



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
ATEROSCLEROSIS EN PACIENTES CON
ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI.
ANÁLISIS DESCRIPTIVO”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DR. GUSTAVO ADOLFO MELGAR CRUZ

TUTOR:

DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA



MÉXICO, D.F.

2015



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.

**"FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
ATEROSCLEROSIS EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE
ENFERMEDAD DE KAWASAKI. ANALISIS DESCRIPTIVO**



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



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



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
TUTOR DE TESIS

DEDICATORIA

A mis Padres y a mis hermanos, por haberme brindado amor, paciencia, y apoyo incondicional en cada paso de mi vida profesional. Por el ejemplo de vida que me han regalado y la oportunidad de seguir aprendiendo de ellos, por que la fortaleza no es una virtud individual cuando se tiene el amor y respaldo de tu familia. Gracias.

A Marlene Espinosa Rodríguez, por ser un ejemplo de profesionalismo, dedicación y tenacidad, así como por el amor y fortaleza brindado para la terminación de esta etapa de mi carrera.

Al Dr. Luis Martin Garrido Garcia, por su confianza, su calidad humana y altamente profesional, que llevo a la culminación de la tesis presentada.

ÍNDICE

1. RESUMEN ESTRUCTURADO.....	5
2. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
4. MARCO TEORICO.....	6
4.1 INTRODUCCION.....	6
4.2 EPIDEMIOLOGIA.....	6
4.3 ETIOLOGIA Y PATOGENESIS	7
4.4 PATOLOGIA.....	9
4.5 DIAGNOSTICO.....	9
4.6 CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI	12
4.7 EVOLUCION CLINICA	12
4.8 HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS.....	13
4.9 TRATAMIENTO	13
4.10 PRONOSTICO.....	14
4.11 ATEROSCLEROSIS.....	14
4.12 DETECCION NO INVASIVA DE ATEROSCLEROSIS PRECLINICA.....	17
4.13 ENFERMEDAD DE KAWASAKI Y ATEROSCLEROSIS.....	19
5. JUSTIFICACION.....	21
6. OBJETIVOS.....	21
7. MATERIAL Y METODOS.....	21
8. ANALISIS DESCRIPTIVO.....	23
9. DISCUSIÓN.....	30
10. BIBLIOGRAFIA.....	32

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda, sistémica, de curso autolimitado que afecta con más frecuencia a lactantes y preescolares, y constituye la principal causa de cardiopatía adquirida en los países desarrollados.

Fue descrita por primera vez en Japón por el Dr. Tomosaku Kawasaki en 1967. Su etiología es desconocida. No existe un examen diagnóstico específico, pero hallazgos clínicos y de laboratorio pueden ayudar a un reconocimiento precoz y oportuno de la enfermedad. Es la mayor causa de anomalías cardíacas adquiridas en los países occidentales. La terapia principal en la enfermedad es la inmunoglobulina intravenosa. Se ha demostrado que, junto con la administración de ácido acetil salicílico, disminuye la duración total de los síntomas clínicos y la frecuencia de aneurismas coronarios.

Objetivos: Describir los antecedentes clínicos, de laboratorio y grosor combinado íntima media carotídeo, de los pacientes con antecedente de Enfermedad de Kawasaki

Material y Métodos: Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con antecedente de haber padecido Enfermedad de Kawasaki entre 1994 y 2008.

2. PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿Cuáles son los antecedentes, características clínicas, exámenes de laboratorio, grosor combinado de íntima media carotídea en pacientes con antecedentes de Enfermedad de Kawasaki?

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica de causa desconocida. En países desarrollados actualmente es la principal causa de cardiopatía adquirida. Se ha encontrado que la Enfermedad de Kawasaki no solo tiene riesgo de desarrollar lesiones coronarias en la etapa aguda de la enfermedad sino que también es capaz de condicionar en etapas tardías disfunción endotelial en la vasculatura periférica tanto en pacientes que tuvieron como en aquéllos que no tuvieron lesiones coronarias. Esta disfunción endotelial se ha asociado al desarrollo de aterosclerosis prematura. La determinación del grosor combinado íntima-media es un estudio que se correlaciona directamente con factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis como la edad, sobrepeso, dislipidemia e hipertensión, por lo que el saber si el grosor combinado íntima-media carotídeo se asocia al antecedente de haber padecido Enfermedad de Kawasaki puede permitir prevenir mayor riesgo cardiovascular al evaluar en forma temprana a los pacientes con el antecedente de la enfermedad.

4. MARCO TEORICO

4.1 Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda, auto limitada de etiología desconocida, que se presenta principalmente en lactantes, preescolares y escolares. Esta enfermedad fue descrita por primera vez en Japón en 1967 por Tomisaku Kawasaki. Actualmente se sabe que tiene una distribución mundial, aunque predomina en Asia y en niños de ascendencia asiática. La EK se caracteriza por la presencia de fiebre, conjuntivitis no supurativa bilateral, eritema de labios y de la mucosa oral, alteraciones en las extremidades, exantema y adenopatía cervical. Se presentan lesiones coronarias en aproximadamente 15 a 25% de los casos no tratados de la enfermedad y puede condicionar infarto al miocardio, muerte súbita o isquemia miocárdica. En los Estados Unidos, se considera que la EK es la primera causa de cardiopatía adquirida en niños sobrepasando a la fiebre reumática. El tratamiento de la EK en la etapa aguda esta dirigido a reducir la inflamación de la vasculatura coronaria y a prevenir la trombosis coronaria, mientras que el tratamiento a largo plazo en aquellos pacientes que desarrollaron lesiones coronarias, esta encaminado a la prevención de isquemia o infarto al miocardio.¹ Estudios recientes han reportado la presencia de alteración en la función endotelial vascular, la presencia de un perfil anormal en los lípidos y la persistencia de vasculitis y carditis subclínica en pacientes con EK aun en aquéllos que no desarrollaron lesiones coronarias. Estos factores pueden estar asociados con disfunción vascular crónica, con inflamación persistente y el desarrollo de aterosclerosis prematura en estos pacientes.²

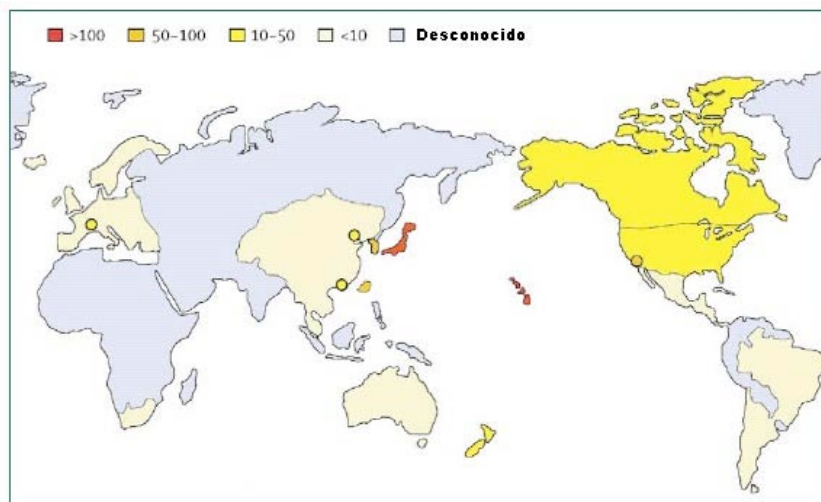
4.2 Epidemiología

En Japón se considera que la EK es una enfermedad endémica con una incidencia anual de de 184.6 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años. Hasta el 2006, el total de casos con EK reportado fue de 225,682. De estos pacientes cerca de 90,000 han llegado a la vida adulta.^{3,4} En los Estados Unidos se diagnostican cerca de 4,500 casos de EK al año, y la incidencia de la enfermedad depende del grupo étnico; con 32.5 por cada 100,000 niños menores de 5 años en americanos descendiente de asiáticos, 16.9 por cada 100,000 niños menores de 5 años en afroamericanos, 11.1 por cada 100,000 niños en hispanos y 9.1 por cada 100,000 niños menores de 5 años en caucásicos.¹ En México, se desconoce la incidencia de EK siendo probablemente igual que en lo reportado en Latinoamérica de 3 casos por 100000 niños menores de 5 años al año.⁵ Hasta el año de 2008, se habían publicado menos de 100 casos en México.⁶⁻⁷ En el Instituto Nacional de Pediatría se estudiaron hasta mayo del 2008 148 casos de pacientes con EK.⁸ La incidencia de lesiones coronarias en la etapa aguda

de la EK varía desde un 15 a un 50%, aunque este número ha disminuido en forma importante en los últimos años. En un estudio de 10 años realizado en Japón, se reportó una incidencia de lesiones coronarias en la etapa aguda de 11.9% en el 2002. Esta mejoría ha sido atribuida al tratamiento oportuno con gammaglobulina.³ Como ya se mencionó, en México existen pocos casos reportados, sin embargo la incidencia de lesiones coronarias en la etapa aguda es de hasta 59% de los casos estudiados. Este incremento en las lesiones coronarias probablemente esta relacionado con un diagnóstico tardío de la enfermedad.⁸

