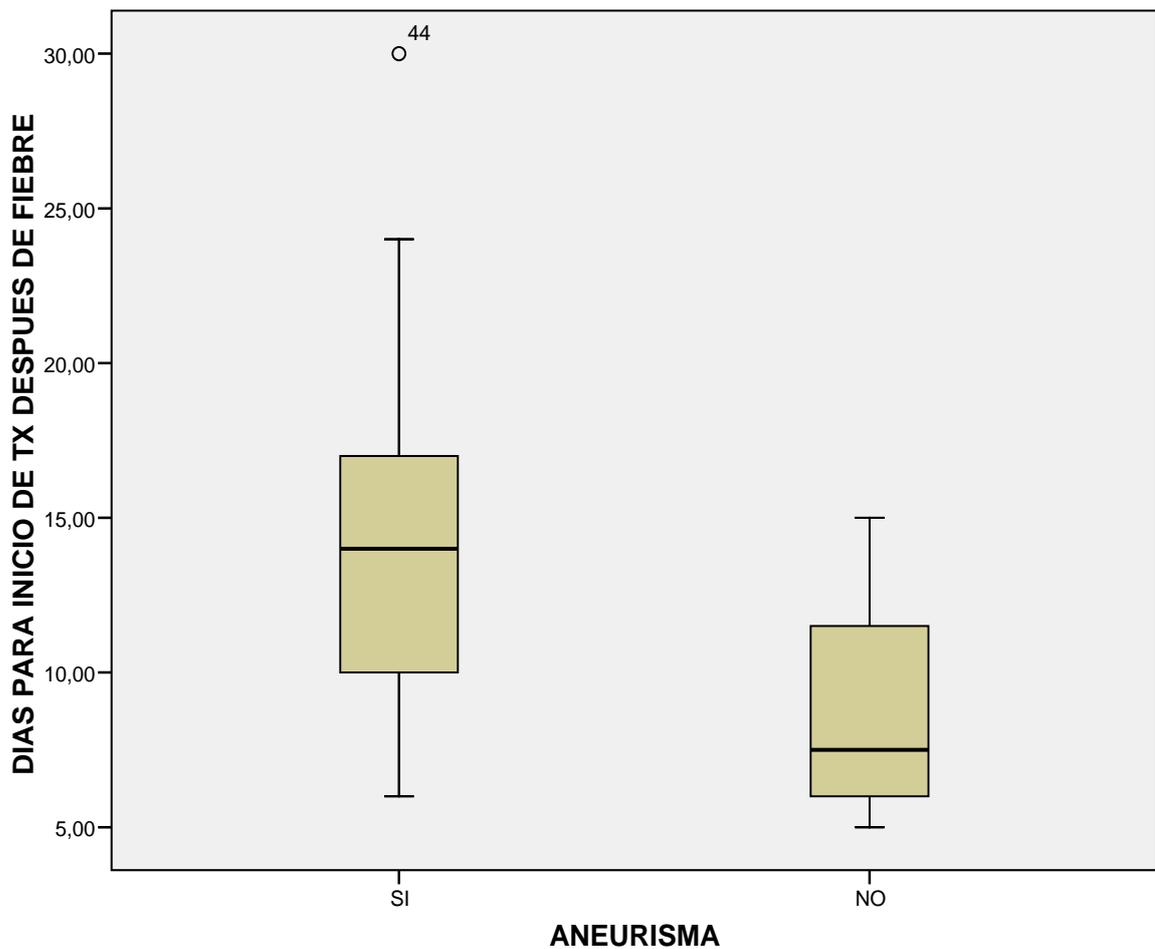
	Aneurisma		Total	p	OR	IC 95%
	SI	NO				
Inicio de IgIV	Si	24	15	39		

antes de 7 días					0.0246 ¹	5.3333 ²	1.2604-22.5672
	No	3	10	13			
	Total	27	25	52			

¹ Se calculó OR considerando los grupos de administración de IgIV antes y después de los 7 días desde el inicio de la fiebre y la presencia o no de lesiones en arterias coronarias.

