



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“USO DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO EN EL TRATAMIENTO DE
LA ETAPA AGUDA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA. EVELYN FRAIRE MÁRQUEZ

TUTOR:

DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA



CIUDAD DE MEXICO.

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



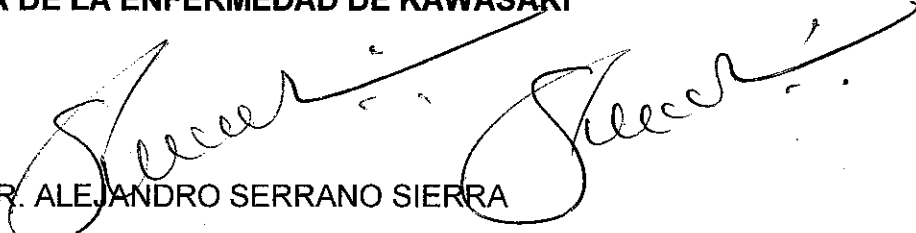
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.


**“USO DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO EN EL TRATAMIENTO DE LA ETAPA
AGUDA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI”**



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



DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCIA
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA.
ASESORA METODOLOGICA



FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO.
ASESOR METODOLÓGICO

DIRECCION DE ENSEÑANZA
SUBDIRECCIÓN DE PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN EDUCATIVA
ARCHIVO ACADEMICO

Ciudad de México., a 20 de febrero de 2017

Asunto : Constancia de no adeudo

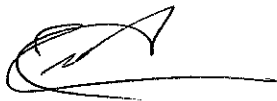
DR. REYNES MANZUR JOSE NICOLAS
ENCARGADO DE LA DIRECCION DE ENSEÑANZA
P R E S E N T E

Se hace constar que la. **DRA. FRAIRE MARQUEZ EVELYN.**

Estudiante del curso de Pediatría ciclo académico 2014 - 2017

no adeuda documentos a este Archivo Académico de Enseñanza.

A T E N T A M E N T E



C. JUAN MANUEL PEREZ RODRIGUEZ
ENCARGADO DEL ARCHIVO ACADEMICO.

ÍNDICE

	Página
1. Marco teórico	4
1.1. Introducción	4
1.2. Epidemiología	4
1.2.1. Incidencia y Prevalencia	4
1.2.2. Mortalidad	6
1.3. Etiología y Patogénesis	6
1.4. Fisiopatología	8
1.5. Diagnóstico	10
1.5.1. Criterios Diagnósticos	11
1.5.2. Casos incompletos y atípicos	13
1.5.3. Pruebas de laboratorio	14
1.5.4. Otras manifestaciones clínicas	15
1.6. Manifestaciones cardiovasculares	16
1.6.1 Aneurismas coronarios	17
1.7. Diagnóstico diferencial	23
1.8. Tratamiento	24
1.8.1 El ácido acetil salicílico como parte del tratamiento	25
2. Planteamiento del problema	31
3. Pregunta de Investigación	31
4. Justificación	32
5. Objetivos	33
5.1 Objetivo general	33
5.2 Objetivo específico	33
6. Material y métodos	33
6.1. Tipo de estudio	33
6.2. Población objetivo	33
6.3. Población elegible	33
6.4. Criterios de inclusión	33
6.5. Criterios de exclusión	34

6.6.	Ubicación del estudio	34
6.7.	VARIABLES	34
6.8.	Recursos humanos	35
6.9.	Descripción general del estudio	35
6.11.	Tamaño de la muestra	36
6.12.	Análisis estadístico	36
7.	Consideraciones éticas	36
7.1	Estimación de riesgo del protocolo	36
8.	Resultados	37
9.	Discusión	40
10.	Conclusiones	43
11.	Bibliografía	45
12.	Anexo	48
	Anexo 1. Glosario de términos	48

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica aguda de etiología desconocida. Fue descrita por primera vez en Japón en 1967 por Tomisaku Kawasaki, y es caracterizada por fiebre, conjuntivitis no exudativa bilateral, eritema en labios y mucosa oral, cambios en las extremidades, rash, y linfadenopatía cervical¹. La etiología de la EK es desconocida, se puede atribuir a efectos combinados de infecciones, respuesta inmune y susceptibilidad genética². Ha sustituido a la fiebre reumática aguda como la primera causa de cardiopatía adquirida en la edad pediátrica en los países occidentales^{3, 4, 5, 6} y se ha convertido en la segunda vasculitis sistémica pediátrica más común (después de la púrpura de Henoch-Schönlein)⁶. La manifestación cardiovascular más importante es la formación de aneurismas coronarios que pueden complicarse con trombosis, enfermedad cardíaca isquémica, aterosclerosis precoz y muerte súbita².

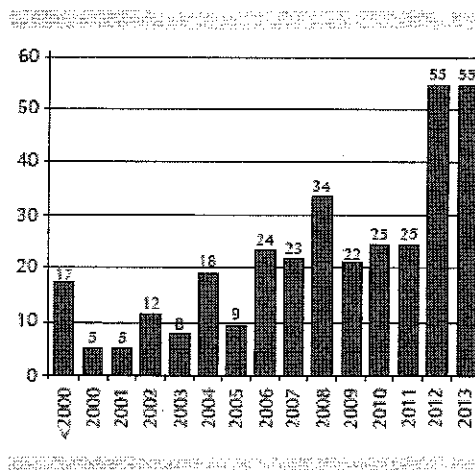
1.2. Epidemiología

1.2.1. Incidencia y Prevalencia

La EK tiene marcadamente mayor prevalencia en Japón, con incidencia anual alrededor de 138 -151 casos por cada 100 mil niños menores de 5 años¹. La incidencia en otros países es variable, en Dinamarca la incidencia se reporta en 4.5 a 5 por 100,000 menores de 5 años por año. En Inglaterra, la incidencia anual en pacientes menores de 5 años de edad es de 8.9 por 100,000.8 En Estados Unidos de Norteamérica la incidencia global es de 17.1 por 100,000 niños menores de 5 años. En los niños de origen asiático y de las Islas del Pacífico es de 39 casos por 100,000⁴. En México, el primer reporte de EK fue de un paciente femenino de 9 años de edad con diagnóstico de síndrome linfomucocutáneo, en 1977⁸. Una revisión realizada en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), durante el período de agosto de 1995 a diciembre del 2013 se estudiaron 338 casos de EK

en 322 pacientes siendo hasta el momento la serie más grande de EK en México, se reportó un incremento en el número de casos a partir del 2008 (Imagen 1). Pero en México, al igual que en el resto de América Latina, no existe un registro y por lo tanto, a diferencia de los países desarrollados, no se conoce la incidencia real de la enfermedad ni su comportamiento clínico o el porcentaje de pacientes que desarrollan lesiones coronarias. Por ese motivo en 2013 se formó REKAMLATINA, que es la Red Latina para el Estudio de la EK. Incluye 20 países y cerca de 80 hospitales con experiencia en la enfermedad de Kawasaki para estudiar el comportamiento de la enfermedad en Latinoamérica; el Instituto Nacional de Pediatría de México es miembro de la red⁹.

IMAGEN 1. Número de casos de la EK en el INP durante Agosto de 1995 a Diciembre del 2013



En cuanto la edad presentada al diagnóstico, el 85% de los casos se describen en niños con menores de 5 años de edad; reportándose el mayor número en niños de 6 a 11 meses de edad para Japón y, en aquellos de 25.7 meses de edad, para los Estados Unidos de Norteamérica³. Es rara en menores de tres meses y en mayores de ocho años de edad⁴. Recientemente se ha enfatizado la ocurrencia de EK en niños mayores, quienes tienen mayor prevalencia de complicaciones cardiovasculares relacionadas a un diagnóstico tardío¹. La experiencia del INP ha

sido una edad media al diagnóstico de 38.94 ± 36.53 meses con un rango de 2 a 200 meses⁹.

