



**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
ANEURISMAS CORONARIOS GIGANTES EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE KAWASAKI”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. EDNA MORÁN VILLASEÑOR

TUTOR:

DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA



MÉXICO, D.F.

2016



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 ANEURISMAS
CORONARIOS GIGANTES EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE KAWASAKI



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



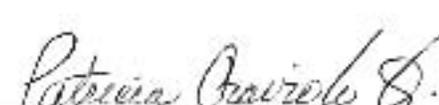
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



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



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO



F.M. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

| | Página |
|--|---------------|
| 1. Resumen | 5 |
| 2. Marco teórico | 6-27 |
| 2.1. Introducción | 6 |
| 2.2. Epidemiología | 6-9 |
| 2.2.1. Epidemiología a nivel mundial | 6-8 |
| 2.2.2. Epidemiología en México | 8-9 |
| 2.3. Etiología y Patogénesis | 9-11 |
| 2.4. Patología | 11 |
| 2.5. Criterios diagnósticos | 11-12 |
| 2.6. Manifestaciones clínicas | 12-22 |
| 2.6.1 Principales manifestaciones clínicas | 12-13 |
| 2.6.2. Otras manifestaciones clínicas | 13-14 |
| - Manifestaciones cardiovasculares | 15 |
| 2.6.3. Aneurismas coronarios | 15-22 |
| - Definición de aneurismas coronarios | 15-16 |
| - Clasificación de los aneurismas coronarios | 16-17 |
| - Incidencia de los aneurismas coronarios | 17-18 |
| - Factores de riesgo para desarrollo de aneurismas coronarios | 18-20 |
| - Factores de riesgo para desarrollo de aneurismas coronarios gigantes | 20-22 |
| 2.7. Estudios de laboratorio | 22-23 |
| 2.8. Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki | 23 |
| 2.9. Evolución clínica | 24 |
| 2.10. Diagnóstico diferencial | 24-25 |
| 2.11. Tratamiento | 25-26 |
| 2.11.1 Tratamiento temprano | 25 |
| 2.11.2 Tratamiento a largo plazo | 25-26 |
| 2.12. Pronóstico | 26-27 |
| 3. Planteamiento del problema | 28 |
| 4. Pregunta de investigación | 29 |
| 5. Justificación | 30 |

| | | |
|-------|---|-------|
| 6. | Objetivos | 31 |
| 6.1. | Objetivo general | 31 |
| 6.2. | Objetivos específicos | 31 |
| 7. | Hipótesis | 31 |
| 8. | Material y métodos | 32-35 |
| 8.1. | Tipo de estudio | 32 |
| 8.2. | Población objetivo | 32 |
| 8.3. | Población elegible | 32 |
| 8.4. | Criterios de inclusión | 32 |
| 8.5. | Criterios de exclusión | 32 |
| 8.6. | Ubicación del estudio | 32 |
| 8.7. | Variables | 33 |
| 8.8. | Definiciones operacionales y Hoja de recolección de datos | 34 |
| 8.9. | Recursos humanos | 34 |
| 8.10. | Descripción general del estudio | 34 |
| 8.11. | Tamaño de la muestra | 34 |
| 8.12. | Análisis estadístico | 34-35 |
| 9. | Consideraciones éticas | 35-36 |
| 10. | Cronograma de actividades | 37 |
| 11. | Resultados | 38-44 |
| 11.1 | Análisis Descriptivo | 38-41 |
| 11.2 | Análisis Bivariado | 42-44 |
| 12. | Discusión | 45-49 |
| 13. | Conclusiones | 50 |
| 14. | Bibliografía | 51-55 |
| 15. | Anexos | 56-58 |
| | Anexo 1. Definiciones operacionales | 56-57 |
| | Anexo 2. Hoja de recolección de datos | 58 |

1. RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda, autolimitada, cuya etiología es desconocida. Constituye la primera causa de cardiopatía adquirida en niños en países desarrollados. La complicación más grave en la EK es el desarrollo de aneurismas coronarios gigantes (ACG) los cuales se presentan en <1% de los pacientes con EK, y se asocian a un mal pronóstico dado que incrementan el riesgo de presentar isquemia miocárdica, infarto agudo al miocardio o muerte súbita.

Objetivos: Determinar la incidencia de aneurismas coronarios gigantes en la etapa aguda de pacientes que presentaron EK. Identificar las características clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas de los pacientes con EK que desarrollaron ACG.

Material y Métodos: Estudio, observacional, comparativo, transversal y retrospectivo. Del archivo institucional de pacientes con EK, se seleccionaron a los pacientes con ACG, de acuerdo a la clasificación propuesta por Dallaire. Se analizaron los datos clínicos, de laboratorio, gabinete, ecocardiograma y tratamiento empleado. Se compararon los datos recolectados, con aquellos de pacientes que no desarrollaron ACG.

Resultados: Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 416 pacientes con EK, de éstos, 34 desarrollaron ACG en la etapa aguda de la enfermedad. Fueron 21 pacientes masculinos (61.7%), la media de edad fue de 19.47 ± 16.94 meses. El tiempo desde el inicio de la sintomatología al diagnóstico fue de 15.88 ± 9.38 días. Tres pacientes fallecieron secundario a choque cardiogénico. Al hacer un análisis entre los pacientes que desarrollaron ACG, se encontró que la presencia de lesiones palmares ($p < 0.028$), los datos de insuficiencia cardíaca ($p < 0.000472$), las manifestaciones neurológicas ($p < 0.01$) y una presentación atípica de la enfermedad ($p < 0.044$) se asociaron de forma estadísticamente significativa al desarrollo de ACG. La edad menor a 1 año ($p < 0.001$ OR = 3.827 IC 95% 1.862-7.867), el uso de dosis adicionales de GGIV ($p < 0.023$) y el tiempo del inicio de las manifestaciones al diagnóstico 15.88 ± 9.38 vs 8.65 ± 5.15 días ($p < 0.0000001$) también tuvieron significancia estadística para el desarrollo de ACG. De los exámenes de laboratorio cifras bajas de hemoglobina 9.75 ± 1.80 vs 11.79 ± 1.52 ($p < 0.0000001$), leucocitosis $21,025 \pm 9,032$ vs $13,605 \pm 6,495$ ($p < 0.0000001$), mayor cuenta plaquetaria $543,239 \pm 283,501$ vs $380,148 \pm 199,981$ ($p < 0.000015$), menor elevación de VSG ($p < 0.009$) e hipoalbuminemia 2.57 ± 0.7 vs 3.04 ± 0.66 ($p < 0.000122$) se asociaron en forma significativa al desarrollo de ACG. La presencia de hallazgos extracoronarios en el ecocardiograma (miocarditis, derrame pericárdico, pericarditis e hipocinesia) se asociaron significativamente al desarrollo de ACG.

2. MARCO TEORICO

2.1 Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda, autolimitada, que se presenta principalmente en lactantes mayores. La etiología hasta el momento es desconocida aunque se cree que existe una activación del sistema inmunológico por un agente infeccioso aún no determinado, en un huésped genéticamente susceptible. Esta enfermedad fue descrita por primera vez en Japón en 1967 por Tomisaku Kawasaki e inicialmente conocida como Síndrome linfo-muco-cutáneo.^{1,2} En Japón, Estados Unidos y Europa, la EK constituye la primera causa de cardiopatía adquirida en niños sobrepasando a la fiebre reumática.³ La EK se caracteriza por la presencia de fiebre, conjuntivitis bilateral no supurativa, eritema de labios y de la mucosa oral, alteraciones en las extremidades, exantema y adenopatía cervical. El diagnóstico de EK es clínico, no existe una prueba específica ni datos patognomónicos, por lo que representa un reto diagnóstico para el pediatra.¹ La complicación más grave en la EK es el desarrollo de aneurismas coronarios gigantes (ACG) los cuales se presentan en 0.3-0.4% de los pacientes con EK, sin embargo se asocian a un mal pronóstico dado que incrementan el riesgo de presentar isquemia miocárdica, infarto agudo al miocardio o muerte súbita.⁴ El tratamiento de la EK en la etapa aguda está 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 aneurismas coronarios (AC), está encaminado a la prevención de isquemia miocárdica y de infarto agudo al miocardio.¹

2.2 Epidemiología

2.2.1 Epidemiología a nivel mundial

La EK actualmente tiene una distribución mundial, aunque predomina en Asia y en niños de ascendencia asiática. En Japón, la incidencia y el número de casos de EK ha incrementado anualmente, tendencia que se observa desde 1990,³ siendo de aproximadamente 112 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años para 1998,¹ y de 264.8 casos para el 2012.³ Se desconoce la razón de este incremento

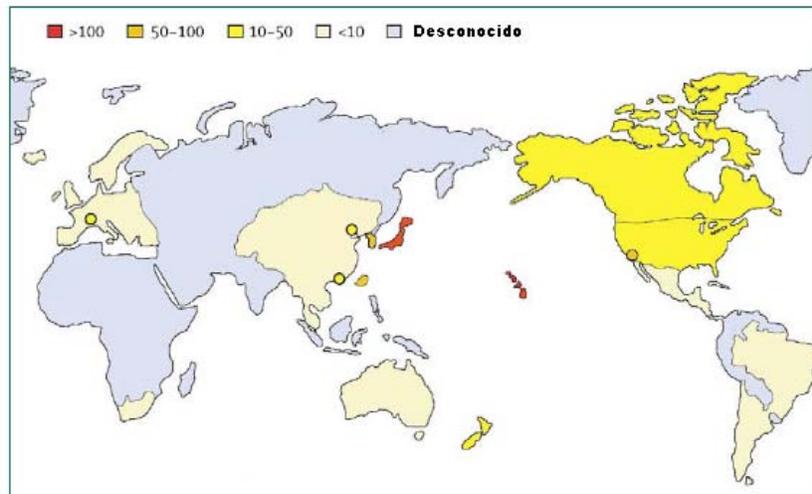
en la incidencia de casos. Hasta el año 2012, en Japón se han reportado aproximadamente 300,000 casos de EK.³

En 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 americanos de descendencia asiática, 16.9 por cada 100,000 niños menores de 5 años afroamericanos, 11.1 por cada 100,000 niños menores de 5 años hispanos y 9.1 por cada 100,000 niños menores de 5 años caucásicos.¹

Se han reportado casos de recurrencia y de ocurrencia familiar de la EK; en Japón la tasa de recurrencia es de aproximadamente un 3%. El porcentaje de casos con una historia familiar es aproximadamente de 1%, y 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 presentaron EK en la infancia. Estos datos sugieren la presencia de factores genéticos predisponentes para el desarrollo de la enfermedad, los cuales hasta el momento no han podido ser demostrados.^{5,6}

La EK se presenta más frecuentemente en los meses de invierno y principios de primavera, lo que añade el factor ambiental a la predisposición genética mencionada previamente.^{1,3} Es más frecuente en niños que en niñas con una relación 1.5-1.7:1 y cerca del 76% de los casos se presentan en pacientes menores de 5 años.¹ Con un pico máximo entre los 9 y 11 meses de edad, para después disminuir conforme incrementa la edad.³