²Valor de p al realizar la prueba exacta de Fisher con nivel de significancia menor de 0.05

Figura 5. Días transcurridos para la administración de IgIV en pacientes con Enfermedad de Kawasaki con y sin lesiones en arterias coronarias



En el cuadro 7 se muestra el valor de leucocitos en pacientes con Enfermedad de Kawasaki y la presencia o no de lesiones en las arterias coronarias, al realizar la prueba estadística de t para K muestras independientes (dado una distribución normal de los datos según la prueba de Kolmogorov-Smirnof), de

observa una diferencia estadísticamente significativa para una cifra mayor de leucocitos en los pacientes que presentaron lesiones en las arterias coronarias, con un valor de t significativo (0.012).

Cuadro 7. Valor de leucocitos como factor de riesgo en pacientes con EK y lesiones en las arterias coronarias.

VARIABLE	Aneurisma	Media	Desviación Std.	t
Leucocitos más de 10000/d	SI (n=27)	18358,1481	6525,672	0,012
	NO (n=25)	13836,0000	5905,031	

Cuadro 7. Se aplicó la prueba t de student para k muestras independientes, con nivel de significancia de 0.05.

Al considerar, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnof, se observó una distribución normal.

Al analizar por grupos, considerando como factor de riesgo para la presencia de lesiones en las arterias coronarias con una cifra de leucocitos mayor de 10000/dl, se observa que, no obstante una diferencia significativa en ambos grupos en los valores promedios de la cifra de leucocitos (para los grupos con y sin lesiones en las arterias coronarias), al obtener el valor de OR muestra aparente valor de “riesgo” (mayor de 1), pero al analizar el intervalo de confianza al 95% se observa que incluye a la unidad por lo que no puede ser considerado como factor de riesgo para los fines del estudio.

Se muestra la tabla de contingencia de 2 x 2 (Tabla 3) para el caculo de la razón de momios, así como la prueba de Chi cuadrada (exacta de Fisher)

donde se aprecia un valor de p no significativo al comparar los grupos de estudio con respecto de una cifra de leucocitos por arriba de 10000/dl y la presencia de lesiones en las arterias coronarias.