Afecta en mayor proporción a los hombres que a las mujeres (2.8:1:1.5, respectivamente) y predomina en niños de nivel socioeconómico alto³. Nuevamente, en la experiencia del INP de 338 casos 226 fueron masculinos (66.9%) con una relación masculino:femenino de 2:1⁹. El mayor número de admisiones hospitalarias se registra durante los meses de diciembre a marzo³. Los Aneurismas en Arterias Coronarias (AAC) se desarrollan en un 15 a 25% de los niños no tratados^{1,2}.

1.2.2. Mortalidad

La tasa de mortalidad de la EK en Japón es de 0,08%. En los Estados Unidos, la tasa de mortalidad hospitalaria es alrededor de 0.17%. Prácticamente todas las muertes en pacientes con EK son resultado de sus secuelas cardíacas. La mortalidad pico ocurre 15 a 45 días después del inicio de la fiebre; durante este tiempo bien establecida la vasculitis coronaria, que ocurre concomitantemente con una marcada elevación del recuento de plaquetas y un estado de hipercoagulabilidad. Sin embargo, la muerte repentina de infarto al miocardio puede ocurrir muchos años después en los individuos que en su infancia tenían aneurismas y estenosis de las arterias coronarias. Muchos casos fatales y no fatales de infarto al miocardio en adultos jóvenes se han atribuido a una EK no diagnosticada en la infancia¹. En el reporte de casos en el INP en México publicado por Garrido-García y cols. fue de un total de cuatro fallecimientos en la etapa aguda de la enfermedad (1.18%)⁹.

1.3 Etiología y Patogénesis

Las observaciones que respaldan que la etiología de la enfermedad es debida por infección de un microorganismo son: naturaleza aguda del proceso, presentación predominante en niños, brotes estacionales, la agrupación geográfica de los brotes con una temporada predominio (al final del invierno y principios de

primavera) y limitación posterior del problema que evidencia una resistencia inmunitaria que evita la recidiva. La baja frecuencia de la enfermedad en lactantes pequeños y en niños mayores y adultos, es consistente con la hipótesis de que la EK es causada por un agente infeccioso, al cual la mayoría de los adultos son inmunes y que los lactantes están protegidos por anticuerpos maternos. Sin embargo, hay indicios que sugieren una etiología no infecciosa, como son el incremento lento de la incidencia de EK en distintos países sin brotes a gran escala, la falta de contagio de persona a persona y la susceptibilidad similar a EK de japoneses que viven en países distintos de Japón⁴. Además de que los esfuerzos para identificar un agente infeccioso en la EK con cultivos bacterianos y virales convencionales y los métodos serológicos, así como con la inoculación de animales, no han logrado identificar una causa infecciosa¹.

También es posible que la etiología de la EK provenga de una respuesta inmunológica que se desencadena por cualquiera de varios agentes microbianos diferentes. Una hipótesis atractiva es que la EK es causada por un agente infeccioso ubicuo que produce la enfermedad clínicamente evidente sólo en ciertos individuos genéticamente predispuestos, en particular los asiáticos¹.

No cabe duda de que las alteraciones inmunitarias, sobre todo la liberación de citocinas masivas que causan inflamación del endotelio vascular, desempeñan un papel crucial en la inmunopatogenia de EK⁴, la inmunoglobulina A (IgA) en el plasma juega un papel central¹. Los pasos clave que conducen a la arteritis coronaria aún se encuentran en estudio, pero la activación de células endoteliales, CD68+ monocitos/macrófagos, CD8+ (citotóxicos) linfocitos y células plasmáticas de IgA oligoclonales parecen estar implicados. La prominencia de células plasmáticas de IgA en el tracto respiratorio, que es similar a los hallazgos en las infecciones respiratorias virales fatales, sugiere un portal respiratorio de entrada de un agente o agentes etiológicos. Las enzimas metaloproteinasas de la matriz que son capaces de dañar la integridad de la pared arterial puede ser un factor perjudicial importante en el desarrollo de aneurismas. El Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (FCEV), el Factor de activación y quimiotáxis de monocitos,

Factor de Necrosis Tumoral-alfa (FNT-alfa), y diversas interleuquinas también parecen desempeñar papeles importantes en el proceso de vasculitis¹.

Los casos de EK en hermanos (2.1%) y más en mellizos (alrededor del 13%), sugieren una posible predisposición genética que interactúa con la exposición al agente etiológico o agentes en el medio ambiente. La ocurrencia reportada de la EK en niños de padres con historia en la infancia de la enfermedad también es compatible con la contribución de los factores genéticos¹.

1.4. Fisiopatología

El curso de la enfermedad puede clasificarse en 3 grandes etapas: la inflamación sistémica, inflamación coronaria local y daño coronario⁹. En una revisión reciente de 32 autopsias de casos de EK y de 8 corazones explantados se describen 3 procesos vasculares patológicos en la pared arterial: arteritis necrotizante, vasculitis subaguda/crónica y proliferación miofibroblástica luminal que están relacionados con la formación de aneurismas y de isquemia miocárdica.¹⁰

Un estímulo desconocido provoca en individuos genéticamente predispuestos una reacción inflamatoria que se inicia con la activación de células mononucleares y plaquetas que interactúan con las células endoteliales, con la subsiguiente expresión de moléculas de adhesión⁵.

La activación de células T y la producción de FNT alfa se producen durante la fase aguda de EK y se manifiestan clínicamente como los signos clásicos de inflamación sistémica. Sin embargo, la producción localizada de FNT alfa también conduce a un daño de la arteria coronaria durante la evolución de la enfermedad, generando degradación de la matriz extracelular a través de la inducción de la metaloproteasa de la matriz 9 (MMP-9), una proteasa de matriz crítica para la degradación de la elastina, una de las características de formación de aneurismas¹¹.

Por otra parte, la célula endotelial también produce Proteína Quimiotrayente del Monocito (MCP1//PQM) que los une a la pared. Las plaquetas se irán uniendo progresivamente a la pared del vaso. Las células inflamatorias atravesarán hasta

la íntima del vaso donde liberarán moléculas proinflamatorias: IL 1, 6 y 8, FNT-alfa y metaloproteasas de la matriz ya comentadas. La afluencia de neutrófilos se encuentra en las primeras etapas (7 a 9 días después del inicio), los cuales liberan elastasa que daña la lámina elástica interna, con proliferación fibroblástica. Los macrófagos activados liberan la Sintetasa inducida de Óxido Nítrico (iNOS//SiON), con producción de Óxido Nítrico (ON). Las células plasmáticas infiltran la media y liberan IgA oligoclonal. La infiltración y proliferación de células musculares lisas engrosan la íntima^{1, 5}.

Posteriormente, las metaloproteinasas de matriz son prominentes en el proceso de remodelación. La inflamación activa se sustituye durante varias semanas o meses por fibrosis progresiva, con la formación de cicatrices. La estenosis progresiva de la enfermedad resulta de la remodelación activa con la proliferación de la íntima y neoangiogénesis; la íntima está marcadamente engrosada y consta de microvasos dispuestos linealmente, una capa que es rica en células musculares lisas, y capas fibrosas. Varios factores de crecimiento se expresan de forma prominente en la entrada y salida de los aneurismas, en el que se activan por el estrés de cizallamiento¹.

Los hallazgos patológicos en los ganglios linfáticos incluyen arteriolitis trombótica y linfadenitis severa con necrosis. Biopsias de ganglios linfáticos realizados en la primera semana de la enfermedad revelaron hiperplasia anormal del endotelio de la vénula poscapilar y la hiperplasia de las células reticulares alrededor de la vénula poscapilar¹.

Aunque las arterias coronarias casi siempre están involucradas en casos de autopsia, la EK es una vasculitis sistémica generalizada que involucra los vasos sanguíneos en todo el cuerpo. Los aneurismas pueden ocurrir en otras arterias como la celiaca, mesentérica, femoral, iliaca, renal, axilar, y arterias braquiales¹.