Se han reportado casos de recurrencia y de ocurrencia familiar de la EK; en Japón la tasa de recurrencia es de aproximadamente un 3%. La proporción de casos con una historia familiar es aproximadamente de 1%. El riesgo de ocurrencia de la EK en gemelos es aproximadamente del 13%. Se ha reportado también la ocurrencia de EK en niños cuyos padres tuvieron el antecedente de EK. Estos datos sugieren la presencia de factores genéticos para el desarrollo de la enfermedad que hasta el momento no han podido ser demostrados.^{3,9}

FIGURA No. 1: Numero de casos de EK por 100 000 niños menores de 5 años. ⁴



En los Estados Unidos, la EK se presenta más frecuentemente en los meses de invierno y primavera. Es mas frecuente en niños que en niñas, con una relación de 1.5-1.7:1 y un 76% de los casos es en menores de 5 años. La tasa de mortalidad para EK en Japón es de 0.08%, en los Estados Unidos, la tasa de mortalidad intrahospitalaria es de 0.17%. La mayoría de los fallecimientos fueron secundarios a secuelas cardiacas. El pico de mortalidad ocurre entre 15 a 45 días posteriores al inicio de la fiebre. Sin embargo, puede existir muerte súbita secundaria a infarto del miocardio muchos años después de la EK en pacientes que desarrollaron aneurismas coronarios o estenosis en la edad pediátrica.¹

4.3 Etiología y Patogénesis

La etiología de la EK aun es desconocida, sin embargo los aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad sugieren fuertemente una causa infecciosa. Al ser la EK una enfermedad autolimitada, generalmente no recurrente, que se manifiesta con fiebre, exantema, inyección conjuntival y adenopatía cervical se ha sugerido una etiología o un desencadenante infeccioso. Los aspectos epidemiológicos como la edad de presentación, la estacionalidad, la presentación geográfica y la historia de ciclos epidémicos son altamente sugestivos de una enfermedad transmisible en la edad pediátrica. Los hallazgos de laboratorio también sugieren una etiología infecciosa; sin embargo, hasta el momento no se ha podido identificar el agente causal por los métodos convencionales de cultivos tanto virales como bacterianos.

La hipótesis actualmente más aceptada para el desarrollo de EK, sugiere que la enfermedad es causada por un agente infeccioso que produce la enfermedad clínica únicamente en pacientes con predisposición genética, principalmente en personas asiáticas. Se cree que existen factores protectores determinados por anticuerpos maternos pasivos en los primeros años de vida y el desarrollo de inmunidad activa posterior para explicar la ausencia de enfermedad tanto en los primeros meses de vida como en la edad adulta. Debido a que existe poca evidencia para explicar la transmisión de la enfermedad de persona a persona, esta hipótesis asume la existencia de una infección asintomática en la población, pero que solo una pequeña proporción de los niños desarrollan los síntomas de la EK. La base genética de esta susceptibilidad no se conoce hasta el momento.¹

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la respuesta inmune de la EK, como la teoría del superantígeno bacteriano basado en una respuesta policlonal,¹⁰ la teoría de la respuesta monoclonal secundaria en respuesta a un antígeno convencional, donde la inmunoglobulina A de las células plasmáticas tienen un papel central para el desarrollo de inflamación.¹¹

También se ha asociado el desarrollo de EK con agentes ambientales como toxinas, pesticidas, químicos y metales pesados, pero ningún estudio ha sido concluyente.¹

En la EK existen importantes alteraciones en el sistema inmune que incluyen una estimulación en la cascada de citocinas y en la activación de las células endoteliales. Los puntos clave que llevan al desarrollo de arteritis coronaria aun no se han determinado, pero se cree que está implicada la activación de células endoteliales, de los monocitos CD 68+, de los linfocitos CD8+ (citotóxicos) y de IgA oligoclonales de las células plasmáticas. El incremento de IgA de células plasmáticas en el tracto respiratorio que se encuentra en los pacientes con infecciones virales respiratorias

fatales, sugiere que la vía respiratoria es el sitio de entrada de el o los agentes etiológicos. Algunas enzimas como las metaloproteinasas de la matriz vascular, que son capaces de dañar la pared arterial pueden ser importantes para el desarrollo de la dilatación coronaria. Los factores de crecimiento vascular endotelial, los factores quimiotácticos monocitarios, los factores de activación, el factor de necrosis tumoral alfa y varias interleucinas tienen también un papel importante en el desarrollo del proceso inflamatorio vascular.^{10,11}

4.4 Patología

La EK es una vasculitis generalizada que afecta los vasos sanguíneos de todo el cuerpo. Los aneurismas pueden ocurrir en otras arterias extra parenquimatosas musculares, como las arterias celíacas, mesentéricas, femorales, iliacas, renales, axilares y braquiales.¹

Las etapas tempranas en el desarrollo de arteritis en la EK han sido bien estudiadas. Se han descrito 5 etapas en la morfogénesis de la arteritis: 1) degeneración endotelial con incremento en la permeabilidad vascular; 2) edema y degeneración de la capa media; 3) panarteritis necrozante; 4) formación de granulomas y 5) formación de cicatrices. Los cambios histológicos están relacionados con inflamación de la íntima y destrucción de la lámina elástica interna que continúa con infiltración hacia la túnica media con inflamación posterior de la adventicia con lo que se desarrolla una panvasculitis. Los aneurismas se forman con el incremento en la presión arterial sistémica y la fragmentación de las láminas elásticas internas y externas. La formación de los aneurismas se producen en las ramas coronarias donde se producen también las lesiones ateroscleróticas.^{12,13}

4.5 Diagnóstico

Ante la falta de un dato clínico patognomónico o de una prueba diagnóstica específica, se han establecido criterios clínicos para el diagnóstico de la EK. Existen otros datos clínicos y de laboratorio que se presentan en la EK y que son auxiliares para el diagnóstico de la enfermedad.

Hallazgos Clínicos Principales

El diagnóstico clásico de la EK se basa en la presencia de ≥ 5 días de fiebre y ≥ 4 de los 5 datos clínicos principales (Tabla No.1). Generalmente no todas las características clínicas están presentes al mismo tiempo en la evolución del padecimiento y es necesario un seguimiento cercano antes de poder establecer un diagnóstico definitivo. Los pacientes con fiebre ≥ 5 días y < 4 criterios clínicos principales pueden ser diagnosticados con EK cuando se detecta por angiografía coronaria o ecocardiografía

bidimensional lesiones en arterias coronarias. En presencia de ≥ 4 de los criterios clínicos el diagnóstico de EK puede realizarse en el día 4 de la enfermedad.¹⁴⁻¹⁶

La fiebre es persistente y con temperaturas $\geq 39^{\circ}\text{C}$. Sin el tratamiento adecuado, la fiebre persiste por una media de 11 días, pero puede continuar por 3 a 4 semanas y en ocasiones muy raras aun puede durar más tiempo. Con el tratamiento adecuado, la fiebre habitualmente resuelve en 2 días.

Los cambios en las extremidades son específicos. Existe eritema de palmas y plantas con induración de las manos, los pies o ambos. Estos datos se presentan en la etapa aguda de la enfermedad. La descamación de los dedos de las manos y los pies generalmente inicia en la región periungueal entre 2 a 3 semanas posterior al inicio de la fiebre y puede extenderse a las palmas y plantas. Pueden aparecer una líneas transversales en las uñas (líneas de Beau) de 1 a 2 meses después del inicio de la fiebre.

El exantema puede aparecer 5 días posteriores al inicio de la fiebre, este exantema es inespecífico, difuso, maculopapular. En ocasiones puede existir un exantema urticariforme, escarlatiforme, eritrodermia o una erupción micropustular fina. Nunca se observan lesiones vesiculares o bulosas. Este exantema es generalizado con afectación del tronco y las extremidades y en especial en la región perianal, donde también puede ocurrir descamación.

La inyección conjuntival es bilateral, inicia pronto después del inicio de la fiebre. Afecta la conjuntiva bulbar y en menor número de casos la conjuntiva palpebral o tarsal. No se asocia con exudados, edema conjuntival o ulceración corneal y habitualmente es indoloro. Puede existir iridociclitis o uveítis anterior, que resuelve rápidamente.