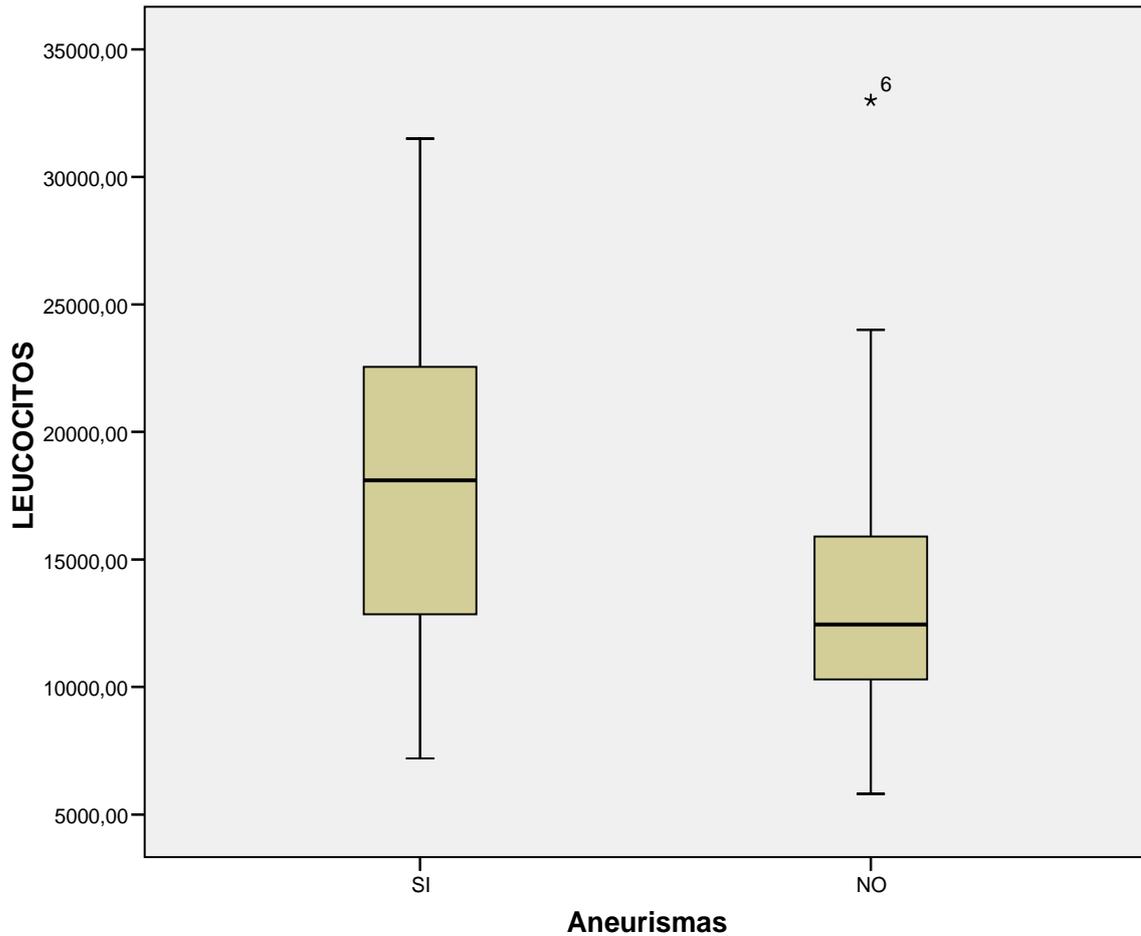
Tabla 3. Tabla de contingencia 2 x 2 para el análisis de la cuenta de leucocitos y la presencia de lesiones en las arterias coronarias

		Aneurisma		Total	OR	IC 95%	p
		SI	NO				
Leucocitos más de 10000/dl	SI	24	19	43	2.5263 ¹	0.5575- 11.4471	0.2839 ²
	NO	3	6	9			
Total		27	25	52			

¹ Se calculó OR para los grupos de estudio con y sin lesiones en las arterias coronarias y con cifra de leucocitos por arriba de 10000/dl.

² Valor de p al realizar la prueba exacta de Fisher con nivel de significancia menor de 0.05

Figura 6. Valor de la cuenta de leucocitos en pacientes con Enfermedad y Kawasaki y aneurismas coronarios.



Otra variable que mostró diferencia al analizar por grupos fue la cuenta de plaquetas, en el Cuadro 8 se muestra el resultado al analizar mediante la prueba de t para K muestras independientes, considerando una distribución normal de los datos. Se observa una diferencia significativa para el grupo de pacientes con Enfermedad de Kawasaki y lesiones en las arterias coronarias con respecto de una mayor cifra de plaquetas con un valor de 0.007.

Cuadro 8. Determinación de plaquetas y su asociación como factor de riesgo para la presencia de lesiones en las arterias coronarias en pacientes con EK.

VARIABLE	Aneurisma	Media	Desviación Std.	t
Plaquetas (millones/mm ³)	SI (n=27)	660740,7407	226265,431	0.007
	NO (n=25)	492480,0000	202573,673	

Cuadro 7. Comparación por grupos mediante la prueba t de student para k muestras independientes, con nivel de significancia de 0.05.
Distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnof.

Al analizar los grupos mediante la prueba estadística de Chi cuadrada (con corrección de Yates), se observó un valor de p cercano al nivel de significancia de 0.05. (0.542).

Al diseñar la tabla de contingencia de 2 x 2 para el cálculo de razón de momios y su IC al 95%, se encontró un valor mayor de OR de 3,63 no obstante IC al 95% amplio, por lo que se considera como factor de riesgo para la presencia de lesiones en las arterias coronarias, una cifra de plaquetas por arriba de 450000/mm³.