El curso de la EK se divide en tres fases clínicas de acuerdo a las tres etapas referidas anteriormente (Tabla 1).

TABLA 1. Fases clínicas de la EK

Fases clínicas de la EK	Características	Duración
Fase febril aguda⁴	Fiebre, hiperemia conjuntival, lesiones orofaríngeas, eritema indurado de manos y pies, exantema, adenopatía cervical, irritabilidad marcada, anorexia, afectación general, meningitis aséptica, diarrea, disfunción hepática con aumento de aminotransferasas	1-2 semanas
Fase subaguda⁴	Empieza cuando la fiebre, el exantema y la linfadenopatía se resuelven; aproximadamente una a dos semanas después del inicio de la fiebre, se inicia descamación a nivel de dedos de las manos y de los pies, así como en la región perianal.	2-4 semanas
Fase de convalecencia⁴	Empieza cuando todos los datos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúan hasta que la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y la Proteína C Reactiva (PCR) se normalizan	6-8 semanas después del inicio de la fiebre

1.5. Diagnóstico

Las guías originales para el diagnóstico de la EK fueron creadas por un comité que fue nombrado por el Ministerio de Salud de Japón en 1970. En ese momento, las complicaciones de la arteria coronaria aún no fueron apreciadas¹.

Al carecer de un estudio de laboratorio o de gabinete diagnóstico, la habilidad clínica en esta enfermedad (inspección principalmente) presenta una relevancia especial⁸. Tradicionalmente, se considera como una enfermedad de "exclusión"; sin embargo, hay que enfatizar que se debe diagnosticar de forma oportuna, ya

que de no recibir tratamiento, el pronóstico es ominoso. Se ha sugerido que el sobrediagnóstico es más aconsejable que pasar por alto la enfermedad⁴.

1.5.1. Criterios diagnósticos:

Los criterios diagnósticos de EK son los siguientes (Tabla 2)^{3, 8}:

TABLA 2. Criterios diagnósticos de la EK

Fiebre persistente por ≥5 días además de la presencia de al menos 4 de los siguientes criterios clínicos:	
1.	Inyección conjuntival bilateral sin exudado
2.	Cambios en labios y cavidad oral: <ul style="list-style-type: none"> - Labios rojos - Lengua en "fresa" - Enrojecimiento difuso de mucosa oral y faríngea.
3.	Exantema polimorfo diseminado
4.	Cambios en extremidades: <ul style="list-style-type: none"> a) Fase aguda: enrojecimiento de manos y pies, edema b) Fase de convalecencia: descamación membranosa de dedos
5.	Linfadenopatía cervical aguda no purulenta

A continuación se detalla cada uno de los criterios:

Fiebre	Por lo general es alta, con temperaturas máximas en general >39°C y en muchos casos > 40°C. En ausencia de tratamiento adecuado, la fiebre persiste durante una media de 11 días, pero puede continuar durante 3 a 4 semanas y, rara vez, incluso más tiempo. Con el tratamiento adecuado, la fiebre suele desaparecer dentro de 2 días ¹ .
Inyección conjuntival bilateral	Por lo general comienza poco después de la aparición de la fiebre e implica la conjuntiva bulbar (respetando el limbo, una zona avascular alrededor del iris) mucho más a menudo que la

	palpebral o conjuntiva tarsal; no está asociado con un exudado, edema conjuntival o ulceración de la córnea; y por lo general es indolora ¹ .
Cambios en labios y cavidad oral	Incluyen eritema, sequedad, fisuras, descamación, agrietamiento y sangrado de los labios; una "lengua de fresa" que es indistinguible de la asociada con la escarlatina estreptocócica, con eritema y prominentes papilas fungiformes; y eritema difuso de la mucosa orofaríngea. No se observan ulceraciones orales o exudados faríngeos ¹ .
Exantema polimorfo diseminado	Una erupción eritematosa suele aparecer dentro de los 5 días del inicio de la fiebre. La erupción puede tomar varias formas; la más común es una erupción maculopapular difusa inespecífica. No se han descrito erupciones vesiculares. La erupción generalmente es extensa, con afectación del tronco y las extremidades con acentuación en la región perineal, donde puede ocurrir descamación temprana ¹ .
Cambios en extremidades	El eritema de las palmas y las plantas, una induración dolorosa, o ambos a menudo se producen en la fase aguda de la enfermedad. La descamación de los dedos de manos y pies por lo general comienza en la región periungueal en 2 a 3 semanas después del inicio de la fiebre y puede extenderse para incluir las palmas y plantas. Aproximadamente 1 a 2 meses después del inicio de la fiebre, pueden aparecer ranuras transversales profundas a través de las uñas (líneas de Beau) ¹ .
Linfadenopatía cervical	Es la menos común de las principales características clínicas. Por lo general es unilateral y se limita al triángulo cervical anterior, y sus criterios clásicos incluyen > 1 ganglio linfático que es > 1,5 cm de diámetro. Los estudios de imagen con frecuencia demuestran múltiples linfáticos agrandados sin supuración. Los ganglios linfáticos a menudo son firmes y no fluctuantes, no

están asociados con marcado eritema de la piel que lo recubre, y son no dolorosas o ligeramente dolorosas. De vez en cuando, puede confundirse con adenitis bacteriana¹

1.5.2. Casos incompletos y atípicos:

En presencia de fiebre más 4 de los 5 restantes criterios se realiza diagnóstico de EK clásica^{3, 8}. Las características incompletas de la EK son más comunes en niños menores de 6 meses o mayores de 5 años de edad, y en particular en el grupo más joven, el porcentaje que demuestra el diagnóstico de EK clásica es menor y la incidencia de la arteritis coronaria mayor. La American Heart Association (AHA) y la American Academy of Pediatrics (AAP) declararon: "El término 'incompleto' puede ser preferible a "atípico", debido a que estos pacientes carecen de suficientes signos clínicos de la enfermedad para cumplir con los criterios clásicos; ellos no demuestran características clínicas atípicas"⁶.

La definición de dichos casos es la siguiente:

- Casos incompletos: Son aquellos casos que no tienen todos los criterios de la enfermedad. En los lactantes, en quienes comúnmente se presenta los casos incompletos, los hallazgos de laboratorio son similares a las formas clásicas por lo que son de gran utilidad para apoyar el diagnóstico (trombocitosis, transaminasas elevadas, PCR elevada, etc)⁸.
- Casos atípicos: Son los casos con presentaciones o complicaciones inusuales⁸.

Ciertos datos clínicos, originalmente no descritos por el Dr. Kawasaki, son muy útiles y específicos de la enfermedad, como son: el eritema en el sitio de aplicación de la BCG, así como el eritema perianal⁸.

Normalmente, todas las características clínicas no están presentes en un solo punto en el tiempo, y la vigilancia es a veces necesaria antes de que un diagnóstico pueda realizarse⁵.

1.5.3. Pruebas de laboratorio:

Las pruebas de laboratorio, a pesar de que no son específicas, pueden proporcionar apoyo al diagnóstico en pacientes con características clínicas que sugieren pero no diagnostican la EK. Dentro de los estudios de laboratorio se puede encontrar la leucocitosis, siendo típica durante la fase aguda de la enfermedad, con predominio de granulocitos inmaduros y maduros. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen recuentos de glóbulos blancos > 15 000 / mm³. La leucopenia es rara. La anemia puede desarrollarse, por lo general con índices de glóbulos rojos normales, en particular cuanto más prolongada sea la duración de la inflamación activa. Anemia hemolítica severa que requiere transfusiones es rara y puede estar relacionada con la infusión de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV)^{1, 3}.