Los cambios en los labios y la cavidad oral, incluyen 1) eritema, sequedad, fisuras y sangrado de los labios, 2) una "lengua en fresa" que es indistinguible de la presentada con escarlatina y 3) eritema difuso de la mucosa orofaríngea. No se observan ulceración ni exudados faríngeos.

La linfadenopatía cervical es el menos frecuente de los signos clínicos. (50 al 75%) Habitualmente es unilateral y se encuentra en el triángulo cervical anterior, es ≥ 1.5 cm de diámetro. Estos ganglios habitualmente son indurados, y no dolorosos y desaparecen al remitir la fiebre.^{1,14-16}

Tabla No 1. CRITERIOS CLINICOS DIAGNOSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI¹

Fiebre persistente por ≥ 5 días

La presencia de al menos 4 de los siguientes criterios clínicos.

1. Cambios en extremidades
 - a) Etapa Aguda: Eritema de palmas y plantas.
Edema de manos y pies
 - b) Etapa Subaguda: Descamación periungueal en manos y pies tras 2 a 3 semanas
2. Exantema polimorfo diseminado
3. Inyección conjuntival bilateral sin exudado.
4. Cambios en la cavidad oral consistentes en:
 - a) Eritema y/o fisuras de labios.
 - b) Lengua en frambuesa.
 - c) Eritema orofaríngeo difuso.
5. Adenopatía cervical usualmente unilateral ≥ 1.5 cm de diámetro.

Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares

OTROS HALLAZGOS CLINICOS

Manifestaciones cardiovasculares

Las manifestaciones cardiovasculares pueden ser muy importantes en la etapa aguda de la EK y son la causa de morbilidad tardía. Durante la etapa aguda, puede afectarse el pericardio, miocardio, endocardio, las válvulas cardiacas y las arterias coronarias.¹ El 60% de los pacientes tiene taquicardia y ritmo de galope; hasta un 50% de los pacientes pueden presentar miocarditis en la fase aguda pudiéndose acompañarse de arritmias cardiacas, el 20% de los pacientes muestran signos de insuficiencia cardiaca congestiva; entre el 25 a 30% presentan pericarditis y derrame pericárdico. Existe compromiso valvular con porcentajes que han variado en la literatura entre el 1% al 25% principalmente afección mitral. El electrocardiograma frecuentemente muestra bloqueo AV de 1er grado, alteraciones en el segmento ST y onda T, y disminución de voltaje de la onda R correspondientes a miocarditis.¹⁴⁻¹⁷

Sin embargo las manifestaciones cardiacas más frecuentes en los pacientes con EK son las lesiones en arterias coronarias. Las lesiones descritas en las arterias de estos pacientes son ectasia, dilatación, aneurismas y trombosis. Los aneurismas coronarios se presentan en el 15-25% de todos los pacientes no tratados pero este riesgo disminuye hasta el 5% en los pacientes tratados con GGIV. El infarto al miocardio es otra complicación en los pacientes con aneurismas coronarios.¹⁴⁻¹⁷

Existen además manifestaciones adicionales debido a las lesiones inflamatorias en muchos tejidos; identificando signos y síntomas neurológicos, oculares, respiratorios, gastrointestinales, genitourinarios, musculoesqueléticos y cutáneos.^{1,14-17}

4.6 Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki

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

- EK típico o completo: Cumple con cuatro criterios clásicos en presencia de fiebre >38.0 °C, de más de 5 días de duración. Cuando se presentan < 4 criterios clásicos, incluyendo la fiebre de más de 5 días pero con alguna alteración coronaria, también se puede establecer el diagnóstico de EK
- EK atípico o incompleto: Existen menos de cuatro criterios clásicos. Se estima que al menos 10% de los casos de EK son incompletos. Estos casos son más frecuentes en lactantes, donde la probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios es mayor¹. En la autopsia los hallazgos son idénticos a los casos clásicos y los datos de laboratorio de estos casos son similares a los de casos clásicos
- EK caso recurrente Comienza mas de 3 meses después del episodio inicial, o después de que han regresado a lo normal VSG, PCR y plaquetas. La incidencia en EUA es de < 1%, en Hawai de 2.3% y en Japón de ~3%.¹

4.7 Evolución Clínica

Se reconocen 3 etapas clínicas en la enfermedad de Kawasaki, las cuales están en relación a los datos clínicos y los hallazgos de laboratorio y gabinete.

- Fase aguda: La fase febril aguda, generalmente dura entre una a dos semanas. Se caracteriza por fiebre, adenopatía cervical, inyección conjuntival, cambios de la mucosa oral, eritema y edema de las manos y pies, meningitis aséptica, disfunción hepática y diarrea. Es frecuente la miocarditis y puede haber derrame pericárdico. Puede además existir arteritis coronaria manifestada como ectasia y de manera menos frecuente como aneurismas coronarios.¹⁴⁻¹⁷
- Fase subaguda: La fase subaguda comienza cuando la fiebre, el exantema, y la linfadenopatía se resuelven, aproximadamente de una a dos semanas después del inicio de la fiebre; pero pueden persistir la irritabilidad, la anorexia, la inyección conjuntival y los cambios de la mucosa oral. Se observa descamación ungueal. Durante esta fase que generalmente dura hasta cuatro semanas después del inicio de la fiebre, aparece trombocitosis. En esta fase es mas frecuente detectar aneurismas de las arterias coronarias y es cuando el riesgo de muerte súbita es más alto.¹⁴⁻¹⁷
- Fase de convalecencia: La fase de convalecencia empieza cuando todos los datos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva se normalizan, generalmente seis a ocho semanas después del inicio de la fiebre.¹⁴⁻¹⁷

4.8 Hallazgos Ecocardiográficos

A pesar de que la definición actual de EK provee una herramienta útil para la vigilancia epidemiológica, no es el método óptimo para el reconocimiento de un niño con una vasculitis sistémica, que requiere de un tratamiento rápido para evitar las complicaciones. El ecocardiograma es una herramienta ideal como modalidad de imagen al ser poco invasivo, accesible y permitir un seguimiento; permite identificar hasta en el 50% de pacientes hallazgos patológicos y además ha mostrado que un número sustancial de niños con EK y anomalías de las arterias coronarias no son identificados por la definición clásica de EK. ^{1,15,18-20}

Ectasia o dilatación Es la presencia de un diámetro mayor del diámetro interno de la arteria coronaria en relación al esperado para la superficie corporal. Se define como una medida de la arteria coronaria > 2 DS en comparación con un niño sano con similar superficie corporal.

Aneurisma Coronario Corresponde a un segmento de arteria coronaria que forma una protuberancia en el trayecto de la arteria. En segmentos periféricos se define a un aneurisma coronario cuando el diámetro interno de un segmento periférico es ≥ 1.5 el diámetro del segmento adyacente. Los aneurismas son clasificados como pequeños (≤ 5 mm de diámetro interno), medianos (5 a 8 mm) o gigantes (≥ 8 mm).

Estenosis coronaria. Se refiere a la obstrucción en el trayecto de la arteria coronaria. Las lesiones tipo estenosis se clasifican en 3 grupos: oclusión (100% obstrucción), estenosis segmentaria o estenosis localizada. ^{1,15,18-20}

4.9 Tratamiento

El tratamiento de la EK se basa en función del tiempo y puede ser

Tratamiento temprano. Durante la fase aguda, el objetivo del tratamiento es reducir la inflamación de la pared de las arterias coronarias y prevenir la trombosis coronaria. En esta fase los niños con EK son tratados con una sola dosis de gammaglobulina endovenosa (GGIV) (2 g/Kg) y con ácido acetilsalicílico (ASA) (80 – 100 mg/Kg/día) dentro de los 10 primeros días de iniciada la fiebre y si es posible en los primeros 7 días. Si el paciente persiste febril o presenta signos persistentes de inflamación aún más allá del décimo día de la enfermedad, está indicado el tratamiento con GGIV. ^{4,15,16,22.}

La utilización de corticoesteroides en el tratamiento inicial de la EK adicionados al tratamiento con GGIV, aún es controversial, por lo que las guías internacionales no incluyen a los corticoesteroides dentro del esquema de tratamiento inicial; aun los meta-análisis mas recientes muestran que la adición de corticoesteroides en el

tratamiento de la EK logran una disminución en la prevalencia de aneurismas coronarios, pero debido a la gran heterogeneidad metodológica no existe una diferencia estadísticamente significativa en estos resultados.^{1,21-23}