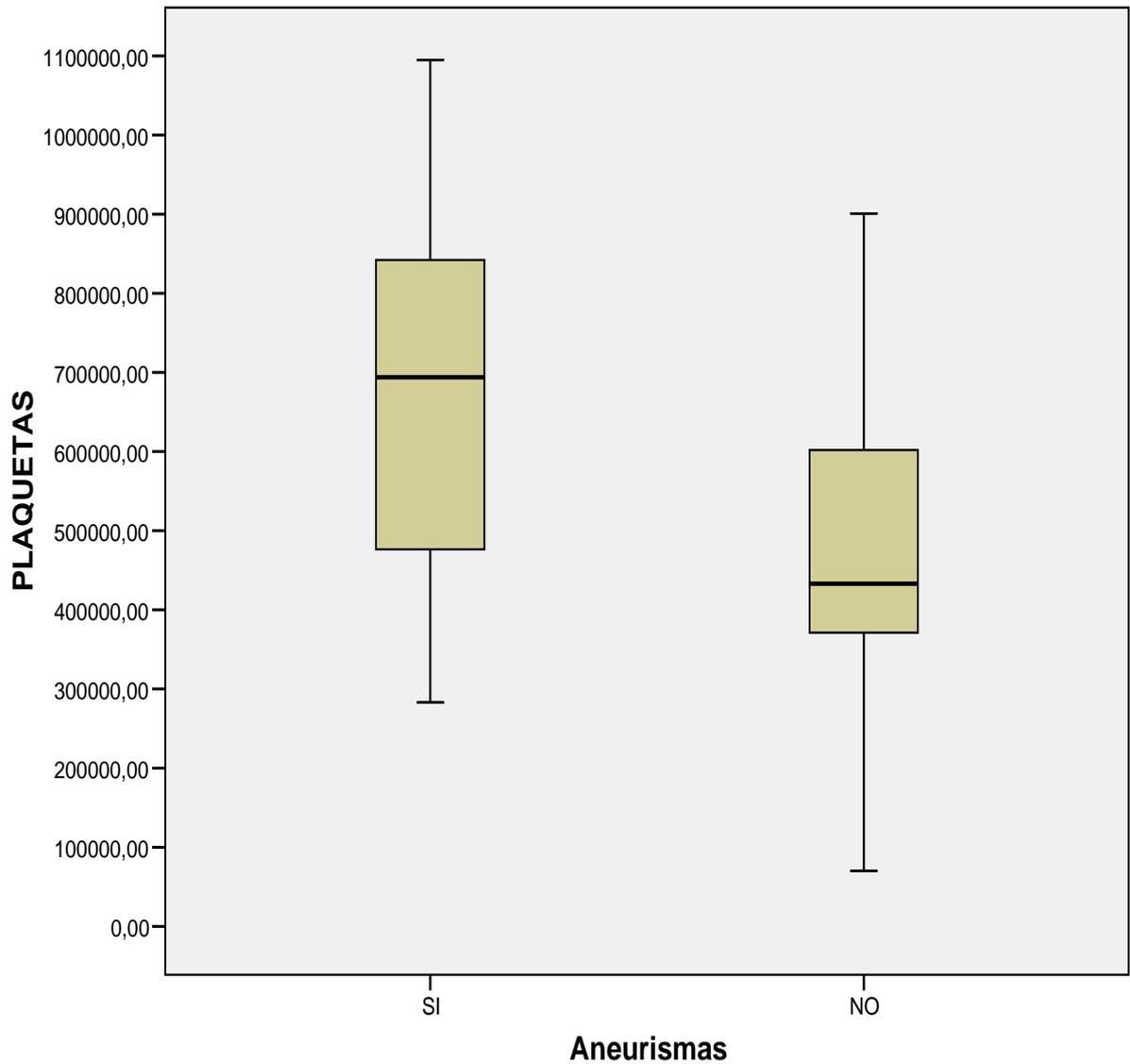
Tabla 4. Tabla de contingencia 2 x 2 con los grupos de pacientes con determinación de plaquetas por arriba de 450000/ mm^3 y la presencia de lesiones en las arterias coronarias .