La elevación de reactantes de fase aguda, como la VSG y la PCR son casi universales en la EK³, por lo general regresan a la normalidad en un 6 a 10 semanas después de la aparición de la enfermedad. Debido a que el grado de elevación de la VSG y la PCR puede mostrar una discrepancia en algunos pacientes en el momento de la presentación, ambos deben ser medidos. Además, la elevación de VSG (pero no de PCR) puede ser causada por la terapia de IGIV per se; Por lo tanto, la VSG no debe usarse como el único determinante del grado de actividad inflamatoria en pacientes tratados con IGIV¹.

Un rasgo característico de las últimas fases de la enfermedad es la trombocitosis, con recuentos de plaquetas que van desde 500,000 a >1 millón/mm³. La trombocitosis raramente está presente en la primera semana de la enfermedad, por lo general aparece en la segunda semana, y picos en la tercera semana con un retorno gradual a la normalidad por 4 a 8 semanas después de la aparición de los casos no complicados. El recuento medio pico de plaquetas es alrededor 700,000/mm³. La trombocitopenia es visto raramente en la fase aguda y puede ser una señal de la coagulación intravascular diseminada¹.

Los lípidos de plasma están marcadamente alterados en la fase aguda de la EK, con disminución del colesterol, lipoproteína de alta densidad y apolipoproteína A1.

La elevación leve a moderada de las transaminasas séricas se producen en $\leq 40\%$ de los pacientes y la hiperbilirrubinemia leve en alrededor del 10%. La gamaglutamil transpeptidasa (GGT) se encuentra elevada en alrededor del 67% de los pacientes. Se considera factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas las cifras de albúmina sérica menor a 3.5gr/dl^{1, 3}.

El análisis de orina revela una piuria estéril intermitente leve a moderada en alrededor del 33% de los pacientes, la orina obtenida de punción suprapúbica generalmente no muestra piuria, lo que sugiere uretritis¹.

En los niños que se someten a una punción lumbar, alrededor del 50% demuestran evidencia de meningitis aséptica con predominio de células mononucleares, así como los niveles normales de glucosa y proteínas¹.

La EK causa lesiones inflamatorias en muchos tejidos, provocando manifestaciones adicionales a las que se encuentran dentro de los criterios de diagnóstico, las cuales, aunque no son criterios definitivos, apoyan el diagnóstico⁴.

1.5.4. Otras manifestaciones clínicas:

Existen manifestaciones neurológicas (irritabilidad, meningitis aséptica, hemiplejía transitoria, infarto cerebral, ataxia, crisis convulsivas y encefalopatía focal), cutáneas (eritema e induración de la vacuna BCG), digestivas (alteraciones hepáticas, diarrea, dolor abdominal, náuseas, hidrocolecisto), musculoesqueléticas (artralgia y artritis), oculares (precipitados queráticos diminutos, uveítis anterior leve y opacidades en humor vítreo en uno o ambos ojos), pulmonares (alteraciones radiográficas en 15% de los pacientes, neumonitis intersticial, reforzamiento peribronquial y derrame pleural), genitourinarias (la uretritis ocurre en 50-90% de los pacientes). Sin embargo, la afectación cardiovascular es la más grave⁴.

1.6. Manifestaciones cardiovasculares:

Dentro de la afectación cardiovascular, la dilatación coronaria puede detectarse a partir de los 7 a 10 días de iniciada la enfermedad, pero tiene mayor incidencia entre la tercera y la cuarta semana⁴.

Durante la fase aguda, la auscultación cardíaca a menudo revela un precordio hiperdinámico, taquicardia, ritmo de galope, y un murmullo de flujo inocente en el entorno de la anemia, fiebre y la contractilidad miocárdica deprimida secundaria a miocarditis. Los niños con regurgitación mitral significativa pueden tener un soplo de regurgitación pansistólico que es típico de esta condición. Ocasionalmente, los pacientes con la EK y mala función miocárdica, pueden presentar bajo gasto cardíaco o shock. La electrocardiografía puede mostrar arritmias, intervalo PR prolongado, o ST y T cambios onda inespecíficos¹.

El ecocardiograma es una parte crítica de la evaluación de todos los pacientes con sospecha de EK. Debido a que no es invasiva y tiene una alta sensibilidad y especificidad, es la modalidad de imagen ideal para la evaluación cardíaca. El ecocardiograma inicial debe realizarse tan pronto como se sospeche el diagnóstico, pero el inicio del tratamiento no debe demorarse por el tiempo del estudio^{1, 12}. El número y la localización de los aneurismas y la presencia o ausencia de trombos intraluminales también deben ser evaluados¹

En un estudio de Schroh y cols. se comenta que los factores de riesgo de daño coronario detectados fueron: 1) edad < 36 meses, 2) fiebre prolongada ≥ 6 días, 3) VSG ≥ 50 mm en la primera hora, 4) PCR > 100 mg/L y 5) hematocrito <30%⁷.

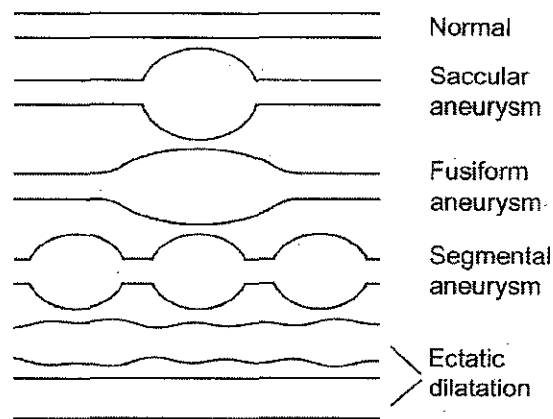
En una publicación de Newburger y cols. se menciona que los factores de riesgo de desarrollar Lesiones de las Arterias Coronarias (LAC) incluyen variables demográficas, y aquellas relacionadas con la severidad de la vasculitis en su presentación. Los hombres son más propensos para desarrollar aneurismas, igual que pacientes menores de 6 meses o mayores de 8 años. Los hallazgos de laboratorio de riesgo predictores de LAC son los que indican inflamación sistémica como el aumento de la PCR, empeoramiento de la anemia, plaquetopenia, neutrofilia, y disminución de sodio sérico. Los pacientes que en un inicio tienen

dimensiones pequeñas de arterias coronarias son menos propensos a desarrollar LAC, sin embargo aquellos pacientes que presenten disfunción sistólica en el ecocardiograma inicial si tienen mayor riesgo para el desarrollo de aneurismas, al igual que los pacientes con resistencia al tratamiento con IGIV¹⁰.

1.6.1 Aneurismas coronarios

Un aneurisma coronario (AC) se define como la dilatación localizada de una arteria que excede el diámetro de los segmentos adyacentes, pueden ser saculares (si involucran únicamente una porción de la circunferencia, con una transición aguda entre el segmento normal y el dilatado), fusiformes (si involucran toda la circunferencia y hay un incremento gradual en el diámetro de la arteria), segmentados (con múltiples segmentos dilatados unidos por áreas normales o estenóticas) o ectásicos (hay un segmento largo uniformemente dilatado). (Imagen 2)^{13, 14}.

