



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO EN LA ETAPA AGUDA DE LA
ENFERMEDAD DE KAWASAKI. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. WILLIAM SARMIENTO ROBLES

TUTOR:

DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA



CIUDAD DE MÉXICO .

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

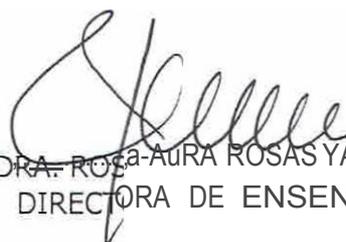
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**"INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO EN LA ETAPA AGUDA DE LA
ENFERMEDAD DE KAWASAKI. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRIA"**



DR. ALEJANDRO ERRANO SIERRA
PR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DRA. ROSA-AURA ROSAS YA- s /
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



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



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA
TUTOR DE TESIS

A Dios: Gracias padre lindo por darme la oportunidad de venir a México a hacer mi especialización en Pediatría, por mantener a mi familia sana y unida y por mantener el amor entre todos durante este tiempo de distanciamiento.

A Joana Páez: Mi amor, gracias por apoyarme y estar conmigo en todo momento, por llevar toda la responsabilidad a cargo de Juan José, por no olvidarte de mí ni un solo día de los que han pasado, y sobre todo por mantener tu amor vivo. Te amo. Gracias

A mi mamá, Ofelia Robles, por ser la persona que siempre me apoya, me empuja y siempre reza por mí, gracias mamá por no dejar de pensar ni un minuto en mí. Todo lo que soy en la vida te lo debo a ti.

A mi papá, Héctor Sarmiento, por apoyarme, por brindarme siempre la calma, gracias por esa frase "Tener paciencia" muchas veces la tuve gracias a ti papá. Gracias por ese ejemplo de obtener lo que se desea en la vida.

A mi hijo Juan José, algún día entenderás el motivo de mi ausencia por este tiempo hijo hermoso, he hecho este sacrificio para brindarte un mejor mañana, en los momentos duros siempre pensé en ti y me fortalecí.

A Lucho por estar acompañándome desde la distancia.

A mis suegros, Don Martín y señora Fanny, por toda la ayuda y el sufrimiento compartido que siempre tuvieron hacia nosotros.

Al Dr. Martín Garrido por ser un ejemplo de vida como persona y como profesional, muchas gracias por ser mi tutor y mi ejemplo a seguir como especialista, admiro ese gran valor como persona y su excelencia en su quehacer diario.

A México, a la UNAM y al Instituto Nacional de Pediatría por abrirme las puertas en este gran país y en tan grandes instituciones, sé que mi actuar como especialista en pediatría siempre hablará de lo más grande aprendido aquí, mi preocupación por los niños. MUCHAS GRACIAS.

Índice

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN | 5 |
| 2. ANTECEDENTES | 6 |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (PREGUNTA DE INVESTIGACION). | 27 |
| 4. JUSTIFICACION | 27 |
| 5. OBJETIVOS | 28 |
| 6. MATERIAL Y MÉTODO | 28 |
| 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 32 |
| 8. RESULTADOS | 32 |
| 9. DISCUSIÓN | 37 |
| 10. CONCLUSIONES | 40 |
| 11. BIBLIOGRAFÍA | 43 |

Infarto Agudo al Miocardio en la Etapa Aguda de la Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría

1. Resumen

La Enfermedad de Kawasaki (EK), es una vasculitis multisistémica de causa desconocida que afecta de manera principal a los niños menores de 5 años. Actualmente ha desplazado a la fiebre reumática como la principal cardiopatía adquirida en países desarrollados. A pesar del tratamiento con gammaglobulina endovenosa, hasta 5% de los pacientes afectados desarrollan lesiones coronarias que los predisponen a eventos trombóticos que pueden resultar en infarto agudo de miocardio. Existen en México pocos reportes de pacientes con isquemia miocárdica secundaria a la EK.

Objetivo

Describir las características clínicas, los resultados de laboratorio, el tratamiento usado y el desenlace de los niños con infarto agudo de miocardio (IAM) durante la fase aguda de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría.

Métodos

De la base Institucional de los pacientes con EK, se buscaron los expedientes de aquellos pacientes que presentaron IAM en la fase aguda de la enfermedad durante el período de agosto de 1995 a diciembre del 2014. Se analizó el género, la edad, las manifestaciones clínicas, el tiempo desde el inicio de los síntomas al diagnóstico, los resultados de laboratorio, el tratamiento empleado y la evolución de los pacientes en la etapa aguda de la EK.

Resultados

De 419 casos diagnosticados con EK durante el período de estudio, 8 presentaron IAM. La mediana de edad fue de 8 meses (rango de 2 a 53 meses). Siete pacientes fueron masculinos (87.5%). La mediana del tiempo desde el inicio de la sintomatología al diagnóstico fue de 22 días (rango de 4 a 26 días). Todos los pacientes que tuvieron IAM desarrollaron aneurismas gigantes (mediana de z-score de 18.98, con un rango de 11.58 a 27.70). El diagnóstico de IAM fue corroborado por un electrocardiograma y por pruebas de perfusión anormales. Dos pacientes fallecieron en la etapa aguda de la enfermedad por choque cardiogénico y un paciente falleció por miocardiopatía dilatada 12 meses posterior a revascularización coronaria. En nuestro grupo se tuvo una sobrevida de 62.5%

Conclusiones

El IAM es una complicación fatal en la EK. En nuestra pequeña serie, este evento fue asociado a un diagnóstico tardío de la EK y al desarrollo de aneurismas gigantes. El tratamiento del IAM en niños con EK es un reto, que tiene un pobre pronóstico en los pacientes.

2. ANTECEDENTES

La enfermedad de Kawasaki fue descrita en 1967 por Tomisaku Kawasaki y ha reemplazado a la fiebre reumática como la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños de países desarrollados. Existen dos presentaciones de la enfermedad: Presentación típica y la atípica o incompleta. ¹

Típicamente es una condición autolimitada, con fiebre y otras manifestaciones inflamatorias agudas que duran en promedio 12 días si no es tratada. La Enfermedad de Kawasaki puede causar una variedad de complicaciones cardiovasculares que incluyen aneurismas de las arterias coronarias, cardiomiopatía con contractilidad miocárdica deprimida y falla cardíaca, infarto de miocardio, arritmias y oclusión arterial periférica. Estas complicaciones causan morbilidad y mortalidad significativa, particularmente en niños que son inadecuadamente tratados. La frecuencia en el desarrollo de aneurismas y la mortalidad ha disminuido de manera dramática como resultado de la terapia con inmunoglobulina intravenosa. El diagnóstico temprano es crítico para alcanzar el tratamiento óptimo y por tanto el mejor resultado.²

Por otra parte, el infarto de miocardio es la principal causa de mortalidad en enfermedad de Kawasaki y ocurre más frecuentemente entre pacientes con aneurismas de arterias coronarias gigantes. ³

2.1. Definición

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica aguda de etiología desconocida de las arterias de pequeño y mediano calibre y una de las más comunes vasculitis de la niñez. También llamado síndrome nodular linfocutáneo. Se presenta en niños de todas las razas en América, Europa y Asia. En USA la enfermedad de Kawasaki ha sobrepasado a la fiebre reumática como la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños. ¹

2.2. Epidemiología.

La edad típica de presentación es de los 6 meses a los 5 años de edad, la incidencia más alta es en países Asiáticos como Japón, China y Corea o en niños de ancestros asiáticos que viven en otras partes del mundo. ^{4 5} Muchos países alrededor del mundo han demostrado un aumento en el número de niños diagnosticados con EK desde el inicio hasta la mitad de la década de 2000-2010. El incremento en la incidencia se debe probablemente a una mayor alerta acerca de la enfermedad o a una mayor tendencia de clasificar a los niños con enfermedad de Kawasaki con características clínicas de incompleta. La incidencia anual de niños de descendientes japoneses es 150 por 100.000 niños menores de cinco años, En los Estados Unidos afecta aproximadamente a 10 a 20 por 100.000 niños menores de 5 años; la incidencia anual en USA fue más alta entre Asiáticos y habitantes de las islas del pacífico (30 por 100.000), intermedia en Africano americanos no hispánicos (17 por 100.000) e hispánicos (16 por 100.000) y baja entre caucásicos (12 por 100.000). El pico máximo es a los 6 meses en Japón y de los 13 a los 24 meses de edad en los Estados Unidos.⁶ Los niños están más afectados comúnmente

que las niñas en relación 1.5:1. El 80% a 90% de casos ocurre en niños menores de cinco años, aunque la EK es relativamente poco común entre niños menores de los 6 meses (De éstos el 10% de pacientes con EK son hospitalizados). La ocurrencia más allá de la niñez tardía es rara aunque en niños mayores si se presenta la tasa es más alta de enfermedad arterial coronaria. La enfermedad tiende a ocurrir más en el invierno y la primavera en países no tropicales.^{7 8}

En países de Sudamérica la tasa de incidencia anual en niños menores de 5 años se ha reportado en 3 casos por cada 100.000 niños.² En Chile se realizó una revisión retrospectiva entre 2001 y 2007 en pacientes con Enfermedad de Kawasaki con una tasa de hospitalización de 7.6 por cada 100.000 niños menores de 5 años.⁹ En México no se conoce la incidencia real de la enfermedad, sin embargo Sotelo-Cruz realizó una revisión de todos los casos en la literatura reportados en México desde enero 1977 hasta mayo de 2012, encontró que se han publicado 250 casos, con infarto agudo de miocardio en 3.6% (9/250) de casos. En 2015, Garrido-García LM y cols. reportaron una serie de casos desde agosto de 1995 a diciembre de 2013 en donde se estudiaron 338 casos de enfermedad de Kawasaki en 322 pacientes y se dividió en tres grupos la presentación de aneurismas coronarios siendo de 1995 a 2003 48 pacientes afectados y 22 con lesiones arteriales coronarias (45.8%), entre 2004 y 2008 fueron diagnosticados 108 pacientes y 61 pacientes presentaron lesiones coronarias (56.5%), y entre 2009 y 2013, fueron diagnosticados 182 casos con afectación coronaria en 52 casos (28.6%).¹⁰

2.3. Etiología

La etiología de la Enfermedad de Kawasaki (EK) se mantiene desconocida. Hay una gran variedad de teorías que han sido propuestas.

Respuesta Inmunológica: Células inflamatorias infiltran las arterias coronarias y pueden incluir neutrófilos, células T (particularmente CD8), eosinófilos, células plasmáticas (particularmente productoras de Ig A), y/o macrófagos. Los macrófagos no participan en otro tipo de vasculitis. Un infiltrado neutrófilo es observado en las paredes arteriales dentro de las primeras dos semanas del inicio de la fiebre y pueden representar una respuesta inmune innata.¹¹

Etiología infecciosa: muchos estudios sugieren que EK es causada o desencadenada por un agente transmisible. Las características que hacen sospechar agente infeccioso son: que la enfermedad está caracterizada por un exantema febril con linfadenitis y mucositis, las cuales son características similares a las enfermedades contagiosas tales como infecciones por adenovirus, sarampión y fiebre escarlatina. Se presentan en estaciones, ocurre en epidemias, se presenta en hermanos secuencialmente, Aún no se aislado un organismo que se encuentre identificado como el causante.^{12 13}

Factores genéticos: Dado por un aumento de la frecuencia en asiáticos y asiático-americanos y entre miembros familiares de un caso índice.^{14 15}

2.4. Diagnostico

2.4.1 Criterios Clínicos Clásicos

No hay pruebas específicas para el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki por lo que el diagnóstico está basado en criterios clínicos:

2.4.1.1 Fiebre de más de 5 días

Y 4 o más de las 5 características clínicas características:

2.4.1.2 Hiperemia conjuntival no purulenta

2.4.1.3 Linfadenopatía cervical

2.4.1.4 Cambios de la mucosa oral

2.4.1.5 Exantema polimorfo

2.4.1.6 Inflamación y eritema en las extremidades.

Las características clínicas pueden no estar presentes simultáneamente y realizar una historia clínica detallada es necesaria en niños en quienes no tienen una clara etiología de la fiebre. La enfermedad de Kawasaki puede ser diagnosticada con tres características clínicas si hay anomalías de las arterias coronarias en el estudio ecocardiográfico.¹⁶

La fiebre ocurre en el 80% a 90% de pacientes y es usualmente mayor de 39 °C y a menudo mayor de 40 grados y no responde a antipiréticos, que dure al menos 5 días y si no es tratado la duración es en promedio 11 a 14 días aunque se han reportados varias semanas de fiebre.¹⁷

La hiperemia bulbar conjuntival es típicamente bilateral y no purulenta y se presenta en > 75% de casos, el dolor y la fotofobia a menudo no están presentes. La inyección es inicialmente de la conjuntiva bulbar con compromiso del limbo (el área inmediatamente adyacente a la córnea).¹⁸

La inflamación o eritema de las manos y los pies se presenta en 50 a 85% de casos, está caracterizado por una clara afección en tobillos y muñecas. La inflamación puede ser dolorosa. De manera aguda se presenta eritema y edema de palmas y plantas. La clásica descamación de los dedos de manos y pies (inicia en la región periungueal) usualmente no ocurren hasta dos a tres semanas después del inicio de los síntomas cuando la fiebre típicamente se ha resuelto.