Figura No. 1. Número de casos de EK por 100,000 niños menores de 5 años.⁷



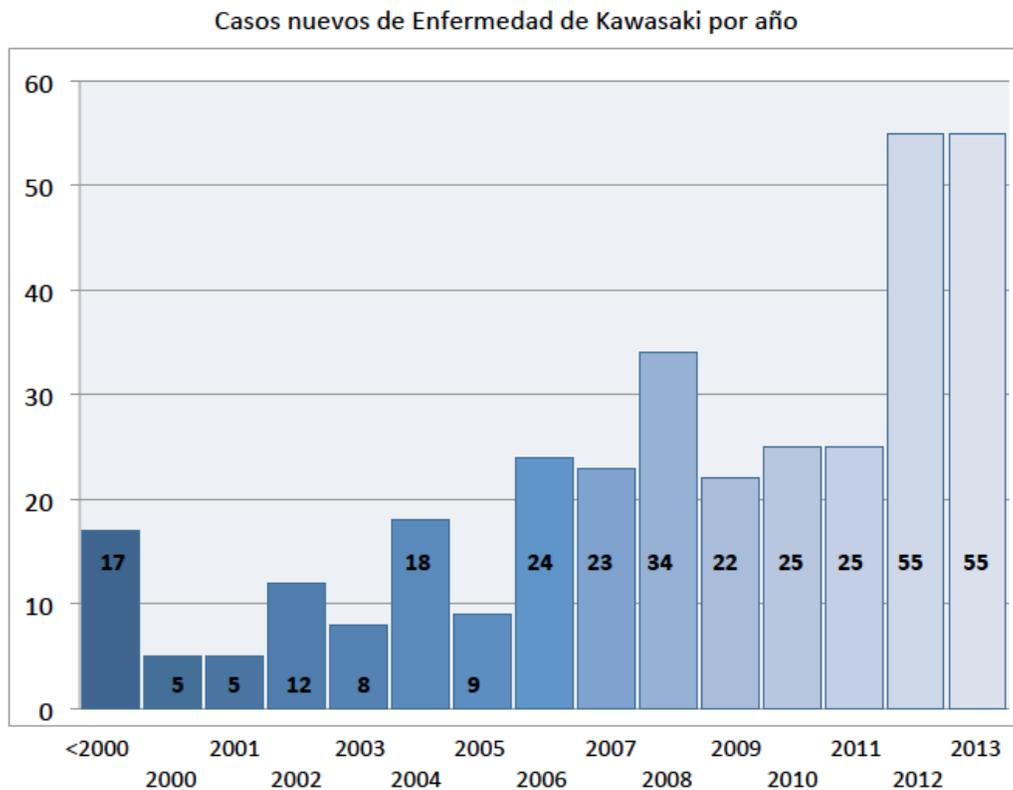
2.2.2 Epidemiología en México

En México, se desconoce la incidencia de EK siendo probablemente similar a lo reportado en España (3-10 casos por 100,000 niños menores de 5 años al año).⁸ Según un estudio realizado por Sotelo-Cruz hasta mayo del 2012, se habían publicado menos de 250 casos en México.⁹

En el Instituto Nacional de Pediatría, en un estudio realizado desde 1995 hasta diciembre del 2013, se encontraron 338 casos de EK. Al igual que lo reportado mundialmente se encontró un predominio de pacientes masculinos con una relación 2:1, sin embargo en estos pacientes la edad media al diagnóstico fue de 38.94 ± 36.53 meses con un rango de 2 a 200 meses.¹⁰

La tasa de mortalidad para EK en Japón es de 0.08%, en Estados Unidos, la tasa de mortalidad intrahospitalaria es de 0.17%. La mayoría de las defunciones son secundarias a secuelas cardíacas, con un pico de mortalidad en los 15 a 45 días posteriores al inicio de la fiebre, asociado a vasculitis coronaria e incremento en cuenta plaquetaria generando un estado de hipercoagulabilidad. Sin embargo, puede existir muerte súbita secundaria a infarto del miocardio muchos años después de la EK en pacientes que desarrollaron AC o estenosis en la edad pediátrica.¹

Figura No. 2. Número de casos de EK en el Instituto Nacional de Pediatría por año.¹⁰



2.3 Etiología y Patogénesis

La etiología de la EK es aún desconocida, sin embargo los aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad sugieren fuertemente una causa infecciosa (enfermedad autolimitada, generalmente no recurrente, que se manifiesta con fiebre, exantema, inyección conjuntival y adenopatía cervical). 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 posteriormente por desarrollo de inmunidad activa, lo que explica 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 con solo una pequeña proporción de los niños que 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,¹¹ 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.¹² 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 aún 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 AC. 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.^{11,12}

2.4 Patología

La EK es una vasculitis generalizada que afecta los vasos sanguíneos de todo el cuerpo. Los aneurismas pueden ocurrir en otras arterias como las arterias celíacas, mesentéricas, femorales, ilíacas, 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 continua 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.^{13,14}

2.5. Criterios diagnósticos

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, sin embargo el diagnóstico de la EK aun se basa en los criterios establecidos por Tomisaku Kawasaki, que son la presencia de ≥ 5 días de fiebre y ≥ 4 de las 5 manifestaciones clínicas principales de la enfermedad (Tabla 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 de \geq

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.¹⁵⁻¹⁷

2.6. Manifestaciones clínicas

2.6.1 Principales manifestaciones clínicas

- **Fiebre.** Con cifras generalmente $\geq 39^{\circ}\text{C}$ y de difícil control a pesar de tratamiento antipirético o antibiótico. Sin el tratamiento adecuado, la fiebre persiste por una media de 11-12 días, pero puede continuar por 3 a 4 semanas y en ocasiones puede durar más tiempo. Con el tratamiento adecuado, la fiebre habitualmente resuelve en 2 días.
- **Inyección conjuntival bilateral.** Se presenta en el 90% de los pacientes. 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.
- **Cambios en los labios y la cavidad oral.** Incluyen 1) eritema, sequedad, fisuras y sangrado de los labios, 2) “lengua en fresa” que es indistinguible de la presentada con escarlatina y 3) eritema difuso de la mucosa orofaríngea. No se observan úlceras orales ni exudados faríngeos.
- **Exantema.** Es un exantema inespecífico, difuso, maculopapular, puede aparecer 5 días posteriores al inicio de la fiebre. En ocasiones puede existir un exantema urticariforme, escarlatiforme, eritrodermia o una erupción micropustular fina. Nunca se observan lesiones vesiculares o bullosas. Este exantema es generalizado con afectación del tronco y las extremidades y en especial en la región perianal, donde también puede ocurrir descamación.
- **Cambios en las extremidades.** 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. Puede haber descamación de los dedos de las manos y de 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.

- **Linfadenopatía cervical.** El menos frecuente de los signos clínicos (50 al 75% de los pacientes). 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.^{1,2,15-17}

Tabla No. 1. Criterios clínicos diagnósticos de la EK.¹

| 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 de iniciada la fiebre. |
| 2. | Exantema polimorfo diseminado. |
| 3. | Inyección conjuntival bilateral sin exudado. |
| 4. | Cambios en cavidad oral: |
| | - Eritema y/o fisuras de labios |
| | - Lengua en fresa |
| | - Eritema orofaríngeo difuso |
| 5. | Adenopatía cervical usualmente unilateral ≥ 1.5 cm de diámetro. |
| + Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares. | |

2.6.2 Otras manifestaciones clínicas

Además de las manifestaciones clínicas principales, la EK puede ocasionar manifestaciones cardiovasculares, musculo-esqueléticas, gastrointestinales, a nivel de sistema nervioso central, genitourinarias y cutáneas. (Tabla No.2)

Tabla No. 2. Otras manifestaciones clínicas en la EK.^{1,2}

| Manifestaciones clínicas en la EK | |
|--|--|
| Manifestaciones cardiovasculares | |
| | Insuficiencia cardiaca congestiva |
| | Miocarditis |
| | Pericarditis |
| | Regurgitación valvular |
| | Anormalidades en arterias coronarias (AC, ACG) |
| | Fenómeno de Raynaud |
| | Gangrena periférica |
| Manifestaciones musculo-esqueléticas | |
| | Artritis |
| | Artralgias |
| | Mialgias |
| Manifestaciones gastrointestinales | |
| | Diarrea, vómito y dolor abdominal |
| | Disfunción hepática |
| | Hidrocolecisto |
| Manifestaciones en sistema nervioso central | |
| | Meningitis aséptica |
| | Sordera neurosensorial |
| | Irritabilidad |
| | Parálisis facial transitoria |
| Manifestaciones genito-urinarias | |
| | Uretritis/meatitis |
| | Inflamación testicular |
| Manifestaciones cutáneas | |
| | Eritema e induración en el sitio de inoculación del bacilo Calmette-Guérin |
| | Descamación y eritema en región inguinal |

EK = Enfermedad de Kawasaki, AC = Aneurismas coronarios, ACG = Aneurismas coronarios gigantes.

Manifestaciones cardiovasculares

Son la principal causa de morbi-mortalidad tardía, por lo que la realización de estudios de imagen cardiacos es una parte fundamental en la evaluación de pacientes con sospecha de EK y se deben realizar tan pronto como se sospeche el diagnóstico, sin embargo la realización de estos estudios no debe retrasar el inicio del tratamiento. Durante la etapa aguda, puede afectarse el pericardio, miocardio, endocardio, las válvulas cardiacas y las arterias coronarias.¹

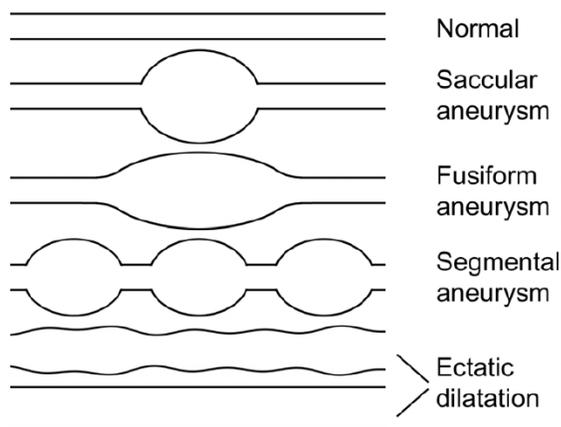
El 60% de los pacientes tiene taquicardia y ritmo de galope; hasta un 50% de los pacientes pueden presentar miocarditis en la fase aguda pudiéndose acompañarse de arritmias cardiacas, el 20% de los pacientes muestran signos de insuficiencia cardiaca congestiva; entre el 25 y 30% presentan pericarditis y derrame pericárdico. Existe compromiso valvular con porcentajes que han variado en la literatura entre el 1% al 25%, siendo la válvula mitral la más afectada. 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. Sin embargo las manifestaciones cardiacas más frecuentes en los pacientes con EK son las lesiones en arterias coronarias. Las lesiones descritas pueden ser ectasia, dilatación, aneurismas y trombosis.¹⁵⁻¹⁸

2.6.3 Aneurismas coronarios

Definición de aneurismas coronarios

Un aneurisma coronario (AC) se define como la dilatación localizada de una arteria que excede el diámetro de los segmentos adyacentes, pueden ser saculares (si involucran únicamente una porción de la circunferencia, con una transición aguda entre el segmento normal y el dilatado), fusiformes (si involucran toda la circunferencia y hay un incremento gradual en el diámetro de la arteria), segmentados (con múltiples segmentos dilatados unidos por áreas normales o estenóticas) o ectásicos (hay un segmento largo uniformemente dilatado).^{14,19}