	Aneurisma		Total	OR	IC 95%	p
	SI	NO				
	SI	20	11	31		
PLAQUETAS MAS DE 450000/ mm^3	NO	7	14	21	3.6364 ¹	1.1307- 11.6944
Total		27	25	52		

¹ Calculó OR para los grupos de estudio con y sin lesiones en las arterias coronarias y cuenta de plaquetas mayor de 450000/ mm^3 .

²Valor de p al realizar la prueba de Chi cuadrada con corrección de Yates

Figura 7. Valor de plaquetas en pacientes con Enfermedad de Kawasaki y lesiones en las arterias coronarias.



Con respecto al género como factor de riesgo para la presencia de lesiones en las arterias coronarias, se realizó el análisis mediante la comparación de los grupos en una tabla de contingencia de 2 x 2 (cuadro9), al aplicar la prueba de Chi cuadrada con Corrección de Yates no se encontró diferencia entre los grupos de estudio. (valor de p de 0.991), de la misma forma con los datos obtenidos se calculó el OR entre los grupos con y sin la presencia de lesiones en las arterias coronarias para ambos sexos, con un valor de OR de 0.994 por lo que no se considera como riesgo para la presencia de lesiones en las arterias coronarias en nuestros pacientes con Enfermedad de Kawasaki.

Cuadro 9. Genero como factor de riesgo para la presencia de lesiones en las arterias coronarias en pacientes con enfermedad de Kawasaki

	Aneurisma		Total	OR	IC 95%	p	
	SI	NO					
GENERO	Masculino	14	13	27	0.994 ¹	0.335- 2.953	0.991 ²
	Femenino	13	12	25			
	Total	27	25	52			

¹ Calculó OR para los grupos de estudio: sexo masculino y femenino y la presencia o no de lesiones en las arterias coronarias.

² Valor de p al realizar la prueba de Chi cuadrada con corrección de Yates

8. DISCUSION

La Enfermedad de Kawasaki se considera la causa más frecuente de enfermedad cardiopatía adquirida en los países desarrollados¹⁻².

Se desconoce la frecuencia de la enfermedad en México, los reportes existentes documentan hasta este momento 64 casos, situación que seguramente no refleja la frecuencia de la enfermedad en nuestro país²⁴⁻⁸.

Las características demográficas se describen de manera semejante en las diferentes series¹.

En nuestra estudio, que representa la serie con mayor numero de pacientes reportada en México, encontramos un predominó del sexo masculino (1.08:1), lo cual concuerda con lo reportado a nivel mundial (1.38:1); de las manifestaciones clínicas, la fiebre fue la más frecuente (100% en nuestra serie), siendo la linfadenopatía la que se presento con menor frecuencia (79%%); semejante a los reportado en otras series¹⁻³.

En la edad de presentación de la enfermedad se encontró una frecuencia de 12/52 en menores de 12 meses (24%) edad en la que se describen con mayor frecuencia las alteraciones de las arterias coronarias, en nuestra serie se observo una frecuencia aparente mayor de lesiones en las arterias coronarias en los niños menores de 12 meses, 8/12 (67%) en comparación con los mayores de 12 meses con 19/40 (48%), sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa.

La principal complicación de la enfermedad es la formación de aneurismas en las arterias coronarias, se describe de un 20 a 30% de los pacientes no tratados con gammaglobulina intravenosa, y hasta en un 15% de los que la reciben. En nuestra serie se presentó en el 52% de los casos, muy por arriba de la media a nivel mundial; de los reportes encontrados en México hasta este momento, se encuentra con un promedio de 57% (42% a 77%) de los casos; lo cual representa más del doble comparado con la literatura mundial.