Tratamiento a largo plazo. El tratamiento a largo plazo está indicado en los pacientes con EK que desarrollaron lesiones coronarias y el tipo de tratamiento depende de la severidad de las anomalías. Está encaminado a la prevención de trombosis coronaria en los vasos anormales. Dado que existe incremento en la actividad plaquetaria en los pacientes con lesiones coronarias en la EK, se debe de utilizar ácido acetilsalicílico a dosis de 3-5 mg/kg/día en pacientes con enfermedad coronaria leve. Cuando existe mayor compromiso coronario, pueden utilizarse otros agentes antiplaquetarios como dipridamol y clopidogrel. En casos de compromiso coronario severo (aneurismas múltiples o gigantes) se debe usar una combinación de agentes antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) y un anticoagulante como la warfarina.^{1,21,22}

4.10 Pronóstico

La mayoría de los aneurismas en la EK tienden a disminuir de tamaño; cuando un aneurisma desaparece y la coronaria parece normal, se utiliza el término “regresión”. Los aneurismas pequeños y medianos tienden a la regresión en 1 a 2 años después de la enfermedad. La frecuencia de regresión oscila entre un 30 y un 50%.²⁴⁻²⁶ En los casos en donde ocurrió regresión, tradicionalmente los pacientes se consideraban curados y no se tenía seguimiento posterior. Sin embargo, se ha reportado el desarrollo de estenosis regional en los sitios de regresión a 10 años de la EK.²⁷ También se han demostrado cambios morfológicos en las coronarias como engrosamiento de la íntima, disminución en la capacidad de dilatación vascular y una función endotelial anormal en las zonas de regresión. También se ha descrito la posibilidad de desarrollar lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias con aneurismas, en aquellas arterias donde hubo regresión y aun en coronarias que no habían sufrido alteraciones.²⁸⁻³¹

4.11 Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial caracterizada por la formación de placas fibrocálcicas que tienden a crecer y obstruir la luz de los vasos. La teoría más actual para explicar la aterosclerosis, fue establecida por Ross³², quien sugirió que la enfermedad es secundaria a una inflamación crónica. Esta reacción inflamatoria condiciona daño endotelial vascular con la consecuente disfunción endotelial, que son aspectos fundamentales para el desarrollo de aterosclerosis. Otros posibles

condicionantes del daño endotelial incluyen la elevación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y del colesterol, el incremento en los radicales libres, la elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína o la combinación de estos factores. La disfunción endotelial condiciona por tanto respuestas compensatorias que alteran las propiedades basales del endotelio. Todo tipo de daño endotelial, incrementa la adhesividad de los leucocitos y de las plaquetas, lo cual condiciona un incremento en la permeabilidad del vaso. Este daño también produce un incremento de las propiedades procoagulantes del endotelio que tienden a la formación de sustancias vasoactivas como citocinas y factores de crecimiento. Por tanto, el daño endotelial inicial y la disfunción endotelial inducen las reacciones que degeneran en aterosclerosis como son migración y proliferación del músculo liso vascular, engrosamiento de la íntima, invasión por macrófagos, transformación de células espumosas, depósito de LDL y finalmente formación de la placa de aterosclerosis. A pesar de que la aterosclerosis, se manifiesta clínicamente en la etapa adulta, actualmente se sabe que ésta comienza en la edad pediátrica. En la mayoría de los niños, los cambios vasculares ateroscleróticos son mínimos y pueden ser prevenidos al llevar una vida sana. Sin embargo en algunos niños, este proceso se acelera por la presencia de factores de riesgo o por enfermedades específicas.³³

Factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis en niños

En adultos, se han realizado una gran cantidad de estudios poblacionales que demuestran que la elevación de riesgo cardiovascular, está asociado con múltiples factores como son, obesidad, hipertensión, dislipidemias, diabetes, tabaquismo e historia familiar de enfermedades cardiovasculares. En pediatría estos factores de riesgo están más asociados con una aceleración en el desarrollo de aterosclerosis que con la presencia de eventos cardiovasculares.³⁴

Sobrepeso/Obesidad

La prevalencia de niños con sobrepeso y obesidad se ha incrementado en forma importante a nivel mundial. Y se ha demostrado que los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad tienden a padecer de sobrepeso y obesidad en la etapa adulta. También se ha demostrado que un incremento en el índice de masa corporal en niños, correlaciona directamente con la presencia de cambios ateroscleróticos en la aorta y en las arterias coronarias.³⁵

La obesidad infantil incrementa el riesgo de otros factores asociados con enfermedad cardiaca en el adulto joven, como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus. Morrison³⁶ en un seguimiento a 25 años, encontró que niños entre los 6 y 19 años que presentaron síndrome metabólico tendieron a desarrollar enfermedad cardiovascular. (OR 14.6 con un IC_{95%} 2.8-45.3) comparados con controles con un peso adecuado.

Además la gran mayoría de los niños con sobrepeso son poco activos y generalmente tienen apnea obstructiva, que también son factores asociados con enfermedad cardiovascular en adultos.

Hipertensión

La presencia de hipertensión sistémica en niños y adolescentes hace más probable que se tenga hipertensión en la etapa adulta. La hipertensión es un factor muy importante de riesgo cardiovascular para el desarrollo de eventos cerebrales e infartos al miocardio. La hipertensión arterial sistémica en niños se ha asociado a un incremento en el grosor combinado íntima-media carotídeo y a rigidez arterial, datos sugestivos de aterosclerosis acelerada.³³

Dislipidemia

La dislipidemia es una alteración en el metabolismo de las lipoproteínas que produce una elevación en las cifras de colesterol total, elevación de LDL-C, disminución de HDL-C y elevación de los triglicéridos. El Programa Nacional de Educación para el Colesterol (NCEP) define a la dislipidemia en pediatría cuando los valores son mayores a la percentila 95 para edad y sexo.³⁷ Jolliffe de la National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) determinó los valores normales de lipoproteínas en adolescentes de acuerdo a la edad y sexo.³⁸ La elevación en los niveles de los lípidos en los adolescentes se han asociado en forma importante con un incremento en el grosor combinado íntima-media carotídeo en adultos.

Si bien la dislipidemia es un factor de riesgo cardiovascular bien conocido en adultos, en pediatría no se ha establecido una relación directa entre una alteración en los niveles de lípidos y un incremento en el riesgo cardiovascular con excepción de los pacientes con enfermedades congénitas en el metabolismo del colesterol. Se ha demostrado un incremento de lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias y en la aorta en pacientes con niveles elevados de LDL-C y con niveles bajos de HDL-C. También se ha demostrado que la determinación de lipoproteínas en edad pediátrica es un buen predictor de aterosclerosis subclínica presente en la edad adulta, lo que tiene implicaciones prácticas para la determinación de riesgo coronario y poder realizar intervenciones adecuadas desde la edad pediátrica ³⁹

Historia Familiar

La presencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular es un factor de riesgo independiente para desarrollar eventos coronarios, especialmente en los adultos jóvenes. Los niños cuyos padres o abuelos tuvieron un infarto o un evento cerebral tienen el doble de riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en la

etapa adulta. También se ha demostrado que los hijos de padres con una historia de infarto prematuro tienen alteraciones en los niveles de los lípidos y un incremento en el grosor combinado íntima-media carotídeo comparado con niños sanos sin antecedentes familiares de enfermedad coronaria.⁴⁰

Tabaquismo

El tabaquismo tanto activo como pasivo incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular. Es muy común que los adolescentes fumadores continúen fumando en la edad adulta, lo que incrementa en forma temprana el riesgo de enfermedad cardiovascular. El tabaquismo incrementa la inflamación, el riesgo de trombosis y en la oxidación de LDL. Se ha postulado también que el tabaquismo incrementa el estrés oxidativo como un mecanismo potencial para desencadenar la disfunción cardiovascular.⁴¹

Hiper glucemia

La hiper glucemia se asocia en forma importante con la saturación de las grasas y esto condiciona un incremento en la presencia de lesiones ateroscleróticas tanto en las arterias coronarias como en la aorta abdominal. Se ha documentado también un incremento en el grosor combinado íntima-media carotídea en niños con diabetes mellitus tipo I.³³

4.12 Detección No Invasiva de Aterosclerosis Preclínica

El conocimiento de que los antecedentes de enfermedad cardiovascular en el adulto comienzan en la infancia estaba limitada a los estudios de autopsia en adolescentes y adultos jóvenes que fallecieron por accidentes. Avances recientes en técnicas no invasivas han demostrado las alteraciones fisiológicas y han permitido la detección de las alteraciones anatómicas y mecánicas que reflejan la fase preclínica de la aterosclerosis.