Figura No. 3. Anomalías de las arterias coronarias en EK.¹⁹



Clasificación de los aneurismas coronarios

Se han propuesto diversas definiciones para el diagnóstico de AC. En 1984 el Ministerio de Salud Japonés (JMH), estableció los primeros criterios diagnósticos de AC en pacientes con EK. De acuerdo a estos criterios se consideraba anormal un diámetro de las arterias coronarias $>3\text{mm}$ en niños <5 años y un diámetro $>4\text{mm}$ en niños >5 años ó un diámetro >1.5 veces con respecto a los segmentos adyacentes. La Asociación Americana del Corazón (AHA) propuso una clasificación de los AC de acuerdo al diámetro intraluminal de las arterias coronarias, catalogando como AC pequeños aquellos con un diámetro mayor de 3 mm y menor a 5mm; AC medianos si tenían un diámetro entre 5 y 8mm; y ACG aquellos con un diámetro intraluminal $>8\text{mm}$.¹ Sin embargo estas definiciones no consideran la variación en el diámetro de las arterias coronarias dependiendo del tamaño de paciente y tampoco consideran las diferencias entre arterias coronarias derechas e izquierdas. El primer intento para estandarizar estas mediciones fue realizado por de Zorzi y cols en 1998. Ellos demostraron que, de los pacientes con EK con arterias coronarias consideradas normales de acuerdo a los criterios del JMH, si se ajustaban los diámetros de las arterias en base a la superficie corporal, 27% de los pacientes presentaban al menos una arteria con un diámetro mayor a 2 desviaciones estándar por encima de lo esperado; por lo que, de acuerdo a de Zorzi y cols, el uso de los criterios del JMH subestima la verdadera prevalencia de AC.²⁰

Estas mediciones tampoco incluyen la evolución de estas anomalías con el tiempo, abarcan únicamente una medición aislada en el punto de máxima dimensión de la arteria. En el 2007, McCrindle y cols encontraron que el diámetro de las arterias coronarias medido al momento del diagnóstico, a los 7 días y a las 5 semanas, en todos los casos se encontraba alterado. Las mediciones continuas hacen posible evaluar la evolución de las anomalías encontradas.²¹ Se han realizado adecuaciones del Z score, la última realizada por Dallaire, es la recomendada actualmente tanto porque incluye un mayor número de casos controles, como por haber estandarizado mayores segmentos de las arterias coronarias. De acuerdo a Dallaire se consideran ACG aquellos con un Z score >10.²² Las diferencias entre las clasificaciones mencionadas previamente se muestran en la Tabla No. 3.

Tabla No. 3. Clasificación de los AC en la EK.

| JMH ¹ | AHA ¹ | Manlhiot, McCrindle ²³ |
|---|-----------------------|-----------------------------------|
| Diámetro interno (mm) | Diámetro interno (mm) | Z score |
| >3mm en niños <5años ó >4mm en niños >5años ó >1.5 veces con respecto a los segmentos adyacentes | | |
| Pequeños | 3 -5 mm | 2.5 – 5 |
| Medianos | 5 -8 mm | |
| Grandes | | 5 – 10 |
| Gigantes | ≥ 8 mm | >10 |

EK = Enfermedad de Kawasaki, AC = Aneurismas coronarios, JMH = Ministerio de Salud Japonés, AHA = Asociación Americana del Corazón.

Incidencia de los aneurismas coronarios

La incidencia de AC 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. Esta mejoría ha sido atribuida al tratamiento oportuno con GGIV,⁵ se ha reportado que 15-25% de los pacientes con EK que no reciben GGIV desarrollan AC, cifra que

disminuye al 3-5% en los pacientes con EK que si reciben el tratamiento con GGIV dentro de los primeros 10 días de la enfermedad.²⁴⁻²⁶

En México existen pocos estudios, sin embargo la incidencia de AC en la etapa aguda de la enfermedad es de hasta 59%. Este incremento en las AC probablemente está relacionado con un diagnóstico tardío de la enfermedad.²⁷

A diferencia de los aneurismas coronarios los cuales ocurren regularmente en la EK, los ACG son raros, se presentan en menos del 1% de los pacientes con EK adecuadamente tratada.^{3,4,28} A pesar de su baja incidencia, merecen especial atención dado que afectan de forma importante el pronóstico de la enfermedad.⁴ Se ha reportado que <5% de los pacientes con ACG presentan regresión de la lesión sin complicaciones, ocasionando importantes secuelas en el paciente.²⁹

Factores de riesgo para desarrollo de aneurismas coronarios

Diversos autores han descrito factores de riesgo para el desarrollo de AC en pacientes con EK. En la Tabla 4 se presentan las principales características de estos estudios.

Algunos de estos factores de riesgo descritos son:

- Menor edad al momento del diagnóstico, principalmente pacientes menores de 1 año.²¹
- Retraso entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento con GGIV.²¹
- Persistencia de la fiebre >7 días.^{24,30}
- EK incompleta. Dado que retrasa el diagnóstico y por lo tanto el tratamiento.^{24,31}
- Ausencia de respuesta al tratamiento con GGIV.²⁴
- Niveles séricos de albumina bajos al momento del diagnóstico.^{21,32}
- Niveles disminuidos de IgM y niveles elevados de IgA tras el tratamiento con GGIV.³⁰
- Polimorfismos genéticos.²⁴
- Género masculino.
- Raza.
- Valores de hemoglobina bajos.³²

- Cuenta plaquetaria disminuida.
- Leucocitosis y bandemia.³²
- Niveles elevados de beta-tromboglobulina.
- Hiponatremia.
- Elevación de alaninoaminotransferasa.

Tabla No. 4. Estudios sobre factores de riesgo para el desarrollo de AC en pacientes con EK.

| Autor | Pacientes con EK | Pacientes con AC | Factores de riesgo | P | Criterio diagnóstico |
|---|------------------|------------------|--|---------|---------------------------|
| McCordle y cols²¹ | 190 | 44 | 1. Edad menor del paciente | 0.001 | Manhliot, McCordle |
| | | | 2. Retraso en el tratamiento con GGIV | 0.03 | |
| | | | 3. Niveles bajos de IgM | 0.007 | |
| | | | 4. Niveles bajos de albumina sérica | <0.001 | |
| Morikawa y cols³⁰ | 451 | 31 | 1. Persistencia de la fiebre tras administración de GGIV | 0.0001 | JMH |
| | | | 2. Niveles bajos de IgG tras administración de GGIV | 0.0023 | |
| | | | 3. Niveles altos de IgA tras administración de GGIV | <0.0001 | |
| | | | 4. Hemoglobina baja tras administración de GGIV | <0.0001 | |
| Kim y cols²⁴ | 478 | 159 | 1. EK incompleta | <0.001 | JMH |
| | | | 2. Sin respuesta a GGIV | <0.001 | |
| | | | 3. Persistencia de la fiebre >7 días | <0.001 | |
| | | | 4. Variación en el gen <i>PELI 1</i> | | |
| Vijayan y cols²⁵ | 29 | 18 | 1.EK incompleta | <0.001 | NR |
| Garrido-García y cols³² | 355 | 159 | 1.Lesiones en palmas | 0.02 | Dallaire |
| | | | 2.Lesiones en palmas | 0.002 | |
| | | | 3.Mayor duración de la fiebre | 0.001 | |
| | | | 4.Niveles bajo de hemoglobina | 0.001 | |
| | | | 5.Leucocitosis | 0.005 | |
| | | | 6.Hipoalbuminemia | 0.0001 | |
| | | | | | |

Factores de riesgo para desarrollo de aneurismas coronarios gigantes

Los ACG constituyen una complicación catastrófica y fatal de la EK, de difícil manejo y con evolución y manejo diferente al resto de los aneurismas coronarios y por lo tanto merecen atención especial.

A diferencia de los AC, se encuentran en la literatura diversos reportes de casos de ACG,³³⁻³⁵ sin embargo hay pocos estudios enfocados a identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de ACG, así como las medidas que se deben de llevar a cabo en estos pacientes. Actualmente no se cuenta con un consenso para su manejo.

En estudios de Meta-análisis como el de Ha y cols en el cual se evalúa la presencia de EK incompleta como factor de riesgo para el desarrollo de AC, incluye 20 estudios sobre AC y únicamente 2 sobre ACG, sin ser concluyente en cuanto a los factores de riesgo en ACG por la limitada cantidad de estudios.³¹

Algunos de los factores de riesgo descritos para el desarrollo de ACG son:

- Sexo masculino.³⁶
- Edad menor a 1 año.^{4,36,37}
- Edad mayor a 5 años.⁴
- Administración de más de 2500mg/kg de GGIV.⁴
- Duración de la administración de GGIV durante >3 días.⁴
- Uso de esteroides, con o sin GGIV adicional.⁴
- Niveles de hemoglobina sérica bajos.³⁶
- Leucocitosis.^{36,37}
- Neutrofilia.³⁶
- Hiponatremia.^{36,38}
- Elevación de alaninoaminotransferasa.³⁶
- Concentración de hematocrito.³⁸
- Retraso en la administración de GGIV (después del 8° día).³⁷
- Dosis adicionales de GGIV.³⁷

Algunos de los factores mencionados previamente como la leucocitosis, el predominio de neutrófilos en la biometría hemática, la elevación de alaninoaminotransferasa y la concentración de hematocrito, se han relacionado con el desarrollo de ACG sin embargo no se ha podido establecer un valor a partir del cual se incrementa el riesgo, para usarse en la práctica clínica. Únicamente se han establecido estos valores para el sodio sérico, se ha reportado que niveles de sodio sérico <135mEq/L tienen una sensibilidad del 78% para diagnóstico de ACG, sin embargo su valor predictivo positivo es del 5%, esto probablemente asociado a la baja incidencia de ACG en pacientes con EK.³⁸

Uno de los factores que consistentemente se ha asociado como factor protector contra los ACG es la administración de una dosis única de GGIV.³⁷

Tabla No. 5. Estudios sobre factores de riesgo para el desarrollo de ACG en pacientes con EK.

| Autor | Casos | Controles | Factores de riesgo | OR (IC) | Criterio diagnóstico |
|-------------------------------------|-------|-----------|---|--|----------------------|
| Sudo y cols 2010⁴ | 53 | 1760 | 1. Edad <1 año 2. Edad >5 años 3. Dosis total de GGIV >2500mg/kg 4. Duración de administración de GGIV > 3 días 5. Uso de esteroides con GGIV adicional 6. Uso de esteroides sin GGIV adicional 7. GGIV adicional | 6.57 (2.40-17.93) 4.24 (1.40-12.85) 12.26 (6.10-24.64) 30.12 220.51 (67.29-722.58) 83.83 (13.47-521.58) 14.84 (7.56-29.12) | AHA |
| Nakamura y cols³⁶ | 105 | 2936 | 1. Sexo masculino 2. Edad <1 año 3. Leucocitosis 4. Neutrofilia 5. Concentración de hemoglobina 6. ALT | 1.99 (1.23-3.22) 1.71 (1.05-2.76) ↑ 1.11 cada 1000/mm ³ (1.05-1.17) ↑ 1.60 cada 10% (1.18-2.00) ↑ 0.73 ↓ de 1 mg/dL (0.54-0.99) ↑ 1.02 cada 10UI/dL | AHA |

| | | | | | |
|-------------------------------------|----|-------|--|--|-----|
| | | | 7. Sodio sérico | (1.00-1.03) ↑ 0.80 cada 1 mEq/L (0.72-0.89) | |
| Nakamura y cols³⁷ | 56 | 12966 | 1. Edad <1 año 2. Neutrofilia 3. Retraso en la administración de GGIV 4. GGIV adicional | 02.06 (0.81-5.24) 1.39 (1.00-1.93) 3.48 (0.65-18.6) 43.6 (14.4-131) | AHA |

EK = Enfermedad de Kawasaki, ACG = aneurismas coronarios gigantes, GGIV = gammaglobulina intravenosa, AHA = Asociación Americana del Corazón, ALT = alaninoaminotransferasa.