Los cambios de la mucosa oral se presenta en aproximadamente el 90% de los casos de EK se pueden manifestar con labios rojos y agrietados, lengua en fresa, eritema difuso, ulceraciones, exudados y lesiones no focalizadas.¹⁹

El exantema que es de tipo polimorfo se presenta en 70% a 90% tiende a aparecer dentro de los primeros 5 días de la enfermedad y se ubica en el tronco, a menudo con acentuación en la región inguinal. El exantema más frecuente es eritematoso y maculopapular.²⁰

La linfadenopatía cervical de al menos 1.5 cms de diámetros y usualmente unilateral es la característica menos común que se presenta en 25% a 70% de los casos pero puede estar presente y ser el signo más prominente (en niños mayores), llevando a un diagnóstico errado de linfadenitis cervical.²¹

Otros síntomas que usualmente se presentan son: vómito, tos, baja ingesta, diarrea, rinorrea, dolor abdominal y articular. La inflamación y la formación de costra en el sitio de la aplicación de la BCG es una característica específica de la enfermedad de Kawasaki.²²

Una infección diagnosticada microbiológicamente ocurre en una tercera parte de los pacientes lo cual hace más difícil el diagnóstico.

La otra clase de presentación es la “Enfermedad de Kawasaki incompleta” que corresponden a cerca del 15% al 20% de los casos. Los niños con enfermedad de Kawasaki incompleta pueden desarrollar cambios en las arterias coronarias, y usualmente se desarrollan en la fase subaguda, del día 10 en adelante, y son de poco uso para el diagnóstico en un marco clínico. El diagnóstico de esta forma es un reto, es común en menores de 6 meses y mayores de 5 años. En éstas edades existe un mayor riesgo de ser diagnosticado de forma tardía y por lo tanto de retrasar el tratamiento con lo que aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones de las arterias coronarias.²³ La Academia Americana de Pediatría recomienda que los menores de 6 meses con fiebre de más de 7 días sin causa obvia y evidencia de laboratorios de inflamación sistémica, se debe estudiar para posible enfermedad de Kawasaki y debe ser referido a ecocardiografía.¹⁶ Aunque los hallazgos positivos de alteración de las arterias coronarias son clave para iniciar tratamiento, la ausencia de hallazgos ecocardiográficos no excluyen el diagnóstico y no debe ser usado como estudio diagnóstico de exclusión.

La enfermedad tiene 3 fases clínicas:

- *Fase Aguda Febril:* Dura de 1 a 2 semanas y se caracteriza por fiebre e inyección conjuntival, eritema de mucosa bucal, eritema y edema de manos y pies, exantema (rash), adenopatía, meningitis aséptica, diarrea y disfunción hepática. La miocarditis es común en esta etapa y puede haber derrame pericárdico, al igual que arteritis coronaria, pero los aneurismas por lo general no son aún visibles por ecocardiografía.
- *Fase Subaguda:* Ésta, que se considera concluye el día 30 de la enfermedad, se caracteriza por el comienzo de la resolución de la fiebre, exantema y Linfadenopatía (1 a 2 semanas del inicio de la enfermedad). Persiste la conjuntivitis, hay anorexia e irritabilidad, descamación de dedos de manos y pies. En este estadio suele aparecer trombocitos, que por lo general dura hasta cuatro semanas después de iniciada la enfermedad. Durante este periodo se desarrollan aneurismas coronarios y el riesgo de muerte súbita es alto.
- *Fase De Convalecencia:* Comienza cuando todos los signos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la tasa de eritrosedimentación se normaliza, por lo general 6 a 8 semanas después de iniciado el cuadro.²⁴

2.4.2 Estudios Diagnósticos.

Los estudios de laboratorio y estudios auxiliares aunque no son específicos ayudan a confirmar el diagnóstico. Se presenta anemia e hipoalbuminemia, los reactantes de fase aguda como VSG y PCR son de ayuda porque están elevados a niveles por encima de lo usualmente observados en las infecciones virales. La VSG se encuentra por encima de 60 mm/h en el 60% de los casos. La PCR se encuentra por encima de 35 mg/dl en el 80% de los casos. El tratamiento con Inmunoglobulina intravenosa eleva los niveles de VSG por la elevación de la viscosidad del plasma, por lo que la PCR es un marcador más sensible cuando se administra inmunoglobulina.

Las características hematológicas incluyen leucocitosis con neutrofilia predominante (en aproximadamente el 50% de los casos) a menudo con desviación a la izquierda y granulaciones tóxicas y anemia normocítica normocrómica. La trombocitosis usualmente mayor de 500 mil plaquetas también es común pero el pico se presenta a las 2 a 3 semanas después del inicio y no ayuda en el diagnóstico y guiar las decisiones de manejo. La leucopenia y la trombocitopenia son menos comunes y si están tardíamente se asocian a no respuesta al tratamiento inicial con inmunoglobulina.²⁵

Las anomalías bioquímicas como la hiponatremia se pueden presentar y pueden reflejar la secreción inapropiada de hormona antidiurética. Niveles menores de 135 mol/L están asociados con empeoramiento de las anomalías coronarias, aunque este punto de corte tiene poco valor predictivo positivo.²⁶

Las alteraciones en la función hepática se presentan aproximadamente en la mitad de los niños con enfermedad de Kawasaki que se ha visto está asociado con la resistencia al manejo con inmunoglobulina intravenosa.²⁷ La Dislipidemia es común en la enfermedad de Kawasaki.

El examen microscópico de orina comúnmente presenta leucocitos que puede ser de origen uretral sin presencia de bacterias.²⁸

Los estudios de imagen no se realizan rutinariamente en pacientes con sospecha de enfermedad de Kawasaki, con excepción de la ecocardiografía. En la radiografía de tórax puede revelar infiltrados peribronquiales o aumento en marcas intersticiales con nódulos pulmonares ocasionales.²⁹ La ultrasonografía abdominal puede revelar vesícula biliar hidrópica.³⁰

ECOCARDIOGRAFIA. Aunque los aneurismas generalmente no están presentes durante los primeros diez días de la enfermedad. En pacientes en quien se sospecha de la enfermedad las anomalías en la ecocardiografía que ayudan en el diagnóstico pueden aparecer dentro de los primeros diez días. En la fase aguda de la enfermedad, las anomalías de las arterias coronarias incluyen alteración del trayecto, brillo perivascular y ectasia. También se puede presentar disminución de la función ventricular, regurgitación valvular leve y derrame pericárdico.²⁵

2.5. Factores de Riesgo Predictores de Aneurismas

Muchos sistemas de puntaje han sido desarrollados para identificar niños en alto riesgo de desarrollar anomalías de las arterias coronarias. La duración de la fiebre de manera presumible refleja la severidad de la vasculitis subyacente, y ha sido confirmado como un poderoso predictor de aneurismas de arterias coronarias en varios estudios. Harada et al. Desarrolló un puntaje de riesgo para usar en el momento en el que los niños se presentan con la enfermedad de Kawasaki para determinar el riesgo de futuros aneurismas coronarios. Además en algunos centros de Japón el puntaje de Harada se usa para determinar cuando el tratamiento con IGIV será utilizada. La IGIV se usa cuando los niños cumplen 4 de los siguientes criterios, valorados dentro de los 9 días del inicio de la enfermedad: 1) Leucocitos $>12.000/mm^3$, 2) Plaquetas $<350.000/mm^3$, 3) PCR > 3 , 4) Hematocrito $<35\%$, 5) Albúmina $< 3.5 g/dl$, 6) Edad <12 meses y 7) Sexo masculino.³¹ Sin embargo estos puntajes han mostrado ser poco sensibles para la detección de pacientes con riesgo de desarrollar aneurismas coronarios.

2.6. Tratamiento

2.6.1. Tratamiento Agudo.

Sin tratamiento las anomalías de las arterias coronarias se desarrollan en cerca del 15% al 25%. Con el manejo temprano el porcentaje disminuye a cerca del 5% para algunas anomalías (transitorias) y al 1% para aneurismas gigantes de las arterias coronarias.¹⁶

En Estados Unidos los niños son tratados con una dosis simple de inmunoglobulina intravenosa (2 gr por kg) y altas dosis de aspirina (80 a 100 mg/kg/día dividido en 4 dosis).^{33 34 35} La terapia debe ser administrada dentro de los primeros 10 días del inicio de la fiebre si es posible. Sin embargo, los niños quienes se presentan con fiebre después de 10 días aún deben ser tratados si la fiebre y otros signos de inflamación están presentes, incluyendo VSG y PCR elevadas.¹⁶

Altas dosis de aspirina son administradas inicialmente para efecto antiinflamatorio. La dosis se debe reducir a las 48 a 72 horas después de ausencia de la fiebre o 14 días después del inicio de los síntomas y cuando el niño ha estado afebril por al menos 48 a 72 horas. Bajas dosis de aspirina (3-5 mg/kg/día) tienen efecto antiplaquetario y debe ser continuada hasta 6 a 8 semanas después del inicio de la enfermedad si no hay anomalías de las arterias coronarias o indefinidamente si hay anomalías están presentes. El ibuprofeno debe ser evitado en niños que toman aspirina porque puede antagonizar el efecto antiplaquetario de la aspirina. El síndrome de Reyé es un riesgo para pacientes que toman altas dosis de aspirina que presentan durante infecciones con influenza y varicela. Por lo tanto, los niños en manejo con aspirina a largo plazo deben recibir vacuna anual de influenza.¹⁶

Cerca del 85 al 90% de pacientes responden de manera adecuada la terapia inicial de IGIV y altas dosis de aspirina. En los pacientes que no tienen respuesta al tratamiento inicial, se presenta persistencia de la fiebre por más de 36 horas y requieren tratamiento adicional.³⁶ Se administra entonces segunda dosis de IGIV a 2 g/kg. Los esteroides han

sido investigados como una alternativa a un segundo curso de IGIV, pero sus efectos en aneurismas de arterias coronarias es controversial por lo que la mayoría de expertos recomiendan los esteroides a menos que la fiebre persista después de al menos dos dosis de IGIV. Otros tratamientos usados son: pentoxifilina, infliximab, abciximab, ulinastatin (un inhibidor de tripsina humano), agentes citotóxicos como ciclofosfamida y los cuales no tienen recomendación oficial.²⁵

2.6.2. Seguimiento y Tratamiento a Largo Plazo.

La ecocardiografía seriada, realizada en un centro con experiencia en examinar arterias coronarias de niños, está indicada para los niños con enfermedad de Kawasaki. El primer ecocardiograma debe ser realizado cuando el diagnóstico es sospechado, pero el tratamiento no debe ser retardado en espera de realizar el ecocardiograma. El ecocardiograma inicial nos muestra la línea de base para las dimensiones de las arterias coronarias junto con la morfología y la valoración de la función cardiaca. Si la enfermedad no es complicada y no hay aneurismas coronarios se debe hacer control a las 2 semanas y entre las 6 a 8 semanas después del diagnóstico.²⁵

En los niños con enfermedad complicada (fiebre persistente, anormalidades miocárdicas o coronarias), más estudios sobre un más largo periodo de tiempo deben ser indicados y debe estar en seguimiento con un cardiólogo pediatra. El manejo en pacientes con alteraciones coronarias debe ser además de los agentes antiplaquetarios, con anticoagulantes. Los pacientes con aneurismas gigantes (≥ 8 mm) deben ser manejados con aspirina o clopidogrel, y con warfarina (Coumadin) para prevenir la trombosis dentro del aneurisma y el infarto agudo de miocardio. Abciximab es un promisorio medicamento en restaurar el flujo sanguíneo en las arterias coronarias después de la trombosis aguda, pero futuros estudios son requeridos.²

2.7. Alteraciones Cardiovasculares y Secuelas:

2.7.1. Patología:

La histopatología ha sido descrita en pocas series de autopsias, debido a que la mortalidad es rara en la actualidad con IGIV (En USA 0 a 0.17%).^{5 37} La Enfermedad de Kawasaki se manifiesta como una panarteritis sin necrosis fibrinoide. Hay infiltración de células inflamatorias (neutrófilos, linfocitos, macrófagos y células plasmáticas) que lleva a una disociación y disrupción de la media y de la lámina elástica interna. Estudios con inmunohistoquímica demuestran infiltración en las paredes arteriales coronarias con infiltración neutrófilos, monocitos/macrófagos CD68+, linfocitos CD3+, y linfocitos CD20+.³⁸ Además de la vasculitis la cual afecta a las arterias coronarias, la alteración cardiaca durante la fase aguda de la enfermedad incluye la inflamación en el pericardio, miocardio, sistema de conducción auriculoventricular, válvulas cardiacas y el endocardio. La miocarditis fulminante y las arritmias fueron las causantes de muertes tempranas entre las series de casos iniciales reportadas de enfermedad de Kawasaki.^{39 40}

Estudios de autopsias desde 1990 al año 2000 de muertes que ocurrieron un mes después

del inicio de la enfermedad (fase de convalecencia) describieron proliferación de la neoíntima progresiva, neoangiogénesis y fibrosis con formación de cicatrices, mientras que autopsias entre pacientes que murieron años después del diagnóstico de enfermedad de Kawasaki mostraron de manera típica severa estenosis de las arterias coronarias.^{39 4 0} La histología tardía de las arterias coronarias entre pacientes con aneurismas está caracterizada por reemplazo de músculo liso mediano con fibroblastos y matriz extracelular y destrucción de la lámina elástica interna.^{4 1} Los factores de crecimiento se encuentran en las áreas de mayor estrés como a la entrada y a la salida de los aneurismas.