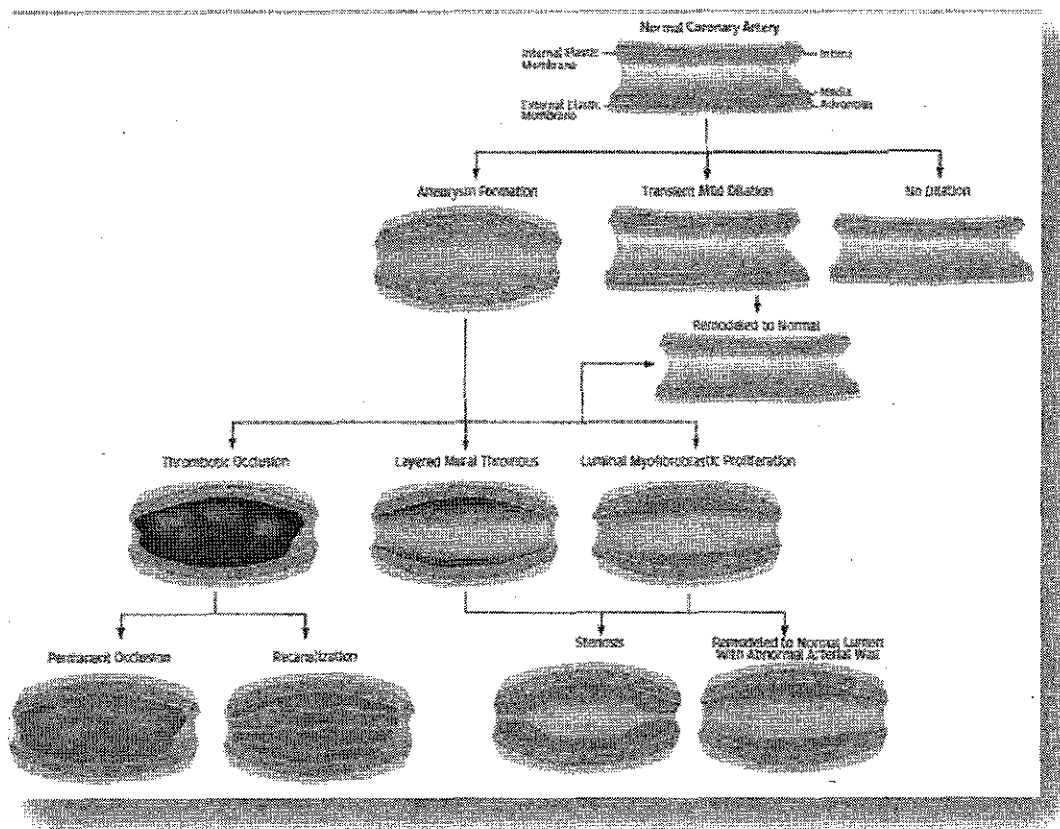
IMAGEN 2. Anomalías de las arterias coronarias en EK



En orden de mayor a menor frecuencia, los sitios comunes de los aneurismas coronarios incluyen en primer lugar, la ACDAI, en segundo lugar ACD proximal, seguido de la ACI, cuarto lugar la Arteria Coronaria Circunfleja Izquierda (ACCI), y finalmente la ACD distal y la unión entre la ACD y la arteria coronaria descendente posterior (ACDP)¹.

Los cambios de las LAC son dinámicos con el tiempo. Los aneurismas pueden incrementar de tamaño en los primeros 2 meses de la enfermedad. La regresión de los aneurismas a un diámetro normal ocurre en los 2 años posteriores del inicio de la enfermedad, mientras que la estenosis es progresiva en el transcurso de muchos años. La baja prevalencia de la isquemia miocárdica en niños pequeños con aneurismas y trombosis puede deberse en parte a la neoangiogenesis y la rápida recanalización de los aneurismas trombosados, así como por el crecimiento de arterias colaterales que suplen el territorio en riesgo. La regresión al diámetro normal es común en niños con aneurismas pequeños o medianos, pero se ha asociado al engrosamiento de la mioíntima de las arterias coronarias, en dichos segmentos el flujo miocárdico y coronario puede estar disminuido¹⁰.

IMAGEN 3. Historia natural de la arquitectura coronaria en la EK¹¹.



Adaptado de Newburger, J.W. et al. J Am Coll Cardiol. 2016;67(14):1738-49.

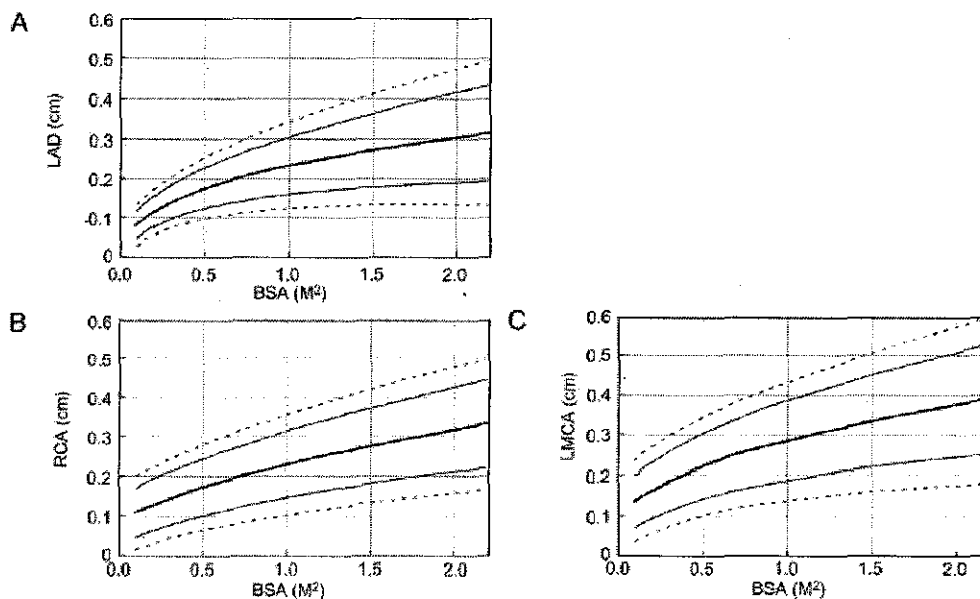
La definición de las anomalías de las arterias coronarias ha cambiado desde los criterios originales del Ministerio japonés en 1970. En particular, las dimensiones de las arterias coronarias, ajustadas por Superficie Corporal (SC), las cuales proporcionan una evaluación más precisa del tamaño de la Arteria Coronaria Derecha (ACD) proximal o arteria coronaria descendente anterior izquierda (ACDAI) en comparación con las dimensiones esperadas en la población normal¹. Una puntuación $z \geq 2.5$ (dimensión coronaria que es ≥ 2.5 Desviaciones Estándar (DE) por encima de la media de SC) en uno de estos segmentos arteriales se esperaría que ocurra en alrededor de 0.6% de la población sin la EK, y una puntuación $z \geq 3,0$ en uno de estos segmentos se esperaría que ocurra en alrededor de 0.1% de la población sin la EK. Tener una puntuación z de la arteria coronaria $\geq 2,5$, tanto en la ACD proximal y ACDAI sería raro en la población general. Debido a la variación anatómica de la arteria coronaria izquierda (ACI), el puntaje z debe interpretarse con cautela¹.

Para la AHA, se define como arteria coronaria normal, cuando su diámetro interno se encuentra menor a 2 Derivaciones Estándar (DE) de un niño sano con similar Superficie Corporal (SC). Ectasia coronaria se define cuando el diámetro interno de la arteria coronaria mide más de 2 DE de un niño sano con similar SC, con un diámetro interno máximo de 4 mm. Los aneurismas coronarios se consideran pequeños si su diámetro interno mide menos de 5 mm, medianos de 5 a 8 mm y aneurisma gigante si mide más de 8 mm de diámetro interno^{1, 4}. Los criterios del Ministerio de Salud japonés clasifican las arterias coronarias como anormales si el diámetro de la luz interna es $\text{mm} > 3$ en niños < 5 años o > 4 mm en niños ≥ 5 años de edad; Si el diámetro interno de un segmento mide ≥ 1.5 veces el de un segmento adyacente; o si el lumen coronario es claramente irregular. Sin embargo, como se comentó anteriormente, se ha demostrado que las dimensiones de la arteria coronaria en niños sin EK aumentan conforme a índices de tamaño corporal, tales como el área de SC o la longitud del cuerpo. Zorzi y cols. demostraron que la SC ajustada al área de dimensiones coronarias de algunas personas con EK cuya arterias coronarias fueron considerados "normales" son más grandes de lo esperado en la etapa aguda, convaleciente, y en las fases

finales, en comparación con las referencias establecidas por el tamaño corporal. Es por esto, que el uso de los criterios del Ministerio japonés de Salud puede resultar en la subestimación de la verdadera prevalencia de la dilatación coronaria. Aunque también es de destacar que las puntuaciones z están disponibles sólo para el TCI, ACDAI proximal, y ACD proximal, por lo que el criterio del Ministerio de Salud japonés de "1,5 veces del tamaño del segmento adyacente" todavía es útil para el diagnóstico de aneurismas en sitios periféricos¹.