2.7 Estudios de laboratorio

Los pacientes con EK presentan típicamente leucocitosis con neutrofilia, 50% de los pacientes tienen cifras de leucocitos $>15,000/\text{mm}^3$. En ocasiones pueden cursar con anemia, la cual generalmente es normocítica normocrómica; la presencia de anemia hemolítica se asocia a la administración de GGIV. Cursan también con trombocitosis, más frecuente a partir de la segunda semana de la enfermedad y con un pico a las 3 semanas para regresar a la normalidad para la 4-8 semanas. Las cifras de plaquetas van desde $450,000/\text{mm}^3$ hasta $>1,000,000/\text{mm}^3$. Podemos encontrar también trombocitopenia, la cual se considera un factor de riesgo para el desarrollo de AC.

Los reactantes de fase aguda se encuentran elevados en prácticamente todos los pacientes con EK, regresando a sus cifras normales en 6-10 semanas después del inicio de la enfermedad, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) son los principales reactantes de fase aguda alterados, sin embargo la VSG se debe de medir antes de la administración de GGIV, dado que se puede elevar tras la administración de ésta.

40% de los pacientes cursan con elevación de las transaminasas y 10% con leve hiperbilirrubinemia, también puede haber elevación de gammaglutamiltranspeptidasa en 2/3 de los pacientes.

80% de los pacientes con EK presentan piuria estéril.

La presencia de hipoalbuminemia e hiponatremia, reflejan una mayor severidad de la enfermedad, con un riesgo incrementado de desarrollar AC.

En pacientes con artritis a quienes se les realiza artrocentesis encontramos un líquido purulento con una cifra de leucocitos que varía de 125,000 a 300,000/mm³, con cifras normales de glucosa y Gram, y cultivo negativos. Y en pacientes a quienes se les realiza punción lumbar, el líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra, hasta en el 50% de los casos, datos que sugieren una meningitis aséptica con incremento en células mononucleares, sin afección de la glucosa ni de las proteínas del LCR.^{1,2}

2.8 Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki

De acuerdo a los criterios actuales de la AHA¹, se define como:

- EK completa: Cuando el paciente cumple con cuatro de los 5 criterios clásicos en presencia de fiebre >38.0 °C de más de 5 días de duración, o pacientes que cumplen menos de los 4 criterios clínicos pero que presentan AC.^{1,2} La EK completa se presenta en 80.2% de los casos.³
- EK incompleta: Se define por la presencia de fiebre de más de 5 días de duración, asociado a 2 o 3 de los criterios clásicos, sin reunir los suficientes criterios clínicos para considerarse EK completa. Estos casos son más frecuentes en lactantes, quienes tienen un riesgo incrementado de desarrollar AC.² En la autopsia los hallazgos son idénticos a los casos de EK completa y también los hallazgos en laboratorio son similares a la EK completa.¹ Representan 19.8% de los casos de EK.³
- EK atípica: Pacientes que cumplen con los criterios de EK completa, pero que presentan un dato clínico que generalmente no se presenta en la EK como afección renal, hepática, neurológica, etc.
- EK recurrente: EK que se presenta más de 3 meses después del episodio inicial, o después de que han regresado a los valores normales la VSG, PCR y la cifra de plaquetas. La incidencia en EUA es de < 1%, en Hawai de 2.3% y en Japón de aproximadamente el 3%.¹

2.9 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 AC.¹⁵⁻¹⁸
- 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 más frecuente detectar aneurismas de las arterias coronarias y es cuando el riesgo de muerte súbita es más alto.¹⁵⁻¹⁸
- Fase de convalecencia: La fase de convalecencia empieza cuando todos los datos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la VSG y la PCR se normalizan, generalmente de seis a ocho semanas después del inicio de la fiebre.¹⁵⁻¹⁸

2.10 Diagnóstico diferencial

Dado que la EK es una enfermedad febril autolimitada, la lista de diagnósticos diferenciales está encabezada por enfermedades de origen infeccioso.

El sarampión, la infección por adenovirus, enterovirus o virus de Epstein-Barr (VEB) y la escarlatina, presentan características clínicas similares a la EK. Sin embargo, el sarampión es raro en países en donde se vacuna a la población contra esta enfermedad; la infección por adenovirus y enterovirus generalmente ocasiona menos ataque al estado general a diferencia de la EK y los estudios de

laboratorio muestran menor grado de inflamación; la infección por VEB frecuentemente cursa con faringitis exudativa e importantes adenopatías, que no se presentan en la EK; y en el caso de la escarlatina la fiebre mejora de forma significativa en las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento antibiótico.

Cuando hay importante rash, otro diagnóstico diferencial es el Síndrome de Stevens-Johnson, pero en estos casos no se presentan los otros criterios clínicos característicos de la EK, y si cursan con necrosis en piel y presencia de ampollas y vesículas.

Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil de inicio sistémico, pueden debutar con fiebre, rash y afección de arterias coronarias en ecocardiograma, sin embargo es raro que presenten afección ocular u orofaríngea característica de la EK.²

2.11 Tratamiento

2.11.1 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.

Se recomienda una sola dosis de gammaglobulina intravenosa (GGIV) a 2g/kg y ácido acetil-salicílico (ASA) a 80 – 100 mg/Kg/día, dentro de los 10 primeros días de iniciada la fiebre y si es posible en los primeros 7 días. Aproximadamente 17% de los pacientes persisten con fiebre o presentan signos de inflamación aún más allá del décimo día de la enfermedad, en ellos está indicado administrar nuevamente GGIV.^{7,16,17,39}

La utilización de corticoesteroides en el tratamiento inicial de la EK adicionados al tratamiento con GGIV, es aún controversial, por lo que las guías internacionales no incluyen a los corticoesteroides dentro del esquema de tratamiento inicial. Los meta-análisis más recientes muestran que el uso adicional de corticoesteroides en el tratamiento de la EK logran una disminución en la prevalencia de AC, pero debido a la gran heterogeneidad metodológica no existe una diferencia estadísticamente significativa en estos resultados.^{1,39-41}

2.11.2 Tratamiento a largo plazo

Indicado en los pacientes con EK que desarrollaron AC, el tipo de tratamiento depende de la severidad de éstas anormalidades. Está encaminado a la prevención de trombosis coronaria en los vasos anormales. Dado que existe incremento en la actividad plaquetaria en los pacientes con AC en la EK, se debe 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 ACG) se debe usar una combinación de agentes antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) y un anticoagulante como la warfarina.^{1,39,40}

2.12 Pronóstico

La EK tiene un curso autolimitado, sin embargo la afección cardíaca, en especial el desarrollo de ACG se asocia a incremento en el riesgo de presentar infarto agudo al miocardio, isquemia miocárdica, secundaria a formación de trombos y muerte súbita.²⁴ Constituyendo la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con EK, por esta razón todos los pacientes con EK deberán contar con un ecocardiograma tanto de forma inicial como a las 6-8 semanas del inicio de la enfermedad.²⁶

La mayoría de los AC en la EK tienden a disminuir de tamaño; cuando un aneurisma desaparece y la coronaria parece normal, se utiliza el término “regresión”. Cerca del 30-50% de los pacientes con AC pequeños y medianos presentan regresión en 1 a 2 años, sin embargo la regresión es mucho menor en pacientes con ACG.^{26,42-44} 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.⁴⁵ 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

ateroescleróticas en las arterias coronarias con aneurismas, en aquellas arterias donde hubo regresión y aun en coronarias que no habían sufrido alteraciones, por lo que actualmente se sugiere un seguimiento posterior.⁴⁶⁻⁴⁹

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica de causa desconocida, que ocurre en lactantes y niños y que actualmente constituye la principal causa de cardiopatía adquirida en países desarrollados.

Cerca del 15-25% de los pacientes con EK que no reciben tratamiento con gammaglobulina intravenosa (GGIV) desarrollan aneurismas coronarios (AC). Como una complicación aún más grave de la EK, está el desarrollo de aneurismas coronarios gigantes (ACG), los cuales se presentan en menos del 1% de los pacientes con EKG, sin embargo pueden ocasionar infarto agudo al miocardio, isquemia miocárdica así como muerte súbita y representan la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con EK.

Dado que no se conoce la etiología de la EK, no es posible desarrollar estrategias para prevenirla, así que los esfuerzos deben de estar encaminados a identificar los principales factores de riesgo para desarrollar ACG para poder prevenir el desarrollo de los mismos y con esto disminuir la morbi-mortalidad en pacientes con EK.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de aneurismas coronarios gigantes en pacientes con Enfermedad de Kawasaki atendidos en la etapa aguda de la enfermedad en el Instituto Nacional de Pediatría?

5. JUSTIFICACION

Los ACG constituyen la más grave complicación de la EK, dado que se asocian a una mayor mortalidad así como a mayores secuelas a largo plazo (por menor regresión de las lesiones coronarias), a diferencia de países como Japón en donde se reportan AC en <1% de los pacientes, en nuestro hospital la incidencia es mucho mayor,¹⁰ esto pudiera atribuirse a un retardo en el diagnóstico y por lo tanto en el tratamiento de la enfermedad.

A pesar de lo mencionado anteriormente, existen escasos estudios enfocados a identificar los factores de riesgo para el desarrollo de ACG.

El determinar dichos factores de riesgo nos permitirá identificar a los pacientes con EK con bajo riesgo de presentar ACG y así evitar el sobretratamiento en estos pacientes, y por otra parte, aún más importante, nos facilitará identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollarlos, en quienes se debe intensificar el manejo, agregando anticoagulantes y dando un seguimiento más estrecho con el fin de disminuir la morbi-mortalidad asociada a esta complicación.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de aneurismas coronarios gigantes en la etapa aguda de la enfermedad de pacientes con Enfermedad de Kawasaki.

6.2 Objetivos específicos

1. Determinar la incidencia de aneurismas coronarios gigantes en la etapa aguda de la enfermedad de pacientes que presentaron Enfermedad de Kawasaki.
2. Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios gigantes en pacientes con Enfermedad de Kawasaki.
3. Determinar si el retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki, se asocia a un incremento en el riesgo de presentar aneurismas coronarios gigantes.
4. Determinar si la edad menor a un año constituye un factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios gigantes en pacientes con Enfermedad de Kawasaki.

7. HIPOTESIS

1. El retraso en el diagnóstico y por lo tanto en el inicio del tratamiento de la Enfermedad de Kawasaki, incrementa el riesgo de desarrollar aneurismas coronarios gigantes.
2. Los pacientes menores de un año al momento del diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki presentan un riesgo incrementado de desarrollar aneurismas coronarios gigantes.

8. MATERIAL Y METODOS

8.1 Tipo de Estudio

- Por su finalidad es: *comparativo*
- Por su control de asignación es: *observacional*
- Por su secuencia temporal es: *transversal*
- Por su cronología es: *retrospectivo*

8.2 Población Objetivo

Expedientes de pacientes con antecedente de EK tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

8.3 Población Elegible

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con antecedente de haber padecido EK entre agosto de 1995 y agosto 2015. (Se tiene un seguimiento protocolizado de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría desde 1995).

8.4 Criterios de Inclusión

- Pacientes con edades de 0 a 18 años tratados en la etapa aguda de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes de cualquier género con el antecedente de EK diagnosticado de acuerdo a los criterios establecidos por la Academia Americana de Pediatría¹ y manejados en la etapa aguda de la enfermedad en el Instituto Nacional de Pediatría.

8.5 Criterios de Exclusión

- Pacientes en quienes no se hayan realizado los estudios de laboratorio y gabinete solicitados.