Se observan tres diferentes procesos patológicos en aneurismas coronarios, los cuales fueron reportados en una serie de autopsias de pacientes con aneurismas coronarios:

- Arteritis necrotizante (mediada por neutrófilos)
- Vasculitis subaguda/crónica (mediada por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos)
- Proliferación miofibroblástica luminal, la cual puede promover estenosis de las arterias coronarias.^{4 2}

Estos hallazgos difieren de los primeros estudios reportados, porque en estos reportes hubo completa ausencia de cambios ateroscleróticos dentro de los aneurismas coronarios.

2.7.2. Manifestaciones Cardiovasculares:

Durante la fase aguda, las manifestaciones cardíacas incluyen taquicardia la cual se encuentra fuera de proporción del grado de la fiebre, precordio hiperdinámico y un ritmo de galope.²⁵

Debido a que la mayoría de niños están anémicos y febriles a la presentación, los soplos inocentes están usualmente presentes. Un cuarto de pacientes durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki tienen regurgitación mitral que puede ser detectada por la presencia de soplo regurgitante en el ápex. Esta regurgitación mitral en la fase aguda es resultado de valvulitis mientras la regurgitación mitral tardía más comúnmente refleja disfunción de músculo papilar asociado con enfermedad cardíaca isquémica. Infrecuentemente, los pacientes se pueden presentar con bajo gasto cardíaco y shock que puede confundirse con miocarditis aguda fulminante inducida por virus, que retrasa el manejo con gammaglobulina.^{4 3}

Los niños menores de 6 meses pueden tener frialdad, palidez o dedos cianóticos de las manos y de los pies con reducida perfusión sanguínea. La gangrena periférica puede, en raros casos, causar pérdida de los dedos de mano o pies durante el periodo agudo. Finalmente, los niños menores pueden desarrollar aneurismas fusiformes de las arterias braquiales, los cuales son palpables o visibles en las axilas.

Las manifestaciones tardías de Enfermedad de Kawasaki están restringidas a síntomas cardíacos y eventos, los cuales ocurren solamente en pacientes quienes tenían enfermedad de las arterias coronarias. Esto fue ilustrado en un estudio a largo plazo que evidencio calcificación arterial coronaria, mostrado por un puntaje de calcificación arterial coronaria que fue normal más de 10 años después del inicio de la enfermedad Kawasaki en pacientes quienes siempre tuvieron diámetro de las arterias coronarias normales.^{4 4} En contraste, el intervalo de calcificación coronaria durante su seguimiento fue de leve a severo en 10 a 14 pacientes con aneurismas coronarios iniciales.

En las fases tardías y de convalecencia de la enfermedad de Kawasaki, los pacientes con enfermedad arterial coronaria significativa están a menudo asintomáticos. Aquellos que presentan aneurismas coronarios grandes o gigantes y que se presentan con los siguientes hallazgos, necesitan ser evaluados de manera urgente por riesgo de enfermedad cardíaca isquémica:^{4 5 4 6}

- Angina (más común en niños mayores)
- Dolor abdominal o vomito asociado a palidez y diaforesis y que no tengan infección de etiología viral
- Llanto inconsolable sin causa obvia
- Episodios de síncope

En un estudio Japonés, los síntomas durante la fase aguda de infarto agudo de miocardio no estuvieron presentes en una tercera parte de los pacientes, y el diagnóstico fue más tardío identificado por anomalías electrocardiográficas indicativas de infarto.^{4 5}

Los niños sin aneurismas coronarios durante la fase aguda o subaguda tienen muy poca probabilidad que tengan isquemia o manifestaciones cardíacas tardías.

2.7.3. Complicaciones Cardiovasculares:

La mayor complicación de la enfermedad de Kawasaki es la presencia de aneurismas en las arterias coronarias, que puede resultar en isquemia de miocardio, infarto de miocardio, y muerte súbita. Otras complicaciones cardiovasculares incluyen función miocárdica deprimida en la fase aguda, regurgitación valvular, derrame pericárdico y aneurismas de arterias periféricas^{4 7}. Los niños menores de un año de edad con enfermedad de Kawasaki tienen más alto riesgo de desarrollar complicaciones cardíacas.

2.7.3.1. Aneurismas de las Arterias Coronarias:

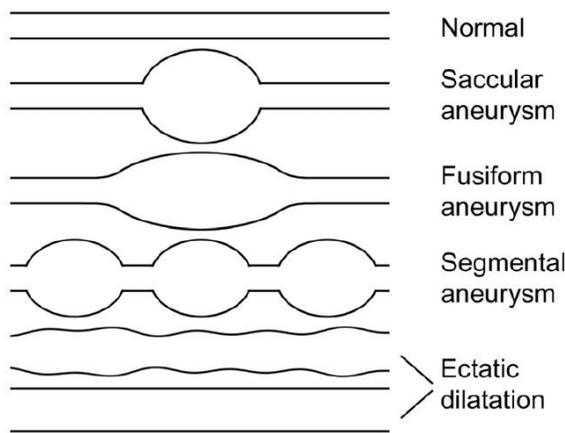
La trombosis de las arterias coronarias y la progresiva estenosis dentro de los aneurismas pueden causar enfermedad cardíaca isquémica tardía.^{4 7 4 8 4 9} Además se puede presentar infarto agudo de miocardio en la adultez en niños que presentaron enfermedad de Kawasaki. Los aneurismas de las arterias coronarias pueden ser detectados por ecocardiografía aproximadamente a los 7 días después del inicio de la fiebre. En una revisión retrospectiva de 100 niños tratados con E.K. en un centro de tercer nivel en los U.S.A, incluyendo aquellos con presentación tardía, 43% tenían una anomalía de

arteria coronaria en su ecocardiograma inicial.^{5 0} La ectasia coronaria fue vista en 31% de pacientes y los aneurismas de las arterias coronarias en 13%.

Los aneurismas de las arterias coronarias están localizados en las arterias coronarias epicardicas, más comúnmente en la parte proximal de la arteria descendente anterior izquierda y la parte proximal de las arterias coronarias derechas, seguidas en frecuencia por la arteria coronaria principal izquierda, arteria coronaria circunfleja, parte distal de la arteria coronaria derecha, y la parte final de la arteria coronaria descendente posterior rama de la arteria coronaria derecha.^{5 1} La predilección para la formación de aneurismas de las arterias coronarias en el punto de ramificación sugiere un papel patológico del estrés sobre la pared vascular.

Los aneurismas cardiacos pueden ser saculares, fusiformes o ectásicos (Difusamente dilatados sin un segmento aneurismático), y su forma y tamaño evolucionan sobre el tiempo. El pronóstico de los aneurismas depende del tamaño y la forma del aneurisma. El mejor pronóstico está asociado con el tamaño del aneurisma.² En contraste, los aneurismas gigantes con un diámetro > 8 mm o con z score >10 tienen más alto riesgo de morbilidad y mortalidad.^{5 2} Cerca de una tercera parte de tales aneurismas pueden llegar a estar obstruidos y están asociados con infarto de miocardio, arritmias o muertes súbitas.

Figura No. Anomalías de las arterias coronarias en EK. ^{5 3}



En un estudio multicéntrico de 1975 casos, 38 pacientes con aneurismas gigantes fueron identificados. En un seguimiento de 9.3 años, la tasa de supervivencia fue de 85% y el riesgo de trombos de las coronarias e intervenciones coronarias fue de 36% y 32% respectivamente. Entre los pacientes que desarrollan aneurismas la mortalidad es más alta entre el día 15 y 45 después del inicio de la enfermedad.^{4 5} Debido a que la trombosis de la arteria coronaria es la principal causa de muerte en la EK los medicamentos para

prevenir la formación de trombos son la piedra angular de la terapia para pacientes con aneurismas.²⁵ Newburger 2004

El diagnóstico tardío y el tratamiento con IGIV es el más importante factor de riesgo modificable asociado con aneurismas.^{5 4} Otros factores de riesgo reportados a la presentación incluyen los siguientes:

- Edad menor de un año y mayores de 9 años. Los niños principalmente los menores de seis meses, tienen más alto riesgo de aneurismas, aún con temprana aplicación de IGIV. Además, la frecuente presentación de enfermedad atípica en niños menores lleva a demora en el diagnóstico y el tratamiento. Los niños mayores también tienen mayor riesgo de aneurismas de las arterias coronarias y asociado a la demora en la administración de la IGIV. El tratamiento de IGIV administrado durante los primeros 10 días de la enfermedad reduce la prevalencia de aneurismas de las arterias coronarias en 5 veces.^{5 5}
- Sexo masculino
- Duración más prolongada de la fiebre
- Falla en la respuesta a IGIV inicial manifestada por fiebre persistente y recrudesciente.
- Hallazgos de laboratorio que incluyen: menor hematocrito (<35%) o hemoglobina, albúmina sérica menor, sodio sérico menor (<135 mEq), mayor ALT alanino aminotransferasa, elevación de la proteína C reactiva y VSG, menor nivel sérico de Ig G, elevación de IL-6 e IL-8.^{5 6}

Polimorfismo genético incluyendo haplotipos de matriz de metaloproteinasas y factor de crecimiento endotelial y su receptor.

2.7.3.2. Infarto Agudo de Miocardio y Trombosis Coronaria. El infarto de miocardio es la principal causa de mortalidad en enfermedad de Kawasaki y ocurre más frecuentemente entre pacientes con aneurismas de arterias coronarias gigantes. Aunque el riesgo relativo de infarto de miocardio es más alto en los primeros 6 a 12 meses de la enfermedad y declina después de los primeros dos años. En un estudio Japonés con 195 niños con IM secundario a EK halló que casi el 73% (142/195) tenían IM dentro del primer año del inicio de la enfermedad, y de estos el 54% (77/142) ocurría en los 3 primeros meses desde el inicio de la enfermedad.^{4 5}

2.7.3.2.1. Definición de Infarto de Miocardio en Niños

El infarto de miocardio (IAM) en niños se diagnostica con cambios determinados en el electrocardiograma, análisis bioquímico y análisis por ecocardiograma de dos dimensiones. El infarto de miocardio en niños puede ser sintomático y asintomático. En los estudios previos se observa un 27% de infartos son asintomáticos y la mayoría es decir un 73% son sintomáticos. En otro estudio de Nakano et al. reportó un total de 11 pacientes con EK quienes sufrieron IM de los cuales todos tenían aneurismas gigantes de coronarias. Un total de 8 pacientes tenían IM dentro de los 6 meses de inicio de la enfermedad. La incidencia de IM fue del 2.3% de los cuales el 45.5% eran asintomáticos con mayor mortalidad en el grupo de asintomáticos (40%) frente a los IM sintomáticos que se presentaron en 54.5% de los casos sin ninguna muerte presentada. En otro estudio de

Nakagawa et al. De un total de 74 pacientes con EK hubo 3 pacientes con IM con una incidencia de 4.1% de los cuales los pacientes estuvieron asintomáticos en el 100% de los casos.^{5 7} En total de los dos estudios mostro una incidencia combinada de 2.5% de IM en EK. El pronóstico empeora a medida que se presentan ataques subsecuentes de IM con aumento en la mortalidad en 22% en el primer ataque, 63% en el segundo ataque y 83% para el tercer ataque.^{5 8}

La evidencia para isquemia incluye los siguientes:

1. El marcapasos auricular incrementa la demanda de oxígeno y reduce la respuesta vasodilatadora coronaria con anomalías en el metabolismo del lactato y precipita el dolor torácico.
2. Las imágenes con Talio 201 a menudo muestran defectos en la perfusión miocárdica inducidos por el ejercicio que son reversibles
3. Los estudios de autopsia muestran necrosis prominente, reemplazo con fibrosis o aún cicatrices transmurales.

Aunque la isquemia miocárdica puede ser inferida desde los hallazgos clínicos, pruebas de estrés por electrocardiografía, hipotensión arterial, defectos reversibles en la gammagrafía con talio 201; se tiene que los medidores de isquemia y la correlación con la clínica es difícil.