IMAGEN 4. Diámetros internos de las arterias coronarias de acuerdo a la superficie corporal en población sin EK

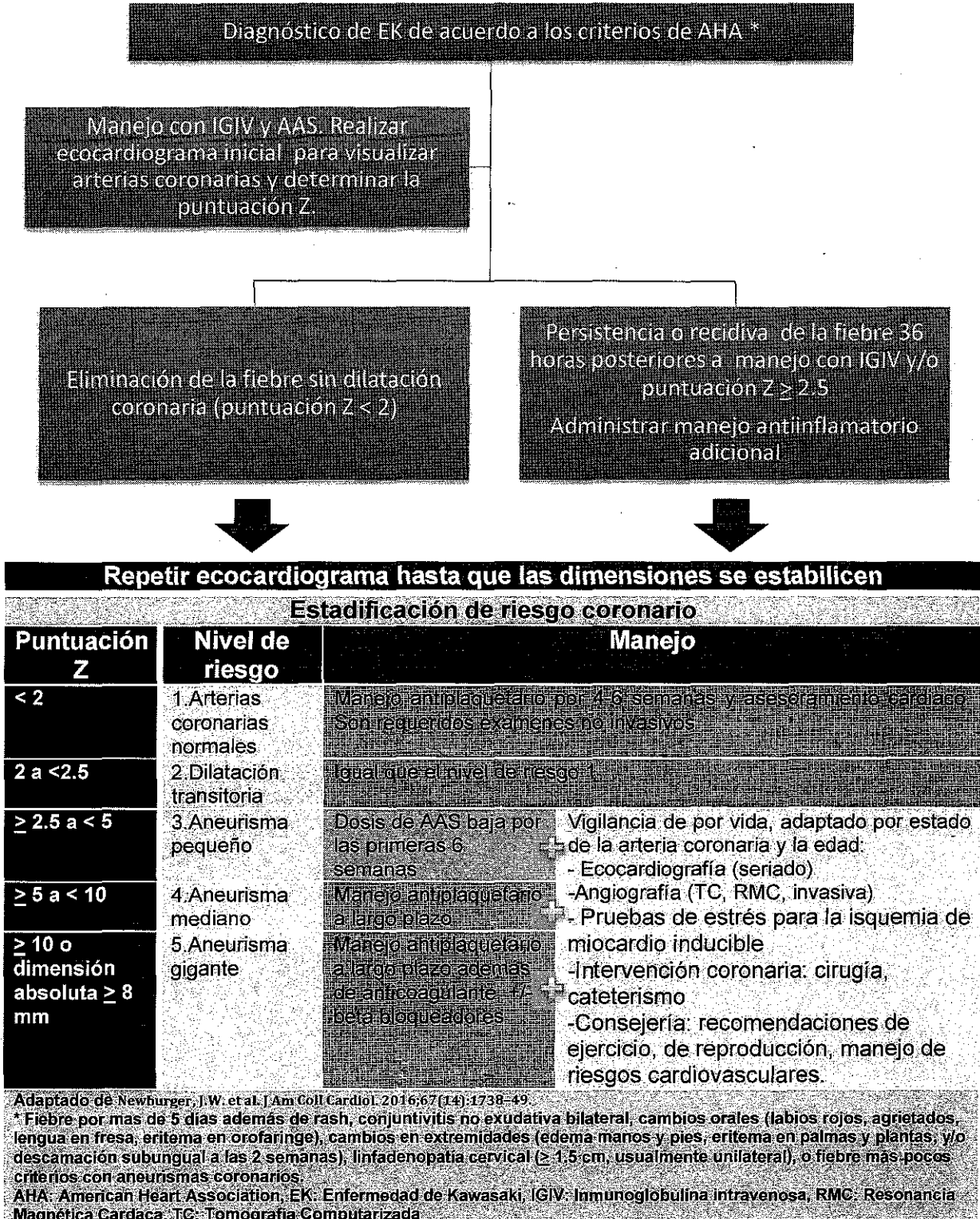
Se muestra los límites de 2 y 3 desviaciones estándar para la arteria coronaria anterior descendente izquierda (A), arteria coronaria derecha (B) y arteria coronaria principal izquierda para niños ≤ 18 años.



Un ecocardiograma anormal al inicio de la enfermedad ayuda al diagnóstico, sin embargo presentarlo normal no excluye la EK, además de que un ecocardiograma normal en la primera semana tampoco excluye la formación de aneurismas posteriores, es por ello que este estudio se debe de repetir en la primera o segunda semana y en las semanas 4-6 posteriores al tratamiento¹⁰.

Newburger y cols. muestran un reciente algoritmo para el manejo y la estadificación de alteraciones cardiovasculares en la EK¹⁰.

IMAGEN 5. Algoritmo para el manejo y estadificación de alteraciones cardiovasculares en la EK.



La evidencia histológica sugiere que la miocarditis es universal en la etapa aguda de la EK, otros estudios han demostrado que la disminución de la contractilidad ventricular es común. Es por ello que el examen de la función del ventrículo izquierdo debe de ser parte de la evaluación ecocardiográfica en todos los pacientes en los que se sospeche EK¹.

En una publicación de Gil y cols. hacen referencia a la clasificación según el riesgo de presentar isquemia del miocardio en 5 niveles, presentada previamente, que permite individualizar el tratamiento y el seguimiento de cada paciente para disminuir el riesgo de trombosis¹⁵.

Nivel 1: paciente sin cambios en las arterias coronarias en ningún momento de la afección. En este grupo no se recomienda tratamiento antiplaquetario; no tienen restricción física después de la fase aguda; no se recomienda cateterismo, y el seguimiento debe realizarse cada 5 años.

Nivel 2: pacientes con alteraciones transitorias de las arterias coronarias (desaparecen de 6 a 8 semanas después de iniciada EK). No requieren tratamiento antiplaquetario después de la resolución de las lesiones; no tienen restricción de la actividad física; no se recomienda cateterismo y el seguimiento debe hacerse cada 3 a 5 años.

Nivel 3: pacientes con aneurisma coronario pequeño o mediano. Tratamiento con AAS hasta que remita el aneurisma; en la primera década de la vida la actividad física no se restringe, después de la segunda década debe evitarse actividad física intensa. Debe realizarse una prueba de estrés con evaluación de la perfusión miocárdica anual y angiografía si hay alteración. El seguimiento por el servicio de cardiología pediátrica debe ser anual.

Nivel 4: pacientes con 1 o más aneurismas grandes y pacientes con alteración de una arteria coronaria en varios segmentos. Se recomienda tratamiento antiplaquetario y anticoagulación con warfarina o heparina de bajo peso molecular. La actividad deportiva intensa no está recomendada y la actividad deportiva o recreativa cotidiana puede realizarse si no hay evidencia de isquemia miocárdica inducida por estrés. Se recomienda realizar un cateterismo cardíaco de 6 a 12

meses después de la fase aguda de la enfermedad. El seguimiento debe realizarse cada 6 meses por un cardiólogo pediatra.

Nivel 5: pacientes con obstrucción coronaria confirmada. Deben recibir tratamiento antiplaquetario y anticoagulante a largo plazo: debe considerarse un bloqueador beta para disminuir el consumo de oxígeno. La actividad física se recomienda según el resultado de pruebas de estrés, con imágenes de perfusión miocárdica con radioisótopos. El estudio angiográfico debe realizarse para evaluar la posibilidad de revascularización. Debe realizarse una evaluación cardiológica cada 6 meses¹⁵.