8.6 Ubicación del Estudio

- Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría

8.7 Variables

Tabla No. 6. Variables.

| NOMBRE | TIPO DE VARIABLE | UNIDADES |
|--|-------------------|---------------------|
| Sexo | Dicotómica | Masculino/Femenino |
| Edad | Numérica continua | Meses |
| Peso | Numérica continua | Kg |
| Talla | Numérica continua | cm |
| Fecha de ingreso al INP | | Año calendario |
| Datos de la Enfermedad de Kawasaki | | |
| Días desde el inicio de la fiebre al diagnóstico | Numérica continua | Días |
| Fiebre | Dicotómica | Si/No |
| Temperatura máxima al ingreso | | ° C |
| Lesiones orales | Dicotómica | Si/No |
| Cambios en extremidades | Dicotómica | Si/No |
| Exantema | Dicotómica | Si/No |
| Inyección conjuntival | Dicotómica | Si/No |
| Adenopatía cervicales | Dicotómica | Si/No |
| Reactivación de la BCG | Dicotómica | Si/No |
| Kawasaki Incompleto | Dicotómica | Si/No |
| Kawasaki Atípico | Dicotómica | Si/No |
| Afección hepática | Dicotómica | Si/No |
| Choque asociado a EK | Dicotómica | Si/No |
| Afección a sistema nervioso central | Dicotómica | Si/No |
| Laboratorio | | |
| Hemoglobina | Numérica continua | g/dl |
| Hematocrito | Numérica continua | Porcentaje |
| Leucocitos | Numérica continua | 10 ³ /ul |
| Neutrófilos | Numérica continua | Porcentaje |
| Bandas | Numérica continua | Porcentaje |
| Plaquetas | Numérica continua | 10 ³ /ul |
| Velocidad de segmentación globular | Numérica continua | mm/hr |
| Proteína C Reactiva | Numérica continua | mg/dl |
| Albúmina | Numérica continua | g/dl |
| Sodio | Numérica continua | mmol/l |
| Bilirrubinas totales | Numérica continua | mg/dl |
| Alaninaaminotransferasa | Numérica continua | u/l |
| Tratamiento | | |
| Gammaglobulina endovenosa | Dicotómica | Si/No |
| Dosis de GGIV | Numérica continua | mg/kg |
| Segunda dosis de GGIV | Dicotómica | Si/No |
| Esteroides | Dicotómica | Si/No |
| Ecocardiograma al Diagnóstico | | |
| Miocarditis | Dicotómica | Si/No |
| Pericarditis | Dicotómica | Si/No |
| Derrame pericárdico | Dicotómica | Si/No |
| Aneurismas coronarios gigantes | Dicotómica | Si/No |
| | | |

8.8 Definiciones operacionales y Hoja de Recolección de Datos

- Definiciones operacionales. Ver Anexo No. 1
- Hoja de Recolección de datos Ver Anexo No. 2

8.9 Recursos Humanos

- 1) Médico residente de tercer año de Pediatría quien realizó la captación de los pacientes y analizó las características obtenidas.

8.10 Descripción General del Estudio

- 1) Del archivo institucional de pacientes con Enfermedad de Kawasaki, se seleccionaron a todos los pacientes que desarrollaron ACG, de acuerdo a la clasificación basada en la superficie corporal, propuesta por Dallaire.³³
- 2) De estos pacientes se analizaron los datos clínicos, de laboratorio, gabinete, ecocardiograma y tratamiento empleado.
- 3) Se compararon los datos recolectados, con aquellos de pacientes que no desarrollaron ACG.

8.11 Tamaño de la muestra

Por ser una enfermedad poco frecuente, se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de EK en la etapa aguda de la enfermedad, durante el periodo de agosto del 1995 a agosto del 2015 en el Instituto Nacional de Pediatría. (De acuerdo al registro de Enfermedad de Kawasaki del Servicio de Cardiología son 416 casos, de ahí se seleccionaron a aquellos que cumplían con los criterios de inclusión.)

8.12 Análisis Estadístico

Se compararon los pacientes con EK que desarrollaron ACG en la etapa aguda de la EK con el resto de los pacientes. Para comparar los casos de pacientes con ACG con los que no los desarrollaron, se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, máximo - mínimo) para las variables cuantitativas. Se analizó la forma de distribución de los datos con la

finalidad de observar si tuvieron un comportamiento cercano a la curva normal y así poder analizar los datos a través de pruebas paramétricas. (T para muestras independientes con un nivel de significancia $p < 0.05$), si no mostraron distribución normal se utilizó una prueba de U de Mann-Whitney. Para comparar las variables categóricas, se utilizó una prueba de χ^2 de Pearson. También se consideró significancia estadística cuando la p resultante fue de < 0.05 .

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

También durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

- 1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica en este protocolo se realizará bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- 2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se presentará a consideración, comentario y guía del comité de investigación.

- 3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se han sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.
- 4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- 5) Al publicar los resultados del protocolo, se preservará la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos.
- 6) La información disponible antes del estudio sobre un producto de esta investigación está justificada para apoyar la propuesta de realizar el estudio.
- 7) Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables.
- 8) Se iniciará hasta que se haya obtenido la aprobación por los comités de investigación y de ética.
- 9) Toda la información del estudio clínico será documentada y archivada de tal manera que permita la elaboración de informes, la cual podrá ser verificada e interpretada.
- 10) Se mantendrá la confidencialidad de los datos que permita la identificación de los sujetos del estudio.

Estimación del riesgo del protocolo.

Con base al Título Segundo del Capítulo I del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este protocolo se consideró sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención, únicamente se hizo revisión retrospectiva de la documentación del expediente.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| | Enero 2015 | Febrero 2015 | Marzo 2015 | Abril 2015 | Mayo 2015 | Junio 2015 | Julio 2015 | Agosto 2015 | Septiembre 2015 | Octubre 2015 | Noviembre 2015 | Diciembre 2015 |
|---|------------|--------------|------------|------------|-----------|------------|------------|-------------|-----------------|--------------|----------------|----------------|
| Búsqueda de literatura | X | X | | | | | | | | | | |
| Elaboración de protocolo de investigación | | X | X | | | | | | | | | |
| Corrección del protocolo | | | | X | | | | | | | | |
| Presentación de protocolo a los Comités de Investigación y Ética del INP | | | | X | | | | | | | | |
| Revisión de los casos con diagnósticos de EK + ACG y elección de pacientes candidatos al estudio. | | | | | X | | | | | | | |
| Captura de datos. | | | | | | X | | | | | | |
| Análisis estadístico de los datos. | | | | | | | X | X | | | | |
| Redacción del escrito e informe final. | | | | | | | | | X | X | X | |
| Envío del estudio para su publicación. | | | | | | | | | | | | X |

11. RESULTADOS

11.1 Análisis Descriptivo

Durante un periodo de 20 años (desde agosto del 1995 a agosto del 2015), se diagnosticaron en el Instituto Nacional de Pediatría, un total de 416 casos de EK. Del total de los pacientes, 278 (66.8%) fueron del sexo masculino y 138 (33.2%) del sexo femenino; la edad media al diagnóstico fue de 38.97 ± 36.53 meses con un rango de edad de 2 a 200 meses. El promedio de días desde el inicio de la sintomatología al diagnóstico fue de 9.25 ± 5.94 días, con un rango de 1 a 41 días, el promedio de los días de fiebre al diagnóstico fue de 8.98 ± 5.77 días.

En cuanto al cuadro clínico, la fiebre se presentó en el 100% de los casos y de los criterios diagnósticos clásicos de la EK, lo más frecuente fueron las alteraciones orales en 395 casos (95%), seguido de la hiperemia conjuntival no purulenta la cual se presentó en 376 casos (90.4%), el exantema en 356 pacientes (85.6%), los cambios en palmas en 299 pacientes (71.9%) y los cambios en plantas en 292 (70.2%), la adenopatía cervical se presentó únicamente en 284 pacientes (68.3%). Del total de los casos 84 (20.2%) se presentaron como EK incompleta y 50 (12.0%) como EK atípica.

Se documentó reactivación de la vacuna de la BCG en 97 pacientes (23.3%), alteraciones del sistema nervioso central en 63 casos (15.1%), artralgias en 51 casos (12.3%) e insuficiencia cardíaca y/o choque en 26 pacientes (6.3%).

Las frecuencias de las manifestaciones clínicas en los pacientes con EK se muestra en la Tabla No. 7.

A su ingreso se solicitaron estudios de laboratorio (incluyendo biometría hemática completa, reactantes de fase aguda, electrolitos séricos y pruebas de función hepática), para evaluar el estado inflamatorio del paciente y como determinantes de factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios.

Tabla No. 7. Características clínicas de los pacientes con EK.

| Variable | Frecuencia (número de casos) | Porcentaje |
|-------------------------|---------------------------------|------------|
| Fiebre | 416 | 100% |
| Alteraciones orales | 395 | 95% |
| Conjuntivitis | 376 | 90.5% |
| Exantema | 356 | 85.6% |
| Alteraciones en palmas | 299 | 71.9% |
| Alteraciones en plantas | 292 | 70.2% |
| Adenopatía cervical | 284 | 68.3% |
| EK incompleta | 84 | 20.2% |
| EK atípica | 50 | 12.0% |
| Reactivación de BCG | 97 | 23.3% |
| Alteraciones en SNC | 63 | 15.1% |
| Artralgias | 51 | 12.3% |
| Insuficiencia cardíaca | 26 | 6.3% |

EK = Enfermedad de Kawasaki, SNC = Sistema Nervioso Central.

La media de hemoglobina al diagnóstico, fue de 11.62 gr/dl \pm 1.64, con leucocitos de 14,214.86 mm³ \pm 7,028.57, y plaquetas de 393,451.79 mm³ \pm 212,443.11. La media en la velocidad de sedimentación globular fue de 44.91 mm/hr \pm 14.87 y la media de proteína-C reactiva fue de 9.34 mg/dl \pm 8.96. La media en los niveles séricos de albumina fue de 3.00 mg/dl \pm 0.68 y en los niveles séricos de sodio fue de 135.99mEq/lit \pm 3.52. En cuanto a las pruebas de función hepática, la media de AST fue de 65.60 UI/lit \pm 75.84, y la de ALT de 73.55 UI/lit \pm 123.78, la media de bilirrubina total fue de 1.062 mg/dl \pm 1.41, de bilirrubina directa de 0.48 \pm 0.93, y de bilirrubina indirecta de 0.59 mg/dl \pm 0.78, en los niveles de deshidrogenasa láctica la media fue de 287.07 UI/dl \pm 104.63. En la Tabla 8 se muestran las medias y rangos de los valores de laboratorio al diagnóstico de EK.

Tabla No. 8. Valores de laboratorio al diagnóstico de la EK.

| Variable | No. | Media | Rango |
|-------------------------------|-----|-------------------------|--------------------|
| Hemoglobina (gr/dl) | 414 | 11.62 ± 1.64 | 3.5 – 16.2 |
| Leucocitos (mm ³) | 414 | 14,214.86 ± 7,028.57 | 33 – 48,400 |
| Plaquetas (mm ³) | 414 | 393,451.79 ± 212,443.11 | 14,000 – 1,354,000 |
| VSG (mm/hr) | 373 | 44.91 ± 14.87 | 4 – 95 |
| PCR | 305 | 9.34 ± 8.96 | 0 – 51.93 |
| Albúmina | 355 | 3.00 ± 0.68 | 1.1 – 7.6 |
| Sodio (mEq/lit) | 334 | 135.99 ± 3.52 | 121 – 151 |
| AST (UI/lit) | 367 | 65.60 ± 75.84 | 11 – 696 |
| ALT (UI/lit) | 367 | 73.55 ± 123.78 | 7 – 1890 |
| BT (mg/dl) | 294 | 1.062 ± 1.41 | 0 – 11.4 |
| BD (mg/dl) | 294 | 0.48 ± 0.93 | 0 – 6.75 |
| BI (mg/dl) | 294 | 0.59 ± 0.78 | 0 – 9.33 |
| DHL | 334 | 287.07 ± 104.63 | 110 – 961 |

EK = Enfermedad de Kawasaki, No. = Número de pacientes a los que se les realizó el estudio, VSG = Velocidad de sedimentación globular, PCR = Proteína C reactiva, AST = Aspartatoaminotransferasa, ALT = alaninaaminotransferasa, BT = Bilirrubina total, BD = Bilirrubina directa, BI = Bilirrubina indirecta, DHL = Deshidrogenasa láctica.