El diagnóstico de infarto de miocardio se realiza con:

- Manifestaciones clínicas: Las cuales son muy inespecíficas, como el llanto inconsolable, Vómitos, disnea, dolor torácico, dolor abdominal, cianosis, cambios en el patrón respiratorio, colapso vascular y shock con paro cardiorrespiratorio
- Cambios electrocardiográficos como: Alteraciones persistentes en el segmento ST, presentación de nuevas arritmias cardíacas, Presencia de ondas Q en las diferentes derivaciones e inversión de la onda T.
- Alteración enzimática como: elevación de isoenzimas cardíacas como CPK y CPK-MB, (pico máximo en las primeras 24 horas, normalización en las 48-96 h), elevación de troponina I, y elevación de otras enzimas menos específicas como la DHL y la FA.
- Cambios en el ecocardiograma: Datos de isquemia sub-endocárdica como discinesia de la paredes ventriculares, valvulopatías, movimientos paradójicos septales, aneurismas en las coronarias, trombos intracoronarios.
- Las alteraciones en los estudios de perfusión miocárdica se tienen: SPECT de perfusión miocárdica con talio 201 con alteraciones en la captación que sugieren necrosis.
- Hallazgos angiográficos: Estenosis y obstrucción de los aneurismas de las arterias coronarias y la circulación colateral.

La mortalidad del infarto de miocardio en niños con enfermedad de Kawasaki es del 22% y es una de las principales causas de muerte súbita.^{4 8}

2.7.3.2.2. Curso Natural

El curso natural del IAM está determinado en gran parte por la severidad de la enfermedad de las arterias coronarias durante la fase aguda de la enfermedad. Los aneurismas pueden incrementar en tamaño sobre las primeras 4 a 6 semanas después del inicio de la enfermedad. Después de alcanzar un pico de diámetro, aproximadamente el 50% de los segmentos aneurismáticos regresan al diámetro normal en el seguimiento a dos años después del inicio de la enfermedad, después de este tiempo futuras regresiones generalmente no ocurren. La probabilidad de que un aneurisma regrese a un diámetro de lumen normal está más fuertemente relacionado con el máximo diámetro; además a menor edad es más probable que haya regresión, otros factores de mayor regresión son la localización distal y la forma fusiforme.^{5 9}

En los vasos alterados aunque haya regresión, se ha demostrado en el segmento aneurismático un adelgazamiento de la miointima a través de ultrasonido intravascular tardío. Múltiples estudios han demostrado reactividad vascular coronaria y periférica alterada.^{6 0}

En pacientes con aneurismas persistentes, la proliferación de la miointima en la entrada o en la salida del aneurisma progresa de manera estable a través del tiempo. Aproximadamente la mitad de los aneurismas de diámetro ≥ 6 mm desarrollaron estenosis en un seguimiento de 15 años.^{6 1} Los segmentos aneurismáticos tienen la tendencia además a aumentar la tortuosidad, la calcificación y la oclusión trombótica. Debido a que las paredes arteriales se calcifican sobre el tiempo, las muy pocas veces que se presentan la ruptura de los aneurismas se presentan en los meses posteriores al inicio de la enfermedad.

2.7.4. Disfunción Miocárdica

En la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, la contractilidad miocárdica deprimida puede ser causada por miocarditis, mientras la cardiopatía isquémica puede ocurrir en pacientes después del infarto de miocardio. En un estudio de 198 pacientes, la evaluación ecocardiográfica demostró disfunción del ventrículo izquierdo en 20% de pacientes al diagnóstico.^{6 2} La función miocárdica generalmente mejora después de la administración de IGIV. La contractilidad miocárdica deprimida puede progresar a falla cardíaca durante la fase aguda y es a menudo manifestada por un galope de S3, el cual puede llegar a ser más notorio con la hidratación.

2.7.5. Regurgitación Valvular

La regurgitación valvular de leve a moderada severa está presente en aproximadamente un cuarto de pacientes en la evaluación ecocardiográfica inicial y la incidencia disminuye durante la fase convaleciente. También se ha reportado regurgitación aórtica pero es menos común y ocurre aproximadamente en 1% de pacientes durante las primeras 5

semanas de la enfermedad. La dilatación leve de la raíz aortica es común en las primeras tres semanas de la enfermedad y permanece durante el primer año. ^{6 2}

2.7.6. Derrame Pericárdico

El derrame pericárdico mayor de 1 mm ocurre en menos del 5% de pacientes. El taponamiento cardiaco puede ser una complicación de una ruptura de un aneurisma gigante dentro del espacio pericárdico. ^{6 3}

2.7.7. Alteración Vascular No Coronaria

Los aneurismas pueden ocurrir en arterias extraparenquimatosas, musculares y periféricas de mediano calibre como en la axilar, braquial o arterias iliacas. Tales aneurismas de las arterias periféricas pueden ocurrir entre pacientes con enfermedad de Kawasaki con aneurismas de las arterias gigantes de las coronarias. ^{6 4} La obstrucción de las arterias periféricas puede llevar a isquemia y gangrena. Aunque inusual, cualquier grupo vascular puede estar afectado, existiendo reportes de accidentes cerebrovasculares, encefalopatía, obstrucción gastrointestinal o pseudoobstrucción o catástrofe abdominal aguda.

2.7.8. Evaluación.

Existen diferentes métodos diagnósticos que permiten evaluar el estado del corazón durante la etapa aguda de la EK

2.7.8.1. Electrocardiografía.

El electrocardiograma puede mostrar arritmia cardiaca, prolongación del intervalo PR y del intervalo QT o cambios no específicos de la onda T y del segmento ST. En pacientes con aneurisma, el infarto de miocardio puede ser detectado por anomalías del ECG, soportado por elevación en marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica (ej: troponina, creatinina kinasa MB) y alteración en los estudios de imagen del miocardio. ^{6 5}

2.7.8.2. Ecocardiografía.

La ecocardiografía debe ser realizada tan pronto como el diagnóstico de EK es sospechado, en orden de establecer una línea de base para el seguimiento en el tiempo. Además, en un subtipo de pacientes con fiebre y criterios incompletos, los hallazgos en la ecocardiografía son útiles para determinar si se inicia administración de IGIV.

Para obtener las mejores imágenes, los niños por debajo de los dos años de edad usualmente deben ser sedados. Después del ecocardiograma inicial que es obtenido al diagnóstico, la ecocardiografía es usualmente repetida a la 2ª semana y la 6ª semana de la enfermedad. Para los niños con aneurismas gigantes se realiza ecocardiografía para la detección de la formación de trombos al menos 2 veces semanalmente durante el periodo de tiempo en que las arterias coronarias se encuentran agrandadas, luego semanalmente

en el periodo de alto riesgo que son los primeros 45 días de la enfermedad, posteriormente mensualmente hasta el tercer mes, y luego cada tres meses hasta el primer año luego del inicio de la enfermedad.

Las arterias coronarias son tradicionalmente clasificadas como aneurismáticas si se encuentra al menos uno de los siguientes criterios hechos por Ministerio de salud Japonés:^{6 6}

- Diámetro del lumen interno >3 mm en niños menos de 5 años de edad, o >4 en niños de cinco años de edad o mayores.
- Diámetro interno de un segmento de al menos 1.5 veces el tamaño de un segmento adyacente.
- El lumen coronario es claramente irregular.

Sin embargo, los criterios de arriba no se ajustan al tamaño de los pacientes, que es un factor determinante de la dimensión coronaria. Como resultado, las arterias coronarias son a menudo expresadas en unidades de desviación estándar o z scores, ajustado al área de superficie corporal, que es un sistema más preciso para la clasificación de los aneurismas. Interesantemente, las dimensiones coronarias en pacientes con E.K. a la presentación son más grandes que lo normal. Sin embargo, cuando esto es producto de la vasculitis o debido a un factor asociado tal como la fiebre, es difícil precisar porque no hay comparación en z scores disponibles para niños con fiebre sin E.K.

En un estudio multicéntrico en el cual los ecocardiogramas fueron leídos en un laboratorio de referencia, la mediana del z score en el momento de la presentación fue de 1.43, significativamente mayor que en la población general en el cual la mediana fue de 0. Para la mayoría de pacientes, el z score disminuye entre la primera y la quinta semana con respecto a la evaluación inicial, pero persistió aumentado con respecto a la población general afebril. En uno de 4 pacientes en un ecocardiograma de control a la 5ª semana mostro un z score de 2.5 en la arteria coronaria derecha en la región proximal y en la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Los segmentos de la arteria coronaria con z score <2.5 en la evaluación inicial usualmente no se dilatan sobre las semanas siguientes. El brillo perivascular de las paredes de la arteria coronaria y ectasia (z score 2 a 2.5) son debido a signos leves de EK, aunque su validez predictiva no está probada.

2.7.8.3. Otras Pruebas no Invasivas de Visualización de la Anatomía de las Arterias Coronarias.

Aunque la ecocardiografía tiene alta sensibilidad y especificidad para la detección de aneurismas proximales de la arteria coronaria en las fases tempranas, tiene menor sensibilidad para detectar lesiones distales y estenosis de arterias coronarias, las cuales empeoran de manera lenta a través del tiempo en segmentos arteriales coronarios afectados por aneurismas. Por ésta razón, la angiografía computada ultrafast (CTA) y la angiografía de resonancia magnética (MRA) son usadas para obtener imágenes coronarias de alta resolución.^{6 7}

En ambos estudios se utilizan betabloqueadores y requieren anestesia. CTA expone a los niños a radiación ionizante. Aunque las dosis de radiación son menores, es aún un riesgo para los niños quienes requieren estudios repetidos. La CTA muestra mejor calidad de imagen que la IRM cardiaca. Sin embargo, la MRA tiene muchas ventajas sobre el CTA ultrafast, porque esta puede ser combinada con dobutamina o pruebas de estrés con adenosina, y pueden también demarcar el territorio afectado por un infarto de miocardio. En un estudio de resonancia magnética se encontró cambios en T2 y en la captación temprana de gadolinio que sugirieron proceso inflamatorio en pacientes con infarto de miocardio.^{6 8 6 9}

2.7.8.4. bas de Estrés para Inducir Isquemia.

Los pacientes con aneurismas son evaluados por pruebas periódicas para detectar isquemia inducible, y si se encuentra presente, cuantificar el grado de insuficiencia coronaria. La elección de estas pruebas está basado en literatura de adultos. Debido a que hay muchos falsos positivos cuando la probabilidad de enfermedad es baja, no se recomienda pruebas de estrés en pacientes sin una historia de aneurismas.

2.7.8.5. Angiografía Coronaria.

La angiografía coronaria históricamente ha sido el “standard de oro” para la evaluación de la arquitectura coronaria en niños con EK. De hecho, los estudios angiograficos han definido la historia natural de la enfermedad. La angiografía coronaria ofrece definición detallada de la anatomía de la luz coronaria y las características de flujo sanguíneo, incluyendo el flujo colateral. Este puede detectar y cuantificar la estenosis, obstrucción y los aneurismas de las arterias coronarias y la circulación colateral. El ultrasonido intraluminal realizado sobre la estructura de la pared arterial coronaria, y las medidas del flujo de reserva coronario con stress utilizando adenosina y otras drogas vasoactivas como la nitroglicerina, dinitrato de isosorbide, acetilcolina y ergotamina puede ser útil para suministrar información de la función vascular.

Debido a que la cateterización cardiaca con angiografía tiene un mayor riesgo que los métodos no invasivos y a la exposición de los niños a radiación ionizante, su uso debe ser restringido a pacientes con aneurismas de arterias coronarias en quien:

- Las pruebas no invasivas no pueden suministrar imágenes equivalentes sin mayor riesgo.
- Los síntomas o la evidencia no invasiva de isquemia sugiere que la revascularización coronaria puede estar indicada.
- Las imágenes angiograficas se requieren para guiar la terapia, incluyendo la elección de la terapia antitrombotica óptima.

Algunos médicos realizan cateterización cardiaca de rutina para valorar el estado después de la revascularización quirúrgica o intervención percutánea coronaria. Se recomienda realizar cateterización cardiaca o CTA coronaria en pacientes con aneurismas grandes

complejos aproximadamente 12 meses después del inicio de la enfermedad para valorar si se presentó regresión de los aneurismas.⁷ ° La cateterización cardiaca es realizada más temprano si hay signos clínicos o por pruebas no invasivas, de isquemia.

Cuando la cateterización cardiaca es primero realizada, los arteriogramas de la subclavia deben ser realizados para valorar la anatomía de las arterias mamarias internas y excluir aneurismas de arterias braquiales. De manera similar, la aortografía es útil para visualizar las arterias que surgen de la aorta descendente, incluyendo la arteria femoral y la iliaca, y detectar alguna anormalidad.

2.8. Tratamiento

El manejo de las secuelas cardiovasculares de EK, incluye la prevención de la trombosis coronaria, el tratamiento de pacientes con infarto agudo de miocardio y trombosis coronaria, y en algunos casos severos, el trasplante cardiaco.

2.8.1. Prevención de la Trombosis Coronaria

Los factores que contribuyen a desarrollar trombosis arterial coronaria durante las primeras semanas de E.K. son la activación de plaquetas y del endotelio y la formación de aneurismas de las arterias coronarias, lo cual produce un estancamiento del flujo sanguíneo. Para reducir el riesgo de trombosis arterial coronaria, todos los pacientes con E.K son tratados con bajas dosis de ASA (antiplaquetarios), hasta que es claro que los aneurismas no se desarrollaran (después de un mes) o a menos que haya contraindicaciones para su uso.