Desconocemos la razón de este hecho, y más aún, si este valor se relaciona con un retraso en el tiempo al que se establece el diagnóstico y se instaura tratamiento.

Con respecto al momento del diagnóstico, la enfermedad se confirmó en la fase aguda y subaguda con la misma frecuencia (24 casos en cada una), en 4 casos en de convalecencia; lo anterior cual refleja, dado el tiempo idóneo para establecer el diagnóstico, un retraso en la sospecha y confirmación de la enfermedad, situación que debe considerarse al analizar la frecuencia de las lesiones en las arterias coronarias.

Con respecto a los factores que se consideraron a evaluar y que se han descrito como “riesgo” para la presencia de lesiones en las arterias coronarias, nuestros resultados coinciden parcialmente con lo reportado en la literatura internacional, lo anterior ya que solo la cifra de plaquetas por arriba de $450000/\text{mm}^3$ y la administración de IgIV después de los primeros 7 días del inicio de la enfermedad, mostraron valores de OR por arriba de 1.

Estos resultados concuerdan con estudios recientes donde un retraso en el tiempo para iniciar tratamiento con IgIV, y no otros factores, se asocian a la presencia de lesiones en las arterias coronarias⁴³.

Se sugiere que las alteraciones en los estudios de laboratorio que se reportan en los pacientes con enfermedad de Kawasaki que desarrollan alteraciones en las arterias coronarias, obedecen a una activación de fenómenos que conducen a inflamación sistémica, no obstante estudios recientes coinciden en señalar el retraso en el diagnóstico e inicio de tratamiento con IgIV como el factor más importante que se asocia a esta complicación⁴³.

Es necesario mejorar la educación con respecto a la Enfermedad de Kawasaki en el personal de la salud, especialmente aquellos que tienen el primer contacto con la población, médicos Generales, Familiares y Pediatras, para favorecer un reconocimiento más temprano, envió oportuno y lograr así reducir el tiempo de inicio del tratamiento específico e incidir sobre el principal factor de riesgo para la formación de lesiones en las arterias coronarias en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki.

9. CONCLUSIONES

En este trabajo, con base a los resultados obtenidos es posible concluir:

1. La Enfermedad de Kawasaki se presentó con mayor frecuencia en el sexo masculino 27/52 (51,9%)
2. La edad promedio de presentación fue 23.9 ± 12.8 meses; 12 pacientes (23%) fueron menores de 12 meses.
3. El diagnóstico de Enfermedad de estableció con la misma frecuencia en la fase aguda y sub-aguda (24/52), y en 4 de ellos en la fase de convalecencia.
4. Se detectaron alteraciones en las arterias coronarias en 27/52 (51,9%) de los pacientes.
7. La manifestación clínica más frecuente fue la Fiebre 52/52 (100%), la adenopatía cervical fue la menos común 41/52 (79%).
8. La administración de IgIV después de los 7 días desde el inicio de la enfermedad fue el factor de riesgo más importante asociado a la presencia de lesiones en las arterias coronarias OR 5,3 (IC 95% 1.2604-22.5672)
9. La presencia de plaquetas por arriba $450000/\text{mm}^3$ mostró ser un factor de riesgo para la presencia de lesiones en las arterias coronarias, con OR de 3.63 (IC 95% 1.1307-11.6944).