A los 15 días del diagnóstico, se solicitaron nuevamente biometría hemática y reactantes de fase aguda, encontrando media de hemoglobina de 12.34 gr/dl ± 1.59, con leucocitos de 11,610.93 mm³ ± 6,153.83, y plaquetas de 457,138.28 mm³ ± 215,247.86. La media en la velocidad de sedimentación globular fue de 34.78 mm/hr ± 16.17 y la media de proteína-C reactiva fue de 1.35 mg/dl ± 3.50.

En cuanto a los hallazgos en ecocardiograma al diagnóstico, en 48 de los casos (11.5%) se reportó pericarditis, en 44 derrame pericárdico (10.6%), en 35 miocarditis (8.4%) y en 6 pacientes hipocinesia (1.4%). 152 pacientes (36.5%) presentaban aneurismas coronarios al momento del diagnóstico, y 31 desarrollaron aneurismas coronarios gigantes (7.5%).

A los 15 días se repitió el ecocardiograma, reportándose en 12 pacientes derrame pericárdico (2.9%), en 7 casos miocarditis (1.7%), y aneurismas coronarios en 111 casos (26.7%). 28 pacientes (6.71%) presentaron aneurismas coronarios gigantes a los 15 días del diagnóstico.

La variable de desenlace en este estudio fue el desarrollo de aneurismas coronarios gigantes (ACG), utilizando la escala propuesta por Dallaire,²² se incluyeron los AC con un Z score >10.

Al diagnóstico se encontraron 31 pacientes con ACG y a los 15 días 28, de éstos 28, 3 que en un inicio no habían presentado ACG ingresaron al estudio, por lo que se tomaron un total de 34 casos con ACG, con una incidencia de ACG del 8.1%.

La arteria mas afectada fue la coronaria izquierda en 21 casos, seguida de la coronaria derecha en 20 casos, la descendente anterior en 11 y la circunfleja en 4 pacientes.

En la tabla 9 se muestran los hallazgos en ecocardiograma al diagnóstico y a los 15 días.

Tabla No. 9. Hallazgos en ecocardiograma al diagnóstico y a los 15 días de la EK.

| Variable | Diagnóstico | | 15 días | |
|---------------------|-------------|------------|------------|------------|
| | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia | Porcentaje |
| Pericarditis | 48 | 11.5% | NR | NR |
| Derrame pericárdico | 44 | 10.6% | 12 | 2.9% |
| Miocarditis | 35 | 8.4% | 7 | 1.7% |
| Hipocinesia | 6 | 1.4% | NR | NR |
| AC | 152 | 36.5% | 111 | 26.7% |
| ACG | 31 | 7.5% | 28 | 6.71% |

EK = Enfermedad de Kawasaki, NR = No Reportado, AC = Aneurismas Coronarios, ACG = Aneurismas Coronarios Gigantes.

De los 416 pacientes, 379 (91.1%) recibieron tratamiento con GGIV. La evolución de la mayoría de los pacientes fue satisfactoria, ameritando administración de una segunda dosis de GGIV en 20 casos y de una tercera dosis en tan solo 2 pacientes. En 219 de los casos (52.6%) se administró en conjunto con la GGIV, corticoesteroide sistémico.

Tres de los 416 casos (0.7%), fallecieron en la etapa aguda de la enfermedad por choque cardiogénico.

11.2 Análisis Bivariado

De las manifestaciones clínicas características de la EK únicamente la presencia de lesiones palmares fue estadísticamente significativas para el desarrollo de ACG ($p < 0.028$ OR = 3.151, IC 95% 1.085-9.150). La edad menor a 1 año también se asoció al desarrollo de ACG ($p < 0.001$ OR = 3.827, IC 95% 1.862-7.867). La presentación atípica de la enfermedad se asoció de forma significativa al desarrollo de ACG ($p < 0.044$ OR = 2.655, IC 95% 1.085-6.495), así como la presencia de insuficiencia cardíaca ($p < 0.000472$ OR = 6.222, IC 95% 2.472-15.660) y/o la presencia de manifestaciones de afección de sistema nervioso central ($p < 0.010$ OR = 3.035, IC 95% 1.397-6.593). La necesidad de administrar una segunda dosis de GGIV también se asoció al desarrollo de ACG ($p < 0.023$ OR = 3.910, IC 95% 1.317-11.612).

En cuanto a los hallazgos en electrocardiograma, las alteraciones en la repolarización, así como los datos de isquemia, se asociaron de forma estadísticamente significativa al desarrollo de ACG ($p < 0.0000001$).

Dentro de los hallazgos en el ecocardiograma no relacionados con las arterias coronarias, la presencia de miocarditis ($p < 0.000193$), derrame pericárdico ($p < 0.002$), pericarditis ($p < 0.011$) e hipocinesia ventricular ($p < 0.000017$) se asociaron significativamente al desarrollo de ACG.

Tabla No. 10. Análisis bivariado de variables nominales, para el desarrollo de ACG enEK.

| | Sin ACG | Con ACG | P | OR | IC 95% |
|---------------------------------|---------|---------|----------------------|--------------|-----------------------|
| Manifestaciones clínicas | | | | | |
| Edad menor a 1 año | 72 | 16 | <0.001 | 3.827 | 1.862 – 7.867 |
| Sexo masculino | 257 | 21 | < 0.57 | 0.792 | 0.384 – 1.633 |
| Conjuntivitis | 346 | 30 | < 0.555 | 0.780 | 0.260 – 2.340 |
| Exantema | 325 | 30 | < 0.802 | 1.292 | 0.438 – 3.810 |
| Lesiones palmares | 269 | 30 | < 0.028 | 3.151 | 1.085 – 9.150 |
| Lesiones plantares | 263 | 29 | < 0.050 | 2.624 | 0.991 – 6.947 |
| Alteraciones orales | 362 | 33 | < 1.0 | 1.823 | 0.237 – 14.018 |
| Adenopatía cervical | 264 | 20 | < 0.249 | 0.639 | 0.312 – 1.307 |
| Artralgias | 43 | 8 | < 0.052 | 2.426 | 1.033 – 5.696 |
| Insuficiencia cardíaca | 18 | 8 | < 0.000472 | 6.222 | 2.472 – 15.660 |

| | | | | | |
|---|----|----|-------------|--------|-----------------|
| SNC | 52 | 11 | < 0.010 | 3.035 | 1.397 – 6.593 |
| EK Incompleto | 79 | 5 | < 0.508 | 0.661 | 0.248 – 1.763 |
| Reactivación de BCG | 84 | 13 | < 0.059 | 2.071 | 0.995 – 4.312 |
| Síntomas gastrointestinales | 56 | 12 | < 0.074 | 2.131 | 0.967 – 4.694 |
| EK Atípico | 32 | 8 | < 0.044 | 2.655 | 1.085 – 6.495 |
| Administración de 2° dosis de GGIV | 15 | 5 | <0.023 | 3.910 | 1.317 – 11.612 |
| Hallazgos en Electrocardiograma | | | | | |
| Arritmias | 16 | 1 | < 1.0 | 0.599 | 0.077 – 4.669 |
| Alteraciones repolarización | 15 | 12 | < 0.0000001 | 11.960 | 4.942 – 28.945 |
| Isquemia | 0 | 5 | < 0.0000001 | 12.630 | 8.794 – 18.138 |
| Hallazgos en Ecocardiograma | | | | | |
| Miocarditis | 25 | 10 | < 0.000193 | 5.767 | 2.485 – 13.384 |
| Derrame pericárdico | 35 | 10 | < 0.002 | 4.012 | 1.775 – 9.070 |
| Pericarditis | 39 | 9 | < 0.011 | 3.074 | 1.339 – 7.056 |
| Hipocinesia | 1 | 5 | < 0.000017 | 63.966 | 7.230 – 565.880 |

EK = Enfermedad de Kawasaki, ACG = Aneurismas Coronarios Gigantes, SNC = Sistema Nervioso Central, GGIV = Gammaglobulina intravenosa.

De las variables numéricas, una edad menor del paciente se asoció de forma significativa al desarrollo de ACG ($p < 0.001$) y un mayor número de días desde el inicio de las manifestaciones hasta el diagnóstico también se asoció significativamente al desarrollo de ACG ($p < 0.0000001$).

En cuanto a los estudios de laboratorio solicitados al ingreso del paciente, las cifras bajas de hemoglobina ($p < 0.0000001$), una mayor cuenta leucocitaria ($p < 0.0000001$) y una mayor cuenta plaquetaria ($p < 0.000015$), así como la hipoalbuminemia ($p < 0.000122$) se asociaron significativamente al desarrollo de ACG.

En nuestro estudio encontramos que una menor elevación de la VSG al diagnóstico se asoció al desarrollo de ACG ($p < 0.009$).

En la Tabla No. 11 se muestran los resultados del análisis bivariado de variables numéricas.

Tabla No. 11. Análisis bivariado de variables numéricas, para el desarrollo de ACG enEK.

| | Con ACG (n = 34) | Sin ACG (n = 382) | P |
|--|-------------------------|-------------------------|------------|
| Manifestaciones clínicas | | | |
| Edad (meses) | 19.47 ± 16.94 | 40.70 ± 37.30 | < 0.001 |
| Inicio de manifestaciones al diagnóstico (días) | 15.88 ± 9.38 | 8.65 ± 5.15 | < 0.000001 |
| Laboratorios al diagnóstico | | | |
| Hemoglobina (gr/dl) | 9.75 ± 1.80 | 11.79 ± 1.52 | < 0.000001 |
| Leucocitos (mm3) | 21,025 ± 9,032.26 | 13,605.48 ± 6,495.81 | < 0.000001 |
| Neutrófilos (%) | 65.12 ± 15.42 | 64.17 ± 17.28 | < 0.757 |
| Bandas (%) | 2.0 ± 5.60 | 1.44 ± 4.58 | < 0.506 |
| Plaquetas (mm3) | 543,239.29 ± 283,501.70 | 380,148.1g ± 199,981.43 | < 0.00015 |
| VSG (mm/hr) | 40.88 ± 11.41 | 43.78 ± 15.03 | < 0.009 |
| PCR | 9.76 ± 7.02 | 9.18 ± 9.17 | < 0.734 |
| Albúmina | 2.57 ± 0.70 | 3.04 ± 0.66 | < 0.000122 |
| Sodio (mEq/lit) | 134.93 ± 3.30 | 135.35 ± 9.96 | < 0.825 |
| AST (Ul/lit) | 54.20 ± 40.62 | 66.61 ± 78.17 | < 0.391 |
| ALT (UL/lit) | 40.82 ± 30.48 | 76.47 ± 128.48 | < 0.131 |
| BT (mg/dl) | 1.02 ± 1.27 | 0.48 ± 1.43 | < 0.863 |
| BD (mg/dl) | 0.49 ± 0.87 | 0.48 ± 0.94 | < 0.942 |
| BI (mg/dl) | 0.52 ± 0.45 | 0.60 ± 0.80 | < 0.610 |
| DHL | 273.87 ± 64.19 | 285.59 ± 110.84 | < 0.570 |

EK = Enfermedad de Kawasaki, ACG = Aneurismas Coronarios Gigantes, GGIV = Gammaglobulina intravenosa, VSG = Velocidad de sedimentación globular, PCR = Proteína C reactiva, AST = Aspartatoaminotransferasa, ALT = alaninaaminotransferasa, BT = Bilirrubina total, BD = Bilirrubina directa, BI = Bilirrubina indirecta

12. DISCUSIÓN

La EK es una vasculitis aguda, autolimitada, cuya etiología hasta el momento es desconocida, aunque se cree que existe una activación del sistema inmunológico por un agente infeccioso aún no determinado, en un huésped genéticamente susceptible.^{1,2} En países desarrollados, la EK constituye la primera causa de cardiopatía adquirida en niños, sobrepasando a la fiebre reumática.³

En Japón, es una enfermedad de alta prevalencia. De acuerdo a lo reportado por Makino, en el 22avo Censo de Enfermedad de Kawasaki en Japón, se han descrito aproximadamente 300,000 casos de EK desde su primera descripción en 1967 a la fecha. Tan solo en el 2012 se reportaron 13,197 casos en Japón y la incidencia anual es de 264.8 casos por cada 100,000 habitantes menores de 5 años.³ En Estados Unidos la incidencia depende del grupo étnico, siendo de 32.5 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años de descendencia asiática y de 9.1 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años caucásicos. En México no existe un registro epidemiológico de esta enfermedad, por lo que se desconoce la incidencia de la EK pero se cree que es similar a la reportada en Latinoamérica (3-3.9 casos por cada 100,000 habitantes menores de 5 años).⁵⁰ La serie de casos más grande hasta el momento en México, es la reportada por Garrido y cols en el Instituto Nacional de Pediatría, con 338 casos en un periodo de 18 años (agosto 1995-diciembre 2013),¹⁰ la cual se ha actualizado para la realización del presente estudio.