El siguiente manejo es de acuerdo a la Academia americana del corazón sobre la prevención y el manejo de trombosis en la enfermedad cardiaca congenita:⁷ ¹

- Terapia con dosis baja de aspirina (3-5 mg/kg/día) es administrado a todos los pacientes con enfermedad arterial coronaria persistente. Además, la vacunación de influenza anual está recomendada para todos los niños, por esto es imperativo vacunar pacientes con E.K. y con terapia con aspirina crónica por la asociación de terapia con aspirina e influenza y el síndrome de Reye.

Otros agentes antiplaquetarios (tianoipridinas, clopidogrel) deben ser usados temporalmente substituidos por aspirina durante episodios de influenza o sarampión. Finalmente, la terapia a largo plazo con ibuprofeno debe ser evitada porque este antagoniza la inhibición plaquetaria inducida por aspirina.

Dependiendo del tamaño del aneurisma y la edad del paciente, otras terapias anticoagulantes y antiplaquetarias pueden ser adicionadas.

Los pacientes con aneurismas pequeños a medianos (diámetro máximo de < 3 a 6 mm) son generalmente manejados con dosis bajas de aspirina. Sin embargo, un aneurisma de 6 mm en un niños tiene probablemente características similares a los aneurismas gigantes (>8mm) en un niño mayor, y se le debe agregar terapia anticoagulante adicional.

Aquellos pacientes con aneurismas grandes pero no gigantes (diámetro interno máximo de 6 a 8 mm, y z score ≥ 10) pueden ser manejados con dosis bajas de aspirina, y en algunos casos con inhibidores de la agregación plaquetaria de adenosina fosfato (tianopiridinas como clopidogrel) pueden ser adicionados. En ausencia de algún dato basado en la evidencia, la decisión de adicionar tianopiridinas a aspirina es a menudo hecha con base en cada caso en particular. Sin embargo, se tiende a usar terapia antiplaquetaria en pacientes quienes los aneurismas están justo por debajo del límite para la iniciación de anticoagulante (ej: aneurismas con diametro interno maximo entre 5 y 7 mm, o z score entre 7 y 9).

Entre los pacientes con aneurismas gigantes (ej: diametro maximo interno de ≥ 8 mm o z cores ≥ 10), un número menor de infarto de miocardio ha sido notado cuando la aspirina es combinado con warfarina. En general, el objetivo de la terapia es tener un INR entre 2 y 3,^{7 1} Aunque el empeoramiento del aneurisma puede ser manejado con un régimen antitrombotico de aspirina y warfarina similar al manejo con válvulas protésicas de la mitral con objetivo de INR entre 2.5 y 3.5.

Especialmente en niños menores, un z score ≥ 10 antes que el diámetro máximo interno de ≥ 8 debe ser usado como criterio para el uso de la anticoagulación. En lactantes o en niños mayores en quien la warfarina es difícil de regular, las heparinas de bajo peso molecular es a menudo usada en lugar de warfarina. En un estudio de pacientes con aneurismas gigantes de las arterias coronarias (z score ≥ 10), no hubo diferencia en la frecuencia de oclusiones de arterias coronarias por trombosis entre la terapia con warfarina y heparinas de bajo peso molecular. El sangrado severo fue más frecuente observado en pacientes tratados con warfarina, pero el sangrado menor fue más frecuente en pacientes con heparinas de bajo peso molecular.

En circunstancias raras, por ejemplo en niños menores con aneurismas gigantes de arterias coronarias quienes presentaron trombosis coronaria tratados con trombosis, la triple terapia con aspirina, tianopiridina y anticoagulación (warfarina o heparinas de bajo peso) es a veces usado por un periodo limitado de tiempo. En tales circunstancias, el riesgo de sangrado debe ser equilibrado entre el riesgo de la trombosis coronaria y la oclusión.^{7 2}

Debido a que el mayor riesgo para trombosis ocurre dentro de los primeros tres meses de la enfermedad, la evaluación frecuente con ecocardiografía y electrocardiografía debe ser realizada en pacientes con aneurismas gigantes. Los ecocardiogramas deben ser realizados inicialmente 2 veces a la semana cuando las coronarias están aumentadas de tamaño, después de que las arterias coronarias se han estabilizado, la frecuencia debe ser reducida a semanalmente durante los primeros 45 días y luego mensualmente después del tercer mes de la enfermedad. Un empeoramiento de la función ventricular o un cambio en el electrocardiograma debe aumentar la sospecha de trombosis coronaria.

Las mujeres con aneurismas de arterias coronarias deben recibir concejo reproductivo durante la adolescencia y al comienzo del embarazo, deben hacer seguimiento según las guías de anticoagulación similar a pacientes obstétricas con válvulas protésicas

cardiacas. El resultado del embarazo en mujeres con aneurismas de arterias coronarias en una pequeña serie parece ser excelente.

No existen pruebas definitivas que determinan el tipo de pacientes que desarrollaran complicaciones cardiacas, pero se han sugerido algunos como los niveles elevados de B-tromboglobulina durante las primeras 3 semanas después del inicio de la fiebre o el bajo índice de tPA/inhibidor del activador de plasminógeno los cuales pueden predisponer a un paciente a alteración coronaria.

2.8.2. Manejo del Infarto del Miocardio

Para pacientes quienes se presentan con oclusión trombótica aguda de una arteria coronaria y quienes son grandes que pueden usar catéter del tamaño de adultos, la angiografía inmediata con restauración mecánica del flujo sanguíneomiocárdico es el procedimiento de elección.

Para lactantes menores, la combinación de la terapia es administrada con trombolítico sistémico (activador del plasminogeno tisular rTPA) a dosis de 0.5 mg/kg por hora por 6 horas, dosis baja de aspirina (3-5 mg/kg/día) y heparina (dosis inicial a 10u/kg/hora el cual es ajustado a mantener un tiempo parcial de tromboplastina entre 50 y 70 segundos). Se realiza ecocardiograma de control para revalorar el trombo y el trombolítico puede ser continuado por más largo plazo si el trombo aún no se ha resuelto.

Aunque haya falta de información, los niños con trombosis coronarias se han tratado como sigue:

- Para algunos pacientes con trombos recientes particularmente grandes, la rTPA es administrado intravenosamente a la mitad de la dosis (0.25 mg/kg/hora) siempre con abciximab (inhibidor plaquetario de la glicoproteína IIb/IIIa, como un bolo inicial de 0.25 mg/kg en 30 minutos, seguido de una infusión de 0.125 mcg/Kg/min por 12 horas).
- Cuando en la vigilancia ecocardiográfica durante la fase aguda o subaguda, se presenta un nuevo trombo no oclusivo intramural, abciximab siempre es administrado con dosis baja de heparina (10 u/kg/hora) para prevenir la extensión del trombo.
- Después del infarto agudo de miocardio, se debe tratar los pacientes con beta bloqueadores, Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptor II de angiotensina, y bloqueadores de aldosterona además de su régimen antitrombotico en concordancia con la terapia standard de infarto agudo de miocardio en adultos.

El resultado a largo plazo en paciente con EK después del infarto de miocardio está altamente relacionada con la fracción de eyección, presentando 30 años de supervivencia después del infarto de miocardio y un pobre resultado para pacientes con fracción de eyección $\leq 45\%$.^{4 6}

2.8.3. Procedimientos de Revascularización Coronaria.

La revascularización arterial coronaria, tanto la Angioplastia coronaria percutánea (ACP) o la cirugía de injerto de revascularización de arteria coronaria, es realizada para mejorar los síntomas de angina y reducir el riesgo de infarto agudo de miocardio o muerte súbita en pacientes con evidencia de isquemia reversible en la prueba de estrés. La decisión de realizar un procedimiento en un paciente con E.K. está basada en un consenso de expertos, la experiencia clínica en adultos con enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, y revisión retrospectiva en paciente con E.K.^{7 3}

No hay ensayos clínicos aleatorizados que midan los beneficios relativos de Angioplastia coronaria percutánea (ACP) vs injerto de revascularización de miocardio en E.K. Un estudio retrospectivo japonés sugirió que los pacientes con Angioplastia coronaria percutánea (ACP) y la cirugía, tenían tasas similares de mortalidad e infarto agudo de miocardio. Sin embargo, en el grupo de Angioplastia coronaria percutánea (ACP) fue más probable repetir procedimiento de revascularización. La tasa de reintervenciones fue especialmente alta en pacientes en quienes los procedimientos de revascularización miocárdica fueron realizados en ausencia de hallazgos isquémicos, presumiblemente por flujo competitivo por falla del injerto.^{7 4}

El Comité de investigación del Ministerio de salud Japonés, recomienda Angioplastia coronaria percutánea (ACP) para pacientes con los siguientes hallazgos^{7 5}

- Síntomas isquémicos
- Isquemia reversible en la prueba de estrés
- 75% de estenosis en la arteria coronaria descendente anterior izquierda.

Realización de Angioplastia coronaria percutánea (ACP) en el niño o en el adolescente después de E.K. debe ser realizado por un cardiólogo adulto intervencionista, junto con especialistas pediátricos en niños más pequeños. El cateterismo intervencionista usado en pacientes con E.K. son similares a los hechos en adultos. Sin embargo, debido a que los vasos afectados pueden estar calcificados, la ablación rotacional y la colocación de stent generalmente se prefieren a la angioplastia coronaria transluminal percutánea y se debe realizar a los pocos años después del inicio de la enfermedad.

La revascularización miocárdica es a menudo realizada en niños que también tienen síntomas de angina, o quien tiene obstrucción relevante clínicamente en dos o más arterias coronarias mayores o en la arteria coronaria principal izquierda, y por lo tanto, son consideradas de alto riesgo para infarto de miocardio. La revascularización miocárdica quirúrgica es únicamente realizada cuando el miocardio a ser revascularizado es viable y el sitio del injerto planeado no está estenótico.^{7 6} En la era actual, casi todos los injertos son derivados de arterias sistémicas (ej: mamaria interna o arteria radial) antes que de vena safena, debido a que tienen capacidad de crecimiento a medida que el niño crece. Los injertos han sido permeables por mayor tiempo cuando fueron realizados en niños mayores, pero el uso subsecuente de Angioplastia Coronaria percutánea (ACP) puede

extender la duración del injerto, y los niños más pequeños menores de un año de edad han tenido revascularización quirúrgica. En una experiencia en un centro hospitalario, hay una supervivencia del 95% después de 25 años de realizado el procedimiento de revascularización miocárdica quirúrgico, y solo el 60% de pacientes habían necesitado reintervención o ANGIOPLASTIA CORONARIA PERCUTANEA (ACP) durante este tiempo.^{7 7}

2.8.4. Trasplante Cardíaco

El trasplante cardíaco está reservado para pacientes con cardiomiopatía isquémica en estado terminal quienes no fueron candidatos para procedimientos de revascularización Coronaria.^{7 8}

2.9. Seguimiento A Largo Plazo

En la práctica, se usan las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón para el seguimiento a largo plazo, con la excepción de métodos no invasivos de imagenología coronaria, tales como angiografía por TAC y angiografía por resonancia magnética MRA, se puede suplantar el cateterismo cardíaco diagnóstico, y pacientes más pequeños con z score coronario ≥ 10 están a menudo tratados con recomendaciones para aneurismas coronarios gigantes.²⁵ Estas guías se basan en la frecuencia de seguimiento, incluyendo las pruebas, el uso de medicaciones (ej: anticoagulación), y las restricciones de ejercicio, basados en el estado arterial coronario del paciente.

Todos los pacientes con enfermedad de Kawasaki y sus familiares deben ser aconsejados sobre el riesgo de enfermedad coronaria aterosclerótica, insistiendo en la severidad de la enfermedad coronaria en la fase aguda. Todos los pacientes mayores de 2 años de edad deben también tener tamizaje para dislipidemia con realización de perfil lipídico y medición directa de lipoproteínas de baja densidad (LDL) después de un año de la fase aguda de la enfermedad. Si los resultados son normales, repetir tamizaje de perfil lipídico cada 5 años. Se insiste en la importancia de la dieta saludable cardíaca, el ejercicio regular, y evitar el cigarrillo, incluyendo ser fumadores pasivos. El límite inferior para el tratamiento de los factores de riesgo (hiperlipidemia, hipertensión) deben ser menores que para la población pediátrica normal, se han propuesto en concordancia con la severidad de la alteración cardíaca. En los pacientes con aneurismas persistentes que se aproximan a la adultez, se tratan acorde con las guías de manejo para adultos para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Para pacientes que nunca tuvieron aneurismas arteriales coronarios, la frecuencia e intensidad óptima del seguimiento es desconocida. Debido a que el riesgo conferido a la enfermedad de Kawasaki no se conocerá hasta que los estudios de cohortes en adultos de edad media hayan salido, se prefiere entonces ver a éstos pacientes a intervalos de 5 años para consejo cardiológico preventivo y valoración ecocardiográfica. Se continúa la vigilancia, a las repercusiones a largo plazo de la enfermedad de Kawasaki, incluyendo sus efectos sobre los riesgos de las arterias coronarias, enfermedad miocárdica y valvular, hasta que sean dados de alta, y se informará a los médicos tratantes como manejar a estos pacientes a largo plazo.^{7 9 8 0}

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (PREGUNTA DE INVESTIGACION).