En los adultos, estas técnicas no invasivas han sido bien estudiadas y actualmente se consideran herramientas útiles para determinar el riesgo cardiovascular en personas susceptibles. En pediatría sin embargo, aun no se han estandarizado estas técnicas y son utilizadas principalmente con fines de investigación.⁴²

Determinaciones Funcionales

La función endocárdica puede ser evaluada al medir las variaciones en el diámetro de los vasos en respuesta a diferentes estímulos utilizando una técnica denominada Dilatación Mediada por Flujo (FMD). La FMD mide la vasodilatación determinada por óxido nítrico secundaria a un incremento del flujo mediado por isquemia (inducida por la compresión generada por un esfigmomanómetro) medida por ultrasonido en la arteria braquial. Se han observado alteraciones en la función endotelial por esta

técnica en diferentes enfermedades como diabetes mellitus tipo I, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura y por enfermedad de Kawasaki.⁴³

Mediciones Estructurales

La medición del grosor combinado íntima-media carotídea (cIMT) ha demostrado su alta efectividad para la detección de aterosclerosis. El cIMT se mide con ultrasonido bidimensional en la arteria carótida primitiva, aunque también se ha medido en el bulbo y la carótida interna. Este grosor es la distancia entre la interfase de la luz del vaso sanguíneo con la íntima y la interfase de la media con la adventicia. Este método ha demostrado tener una buena correlación con la medición intravascular y con la medición histológica especialmente en la pared posterior de la carótida primitiva. Diversos estudios han demostrado que entre mayor sea el grosor de la medición de la íntima-media carotídea, más directa es la correlación con factores de riesgo cardiovascular como la edad, sobrepeso, dislipidemia e hipertensión. También se ha encontrado que existe un aumento en el cIMT en adolescentes con antecedentes familiares de infarto al miocardio temprano. Adultos jóvenes que tienen el cIMT aumentado, tienen mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, que incluyen infarto al miocardio y eventos vasculares cerebrales.⁴⁴

Ishizu ⁴⁵, realizó un estudio en 60 niños sanos de entre 5 y 14 años y encontró un promedio del cIMT de 0.42 mm. También encontró que este grosor incrementa de manera lineal con la edad $[(0.009 \times \text{edad en años}) + 0.35]$ ($r = 0.39$).

En el Instituto Nacional de Pediatría el Dr. García de la Puente demostró un incremento en el cIMT en niños entre 2 y 17 años con hiperlipidemia independientemente de su causa.⁴⁶

Además de la medición del cIMT, se ha medido también el grosor de la íntima-media en la aorta (aIMT). Esta técnica se ha utilizado principalmente en recién nacidos y niños pequeños. Un incremento del grosor de la aIMT se ha relacionado con un bajo peso al nacimiento, con retardo en el crecimiento intrauterino, con tabaquismo materno e hipercolesterolemia familiar.³³

4.13 Enfermedad de Kawasaki y aterosclerosis

Existen muchas similitudes entre los cambios inflamatorios demostrados como precursores de la aterosclerosis y los cambios encontrados en algunos pacientes adultos que padecieron EK en la infancia.³¹ Se ha establecido que el engrosamiento de la íntima típico de los aneurismas en la EK es el resultado de un remodelamiento vascular activo. Este engrosamiento también se ha observado en

pacientes con EK que aparentemente tienen coronarias normales. Además del engrosamiento endotelial, se ha demostrado que en las coronarias alteradas existe una deficiencia de la sintetasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) que condiciona disfunción endotelial; también se ha encontrado que existe un incremento local en las moléculas de adhesión y en los factores de crecimiento lo que sugiere que la EK es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis temprana.^{33,45,47,48}

Elasticidad Vascular

Es bien conocido que la elasticidad vascular disminuye en pacientes con aterosclerosis y disfunción endotelial. La respuesta elástica coronaria a la acetilcolina o al isosorbide es un marcador efectivo de la disfunción endotelial. El isosorbide o la acetilcolina inducen dilatación tanto arterial como venosa. Al administrar un vasodilatador en pacientes con EK que tiene coronarias normales, la respuesta de la dilatación coronaria al isosorbide es muy semejante que la respuesta obtenida en las coronarias normales. Sin embargo, cuando existe disfunción endotelial al igual que cuando se administra acetilcolina en pacientes con EK en arterias con aneurismas o estenosis, se ha observado una pobre dilatación vascular e incluso vasoconstricción en las coronarias enfermas.⁴⁹⁻⁵² La mayoría de los estudios realizados sugieren que la pobre elasticidad en la vasculatura coronaria en los pacientes con EK esta en relación directa con la persistencia de disfunción endotelial y por tanto con la posibilidad de desarrollar aterosclerosis temprana.^{44,55-58}

Incremento en el grosor combinado Intima-Media Carotídea

La medición de la relación íntima-media carotídea (IMT) ha demostrado su alta efectividad para la detección de aterosclerosis y se ha investigado su relación en pacientes con antecedente de EK. Este grosor también se ha encontrado alterado en pacientes con EK y el cIMT relaciona directamente con la severidad de los aneurismas en la enfermedad. Sin embargo, algunos autores no han encontrado relación entre la EK y alteraciones en el grosor carotídeo^{44,49,50,52-58} (Tabla No. 2)

Tabla No 2. Características de los Ensayos clínicos que evalúan el antecedente de Enfermedad de Kawasaki y los factores de riesgo para desarrollar aterosclerosis							
Autor	Casos	Controles	Edad	Alteración cIMT.		Alteración Lípidos	Alteración PCR
				Control	Casos		
Guptha-Malhorta ⁴⁹	28	27	20.9 ± 6	0.48±0.06	0.49±0.07	Si	No
Noto ⁵²	20	20	16.6 ± 4.1	0.48±0.08	0.54±0.09	No	No evaluado
Ikemoto ⁵³	65	20	13.1 ± 2.1	0.5±0.04	0.52±0.05	No evaluado	No evaluado
Cheung YF ⁵⁴	50	22	8.6 ± 2.8	0.36±0.04	0.41±0.04	Si	No evaluado
Niboshi ⁵⁵	35	36	27 ± 4.6	No evaluado		No	No evaluado
Noto ⁵⁶	35	35	20.5 ± 5.3	0.46±0.05	0.57±0.15	No	No evaluado
Lee ⁵⁷	25	55	12.6 ± 2.0	0.5±0.01	0.41±0.19	No evaluado	No evaluado
Dalla-Pozza ⁵⁸	20	28	12.1 ± 4.7	0.424±0.01	0.449±0.02	No	Si
Newburger ⁵⁹	105		4.5 ± 2.0	No evaluado		Si	No evaluado
Mitra ⁶⁰	20	13	7.6	No evaluado		Si	No evaluado

Dislipidemia

Como ya fue comentado, uno de los factores de riesgo mas importantes para el desarrollo de aterosclerosis, es la dislipidemia. Se ha encontrado dislipidemia en pacientes con EK, sin embargo existen estudios que no confirman esta alteración en los lípidos en pacientes con EK con o sin secuelas coronarias. Uno de los aspectos interesantes en dichos estudios es que no se encontró invasión de la íntima por macrófagos (factor principal de la formación de placa aterosclerótica) en las arterias coronarias de los pacientes con EK. ^{46,49,50,59,60}

Inflamación Vasculare Persistente e Incremento del Estrés Oxidativo

La aterosclerosis es fundamentalmente una enfermedad inflamatoria. Los biomarcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR), mieloperoxidasa (MPO), o la pentraxina (PTX-3) están elevados y se consideran factores de riesgo importantes para el desarrollo de aterosclerosis. Además la PCR y la MPO por si solas son capaces de producir aterosclerosis. Se ha demostrado en los pacientes con

aneurismas coronarios inflamación sistémica persistente años después del inicio de la enfermedad manifestada por elevación de los niveles de PCR.^{49,61,62}

Exámenes Histológicos

El estudio histológico de la placa de aterosclerosis, muestra además de los cambios histológicos como engrosamiento de la íntima o formación de la placa ateromatosa, algunas características típicas de la aterosclerosis que incluyen: disminución en la concentración de sustancias funcionales como la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS); la proliferación de macrófagos y transformación espumosa; oxidación de LDL, incremento en los factores de crecimiento, en las moléculas de adhesión, en las quimiocinas y citocinas. Algunos de estos factores también se han demostrado en las arterias coronarias de los pacientes con EK.^{49,63}

5. JUSTIFICACION

En México, la Enfermedad de Kawasaki es una enfermedad poco estudiada, sin embargo en los casos reportados se presentan lesiones coronarias más frecuentemente que lo reportado en la literatura; lo cual puede estar relacionado con un diagnóstico tardío de la enfermedad.