10. BIBLIOGRAFIA

1. Burns CJ, Kushner IH, Bastian JF, et al. Kawasaki Disease: A Brief History. *Pediatrics* 2000;e27.<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e27>(Sept 23,2004).
2. Brogan PA, Bose A, Burgner D, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposal for future research. *Arch Dis Child* 2002;86:286-90.
3. Burns CJ, Glodé PM. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004;364:533-44
4. Stanley TV, Grimwood K. Classical Kawasaki disease in a neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000;86:F135-36.
5. Stocheim JA, Innocentini N, Shulman S. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137:250-2.
6. Nakamura Y, Yanawa H. The worldwide epidemiology of Kawasaki disease. *Prog in Pediatr Cardio* 2004;<http://www.elsevier.com/locate/ppedcard> (October 12, 2004).
7. Han RK, Sinclair B, Newman A et al. Recognition and management of Kawasaki disease. *Can Med Assoc* 2000;162:807-13.
8. Banfi A. Enfermedad de Kawasaki. *Rev Chil Pediatr* 2001;76:487-95
9. Dongzhong DU, Tuohong Z, Lu L, et al. Epidemiologic picture of Kawasaki disease in Beijing from 1995 through 1999. *Ped Infect Dis J* 2002;21:103-7
10. International Kawasaki disease symposium: Hakone, Japan December 4-7, 2001. Thirty-year-observation on the Incidence Rate of Kawasaki Disease in Japan. *Pediatr Res* 2003;53:158.
11. Petit PJ. Enfermedad de Kawasaki. *Arch Pediatr Urug* 2003;74:99-113.
12. Hokanen VEA, McCrindle BW, Laxer RM. Clinical relevance of the Factor for Coronary Artery Inflammation in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:122-6.
13. Donald L, Patrick S, Cody M. The immunopathogenesis and management of Kawasaki Syndrome. *Arthritis Rheum* 1998;41:1538-47.

14. Jeanette JC, Sciarrorota J, Takahashi K, Naoe S. Predominance of monocyte and macrophages in the inflammatory infiltrates of acute Kawasaki disease arteritis. *Pediatr Res* 2002;53:94A.
15. Maury CP, Salo E, Pelkonen P. Elevated circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with Kawasaki disease. *J Lab Clin Med* 1989;113:651-4.
16. Matsubara T, Furakawa 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.
17. Lang BA, Silverman ED, Kaxer RM, Lau AS. Spontaneous tumor necrosis factor production in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1989;115:939-43.
18. Leung DYM, Collins T, Lapierre LA, Geha RS, Pober JS. Immunoglobulin M antibodies in the acute phase of Kawasaki syndrome lyse cultured vascular endothelial cells stimulated by gamma interferon. *J Clin Invest* 1986;77:1428-35.
19. Jeanette JC. Implication for pathogenesis of patterns of injury in small and medium-sized vasculitis. *Cleveland Clin J Med* 2003;69:SII-33-8.
20. Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2001;104:860-3.
21. Chua PK, Melish ME, Yu Q, et al. Elevated Levels of matrix metalloproteinases 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 during the acute phase of Kawasaki disease. *CDLI* 2003;10:308-14.
22. Newburger JW, Takahashi M, Gerber AM et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young. American Heart Association. *Circulation* 2005;110:2747-71.
23. Freeman AF, Shulman TS. Issues in the diagnosis of Kawasaki disease. *Progres Pediatr Cardiol* 2004: <http://www.elsevier.com/located/ppedcard> (Octubre 12, 2004).

24. Alarcón-Viscaino A, Salas-Arévalo A, López-Rodríguez A, Pine-Sadowinski S. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. Bol Med Hosp. Infant Mex 1991;48:398-408.
25. González-Galnares M, Vázquez-Urban H, Santamaría-Díaz H, Gorbea-Robles C. Enfermedad de Kawasaki en México: análisis de 13 casos. Bol Med Hosp Infant Mex 1991;48:409-16.
26. Cruz NS, González-Ramos L, Gómez-Rivera N, Ríos MAM. Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en siete niños. Rev Mex Pediatr 2001;68:189-95.
27. Rodríguez-Carbajal L, Román ZJ, Figueroa LM, Herrera RR, Fuentes BR, Manssur RJ. Las vasculitis. Frecuencia en un hospital de tercer nivel. Acta Pediatr Mex 2003;24:269-78.
28. Sierra AMS. Alteraciones ecocardiográficas en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki en el Centro Médico Nacional La Raza, del período comprendido de 1999-2003. Tesis de Posgrado Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Enero 2004.
29. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac-catheterization findings of 1100 cases. Pediatr Cardiol 1986;7:3-9.
30. Dejan SA, Taubert AK, Takahashi M, Et al. Guidelines for Long-term Management of Patients With Kawasaki Disease. Circulation 1994;89:916-22.
31. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease :10-21 year follow-up study of 549 patients. Circulation 1996;94:1379-85.
32. Kuramochi Y, Ohkubo T, Takechi N, Fukumi D, Uchikoba Y, Ogawa S. Hemodynamic factors of thrombu formation in coronary aneurysms associated with Kawasaki disease. Pediatr Int 2000;42:470-75.
33. Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease : vascular wall morphology and fuction. Heart 2000;83:307-11.