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que puede condicionar complicaciones graves como aneurismas coronarios, IAM e incluso el fallecimiento en los pacientes con EK.

La EK a nivel mundial produce un 15% a 25% de alteraciones de las arterias coronarias sin manejo y con el tratamiento establecido este porcentaje disminuye al 5% en la presentación de aneurismas coronarios, de los cuales el 1% van a ser aneurismas gigantes de arterias coronarias y una tercera parte de éstos pueden llegar a estar obstruidos y están asociados con infarto de miocardio, arritmias o muertes súbita.

En México es una enfermedad poco diagnosticada, con retraso en el diagnóstico y por ende con mayor tasa de complicaciones que las reportadas en la literatura. En tiempos recientes se ha establecido el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki con mayor exactitud, debido al mayor conocimiento de la enfermedad y a una mayor tasa de sospecha por parte del personal médico tratante.

En el INP se tiene una serie de pacientes con Enfermedad de Kawasaki y a pesar del tratamiento con GGIV existen algunos pacientes que han desarrollado aneurismas coronarios y algunos han desarrollado Infarto agudo de miocardio. Por lo anterior, es importante saber cómo se presenta la enfermedad, cuáles son las alteraciones en los laboratorios y qué tantos pacientes desarrollan aneurismas gigantes con presencia de infarto agudo de miocardio; con el fin de poder evitarlos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, de laboratorio, de gabinete y el manejo que tuvieron los pacientes con Enfermedad de Kawasaki e Infarto Agudo de Miocardio atendidos en la etapa aguda en el Instituto Nacional de Pediatría?

4. JUSTIFICACION

Por el mal pronóstico de los pacientes infartados con Enfermedad de Kawasaki y su limitación en la calidad de vida asociado a la alta mortalidad a lo largo de la vida, es que impacta identificar los factores de riesgo para el desarrollo de infarto de miocardio en la fase aguda de la enfermedad.

El presente estudio nos permite conocer las características de los pacientes con EK que presentaron IAM para reconocer estos síntomas en forma temprana y evitar un daño miocárdico mayor.

5. OBJETIVOS.

Describir las características clínicas, de laboratorio y gabinete y el manejo utilizado en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki que presentaron IAM en la etapa aguda de la enfermedad.

6. MATERIAL Y MÉTODO.

6.1. Tipo de Estudio

- 6.1.1. Por su finalidad es: *descriptivo, Serie de Casos*
- 6.1.2. Por su control de asignación es: *observacional*
- 6.1.3. Por su secuencia temporal es: *transversal*
- 6.1.4. Por su cronología es: *retrospectivo*

6.2. Población Objetivo

Se revisaron los expedientes de los pacientes con antecedente de EK e IAM tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

6.3. Criterios de Inclusión

- Los expedientes de Pacientes con edades de 0 a 18 años tratados en la etapa aguda de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría con infarto agudo del miocardio diagnosticado por electrocardiograma y/o gamagrama cardiaco de agosto de 1995 a diciembre del 2014

6.4. Criterios de Exclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki que no presentaron infarto agudo de miocardio.

6.5. Criterios de Eliminación

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

6.6. Ubicación del Estudio

- Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría

6.7.Descripción General del Estudio

6.7.1. Del archivo institucional de pacientes con Enfermedad de Kawasaki, se seleccionaron los expedientes de todos los pacientes que desarrollaron infarto agudo del miocardio.

6.7.2. De los expedientes de los pacientes se analizarán los datos clínicos, de laboratorio, gabinete, ecocardiograma y tratamiento empleado.

6.8.Variables a investigar en cada sujeto

| Nombre de la Variable | Definición Conceptual | Tipo de Variable | Medición de la Variable |
|--------------------------------------|--|------------------|-------------------------|
| Número de días al diagnóstico | <p>Es el procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, recabando datos clínicos, de imagen y laboratorio para interpretarlos y llegar a una conclusión.</p> <p>Corresponde al número de días desde el inicio de la fiebre hasta el diagnóstico de la enfermedad.</p> | Nominal | Número de días |

| | | | |
|---|--|-----------------------|---|
| Edad | Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de ésta variable es que a menor edad de aparición se asocia con mayor riesgo de aneurismas y por tanto de infartos de miocardio | Nominal | Meses |
| Sexo | Condición orgánica acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el género | Nominal | 1= Femenino 2= Masculino |
| Forma de presentación de la enfermedad | Corresponde al tipo de presentación de la enfermedad conforme el número de manifestaciones clínicas para la realización del diagnóstico | Nominal | 1. Típico 2. Atípico 3. Incompleto |
| Porcentaje de manifestaciones clínicas | Indica la presencia de signos clínicos al momento de la presentación de la enfermedad en comparación con el total de pacientes estudiados y se expresa en porcentajes | Nominal Porcentaje | $(\text{Número de pacientes con el signo clínico} / \text{Número total de pacientes con la enfermedad}) \times 100$ |
| Alteraciones de laboratorio | Indica la presencia de alteraciones del rango normal establecido para la realización de laboratorios | Nominal | Número de pacientes con alteración en laboratorio |

| | | | |
|---|--|---------|--|
| Alteraciones en estudios de gabinete | Se establecen los hallazgos encontrados en los estudios de gabinete realizados a los pacientes con el fin de realizar o confirmar el diagnóstico | Nominal | 1. Normal 2. Alterado |
| Tipo de Tratamiento | El tratamiento se define como el conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad o deformidad. Se define el tratamiento instaurado. | Nominal | 3. Inmunoglobulina 4. Antiagregantes 5. Esteroides 6. Trombolíticos 7. Quirúrgicos |
| Resultado | Se refiere al efecto, consecuencia o conclusión de una acción, un proceso, un cálculo, cosa o manera en que termina algo. Corresponde al resultado como consecuencia de la enfermedad. Principalmente la supervivencia o no. | Nominal | 1. Sobrevivencia 2. Mortalidad |
| Complicaciones | Se considerará a cada una de las complicaciones (lesiones o afecciones) que tras una enfermedad y a consecuencia de ella, permanecen durante más o menos tiempo. En esta variable observaremos cual es la disminución la capacidad más frecuente, la cardiaca o respiratoria | Nominal | 1= Presentes 2= Ausentes |

7. ANALISIS ESTADISTICO.

Se ingresaron en la base de datos las variables mencionadas con cada uno de los datos y se procesaron con el software de SPSS realizando análisis con el cálculo de la mediana con máximos y mínimos. Se describirán las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de mediana con mínimos y máximos para variables continuas y porcentajes para variables nominales o categóricas.

8. RESULTADOS

Durante el período de estudio se diagnosticaron en el Instituto Nacional de Pediatría 419 casos de Enfermedad de Kawasaki, de estos 8 casos tuvieron infarto agudo al miocardio en la etapa aguda de la enfermedad. (1.9%)

La mediana de edad de los pacientes con IAM fue de 8 meses con un rango de 2 a 55 meses. De estos 8 pacientes; 5 pacientes tuvieron el evento agudo antes del año de edad, uno a los 15 meses, uno a los 30 meses y el de mayor edad fue de 55 meses.

De los pacientes con EK que tuvieron IAM, siete fueron masculinos (87.5%) y solo un paciente fue femenino (12.5%)

En cuanto al cuadro clínico, todos los pacientes presentaron fiebre de alto grado y de difícil control, con una mediana de 21 días de fiebre (rango 2 a 32 días) y la mediana del tiempo desde el inicio de la fiebre hasta el diagnóstico del infarto en la enfermedad de Kawasaki fue de 22 días con un rango de 4 a 26 días

Siete pacientes presentaron la forma completa de la enfermedad de Kawasaki, (87.5%).

Ninguno de los pacientes presentó datos de dolor torácico como manifestación de la isquemia miocárdica. Cinco pacientes (62.5%) tuvieron insuficiencia cardiaca o choque al momento del diagnóstico de la EK. Los datos clínicos completos de los pacientes se muestran en las tablas 1 y 2

| Tabla 1. Características de los pacientes con IAM en la EK | | |
|---|----------------|--------------|
| | Mediana | Rango |
| Edad (meses) | 8 | 2 a 55 |
| Días de fiebre | 21 | 2 a 32 |
| Días desde el inicio de los síntomas al diagnóstico | 22 | 4 a 26 |

| Tabla 2. Características Clínicas de los pacientes con IAM en la EK | | |
|--|---------------|----------|
| | Número | % |
| Masculino | 7 | 87.5 |
| Fiebre | 8 | 100 |
| Hiperemia conjuntival | 7 | 87.5 |
| Exantema | 8 | 100 |
| Lesiones palmares | 7 | 87.5 |
| Lesiones plantares | 7 | 87.5 |
| Alteraciones orales | 7 | 87.5 |
| Adenopatía cervical | 6 | 75 |
| Insuficiencia cardiaca y/o choque | 5 | 62.5 |
| Alteración SNC | 2 | 25 |
| Manifestaciones gastrointestinales | 3 | 37.5 |
| Reactivación BCG | 2 | 25 |
| EK Incompleto | 1 | 12.5 |

En cuanto a los hallazgos de laboratorio al diagnóstico del IAM en la enfermedad de Kawasaki, se presentó hemoglobina baja en 7 pacientes (87.5%), en seis pacientes se presentó leucocitosis mayor de 15,000 mm³ (75%), neutrofilia mayor del 70% en solo dos casos (25%) y un solo paciente con bandemia (12.5%), en seis pacientes, hubo plaquetosis (75%) con cifra de hasta 1.265.000 plaquetas mm³. Todos los pacientes presentaron cifras elevadas de proteína C-reactiva y de velocidad de sedimentación globular. En seis pacientes se presentó hipoalbuminemia (75%). Finalmente en solo dos

casos se encontró alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas (25%). Los datos de laboratorio completos en los pacientes con IAM en la etapa aguda de la Enfermedad de Kawasaki se muestran en la Tabla 3.

| Tabla 3. Datos de laboratorio en pacientes con IAM en la etapa aguda de la EK | | |
|--|-----------------------|---------------------|
| | <i>Mediana</i> | <i>Rango</i> |
| Hemoglobina (gr/dl) | 10 | 8.5 a 13 |
| Leucocitos (mm ³) | 16,550 | 10,500 a 30,800 |
| Neutrófilos (%) | 64 | 30 a 75 |
| Bandas (%) | 1 | 0 a 28 |
| Plaquetas (mm ³) | 571,500 | 280,000 a 1,265,000 |
| VSG mm/hr | 51 | 28 a 125 |
| PCR | 13 | 2.27 a 16.20 |
| Albumina (mg/dl) | 2.0 | 1.8 a 3.2 |
| Na (mEq/lt) | 136 | 133 a 151 |
| K (mEq/lt) | 4 | 3.5 a 5.4 |
| AST (UI/lt) | 38 | 29 a 199 |
| ALT (UI/lt) | 54 | 12 a 145 |
| Bilirrubinas totales (mg/dl) | 0.50 | 0.01 a 4.99 |
| Bilirrubina directa (mg/dl) | 0.13 | 0 a 2.99 |
| Bilirrubina indirecta (mg/dl) | 0.35 | 0.01 a 2.02 |
| DHL (UI/LT) | 281 | 216 a 400 |

Se realizó electrocardiograma en siete pacientes en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki, en todos los casos se encontró taquicardia sinusal, con la presencia de bloqueo AV completo en un caso (12.5%). Se encontraron datos de isquemia miocárdica (alteración en el segmento S-T en los siete casos (12.5%). En seis casos (75%), el diagnóstico de isquemia miocárdica fue confirmado con la realización de gammagrama perfusorio cardiaco que mostró alteraciones en la perfusión miocárdica (Figura 1.)

Se realizó ecocardiograma al diagnóstico en 7 casos (87.5%) en un paciente se encontró disminución en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y en tres casos se encontró además la presencia de miocarditis (37.5%). En dos casos se presentó engrosamiento pericárdico en el estudio inicial (25%) y en tres pacientes se encontró derrame pericárdico (37.5%) en un paciente hubo que realizar pericardiocentesis para mejorar el compromiso cardiaco. Se encontró hipocinesia miocárdica en tres pacientes (37.5%).

En los siete casos en que se realizó ecocardiograma al diagnóstico de la enfermedad, se encontraron aneurismas coronarios (87.5%), en siete pacientes se diagnosticó aneurismas tanto en la arteria coronaria derecha como izquierda (87.5%) y en un paciente se presentó solo lesiones coronarias en la arteria coronaria izquierda (12.5%).