Dado que cada vez se diagnostican más casos de Enfermedad de Kawasaki, se presentan más complicaciones.

Existe evidencia de que la Enfermedad de Kawasaki no solo tiene manifestaciones cardiacas en la etapa aguda de la enfermedad ya que también existe el riesgo de desarrollar disfunción endotelial en forma tardía que se manifiesta como aterosclerosis precoz en pacientes con antecedente de Enfermedad de Kawasaki.

Es necesario conocer si estas manifestaciones tardías se presentan en los niños mexicanos con el antecedente de Enfermedad de Kawasaki.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general.

Describir las características clínicas, de laboratorio y grosor combinado íntima media carotideo en pacientes con antecedente de Enfermedad de Kawasaki.

7. MATERIAL Y METODOS

7.1 Metodología de la Búsqueda

- Bases de datos consultadas

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos y agencias de evaluación de tecnología en salud desde 1980 y hasta abril 2015, en MEDLINE, EMBASE, en la

biblioteca Cochrane Plus, en la biblioteca de la EBSCO, en la base de datos ARTEMISA, en la base de datos virtual SCIELO y en la base de datos internacional para ensayos clínicos (<http://www.controlled-trials.com>).

- *Palabras clave utilizadas*

“Kawasaki syndrome AND atherosclerosis”, “Kawasaki disease AND atherosclerosis”, “intima-media thickness AND Kawasaki disease”, “dyslipidemia AND Kawasaki disease”, “long term follow up AND Kawasaki disease”

- *Criterios de inclusión*

Humanos; idiomas inglés y español; tipo de artículos: ensayos clínicos, metanálisis y revisiones sistemáticas.

7.2 Tipo de Estudio

- Descriptivo.

7.3 Población Objetivo

Pacientes con antecedente de Enfermedad de Kawasaki después de dos años del evento agudo y mayores de 5 años.

7.4 Población Elegible

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con antecedente de haber padecido Enfermedad de Kawasaki entre 1994 y 2008. (Se tiene un seguimiento protocolizado de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría desde 1994).

7.5 Criterios de Inclusión.

- Pacientes de cualquier género con el antecedente de Enfermedad de Kawasaki diagnosticado de acuerdo a los criterios establecidos por la Academia Americana de Pediatría.¹
- Evolución mínima de 2 años después del diagnóstico para disminuir el posible factor confusor relacionado con inflamación subaguda.

7.6 Ubicación del Estudio

- Servicios de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría

7.7 Descripción General del Estudio

- 1) Se capturarán los datos en una base de datos electrónica del programa Excel.
- 2) Se realizará el análisis descriptivo de los datos obtenidos por Médico Pediatra.

8. ANALISIS DESCRIPTIVO.

Se analizaron 113 pacientes con antecedente de haber padecido enfermedad de Kawasaki. de agosto 2011 a diciembre 2014. Fueron pacientes masculinos 76 casos (67.25%) y 37 pacientes fueron femeninos (32.74%). El tiempo desde la Enfermedad de Kawasaki hasta el presente estudio fue de 61.95 ± 33.07 meses, con un rango de 21 a 262 meses (Tabla 1).

Dentro de los antecedentes heredo familiares importantes para el desarrollo de aterosclerosis, 68 pacientes (65.4%) con antecedente de hipertensión arterial sistémica, 62 pacientes (59.6%) tuvieron antecedentes de diabetes, 23 pacientes (22.1%) con antecedente de infarto agudo al miocardio, 84 pacientes (80.8%) con sobrepeso, de los cuales 30 están considerados ya con obesidad y en solo 27 (26%) pacientes con antecedentes conocidos de hiperlipidemia (Tabla 2).

Tabla 1. Demografía de los pacientes el protocolo de Enfermedad de Kawasaki y aterosclerosis

	MEDIA	RANGO (meses)
Edad al diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki.	38.961 ± 38.46	3 a 200
Tiempo de EK a edad actual	61.947 ± 33.07	21 a 262
Edad actual	102.115 ± 41.62	52 a 276

Tabla No 2. Antecedentes heredo familiares

Antecedente	Número	%
Diabetes	62	59.6
Hipertensión arterial sistémica	68	65.4
Infarto agudo del miocardio	23	22.1
Sobrepeso	84	80.8
Obesidad	30	28.8
Hiperlipidemia	27	26.0

De los pacientes estudiados 64 (56.63%) desarrollaron aneurismas coronarios en la etapa aguda de la enfermedad. Se presentaron también otras complicaciones consideradas como graves: aneurismas gigantes en 9 pacientes (7.96%), 4 pacientes presentaron infarto agudo del miocardio (3.53%) 1 paciente con miocarditis (0.88%), 2 pacientes presentaron pericarditis (1.76%) y 2 pacientes desarrollaron derrame pericárdico (1.76%). En el seguimiento de los pacientes 7 pacientes tuvieron recaída de la Enfermedad de Kawasaki (6.19%).

Tabla 3. Complicaciones presentadas por Enfermedad de Kawasaki.

	Frecuencia	%(113pacientes).
Aneurismas coronarios	64	56.63%
Aneurismas Gigantes	9	7.96%
Infarto agudo miocardio.	4	3.53%
Recaída.	7	6.19%
Pericarditis.	2	1.76%
Derrame Pericárdico.	2	1.76%
Doble recaída.	2	1.76%
Miocarditis.	1	0.88%
Total de complicaciones.	27	23.89%

Al momento del estudio, los antecedentes no patológicos de los pacientes fueron los siguientes:, 1 paciente (0.88%) del número total de pacientes estudiados padece tabaquismo, mientras que 66 pacientes (58.4%) realiza algún tipo de actividad física (Tabla 4).

Antecedentes no patológicos.

Tabla 4.

Tabaquismo	1	0.88%
Actividad Física	66	58.4%

En los datos físicos de los pacientes estudiados, se tiene un peso promedio de 30.08 ± 12.93 kg con un rango de 16 hasta 76 kg, la talla promedio es de 1.29 ± 0.162 mts; un IMC promedio de 17.21 ± 3.52 . Al analizar el IMC 4 pacientes fueron catalogados con un IMC bajo, 106 con un IMC normal y solo 4 pacientes fueron diagnosticados con sobrepeso en base al IMC.

Al tomar la presión arterial sistémica, se determinó una media de presión arterial sistólica de 100.71 ± 11.04 y una presión diastólica de 67.76 ± 8.31 . Los datos completos de las características clínicas de los pacientes, se muestran en la Tabla 5.

Promedio de Variables Físicas. Tabla 5.

	MEDIA (\bar{x})	RANGO
Peso (kg)	30.66 ± 13.10	16 - 76
Talla (mt2)	1.30 ± 0.16	1.06 - 1.81
IMC	17.39 ± 3.58	12.93 - 34.7
PAS	103.86 ± 8.32	90 - 120
PAD	63.70 ± 5.71	50 - 104

En cuanto a los resultados de los laboratorios, se tiene que la glucosa promedio fue de 86.19 ± 5.43 mg/dl, sin algún paciente que se encontrara fuera de los límites normales. Los niveles de promedio de colesterol total fueron de 161.14 ± 25.69 , teniendo 3 pacientes (2.65%), del total de pacientes que se encuentran en niveles superiores a 223 mg/dl. En cuanto a las fracciones de colesterol, el HDL-colesterol se reportó un promedio de 50.20 ± 13.98 , de los cuales 12 pacientes se encuentran por debajo de 36 mg/dl y 3 pacientes por encima de 84 mg/dl; el LDL-colesterol promedio fue de 89.98 ± 16.55 , teniendo un total de 4 pacientes con un nivel superior a 140 mg/dl; y unos niveles de triglicéridos promedio de 72.10 ± 39.52 con 11 pacientes que sobrepasan los 145 mg/dl.

Resultados de laboratorio. Tabla 6.

	MEDIA	D.E (Σ)	RANGO
Glucosa	86.02	5.51	72-100
Colesterol	161.45	29.20	107-299
HDL	50.37	15.01	22.9-113
LDL	97.60	25.93	46.0-244
TGL	79.27	40.40	26-203

Se realizó una comparación de los factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis entre los pacientes que desarrollaron aneurismas coronarios con los que no desarrollaron aneurismas coronarios. Tabla No. 7

Relación entre factores de riesgo cardiovascular y la formación de Aneurismas.

Tabla 7.