1.7. Diagnóstico diferencial

La EK se debe considerar en el diagnóstico diferencial de un niño pequeño con fiebre inexplicable por ≥ 5 días que se asocia con alguna de las principales características clínicas de esta enfermedad. Entre las enfermedades con los hallazgos clínicos similares se encuentran las infecciones virales (sarampión, adenovirus, enterovirus, virus de Epstein-Barr), fiebre escarlatina, síndrome de la piel escaldada por estafilococos, el síndrome de shock tóxico, linfadenitis cervical bacteriana, reacciones de hipersensibilidad por drogas, el síndrome de Stevens-Johnson, la artritis reumatoide juvenil, fiebre de las Montañas Rocosas, reacción de hipersensibilidad por mercurio, leptospirosis¹.

Un estudio retrospectivo de 280 pacientes señaló que las enfermedades que con mayor frecuencia semejan a la EK fueron el sarampión y la infección por *Streptococcus pyogenes* (83% de los casos)³.

La EK es improbable si el recuento de plaquetas y reactivos inflamatorios de fase aguda (VSG y PCR) son normales después del día 7 de la enfermedad. Además, el bajo recuento de glóbulos blancos, predominio de linfocitos, y bajo recuento de plaquetas en ausencia de la coagulación intravascular diseminada sugieren una etiología viral¹.

Uno de los dilemas ante un paciente con EK, es que no siempre las manifestaciones clínicas se encuentran simultáneamente, por lo que nuevamente la historia clínica cobra importancia, en este caso con el buen interrogatorio⁸.

Una historia común que confunde, es la historia inicial de fiebre y linfadenopatía cervical, que se considera como linfadenitis bacteriana y se indican antibióticos, presentando posteriormente rash y cambios en mucosa que se consideran secundarios al uso de antibióticos⁸.

1.8. Tratamiento

El tratamiento durante la fase aguda está dirigido a controlar el estado inflamatorio sistémico, evitar y/o reducir la vasculitis coronaria previniendo la trombosis, mientras que el tratamiento a largo plazo en los pacientes que tuvieron lesión coronaria está enfocado en la prevención de la cardiopatía isquémica o infarto miocárdico^{1, 7}. La EK no tratada, o aquéllos tratados con AAS solamente, lleva a lesión coronaria en el 20 a 40% de los pacientes, mientras que la terapia apropiada con IGIV reduce la incidencia de lesiones coronarias a menos del 5%⁴.

Las guías de la AHA del 2004 y las guías japonesas en 2003 recomiendan una combinación IGIV (2 g / kg) y AAS como tratamiento inicial estándar para EK¹².

Según el estudio realizado por Lau y cols. la IGIV fue capaz de suprimir la respuesta inflamatoria y la producción subsiguiente de FNT alfa. Refiriéndose que se requieren concentraciones mucho más altas de IVIG para suprimir la producción FNT alfa en comparación con aquellas concentraciones capaces de inhibir la proliferación de linfocitos. Las concentraciones más altas son consistentes con los niveles de IgG en suero total de 2-4 días postinfusional de altas dosis de IGIV, confirmando sus efectos clínicos en niños con EK, y sugieren que la inhibición de FNT alfa puede ser uno de los factores responsables de la mejora de las LAC¹¹.

Por lo que se refiere que una sola dosis de 2 g/kg es más efectiva que múltiples dosis más bajas. Este tratamiento debería ser aplicado en los primeros diez días de la enfermedad, y si es posible, dentro de los 7 días de la enfermedad. El

tratamiento combinado con AAS e IGIV reduce la incidencia de aneurismas coronarios a los 14 días a 8% y a los 30 meses al 2%⁴.

Aun así, el 7.8-8.3% de los niños no responden a dosis inicial de IGIV, y corren el riesgo de desarrollar LAC². La falta de respuesta es usualmente definida como persistencia o recrudescencia de la fiebre después de 36 horas de completar el tratamiento inicial. La persistencia de la fiebre o su recrudescencia es motivo de preocupación porque indica que continúa la vasculitis, lo que eleva el riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios. En estos casos, los pacientes deben recibir una segunda e incluso una tercera dosis de IGIV de 2 g/kg en infusión en un lapso de 10 a 12 horas⁴.

1.8.1 El ácido acetil salicílico como parte del tratamiento

Antes de la mitad de 1980 el AAS era el manejo primario de la EK. El AAS era administrado en dosis antiinflamatoria y antipirética durante la fase aguda de la enfermedad, después era administrado en dosis antiplaquetarias durante la etapa subaguda y convalescente, cuando los pacientes presentaban mayor riesgo de trombosis de las arterias coronarias¹⁶.

La base teórica de las propiedades antiinflamatorias y como antiagregante plaquetario del AAS sugiere que puede ser utilizado como coadyuvante de la IGIV para prevenir complicaciones cardíacas. Tomando en cuenta que la fiebre prolongada se considera un factor de riesgo para la incidencia de LAC, y que el AAS reduce el tiempo de fiebre, ésta, aún se utiliza en el manejo de la fase aguda³.

Según Newburger y cols. durante la fase aguda de la enfermedad, el AAS se administra en 80-100 mg/kg por día en 4 dosis con IVIG, ya que de esta forma parecen poseer un efecto anti-inflamatorio aditivo¹. En muchos centros de salud reducen la dosis de AAS después de que el niño ha estado afebril durante 48 a 72 horas. Otros continúan altas dosis de AAS hasta el día 14 de la enfermedad y \geq 48-72 horas después de la suspensión de la fiebre. Cuando se interrumpe el AAS en dosis alta, se comienzan AAS en dosis baja (3-5 mg/kg por día) manteniéndose

hasta que el paciente no muestra evidencia de cambios coronarias por 6 a 8 semanas después de la aparición de la enfermedad. Para los niños que desarrollan anomalías coronarias, el AAS puede continuar indefinidamente^{1, 8}.

Durante la fase aguda de la EK, debido a la absorción reducida y el incremento de la depuración renal, los niveles terapéuticos de salicilato son raramente alcanzados, aun con dosis muy altas de AAS (120mg/kg/día). A pesar de esto los niveles de toxicidad del salicilato pueden ocurrir debido a niveles de albúmina bajos en la fase aguda de la EK. En la fase subaguda, los niveles de salicilato suelen elevarse repentinamente¹⁷.

Con respecto al estado de hipercoagulabilidad en la EK, el AAS a dosis moderada puede ser ventajosa sobre la dosis alta debido a una mayor supresión de la agregación plaquetaria y menos inhibición de la producción de prostaciclina. Sin embargo, el AAS en dosis altas se ha demostrado que inhibe la reacción de plaquetas inducida por cizallamiento que implica la generación de trombina¹⁸.

A pesar de esto, continua la controversia acerca de la dosis ideal del AAS. En Norte América, la dosis alta de AAS (80-100mg/kg/día) es usada en la fase aguda. En Japón, preocupados por la toxicidad hepática de el AAS, han usado dosis moderada de AAS (30-50 mg/kg/día) como tratamiento estándar en la fase aguda^{1, 17}.

Se encuentran otras publicaciones (Goni Lee y cols., dos grandes metaanálisis, Hsieh y cols, Ken-Pen Weng y cols.) acerca de la eficacia del AAS solo o combinado con IGIV, en las que se menciona que no ha demostrado reducir el riesgo de la enfermedad cardiaca^{2, 3, 8, 18, 19}.