En todos los casos de afectación de la arteria coronaria izquierda, los aneurismas fueron catalogados como gigantes, con un z-score mayor 10. La mediana de tamaño de la coronaria izquierda fue de 7 mm, con un rango de 7 a 15 mm y con una mediana de z-score en la coronaria izquierda de +15 con un rango de +11.58 a +39.21.

En cuanto a las lesiones en la arteria coronaria derecha, se encontró un aneurisma pequeño en un caso y en los seis casos restantes también fueron catalogados como aneurismas gigantes. La mediana del tamaño de la coronaria derecha fue de 7 mm con un rango de 3 a 12 mm. La mediana de z-score de la coronaria izquierda fue de +15 con un rango de +4.58 a 30.10.

Un paciente se presentó a la sala de urgencias en choque cardiogénico que no respondió al tratamiento establecido y el diagnóstico de aneurismas coronarios e infarto agudo al miocardio fue realizado postmortem.

Se administró gammaglobulina en seis pacientes (75%), la dosis de la gammaglobulina fue de 2 gr/kg en dosis únicas en cinco pacientes y en un paciente se administró a dosis de 500 mg/kg/día por 5 días. En cuatro pacientes la fiebre desapareció a las 24 horas de administración de la GGIV, en dos pacientes se administró una segunda dosis de GGIV a dosis de 2 gr/kg por falta de remisión de la fiebre a las 36 horas. Todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico 5 mg/kg/día y en 5 pacientes se administró esteroide como parte del tratamiento.

En solo un paciente (12.5%) se intentó trombólisis con rTPA, la cual fue suspendida por sangrado y descompensación hemodinámica del paciente. En cuatro pacientes (50%) se administró heparina no fraccionada en la etapa aguda y posteriormente fue cambiada por anticoagulación oral con warfarina.

En cuanto a la evolución de los pacientes con IAM, dos pacientes fallecieron en la etapa aguda debido a choque cardiogénico (25%). Un paciente (12,5%) requirió de la realización de cirugía con colocación de un puente mamario a la coronaria izquierda al mes del evento agudo por persistencia de isquemia y mala función ventricular. Una mortalidad acumulada de 37.5% (3/8). Los cinco pacientes restantes recuperaron función cardíaca y continuaron con tratamiento con ácido acetilsalicílico y anticoagulación.

9. DISCUSIÓN

La Enfermedad de Kawasaki tiene gran importancia debido a que a la fecha es la primera causa de enfermedad cardíaca adquirida más frecuente en países desarrollados, su presencia causa secuelas cardiovasculares a largo plazo en los casos en los que no se

reconoce de manera temprana y por lo tanto no se instaura manejo de manera oportuna. Existen pocos reportes en Latinoamérica de casos de Enfermedad de Kawasaki y no existe una serie de casos de infarto agudo de miocardio. En el Instituto Nacional de Pediatría, se tiene una base de datos de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki atendidos desde el año de 1995 a la fecha y los cuales fueron reportados por Garrido-García, Soto-Blanquel y Espinosa-Rosales en 2015 ¹⁰ y de la cual se realizó revisión retrospectiva de los casos de infarto agudo de miocardio; todo con el fin de reconocer los factores asociados dentro de la enfermedad y poder reconocer y tratar de manera oportuna y con ello evitar la alta tasa de mortalidad que éstos representan (30%), además de las secuelas cardiovasculares a largo plazo en los infantes, produciendo gran limitación de la actividad de forma permanente y el alto costo para los servicios de salud. A nivel mundial actualmente son pocos los casos reportados de infartos de miocardio en Enfermedad de Kawasaki debido probablemente a la cada vez menor número de complicaciones cardiovasculares secundario al reconocimiento de la enfermedad en las instituciones y a la instauración de la gammaglobulina intravenosa de manera temprana. La presentación del infarto agudo de miocardio en nuestra serie fue de 1.9% (8/419) a lo largo de 19 años, un dato aproximado pero inferior a lo reportado en las estadísticas internacionales por Nakano et al. en 1986 quien reportó infarto en 2.3% de los casos (11/485) ^{5 7}, y Nakagawa et al. en 2000 quien reportó infarto en 4.1% de los casos (3/74) y que de los dos nos da una incidencia promedio combinada de 2.5% (14/559) ^{5 8}. Sin embargo, actualmente la incidencia puede ser menor debido a la administración temprana de Inmunoglobulina intravenosa. La incidencia menor en nuestra serie probablemente se debe a la administración de inmunoglobulina intravenosa situación que en el caso de lo descrito por Nakano que fue en el año de 1986 cuando aún no se administraba inmunoglobulina intravenosa de forma generalizada. En nuestros pacientes, con IAM secundario a la EK fue un grupo etéreo más pequeño (8 meses), comparado con la serie de Kato et al. es de 2 años y 1 mes, a su vez Nakano et al. reportaron edad a los 2 años y 2 meses y Nakagawa et al. reportaron 12 meses, es decir que en nuestra serie la edad de presentación fue menor que la reportado por series de casos similares, sin embargo, como se reporta en la literatura la presencia de aneurismas gigantes y por tanto de infarto agudo de miocardio es mayor en menores de 1 año y mayores de 5 años, lo que nos muestra nuestro estudio es que la presentación en menores de un año se asocia a mayor presencia de infarto de miocardio en la EK.

En 87.5% (7/8) de los casos el género afectado fue el masculino, coincidiendo con la literatura.

El tiempo de presentación del infarto de miocardio en nuestra serie (que fue de 39 días en mediana de tiempo) se corresponde con lo establecido, con un 100% de pacientes con infarto de miocardio dentro de los primeros tres meses; en comparación con Kato et al. donde el 72% de pacientes presentaron el infarto dentro de los primeros tres meses (142/195), a su vez Nakano et al. reportaron solo un 2.3% de pacientes con IAM dentro de los primeros 6 meses (11/485) y Nakagawa et al. el tiempo de presentación estuvo entre los 33 y los 131 días (3/74); por lo que se tiene que estar alerta dentro de los primeros tres meses a la presentación de infartos de miocardio en pacientes con aneurismas coronarios gigantes.

En la presentación clínica la fiebre prolongada fue un indicador asociado a la presentación del infarto de miocardio debido a que la mediana en los días de presentación de la fiebre fue de 21 días; esto se ve aunado a una demora en el diagnóstico de la enfermedad ya que los pacientes presentaron una mediana en el tiempo del diagnóstico de 22 días con la consiguiente demora en la administración de la inmunoglobulina intravenosa, lo anterior debido a que el manejo inicial de la enfermedad fue realizado en otras instituciones y remitió al Instituto Nacional de Pediatría por presentar fiebre persistente y no respuesta al manejo instaurado.

El diagnóstico de infarto agudo de miocardio en el 100% de los pacientes fue asintomático lo que contrasta con las series anteriores, Kato et al. y Nakano et al. en las que se encontraron que los infartos sintomáticos correspondían al 62% y 45% respectivamente. Lo anterior nos demuestra que en los niños la presentación clínica de infarto de miocardio es muy variable. En nuestro estudio ninguno de los pacientes presentó dolor torácico a diferencia de la presentación de infarto de miocardio en adultos.

En los hallazgos de laboratorios, los pacientes presentaron en la mayoría cifras bajas de hemoglobina y hematocrito, leucocitosis, elevación de PCR, hipoalbuminemia, edad menor de 1 año y sexo masculino, lo cual concuerda con los criterios de Harada para la identificación de población de alto riesgo para el desarrollo de Aneurismas de arterias coronarias y por tal de mayor de número de complicaciones cardíacas. El único dato diferente a los criterios de Harada es la presentación de la plaquetosis (en 75% de pacientes) con cifras hasta de 1.265.000, que podría tomarse en cuenta como marcador predictor para infarto de miocardio en pacientes con aneurismas coronarios en Enfermedad de Kawasaki.

Dentro de los hallazgos electrocardiográficos se presentó taquicardia sinusal en los casos en los cuales se pudo hacer electrocardiograma, hallazgo que se corresponde con la literatura revisada, además en los siete casos se encontraron datos de isquemia miocárdica correspondientes a cambios electrocardiográficos en el segmento S-T como se presenta en adultos con infarto agudo de miocardio, lo cual nos habla que el electrocardiograma es un buen medio diagnóstico para la presencia de infartos en niños y que en un futuro se sugeriría realizar a diario inicialmente y luego de forma semanal para diagnosticar infartos a tiempo y así poder realizar manejo agudo del infarto. En seis casos (85%) se corroboraron los hallazgos electrocardiográficos con la realización de gammagrafías de perfusión miocárdica en la que se demostraron la alteración en la perfusión y en la cual se confirmó el diagnóstico de infarto agudo de miocardio.

Dentro de los hallazgos ecocardiográficos se observó disminución en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en 7 casos (87.5%) conforme con lo que se presenta en la literatura mundial. Además se encontraron datos de miocarditis, complicación reportada frecuentemente en pacientes con compromiso cardiovascular, y en tres pacientes se presentó derrame pericárdico (37.5%) y en uno de éstos requirió pericardiocentesis; situación que difiere de lo reportado a nivel mundial donde se reporta que los derrames pericárdicos mayores de 1 mm se presentan solo en el 5% de los pacientes, y nos marca una complicación frecuente en la población estudiada. En tres pacientes (37.5%) el ecocardiograma mostró hipocinesia miocárdica como una complicación de la necrosis de la pared vascular.

En todos los pacientes en los que se realizó el ecocardiograma al diagnóstico de la enfermedad, se presentaron aneurismas gigantes de arterias coronarias tanto izquierdas como derechas, lo cual difiere con la literatura en la que se reporta afección principalmente en la parte proximal de la descendente anterior y la coronaria derecha seguida en frecuencia por la arteria principal coronaria izquierda y la circunfleja, es decir que en nuestra serie hay compromiso conjunto en la parte proximal de la arterias coronarias derechas e izquierdas en 87.5% de los casos, que fueron todos los casos a los cuales se pudo realizar el estudio correspondiente.

Sólo un caso llegó a la sala de urgencias en choque cardiogénico y el diagnóstico de Infarto agudo de miocardio fue realizado postmortem como resultado de autopsia.

Dentro del tratamiento, se administró la gammaglobulina en 6 pacientes, pero ésta se administró de forma tardía debido a la demora en el diagnóstico lo cual jugó un papel clave en la presencia de infarto de miocardio en nuestra serie. Los 8 pacientes recibieron ácido acetilsalicílico a dosis de 5 mg/kg/día pero ésta al igual que con la inmunoglobulina se administró de forma tardía y que probablemente jugó un papel importante en la presencia del infarto teniendo en cuenta la trombocitosis presentada por los pacientes en ésta serie.

En la evolución de los 8 pacientes revisados, 5 pacientes permanecen vivos (62.5%) los cuales se encuentran en manejo con ácido acetilsalicílico y anticoagulación. La mortalidad por infarto agudo de miocardio fue de 37.5% (3/8), lo cual es más alto de lo reportado en estudios previos (entre 22% y 30%)^{4 8 5 8}; y la mortalidad en general del infarto agudo de miocardio en la Enfermedad de Kawasaki fue de 0.71% (3/419), también más alto de las cifras reportadas que son aproximadamente de 0.3%. Lo anterior probablemente a la no administración de terapia trombolítica en ninguno de los casos presentados.

Es de resaltar, como ya se dijo anteriormente, ningún paciente recibió tratamiento trombolítico completo, sólo en 1 caso se administró manejo con rTPA pero el medicamento se suspendió por descompensación del paciente y sangrado.

10. CONCLUSIONES

La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad poco reportada en México y que en los últimos años han aumentado los reportes en la literatura debido o a un mayor conocimiento por parte del personal médico tratante y por tanto del diagnóstico y/o al mayor número de publicaciones en la literatura médica de los casos que se presentan. Debido a los altos costos de salud que su atención representa debido al ingreso a las unidades de terapia intensiva, al costo de medicamentos, realización de procedimientos de diagnóstico y terapéuticos de alto costo, las incapacidades y las patologías crónicas que conlleva la enfermedad; constituye de vital importancia que el personal médico que atiende a menores de edad tenga en mente ésta patología con el fin de realizar un diagnóstico temprano y por tanto de la administración temprana de inmunoglobulina intravenosa y antiagregantes plaquetarios y si es el caso de anticoagulantes con el fin de evitar la principal complicación de la enfermedad que es el desarrollo de aneurismas

coronarios y dentro de éstos los gigantes que van a tener mayor probabilidad de llevar a infartos de miocardio, trombosis y muerte; por tal razón, conllevando grandes consecuencias dentro de una comunidad al afectar de manera crónica la vida de los infantes y todo el núcleo familiar y produciendo alteración en la calidad de vida a un grupo de personas con alto impacto en la salud de un país.