34. Kato H, Inosue O, Kawasaki T, Fujiwara H, Watanabe T, Tochima H. Adult coronary artery disease probably due to childhood Kawasaki disease. *Lancet* 1992;340:1127-29.
35. Cheung Y, Yung T, Tam S, Ho M, Chau A. Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:120-4.
36. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence of recurrent Kawasaki disease and related risk factor from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr* 2001;90:40-4.
37. Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of coronary artery lesions after intravenous gamma globulin treatment in Kawasaki disease. *J Paediatr* 2000;137:177-80.
38. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Saundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1998;81:1116-20.
39. Honkanen E, McCrindle EW, Laxer RM, Feldman BM, Schneider R, Silverman ED. Clinical relevance of the risk factor for coronary artery inflammation in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:122-26.
40. Diccionario de la real academia española de la lengua. Versión en línea: <<http://buscon.rae.es/drae/>> Fecha de consulta 20 Mayo 2007.
41. Murry, Robert; Granner, Daryl; Mayes Peters; Rodwell, Victor. 2001. *Bioquímica de Harper*. 25 ed. México D.F. Manual Moderno. (Varios capítulos).
42. Freire GM. Análisis en las enfermedades reumáticas. *Guías Clínicas* 2001;17:1-13.
43. Chien CJ, Hwang B, Lee PC, Lin YJ, Chien JC, Lee HY, et al. The Clinical Manifestations and Risk Factors of a Delayed Diagnosis of Kawasaki Disease *J Chin Med Assoc* 2007; 70:374-9.



11 ANEXOS

11.1 ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FACTORES DE RIESGO DE ANEURISMAS CORONARIOS EN ENFERMEDAD DE KAWASAKI

No Control_____

Nombre:_____ Sexo_____

Cédula_____ Fecha del diagnóstico:_____

Edad al momento del diagnóstico (meses):_____

FIEBRE: Duración en día antes del inicio de gamaglobulina:_____

Resultado de estudios de laboratorio al momento del diagnóstico

Hemoglobina (g/dl)	
Leucocitos (miles/dl)	
Plaquetas (miles /dl)	
AST (UI/dl)	
ALT (UI(dl)	
Hemoglobina (g/dl)	
VSG (mm/hr)	
PCR (mg/dl)	
LDH (mg%)	

ANEURISMA SI_____ NO_____

LOCALIZACIÓN: Izquierda () Derecha () Ambas ()

Dimensión (mm): Inicial (D)_____(I)_____ Final (6 mes)(D)_____(I)_____

ANGIOGRAFIA SI_____ NO_____

REPORTE_____

11.2 ANEXO 2

Cuadro 1. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki

- Fiebre de más de 5 días de duración
- Cuatro de los siguientes 5 signos:
 - Conjuntivitis bilateral no exudativa
 - Rash polimorfo
 - Cambios de labios y boca
 - Labios rojos, secos, fisurados
 - Eritema de boca y faringe
 - Cambios de extremidades
 - Eritema de palmas y plantas
 - Edema de manos y pies
 - Descamación de manos, pies y periné
 - Adenopatía cervical
 - Mayor de 15mm unilateral, única, dolorosa, no supurada
- No evidencia de otra enfermedad que explique las manifestaciones clínica.

Newburger JW, Takahashi M, Gerber AM et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young. American Heart Association. Circulation 2004;110:2747-71.