Variable	Con AC*	Sin AC*
Diabetes	39	28
HAS	47	29
IAM	15	9
Sobrepeso	53	40
Obesidad	17	17
Hiperlipidemia	11	18

***Aneurisma Coronario.**

La siguiente tabla toma como base los valores promedio del valor Índice media carotideo de la población pediátrica a partir de los 4 años de edad (48 meses), con nuestra población estudiada, en la cual encontramos que en solo la edad de 14 años se encontró por debajo del valor promedio para este grupo etario. En un estudio realizado por Elif Seda *et al*, en donde se estudiaron 203 pacientes a los cuales se es realizaron medidas vasculares que los valores del grosor de la íntima media carotideo se encontraron en valores promedio de 0.438, contra los controles de 0.434. ⁶⁵

Valores Promedio de IMC. Tabla 8.

AÑOS (num. De pacientes)	4 (14)	5 (5)	6 (2)	7 (2)	8 (3)	9 (1)	10 (1)	11 (1)	12 (2)	13 (1)	14 (1)	15 (3)
IMC* NORMAL	0.31	0.32	0.325	0.34	0.35	0.36	0.365	0.37	0.38	0.39	0.4	0.42
IMC* dx EK.	0.4	0.41	0.41	0.43	0.44	0.44	0.48	0.52	0	0.5	0.33	0.5

***Índice Intima media carotideo**

En el análisis posterior, se encontró que los pacientes que dentro de los antecedentes heredofamiliares que presentaban los pacientes con enfermedad coronaria, solo 13 contaban con antecedentes de Diabetes (14.8 %), 15 presentaron Hipertensión arterial sistémica (17.1%), 16 Sobrepeso (18.2%) y 5 Hiperlipidemia (5.7%). (Tabla 9).

Variables Categóricas. Tabla 9.

VARIABLES CATEGÓRICAS		
<i>Variable</i>	<i>Con AC</i>	<i>Sin AC</i>
Antecedentes heredofamiliares		
Diabetes	13	49
HAS	15	53
IAM	4	19
Sobrepeso	16	68
Obesidad	4	26
Hiperlipidemia	5	22
Al diagnostico		
AC	19	43
Complicaciones	10	14
Recaída	2	5
AG	3	3
AG-IAM	3	1
Pericarditis	1	1
Derrame	0	2
2 Recaídas	1	1
Miocarditis	0	1

Variables Numéricas. Tabla 10.

VARIABLES NUMÉRICAS		
<i>Variable</i>	<i>Con AC</i>	<i>Sin AC</i>
Edad al dx de EK	38.26 ± 19.79	38.66 ± 7.89
Tiempo de EK a edad actual	73.31 ± 11.27	58.67 ± 7.34
Edad actual (meses)	111 ± 21.53	100.13 ± 8.47
Peso (kg)	34.71 ± 7.58	29.76 ± 2.53
Talla (m)	1.32 ± 0.07	1.29 ± 0.03
IMC	18.87 ± 2.32	17.07 ± 0.64
PAS	105.52 ± 4.37	103.49 ± 1.69
PAD	64.21 ± 3.37	63.59 ± 1.11
GLU	85.21 ± 1.64	86.27 ± 1.24
PCR	0.59 ± 0.33	0.45 ± 0.081
Colesterol	151.05 ± 10.53	163.34 ± 6.21
HDL	48.08 ± 7.91	50.75 ± 2.8
LDL	91.7 ± 9.13	99.32 ± 5.72
TAG	92.21 ± 21.52	76.61 ± 8.04

La edad al momento del diagnóstico en relación a la aparición de enfermedad coronaria fue de 38.26 meses. Así mismo los niveles de Glucosa se mantuvieron en un promedio de 85.21 mg/dl en los pacientes que presentaron aneurismas coronarios, discretamente inferiores a aquellos no presentaron dicha complicación (86.27) (Tabla 10.)

9. DISCUSIÓN.

La enfermedad de Kawasaki es la enfermedad cardiovascular más común adquirida en niños en países desarrollados. Si bien la participación sistémica es generalmente auto limitada, las complicaciones cardiovasculares pueden poner en riesgo la vida. Se ha descrito el daño inflamatorio agudo a las arterias coronarias y sistémicas en la fase temprana de la enfermedad.⁶⁵

Así mismo se muestra una relación importante en los pacientes con lesiones coronarias y antecedentes heredofamiliares para Enfermedad Cardiovascular tales como Obesidad, Diabetes Mellitus y Hipertensión Arterial.

Varios estudios han sugerido recientemente una mayor incidencia a largo plazo de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Enfermedad de Kawasaki. Los perfiles de lípidos plasmáticos, como triglicéridos, colesterol total, LDL-C y los niveles de HDL-C, se pueden medir como predictores de la aterosclerosis, y se asocian con personas que tienen lesión en arterias coronarias.⁶⁶ Si bien los datos que vinculan estos factores de riesgo cardiovascular son limitados en los niños, estos factores de riesgo, se asocian con la aceleración de la aterosclerosis en base a datos encontrados en autopsias.⁶⁷

En nuestros resultados se puede observar que en los pacientes que desarrollaron lesión coronaria, no se encontró diferencia significativa en los niveles de colesterol total, y HDL- C como factor de riesgo, aunque la dislipidemia es considerada un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares en adultos, no hay estudios a largo plazo que la vinculen directamente en la infancia.⁶⁷

Una de las principales complicaciones de la Enfermedad de Kawasaki son los aneurismas de las arterias coronarias, lo cual puede resultar en isquemia del miocardio, infarto de miocardio y muerte súbita. Otras complicaciones cardiovasculares incluyen la disminución de la función miocárdica en la fase aguda, insuficiencia valvular, derrame pericárdico y aneurismas de la arteria periférica.⁶⁸

En nuestra población encontramos que en la fase aguda de la enfermedad 64 pacientes presentaron aneurismas coronarios cerca del 50% de la población estudiada.

Existe la acumulación de pruebas sobre el daño de la función endotelial, caracterizado por la disminución de la elasticidad de las arterias braquial y carotídea y aumento del grosor de la íntima media (IMT) de la arteria carótida, particularmente en pacientes con complicaciones de las arterias coronarias.⁶⁹

Algunos estudios indican la persistente elevación de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP), en pacientes con Enfermedad de Kawasaki y lesión en arterias coronarias, lo que sugiere la inflamación vascular

crónica de bajo grado en estos pacientes, no observada en aquellos pacientes que no presentan complicaciones.

En cuanto al estudio de la arteria carotídea común mediante ultrasonido, cada vez cobra mayor importancia para la prevención, tratamiento y evaluación del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. Un aumento del índice íntima-media se asocia con la presencia de otros factores cardiovasculares, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular y aterosclerosis en otras zonas del sistema vascular tanto en adultos como en población pediátrica, encontrando en nuestro estudio que el valor promedio para diferentes años de edad, solo se encontró por debajo a la edad de 14 años, la mayor parte de la población se encontraba por encima del valor promedio esperado.

Por lo anterior concluyo que más del 80% de estos pacientes cursa factores de riesgo para el desarrollo de placas ateroscleróticas a edad temprana.

Es por eso que la identificación de los factores de riesgo modificables deben ser nuestra prioridad en la práctica clínica diaria. Por ello, en todo programa de salud debe hacerse énfasis en la reducción de riesgo en niños y adolescentes mediante la promoción de un estilo de vida adecuado con alimentación saludable y realización de ejercicio físico de forma regular. La ecografía carotídea y la medida del índice íntima-media es un factor añadido para una identificación precoz de enfermedad cardiovascular y de su evolución tanto en población adulta como pediátrica.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation*. 2004;110: 2747-2771.
2. Gupta-Malhotra M, Gruber D, Abraham SS, Roman MJ et al. Atherosclerosis in survivors of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009;155:572-577.
3. Nakamura Y, Yahiro 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.
4. Burns JC, Glode MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533–44.
5. Martínez-Ruiz M, del Castillo MF, Borque AC, Garcia-Miguel MJ, de Jose Gómez MI, Martínez-Cortés F, Baquero Artiago F. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Barc)* 2003;59:323-7
6. Sotelo N, González LA. Kawasaki disease: A rare pediatric pathology in Mexico. Twenty cases report from the Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Arch Cardiol Mex* 2007; 77:299-307
7. Coria LJ, Cervantes PV, Ortiz JF, Reyes LA, Coria GJA. Características clínicas de niños con Kawasaki atípico en un hospital de alta especialización *Rev Mex Pediatr* 2007; 74 (1): 9-15
8. Garrido-Garcia LM, Soto-Blanquel JL, González-Garay A. Estudio de asociación entre los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa aguda y subaguda de la enfermedad de Kawasaki. Tesis de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México. México 2009.
9. Yashiro UR, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Pediatr* 2003;92:694-697
10. Leung DY, Meissner HC, Shulman ST, et al. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:742-746
11. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Masc CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001;166:1334-343
12. Amano S, Hazama F, Hamshima Y. Pathology of Kawasaki disease. Pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Jpn Circ J* 1979;43:633-643
13. Nichols L, Lagana S, Parwani A. Coronary artery aneurysm. A review and hypothesis regarding etiology. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:823-828