En el Instituto Nacional de pediatría al presente año 2015 se han presentado 419 casos de la enfermedad de Kawasaki desde el año 1995, y se vio que el número de casos han venido aumentando en el transcurso del tiempo, por lo cual es importante primero:

1. Que la enfermedad de Kawasaki es una enfermedad presente en México
2. Que el personal médico tratante la sepa diagnosticar adecuadamente
3. Que luego de la identificación de la enfermedad se inicie manejo de manera oportuna con inmunoglobulina intravenosa y antiagregantes plaquetarios y si es el caso de corticosteroides.
4. Que en caso de presentarse aneurismas, y dentro de estos principalmente los gigantes se de manejo anticoagulante, se monitorice al paciente y se haga estudio periódico con electrocardiogramas de manera periódica con el fin de diagnosticar infartos de miocardio.
5. Que en caso de presentarse infarto de miocardio se de manejo con las medidas terapéuticas de urgencia como son la angioplastia coronaria percutánea dentro del tiempo deseado y o trombólisis coronaria con el fin de evitar el daño miocárdico a largo plazo.
6. Que en caso de infarto agudo de miocardio y no dar manejo de urgencia se de manejo anticoagulante y de seguimiento con el fin de evitar infartos subsecuentes y evitar la muerte de los pacientes en el periodo agudo y en la evolución a mediano y largo plazo de la enfermedad
7. Que se lleve un seguimiento de cada caso de la enfermedad de Kawasaki por médicos especialistas y en especial de cardiólogos pediatras con ecocardiogramas periódicos con el fin de vigilar la función miocárdica y del estado hemodinámico y vascular con el fin de evitar enfermedades a largo plazo con aterosclerosis.

Por los anteriores motivos es de crucial importancia estar alerta con la presencia de fiebre prolongada sin foco y de alto grado en los niños, y que en estos casos se haga remisión por parte del personal de salud tratante en la atención primaria a una institución de tercer nivel con el fin de valoración especializada y realización de ecocardiograma y estudios de

gabinete para poder iniciar de forma oportuna el manejo y evitar complicaciones cardiovasculares que impactan de manera fuerte la calidad de vida y con alta mortalidad.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Nationwide Survey of Kawasaki Disease and Acute Rheumatic Fever. *J Pediatr* 1991; 119:279-282.
2. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet* 2004; 364:533-544.
3. Fujiwara T, Fujiwara H, Hamashima Y. Size of coronary aneurysm as a determinant factor of the prognosis in Kawasaki disease: clinicopathologic study of coronary aneurysms. *Prog Clin Biol Res* 1987; 250:519.
4. Holman RC, Curns AT, Belay ED, et al. Kawasaki Syndrome Hospitalizations in the United States, 1997 and 2000. *Pediatrics* 2003; 112:495-501.
5. Kao AS, Getis A, Brodine S, Burns JC. Spatial and Temporal Clustering of Kawasaki Syndrome Cases. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:981-985.
6. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, et al. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29:483-488.
7. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Results of the nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in 1995 and 1996 in Japan. *Pediatrics* 1998; Disponible en: URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/6/E65>.
8. Fischer TK, Holman RC, Yorita KL, et al. Kawasaki syndrome in Denmark. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:411-415.
9. Bortzutzky A., Hoyos-Bachiloglu R, Cerda J, Talesnik E. Rising hospitalizations rates of Kawasaki Disease in Chile between 2001 and 2007. *Rheumatology International* 2012; 32: 2491-2495
10. Garrido-García L, Soto-Blanquel J, Espinosa-Rosales F. Enfermedad de Kawasaki: cuadro clínico, exámenes de laboratorio y lesiones coronarias. *Acta Pediatr Mex* 2015; 36:314-321.
11. Jennette JC, Falk RJ. The role of pathology in the diagnosis of systemic vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25:S52- S56.
12. Burns JC, Cayan DR, Tong G, et al. Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. *Epidemiology* 2005; 16:220-225.

13. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, et al. A nationwide incidence survey of Kawasaki disease in 1985-1986 in Japan. *J Infect Dis* 1988; 158:1296-1301.
14. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Clinical features of patients with Kawasaki disease whose parents had the same disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:1166-1169.
15. Yeung RS. Kawasaki disease: update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:551-560.
16. Alexandra F. Freeman, M.D., Stanford T. Shulman, M.D. Kawasaki Disease: Summary of the American Heart Association Guidelines. *Am Fam Physician* 2006; 74: 1141-1148.
17. Cai Z, Zuo R, Liu Y. Characteristics of Kawasaki disease in older children. *Clin Pediatr (Phila)* 2011; 50:952-956.
18. Smith LB, Newburger JW, Burns JC. Kawasaki syndrome and the eye. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:116-118.
19. Burns JC, Mason WH, Glode MP, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *J Pediatr* 1991; 118:680-686.
20. Liao YC, Lee JY. Psoriasis in a 3-month-old infant with Kawasaki disease. *Dermatol Online J* 2009; 15:10
21. Sung RY, Ng YM, Choi KC, et al. Lack of association of cervical lymphadenopathy and coronary artery complications in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006 Jun; 25(6):521-525.
22. Baker AL, Lu M, Minich LL, et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009; 154:592-595.
23. Chang FY, Hwang B, Chen SJ, et al. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:241-244.
24. González Saldaña N, Torales Torales A, Gómez Barreto D. *Infectología Clínica Pediátrica*, 8ª edición, 2011. Coria Lorenzo J, Herrera Labarca P, Coria Guerrero J, Rosales Uribe R. México: Mc Graw Hill; 2011. 1304 p.
25. Newburger JW, MPH; Takahashi; et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004; 114:1708-1733.
26. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2004; 46:33-38.
27. Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Abnormal liver panel in acute kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:141-144.
28. Shike H, Kanegaye JT, Best BM, et al. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:440-443.

29. Freeman AF, Crawford SE, Finn LS, Lopez-Andreu JA, Ferrando-Monleon S, Perez-Tamarit D, et al. Inflammatory pulmonary nodules in Kawasaki disease. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:102-106.
30. Falcini F, Cimaz R, Calabri GB, Picco P, Martini G, Marazzi MG, et al. Kawasaki's disease in northern Italy: a multicenter retrospective study of 250 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:421-426.
31. Harada K, Yamaguchi H, Kato H, et al. Indication for intravenous gamma globulin treatment for Kawasaki disease. In: Takahashi M, Taubert K, eds. Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki Disease. Dallas, TX: American Heart Association; 1993: 459-462
32. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn.* 1991;33:805-810
33. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004000.
34. Durongpisitkul K, Gururaj VJ, Park JM, Martin CF. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995; 96:1057-1061.
35. Dummer KB, Newburger JW. Acute management of Kawasaki disease. *Progr Pediatr Cardiol* 2004; 19: 129-135.
36. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW, Glode MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1144-1148.
37. Chang RK. Hospitalizations for Kawasaki disease among children in the United States, 1988-1997. *Pediatrics* 2002 Jun; 109 (6):e87. Disponible en <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/6/e87>
38. Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S, et al. Neutrophilic involvement in the damage to coronary arteries in acute stage of Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2005; 47:305-310.
39. Fujiwara H, Hamashima Y. Pathology of the heart in Kawasaki disease. *Pediatrics* 1978; 61:100-107.
40. Naoe S, Takahashi K, Masuda H, Tanaka N. Kawasaki disease. With particular emphasis on arterial lesions. *Acta Pathol Jpn* 1991; 41:785-797.

41. Burns JC. Kawasaki Disease update. *Indian J Pediatr* 2009; 76:71-76.
42. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: a light and transmission electron microscopic study. *PLoS One* 2012; 7:e38998
43. Wei Wang, Wei-Hua Zhu, Yan-Qi Qi, Song-Ling Fu, Fang-Qi Gong. Cardiogenic shock: do not forget the possibility of Kawasaki disease. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 86-89.
44. Kahn AM, Budoff MJ, Daniels LB, et al. Calcium scoring in patients with a history of Kawasaki disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5:264-272.
45. Kato H, Ichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr* 1986; 108:923-927.
46. Tsuda E, Hirata T, Matsuo O, et al. The 30-year outcome for patients after myocardial infarction due to coronary artery lesions caused by Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2011; 32:176-182.
47. Burns JC, Shike H, Gordon JB, et al. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:253-257.
48. Mendiola Ramírez K, Osorio Díaz JO, Maldonado Velázquez MdelR, Faugier Fuentes E. Enfermedad de Kawasaki en fase de convalecencia con afección cardiaca: trombo intra-sacular en aneurisma gigante de ambas coronarias. A propósito de un caso. *Reumatol Clin*. 2011;7:329–332.
49. Suda K, Iemura M, Nishiono H, et al. Long-term prognosis of patients with Kawasaki disease complicated by giant coronary aneurysms: a single-institution experience. *Circulation* 2011; 123:1836-1842.
50. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, et al. Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:686-690
51. Kitamura S, Kameda Y, Seki T, et al. Long-term outcome of myocardial revascularization in patients with Kawasaki coronary artery disease. A multicenter cooperative study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:663-673.
52. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. *Circulation* 1996; 94:1379-1385.
53. Yim D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. An update on Kawasaki disease II: clinical features, diagnosis, treatment and outcomes. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49: 614-623.
54. Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, et al. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? *Pediatrics* 2007; 120:e1434-1440.
55. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984; 2:1055-1058.
56. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, et al. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. *Am J Cardiol* 1998; 81:1116-1120.
57. Nakano H, Saito A, Ueda K, Nojima K. Clinical characteristics of myocardial infarction following Kawasaki disease: report of 11 cases. *J. Pediatrics* 1986; 108: 198-203
58. Paredesa N, Mondalb T, Brandañoc L, and Chand A. Management of Myocardial Infarction in Children with Kawasaki Disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2010, 21:620–631

59. Takahashi M, Mason W, Lewis AB. Regression of coronary aneurysms in patients with Kawasaki syndrome. *Circulation* 1987; 75:387-394.
60. Sugimura T, Kato H, Inoue O, et al. Vasodilatory response of the coronary arteries after Kawasaki disease: evaluation by intracoronary injection of isosorbide dinitrate. *J Pediatr* 1992; 121:684-688
61. Tsuda E, Kamiya T, Ono Y, et al. Incidence of stenotic lesions predicted by acute phase changes in coronary arterial diameter during Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2005; 26:73-79.
62. Printz BF, Sleeper LA, Newburger JW, et al. Noncoronary cardiac abnormalities are associated with coronary artery dilation and with laboratory inflammatory markers in acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:86-92.
63. Maresi E, Passantino R, Midulla R, et al. Sudden infant death caused by a ruptured coronary aneurysm during acute phase of atypical Kawasaki disease. *Hum Pathol* 2001; 32:1407-1409.
64. Tomita S, Chung K, Mas M, et al. Peripheral gangrene associated with Kawasaki disease. *Clin Infect Dis* 1992; 14:121-126.
65. Noto N, Kamiyama H, Karasawa K, et al. Long-term prognostic impact of dobutamine stress echocardiography in patients with Kawasaki disease and coronary artery lesions: a 15-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:337-344.
66. Research Committee on Kawasaki Disease. Report of subcommittee on standardization of diagnostic criteria and reporting of coronary artery lesions in Kawasaki disease. 1984. Tokyo, Japan, Ministry of Health and Welfare.
67. Han BK, Lesser A, Rosenthal K, et al. Coronary computed tomographic angiographic findings in patients with kawasaki disease. *Am J Cardiol* 2014; 114:1676-1681.
68. Mavrogeni S, Bratis K, Karanasios E, Georgakopoulos D, Kaklis S, Varlamis G, Kolovou G, Douskou M, Papadopoulos G. CMR Evaluation of Cardiac Involvement During the Convalescence of Kawasaki Disease. *JACC Cardiovascular imaging* 2011;4:1140-1141.
69. Tacke C, Kuipers I, Groenink M, Spijkerboer A, Kuijpers TW. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Noninvasive Assessment of Cardiovascular Disease During the Follow-Up of Patients With Kawasaki Disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4:712-720.
70. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N, et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986; 7:3-9.
71. Giglia TM, Massicotte MP, Tweddell JS, et al. Prevention and treatment of thrombosis in pediatric and congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128:2622-2703.
72. Sugahara Y, Ishii M, Muta H, et al. Warfarin therapy for giant aneurysm prevents myocardial infarction in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2008; 29:398-401.
73. Akagi T. Interventions in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2005 Mar-abr; 26(2):206-212.
74. Muta H, Ishii M. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for stenotic lesions after Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2010, 157: 120-126.
75. Ishii M, Ueno T, Akagi T, et al. Guidelines for catheter intervention in coronary artery lesion in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2001; 43:558-562.

76. No authors listed. Guidelines for treatment and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease. Subcommittee of Cardiovascular Sequelae, Subcommittee of Surgical Treatment, Kawasaki Disease Research Committee. *Heart Vessels* 1987; 3:50-54.
77. Kitamura S, Tsuda E, Kobayashi J, et al. Twenty-five-year outcome of pediatric coronary artery bypass surgery for Kawasaki disease. *Circulation* 2009; 120:60-68.
78. Checchia PA, Pahl E, Shaddy RE, Shulman ST. Cardiac transplantation for Kawasaki disease. *Pediatrics*. 1997; 100: 695-699.
79. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When children with Kawasaki disease grow up: Myocardial and vascular complications in adulthood. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1911-1920.
80. Gersony WM. The adult after kawasaki disease the risks for late coronary events. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1921-1923.