La complicación más grave de la EK es el desarrollo de ACG. En estudios epidemiológicos en Japón, éstos se presentan en el 0.04% de los pacientes con EK,³ y en Korea, Lee y cols mencionan una incidencia de ACG entre el 0.25-2%.³⁵ A pesar de su baja incidencia, son de gran importancia porque se asocian a un mal pronóstico al incrementar el riesgo de presentar isquemia miocárdica, infarto agudo al miocardio o muerte súbita.

En nuestro estudio la incidencia de ACG durante la fase aguda de la enfermedad fue del 8.1%, mucho mayor a lo reportado en estudios de países con alta

prevalencia de la enfermedad, y similar a lo reportado por Schroh en España en donde se encontró una incidencia del 11.1%.⁵¹ En Japón como se mencionó previamente, la EK es una enfermedad frecuente, por lo tanto el personal médico presenta un alto índice de sospecha, permitiendo diagnósticos tempranos e inicio oportuno del tratamiento con GGIV. Esto pudiera explicar la notable diferencia en la incidencia de ACG en países asiáticos con respecto a países latinoamericanos, ya que se ha documentado que el tratamiento temprano con GGIV disminuye de forma importante la incidencia de AC.⁵

En el 22avo Censo de Enfermedad de Kawasaki en Japón, Makino reporta una incidencia de AC del 0.91% y de ACG de 0.18% durante la fase aguda de la enfermedad.³ Sin embargo de los 26,691 pacientes incluidos en la encuesta, 86.1% recibieron tratamiento con GGIV en los primeros 6 días tras el inicio de la enfermedad.³ En cambio en nuestro estudio, el promedio de los días desde el inicio de la sintomatología al diagnóstico fue de 9.25 ± 5.94 , y en el 88.2% de los pacientes con ACG (30/34) hubo un retraso en el diagnóstico y tratamiento mayor a 7 días. En nuestro estudio este retraso en el diagnóstico, fue un factores de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de ACG ($p < 0.0000001$).

Existen diversos estudios en donde se describen factores de riesgo asociados al desarrollo de AC en pacientes con EK, sin embargo pocos estudios evalúan los factores de riesgo para el desarrollo de ACG. En el 2010, Sudo reportó que la edad menor a 1 año, la edad mayor a 5 años, una dosis total de GGIV $>2500\text{mg/kg}$ y el uso de esteroides posterior a la administración de GGIV incrementan el riesgo de desarrollar ACG.⁴ Nakamura describe como factores de riesgo la edad menor a un año, la leucocitosis y la neutrofilia, así como los niveles bajos de sodio sérico, niveles bajos de hemoglobina y niveles elevados de ALT.³⁶

En nuestro estudio encontramos, similar a lo reportado por Sudo y por Nakamura^{4,36} que la edad menor a 1 año se asocia de forma significativa al desarrollo de ACG ($p < 0.001$ OR = 3.827, IC 95% 1.862-7.867). En cuanto a las

manifestaciones clínicas de EK, únicamente la presencia de lesiones palmares fue estadísticamente significativa para el desarrollo de ACG, dato que no se había reportado previamente en otros estudios. Otros hallazgos importantes no reportados previamente fue que presentación atípica de la EK así como la presencia de manifestaciones en SNC se asocian de forma significativa al desarrollo de ACG.

Koyanagi en 1998, reportó como factores de riesgo independientes para el desarrollo de ACG la elevación de la PCR (OR = 1.159, IC 95% 1.022-1.315) y los niveles bajos de potasio sérico (OR = 0.222, IC 95% 0.052-0.948)⁵² sin embargo en nuestro estudio, no se encontró esta asociación.

Al igual que lo reportado por Nakamura, en nuestro estudio las cifras bajas de hemoglobina ($<9.75 \pm 1.8$ mg/dl) y la leucocitosis ($>21,025 \pm 9,032$ mm³) se asociaron significativamente al desarrollo de ACG. Nakamura también reporta como factor de riesgo para el desarrollo de ACG el uso de dosis adicionales de GGIV, lo que coincide con lo encontrado en nuestro estudio.³⁷ En nuestro estudio la trombocitosis y la hipoalbuminemia también presentaron cierta asociación con el desarrollo de ACG en nuestro estudio, datos que no se habían reportado previamente.

De los hallazgos extracoronarios en el ecocardiograma, la presencia de miocarditis, derrame pericárdico, pericarditis y/o hipocinesia se asociaron de forma significativa al desarrollo de ACG. Algo similar había sido reportado por Lega y cols, quienes encontraron que la presencia de derrame pericárdico y regurgitación mitral se asociaban a la presencia de AC en la fase aguda de la EK, sin embargo esta asociación solo se reportó para AC y no para ACG, como en nuestro estudio. Lega y cols también reportaron que los pacientes con EK hemodinámicamente inestable (KDSS) presentaban mas frecuentemente lesiones coronarias (dilatación o AC) con una $p = 0.040$, en comparación con los pacientes sin KDSS. En nuestra serie de casos, en los 3 pacientes que fallecieron la causa de muerte fue choque

cardiogénico (KDSS) y en los 3 casos se asoció a AC, datos que coinciden con lo reportado por Lega y cols.⁵³

Como se mencionó anteriormente, la importancia de los ACG en la EK, radica en la morbi-mortalidad asociada, prácticamente todas las muertes reportadas por EK se deben a secuelas cardíacas. En Japón la mortalidad en EK es del 0.08%, en Estados Unidos se incrementa a 0.17%.¹ En nuestro estudio se encontró una mortalidad del 0.72%, similar a lo reportado en Estados Unidos y Japón, sin embargo esta mortalidad se incrementa al 8.8% en pacientes que desarrollaron ACG.

Una de las debilidades del estudio es que se trata de una muestra pequeña si se compara con las series Japonesas, sin embargo en Europa y en Latinoamérica, las series de casos son más pequeñas. En Chile, Budnik y cols reportan 32 casos en un periodo de 8 años en 1 hospital de tercer nivel.⁵⁰ En España Schron y cols evaluaron en un periodo de 16 años, 150 niños con diagnóstico de EK,⁵¹ y en Francia Lega y cols reunieron 194 pacientes con EK de 1988 al 2007 (19 años), en un hospital pediátrico de tercer nivel.⁵⁴ Por lo que, a nuestro conocimiento, es la serie de casos más grande realizada en un solo hospital, no solo en México sino en Latinoamérica.

De las principales fortalezas de nuestro estudio es que en la mayoría de los estudios en los que se evalúan factores de riesgo asociados al desarrollo de AC o de ACG, se utiliza aún la clasificación de la Asociación Americana del Corazón (AHA), en la cual se catalogan como ACG aquellos con un diámetro intraluminal >8mm.¹ Sin embargo esta definición, así como la propuesta inicialmente por el Ministerio de Salud Japonés (JMH), no consideran la variación en el diámetro de las arterias coronarias dependiendo del tamaño del paciente, no consideran las diferencias entre arterias coronarias derechas e izquierdas, ni incluyen la evolución de estas anomalías con el tiempo, abarcan únicamente una medición aislada en el punto de máxima dimensión de la arteria. Desde 1998 de Zorzi y cols

demonstraron que, de los pacientes con EK con arterias coronarias consideradas normales de acuerdo a los criterios del JMH, si se ajustaban los diámetros de las arterias en base a la superficie corporal, 27% de los pacientes presentaban al menos una arteria con un diámetro mayor a 2 desviaciones estándar por encima de lo esperado; por lo que, de acuerdo a de Zorzi y cols, el uso de éstos criterios subestima la verdadera prevalencia de AC.²⁰

Actualmente se recomienda para el diagnóstico de ACG, el uso de Z score >10, con la última adecuación por Dallaire. Éste criterio fue el que se utilizó en nuestro estudio para el diagnóstico de ACG, lo que permite un cálculo mas certero de la prevalencia de ACG.

13. CONCLUSIONES

La EK es una de las vasculitis más frecuentes en pediatría. Dado que no se ha identificado su etiología, las medidas preventivas deben de estar encaminadas a disminuir el riesgo de complicaciones de esta enfermedad, principalmente las complicaciones cardíacas, las cuales constituyen la primer causa de morbi-mortalidad en EK.

Uno de los principales factores asociados al desarrollo de ACG en nuestro estudio, y que además constituye un factor modificable, es el retraso en el diagnóstico de la EK, por esta razón es importante que el pediatra mantenga una elevada sospecha de la enfermedad, lo que permitirá el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno con GGIV, disminuyendo así el riesgo de desarrollar ACG.

Se encontró también que ciertos hallazgos en estudios de laboratorio, en el electrocardiograma, así como hallazgos extracoronarios en el ecocardiograma, se asociaron al desarrollo de ACG, por lo que ante la presencia de estas alteraciones se debe dar un seguimiento estrecho al paciente, con el fin de identificar de forma oportuna a pacientes con ACG, quienes requerirán un manejo y seguimiento diferente al resto de los pacientes con EK, por la elevada morbi-mortalidad que presentan.

14. BIBLIOGRAFIA

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. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki Disease. *Pediatr in Rev* 2013;34:151-161.
3. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, et al. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011-2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2015;25:239-245.
4. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Sadakane A, Uehara R, et al. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: The 19th nationwide survey. *Pediatr Internat* 2010;52:790-794.
5. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan. Results from the Nationwide Survey in 2005-2006. *J Epidemiol* 2008;18:167-172.
6. Yashiro UR, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Pediatr* 2003;92:694-697.
7. Burns JC, Glode MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004; 364:533-44.
8. Martínez-Ruíz M, del Castillo MF, Borque AC, Garcia-Miguel MJ, Gómez MI, Martínez-Cortés F, Baquero Artiago F. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *Ann Pediatr (Barc)* 2003;59:323-327.
9. Sotelo-Cruz N. Revisión de la Enfermedad de Kawasaki en México, Desde la Perspectiva de las Publicaciones Médicas (Enero de 1977 a Mayo de 2012). *Arch Cardiol Mex* 2013;83:214-222.
10. Garrido-García LM, Soto-Blanquel JL, Espinosa-Rosales FJ. Enfermedad de Kawasaki: cuadro clínico, exámenes de laboratorio y lesiones coronarias. *Acta Pediatr Mex* 2015;36:314-321.
11. Leung DY, Meissner HC, Shulman ST, et al. Prevalence of Superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:742-746.