14. Kim SH, Kim KH, Kim DS. Clinical characteristics of Kawasaki disease according to age at diagnosis. *Indian Pediatr* 2009.
15. Fimbres AM, Shulman ST. Kawasaki disease. *Pediatr Rev.* 2008;29:308-316
16. Mason WH, Takahashi M. Kawasaki Syndrome. State of the Art. *Clin Infect Dis* 1999;28:169-187.
17. Freeman A, Shulman ST. Issues in the diagnosis of Kawasaki disease. *Progr Pediatr Cardiol.* 2004;19:123-128.
18. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Newburger JW. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: Risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007; 116; 174-179.
19. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, Romano A, Bierman FZ. Prevalence of coronary lesions in the first echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006; 160: 686-690
20. Hirashi S, Misawa H, Takeda N, Horiguchi Y, Fujino N, Ogawa N, Hirota H. Transthoracic Ultrasonic visualization of coronary aneurysm, stenosis and occlusion in Kawasaki disease. *Heart.* 2000;83:400-405
21. Royle J, Burger D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease. *J Pediatr Child Health* 2005;41:87-93
22. Shulman ST, Rowley AH. Advances in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004;163:285-291.
23. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr* 2003;142:611-616
24. Sasaguri Y, Kato H. Regression of aneurysms in Kawasaki disease. A Pathological study. *J Pediatr* 1982;100:225-231
25. Suzuki A, Kamiya T, Arakaki Y, Kinoshit Y, Kimura K. Fate of coronary arterial aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1994;74:822-824.
26. Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S. Pathological study of postcoronary arteritis in adolescents and young adults. With reference to the relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. *Pediatr Cardiol* 2001;22:138-142
27. Lemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease. Vascular wall morphology and function. *Heart* 2000;83:307-311
28. Suzuki A, Yamagishi M, Kiumra K. Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:291-296.

29. Sugimura T, Yokoi H, Sato N. Interventional treatment for children with severe coronary artery stenosis with calcification after long-term Kawasaki disease. *Circulation* 1997;96:3928-3933
30. Mitani Y, Okuda Y, Shimpo. Impaired endothelial function in epicardial coronary arteries after Kawasaki disease. *Circulation* 1997;96:454-461
31. Naoe S, Madua H. Kawasaki disease as a risk factor for early onset atherosclerosis. From pathological stand point of view. *Prog Pediatr Cardiol* 1997;6:211-218
32. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999;340:115-126
33. Hong YM Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circ J* 2010;40:1-9
34. McGill HC, McMahan CA, Herderick ED, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood an adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000;72(supp)1307-1315.
35. McGill HC, McMahan CA, Malcom GT, Oalman MC, Strong JP. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:431-440.
36. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-Up Study. *Pediatrics* 2007;120:340-345.
37. National Cholesterol Education Program (NCEP) Highlights for the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels In Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992;89:495-401.
38. Jolliffe CJ, Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation* 2006;114:1056-1062.
39. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, Tang R, Bond MG, Berenson GS. Usefulness of childhood non-high density lipoprotein cholesterol levels versus other lipoprotein measures in predicting adult subclinical atherosclerosis: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2008, 121:924-929
40. Cuomo S, Guarani P, Gaeta G. Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parenteral history of premature myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:1345-1350.
41. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43.1731-1737
42. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: Recommendations for standard

- assessment for clinical research. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009;54:919-950
43. Noto N, Okada T, Karasaki K. Age-related acceleration of endothelial dysfunction, and subclinical atherosclerosis in subjects with coronary artery lesions after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2009;30:262-268.
 44. Sabri MR, Kelishadi R. The thickness of the intimal and medial layers of the carotid arteries, and the index of left ventricular mass, in children of patients with premature coronary arterial disease. *Cardiol Young* 2007;17:609-616
 45. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, Watanabe Sh, Yamaguchi I. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels* 2004;19:189-195
 46. Garcia de la Puente S, Amato-Martínez D, Arredondo-García JL, Aguilar-Salinas CA, Solórzano-Martínez SA. Grosor Combinado de la íntima-media de la carótida en niños con hiperlipidemia. Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas. Universidad Nacional Autónoma de México
 47. Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K. Immunohistochemical study of apparently intact coronary artery in a child after Kawasaki disease. *Pediatrics International* 2004;46:590-596
 48. Fukazawa R, Ogawa S. Long-Term Prognosis of patients with Kawasaki disease: At risk at future atherosclerosis? *J Nioppon Med Sch* 2009;76:124-133
 49. Gupta-Malhota M, Gruber D, Abraham SS, Roman MJ, Zabriskie JB, Hudgins LC et al. Atherosclerosis in survivors of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009;155:52-57
 50. McCrindle BW, McIntyre S, Kim C, Lin T, Adeli K. Are patients after Kawasaki disease at increased risk for accelerated atherosclerosis?. *J Pediatr*. 2007;151;244-248 e241
 51. Cheung YF, Yung TC, Tam SC, Ho MH, Chau AK, Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease. Implications for premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:120-124
 52. Noto N, Okada T, Yamasuge M, Taniguchi K, Karasawa K, Aysusawa M. Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. *Pediatrics* 2001;107:1095-1099.
 53. Ikemoto Y, Ogino H, Teraguchi M, Kobayashi Y. Evaluation of preclinical atherosclerosis by flow-mediated dilatation of the brachial artery and carotid artery analysis in patients with a history of Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2005;26:782-786

54. Cheung YF, Wong SJ, Ho MH. Relationship between carotid intima-media thickness and arterial stiffness in children after Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2007;92:43-47
55. Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K, Yamaguchi N. Endothelial Dysfunction in adult patients with a history of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2008;167:189-196
56. Noto N, Okada T, Karasawa K, Ayusawa M, Sumitomo N, Harada K, Mugishama H. Age-related acceleration of endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with coronary artery lesions after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2009;30_262-268.
57. Lee SJ, Ahn HM, You JH, Hong YM Carotid intima-media thickness and pulse wave velocity after recovery from Kawasaki disease. *Korean Circ J.* 2009;264-269
58. Dalla Pozza R, Bechtold S, Urshel S, Kozlik-Feldmann R, Netz H. Subclinical atherosclerosis, but normal autonomic function after Kawasaki disease. *J Pediatr* 2007;151:239-243
59. Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. *Circulation* 1991;84:625-631
60. Mitra a. Singh S, Khullar M, Serum Lipids in North Indian Children treated for Kawasaki disease. *Int Heart J* 2005;46:811-817
61. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143
62. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: Role of C-Reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004;116(suppl 6A)9S-16S
63. Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K. Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease: Immunohistochemical study. *Circulation* 2000; 101: 2935-2941.
64. National High Blood Pressure Education Program. Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1996;98:649-658.
65. Elif S, Dana G, Kimberly G, Annette L.B, Shari T, Stephen R. Vascular Health in Kawasaki Disease. *Vascular Disease* 2013; 62:1114-1121.
66. Hyun Jeong Ch, Soo In Y, Kyung HK. Cardiovascular risk factors of early atherosclerosis in school-aged children after Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2014; 57:217-221.
67. De Ferranti S, Newburger J .Risk factors and development of atherosclerosis in childhood. In :Up ToDate ,Fulton David (ED) ; 2014. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

68. De Ferranti S, Newburger J . Cardiovascular sequelae of Kawasaki disease ,In: UpToDate, Friedman J.(ED) ;2015. Disponible en : <http://www.uptodate.com/>
69. Mostafavi N, Haghjoov- Javanmard,Presidend N, Kelishadi R. Persistence of endothelial cell damage late after Kawasaki disease in patients without coronary artery complications . Adv Biomed Res. 2015; 4: 25.
70. Anggoro B. H, Budi Y. S. Coronary Artery Sequel of Kawasaki Disease in Adulthood, a Concern for Internists and Cardiologists. Acta Med Indones-Indones J Intern Med January 2013;45: 69-75.
71. Yiu-Fai Ch. Vascular health late after Kawasaki disease: Implications for accelerated atherosclerosis. Korean J Pediatr 2014; 57:472-478.
72. Hisako T, Ken T, Hideo F, Kotoko M, Noboru T, Mana H . Analysis of arterial function in adults with a history of Kawasaki disease . J Cardiol 2013;61 : 330–335.