12. 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.
13. Amano S, Hazama F, Hamshima Y. Pathology of Kawasaki disease. Pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Jpn Circ J* 1979;43:633-643.
14. Nichols L, Lagana S, Parwani A. Coronary artery aneurysm. A review and hypothesis regarding etiology. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:823-828.
15. Kim SH, Kim KH, Kim DS. Clinical characteristics of Kawasaki disease according to age at diagnosis. *Indian Pediatr* 2009;46:585-590.
16. Fimbres AM, Shulman ST. Kawasaki Disease. *Pediatr Rev* 2008;29:308-316.
17. Mason WH, Takahashi M. Kawasaki Syndrome. State of the Art. *Clin Infect Dis* 1999;28:169-187.
18. Freeman A, Shulman ST. Issues in the diagnosis of Kawasaki disease. *Progr Pediatr Cardiol* 2004;19:123-128.
19. Yim D, Burgner D, Cheung M. Echocardiography in Kawasaki Disease. In Bajraktari G. Echocardiography in Specific Diseases. In Tech Editors. 2012;139-152.
20. de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, et al. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998;133:254-258.
21. 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.
22. Dallaire F, Dahdah N. New Equations and a Critical Appraisal of Coronary Artery Z Scores in Healthy Children. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:60-74.
23. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved Classification of Coronary Artery Abnormalities Based Only on Coronary Artery z-Scores After Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2010;31:242-249.
24. Kim J-J, Hong YM, Yun SW, Han MK, Lee K-Y, et al. Assessment of Risk Factors for Korean Children with Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2012;33:513-520

25. Vijayan AP, Dinesh KB, Divia NKR. Coronary Artery Dilatation in Incomplete Kawasaki Disease. *Indian Pediatr* 2009;46:607-609.
26. Patil S, Shirodkar S, Pinto RJ, Dalvi B. Giant coronary artery aneurysm with a thrombus secondary to Kawasaki disease. *Ann Pediatr Card* 2008;1:59-61.
27. 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.
28. Moura C, Costa P, Silva JC. Giant Coronary Aneurysms in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2008;29:230-231.
29. Sunagawa K, Mitsumata M, Ayusawa M, Kusumi Y. Ruptured Giant Aneurysm of the Left Anterior Descending Coronary Artery in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2008;29:1115-1119.
30. Morikawa Y, Ohashi Y, Harada K, Asai T, Okawa S, et al. Coronary risks after high-dose gamma-globulin in children with Kawasaki disease. *Pediatr International* 2000;42:464-469.
31. Ha K-S, Jang GY, Lee JH, Lee KC, Hong YS, et al. Incomplete clinical manifestation as a risk for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2013;172:343-349.
32. Garrido-Garcia LM, Morales-Garnica GA, González-Garay A. Factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa aguda de la Enfermedad de Kawasaki. Tesis de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México. México 2015.
33. Lin M-C, Hsu C-M, Fu Y-C. Giant coronary aneurysms developed in a child of Kawasaki disease with only 3 days of fever. *Cardiol Young* 2010;20:339-341.
34. Al-Mashham Y, Sinclair BG, Duncan WJ. Giant coronary arterial aneurysms and thrombosis in an infant with Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2006;16:510.
35. Lee J, Kim GB, Kwon BS, Bae EJ, Noh CI. Two Cases of Super-Giant Coronary Aneurysms after Kawasaki Disease. *Korean Circ J* 2014;44:54-58.

36. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, et al. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr International* 2003;45:410-413.
37. Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Tanihara S, Ojima T, et al. Giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: A case-control study. *Pediatr International* 2002;44:254-258.
38. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr International* 2004;46:33-38.
39. Shulman ST, Rowley AH. Advances in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004;163:285-291.
40. Royle J, Burger D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease. *J Pediatr Child Health* 2005;41:87-93.
41. 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.
42. Sasaguri Y, Kato H. Regression of aneurysms in Kawasaki disease. A Pathological study. *J Pediatr* 1982;100:225-231.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.

47. 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.
48. Mitani Y, Okuda Y, Shimpo. Impaired endothelial function in epicardial coronary arteries after Kawasaki disease. *Circulation* 1997;96:454-461.
49. 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.
50. Budnik OI, Hirsch BT, Fernández CC, Yáñez PL, Zamorano RJ. Enfermedad de Kawasaki: una serie clínica. *Rev Chil Infect* 2011;28(5):416-422.
51. Schroh AM, Domínguez P, Laghezza LB, Melonari PA, Olguín M, et al. Enfermedad de Kawasaki: afección cardíaca durante la infancia. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(4):387-390.
52. Koyanagi H, Nakamura Y, Yanagawa H. Lower level of serum potassium and higher level of C-reactive protein as an independent risk factor for giant aneurysms in Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1998;87:32-36.
53. Lega JC, Bozio A, Cimaz R, Veyrier M, Floret D, et al. Extracoronary echocardiographic findings as predictors of coronary artery lesions in the initial phase of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2012;0:1-6.

12. ANEXOS

Anexo No.1. Definiciones Operacionales

| Datos de la Enfermedad de Kawasaki | |
|--|---|
| Fiebre | Fiebre mayor a 38°C durante al menos 5 días. |
| Lesiones orales | Eritema en labios; sequedad, fisuras o sangrado de labios; lengua en fresa o eritema difuso de mucosa orofaríngea. |
| Cambios en extremidades | Eritema en palmas y/o plantas, induración de manos y/o pies, descamación de los dedos de manos y/o pies o presencia de líneas transversales en las uñas (líneas de Beau) |
| Exantema | Polimorfo difuso, puede ser maculopapular, urticariforme o escarlatiniforme y afecta tronco, extremidades o región perianal. No se considera positivo la presencia de lesiones vesiculares o bullosas. |
| Inyección conjuntival | Inyección conjuntival bilateral que afecta principalmente conjuntiva bulbar pero puede afectar conjuntiva palpebral o tarsal. No se asocia a exudados, edema conjuntival ni ulceración corneal. |
| Adenopatías | Adenopatías cervicales mayores a 1.5cm de diámetro. |
| Reactivación de BCG | Eritema o induración en sitio de aplicación de la vacuna de la BCG. |
| Kawasaki completo¹ | Fiebre sin causa aparente de más de 5 días de evolución + 4 de los 5 siguientes criterios clínicos: -Conjuntivitis no exudativa -Lesiones orales -Adenopatía cervical unilateral >1.5cm de diámetro -Exantema inespecífico -Cambios en extremidades: --Etapa aguda: Edema y eritema de palmas y plantas --Etapa subaguda: Descamación en grandes láminas |
| Kawasaki incompleto¹ | Fiebre sin causa aparente de más de 5 días de evolución + 2 o 3 de los 5 criterios clínicos arriba descritos. |
| Kawasaki atípico¹ | Enfermedad de Kawasaki con presencia de una manifestación clínica no habitual de la enfermedad. |
| Manifestaciones hepáticas | Alteración de pruebas de función hepática (elevación de ALT o hiperbilirrubinemia) o hidrocolecisto evidenciado por ultrasonido abdominal. |
| Choque asociado a Enfermedad de | Hipotensión, taquicardia, pulsos periféricos disminuidos, llenado capilar mayor a 2 segundos o disminución de la uresis en un paciente con |

| | |
|---|--|
| Kawasaki | Enfermedad de Kawasaki, |
| Afección de sistema nervioso central | Meningitis aséptica, irritabilidad o parálisis facial transitoria |
| Tratamiento | |
| Gammaglobulina intravenosa | Administración de gammaglobulina intravenosa al momento del diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki |
| Segunda dosis de GGIV | Administración de una segunda dosis de gammaglobulina, durante la hospitalización en la que se diagnosticó por primera vez Enfermedad de Kawasaki. |
| Esteroides | Administración de esteroides intravenosos o vía oral, durante la hospitalización en la que se diagnosticó Enfermedad de Kawasaki. |
| Ecocardiografía al diagnóstico | |
| Miocarditis | Inflamación al miocardio manifestada ecocardiográficamente por alteraciones en la movilidad cardíaca. |
| Pericarditis | Inflamación del pericardio manifestada ecocardiográficamente por engrosamiento del pericardio parietal y/o visceral con o sin repercusión hemodinámica. |
| Derrame pericárdico | Inflamación de pericardio manifestada ecocardiográficamente por incremento en la producción de líquido pericárdico, el cual puede o no tener repercusión hemodinámica. |
| Aneurisma coronario gigante³³ | Segmento de arteria coronaria que forma una protuberancia en el trayecto de la arteria con un diámetro intraluminal interno mayor de 10 en cualquier segmento de una arteria coronaria de acuerdo a la adecuación por la superficie corporal propuesta por Dallaire. |

Anexo No. 2. Hoja de recolección de datos

| FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ANEURISMAS CORONARIOS GIGANTES EN LA ETAPA AGUDA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI | | | |
|---|---------|--------|--|
| 1. Número consecutivo | | | |
| 2. Registro | | | |
| 3. Género | 0. Masc | 1. Fem | |
| 4. Peso (kg) | | | |
| 5. Talla (cm) | | | |
| 6. Fecha de ingreso al INP | | | |
| Datos de la Enfermedad de Kawasaki | | | |
| 7. Días desde el inicio de la fiebre al diagnóstico | | | |
| 8. Fiebre | 0. No | 1. Sí | |
| 9. Temperatura máxima al ingreso | | | |
| 10. Lesiones orales | 0. No | 1. Sí | |
| 11. Cambios en las extremidades | 0. No | 1. Sí | |
| 12. Exantema | 0. No | 1. Sí | |
| 13. Inyección conjuntival | 0. No | 1. Sí | |
| 14. Adenopatía | 0. No | 1. Sí | |
| 15. Reactivación de BCG | 0. No | 1. Sí | |
| 16. Kawasaki completo | 0. No | 1. Sí | |
| 17. Kawasaki incompleto | 0. No | 1. Sí | |
| 18. Kawasaki atípico | 0. No | 1. Sí | |
| 19. Manifestaciones hepáticas | 0. No | 1. Sí | |
| 20. Choque séptico asociado a EK | 0. No | 1. Sí | |
| 21. Afección de sistema nervioso central | 0. No | 1. Sí | |
| Laboratorio | | | |
| 22. Hemoglobina | | | |
| 23. Hematocrito | | | |
| 24. Leucocitos | | | |
| 25. Neutrófilos | | | |
| 26. Bandas | | | |
| 27. Plaquetas | | | |
| 28. Velocidad de segmentación globular | | | |
| 29. Proteína C Reactiva | | | |
| 30. Albumina | | | |
| 31. Sodio | | | |
| 32. Bilirrubinas totales | | | |
| 33. Alaninaaminotransferasa | | | |
| Tratamiento | | | |
| 34. Gammaglobulina (GGIV) | 0. No | 1. Sí | |
| 35. Dosis de GGIV en mg | | | |
| 36. Días de fiebre posterior a GGIV | 0. No | 1. Sí | |
| 37. Segunda dosis de GGIV | 0. No | 1. Sí | |
| 38. Esteroides | 0. No | 1. Sí | |
| Ecocardiograma al diagnóstico | | | |
| 39. Miocarditis | 0. No | 1. Sí | |
| 40. Pericarditis | 0. No | 1. Sí | |
| 41. Derrame pericárdico | 0. No | 1. Sí | |
| 42. Aneurismas coronarios gigantes | 0. No | 1. Sí | |