Usando el modelo murino en la EK, Lau y cols. demostraron que a concentraciones terapéuticas, el salicilato no puede inhibir la activación de células T, la producción FNT alfa, y la producción de MMP-9 mediada por la expresión de FNT alfa, todos los cuales son pasos críticos que conducen al daño de la arteria coronaria en este modelo de enfermedad. Siendo que las dosis farmacológicas del salicilato aumentan la producción de FNT-alfa y la IVIG no fue capaz de superar los efectos indeseables de expresión FNT alfa inducida por salicilato. Esto implica

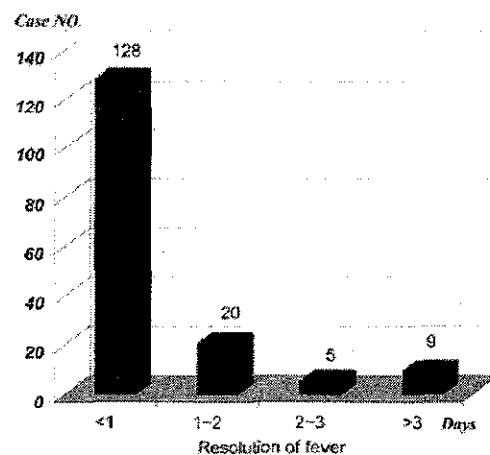
que la utilidad del AAS puede limitarse a su anticoagulante y acciones antipiréticas, que se puede conseguir a dosis mucho más bajas¹¹.

Este hallazgo puede apoyar el manejo del estadio agudo de EK sin AAS, siendo innecesaria la exposición de los niños a altas o medianas dosis de AAS, cuando hay información disponible, la cual no muestra beneficio para prevenir el fallo del tratamiento con IGIV, aparición de LAC, o acortamiento de la fiebre con dicho manejo con AAS^{2, 11}.

En el estudio de Hsieh y cols, se indica que el uso del AAS en la fase aguda de la EK no tiene ningún efecto significativo en la prevención del fallo de la terapia de IGIV¹⁸.

Con respecto a la duración de la fiebre posterior al tratamiento con IGIV y de acuerdo a la dosis de AAS, Saulsbury y cols demostró que no había diferencia en la duración de la fiebre con respecto a la dosis de AAS. Resultado similares se encontraron en el estudio de Hsieh y cols., especulándose que el principal determinante de la desaparición de la fiebre en la fase aguda de la EK depende de la IGIV, y no del AAS (Imagen 4). Demostrándose en dicho estudio de Hsieh y cols., una alta proporción de desarrollo LAC cuando la fiebre no respondía al tratamiento con IGIV^{18, 19}.

IMAGEN 6. Prevalencia de la fiebre en la fase aguda de la EK después de tratamiento de dosis altas (2gr/kg) de IGIV sin AAS (Hsieh y cols)



En un metaanálisis realizado por Masaru Terai y cols. (Imagen 5) se menciona que la prevalencia de las LAC es inversamente proporcional a la dosis utilizada de IGIV, independientemente de la dosis de AAS, esto observándose tanto en dosis de AAS moderada (30-50mgkgdía), como en dosis alta (80-120mgkgdía) (Imagen 6). Sin embargo refiriéndose que las dosis de AAS si se encontraban relacionadas

con la duración de la fiebre, siendo significativamente más corta con dosis altas de AAS²⁰.

IMAGEN 7. Estudio de Masaru Terai y cols. que muestra la dosis dependiente de IVIG en las LAC en la EK

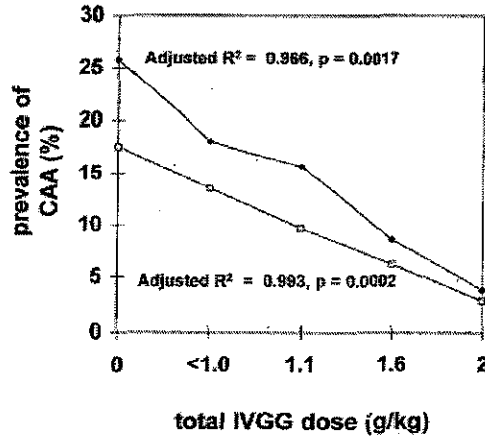


IMAGEN 8. Efecto del AAS en las LAC detectado en la etapa subaguda de la EK. Los puntos sólidos representan dosis de 30-50mgkgdía, los puntos vacíos representan dosis de 80-120 mgkgdía de AAS.

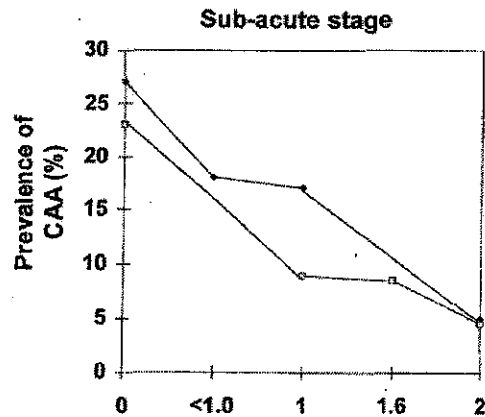
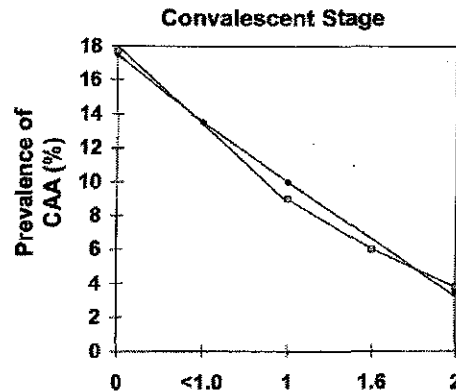


IMAGEN 9. Efecto del AAS en las LAC detectado en la etapa convaleciente de EK. Los puntos sólidos representan dosis de 30-50mgkgdía, los puntos vacíos representan dosis de 80-120 mgkgdía de AAS.



la

En el estudio de Goni Lee y cols., el 83,7% de los pacientes que respondieron a IGIV se presentaron afebriles dentro de las 24 horas después de dicha terapia sin

el uso del AAS. Sin embargo, la duración de la fiebre después del tratamiento fue mayor en el grupo de estudio en comparación con el grupo control. Este resultado es consistente con los hallazgos de Akagi y cols., que mostró que los pacientes que recibieron AAS en dosis alta tuvieron una menor duración de la fiebre¹⁹.

Definiéndose arbitrariamente una PCR <3 mg/dl como un nivel aceptable para la resolución de la inflamación por la terapia IGIV, que se deriva del criterio de la AHA para la evaluación de sospecha de EK incompleta, en estudios de Goni Lee y cols., no se encontraron diferencias entre los pacientes tratados con o sin AAS en la proporción de pacientes que mantuvieron un nivel alto de PCR 48 a 72 horas después del tratamiento y también en el tiempo medio de PCR para disminuirse a <3 mg/dl¹⁹.

Aunque el AAS es generalmente bien tolerado en pacientes con EK aguda, la gastritis, hemorragia gastrointestinal, y el síndrome de Reye se han reportado como complicaciones del uso de AAS en dosis alta en los niños con EK¹⁸. No está claro si la terapia de baja dosis utilizada para el efecto antiagregante plaquetario aumenta el riesgo de síndrome de Reye. Los niños que están tomando los salicilatos a largo plazo deben recibir una vacuna contra la gripe anual¹. Por otra parte se comenta que en niños con alergia a la AAS o con varicela o influenza concomitante con riesgo de desarrollar síndrome de Reye, el clopidrogel puede ser un sustituto potencial (dosis máxima 1 mg/kg/d hasta 75 mg/día)⁸.

TABLA 3. Cuadro diferencial de investigaciones realizadas donde se comparan los resultados de las diferentes dosis de AAS en el manejo agudo de la EK

Autor	Año	Manejo IGIV	Manejo AAS en etapa aguda de EK	Horas de fiebre posterior al uso de IGIV	Interrupción de la fiebre posterior al uso de IGIV (%)	Tiempo en disminuir PCR < 3mg/dl (días)	Formación de LAC (%)
Goni Lee y cols. ¹⁹	2013	2 gr/kg	Sin AAS	13.3±13.5 (p=0.000)	83.7 posterior a 24 horas	3.5±1.1 (p=0.839)	4.7 (p=0.625)
			80-100mgkgdía	6.2±8.3 5 (p=0.000)	91.6 posterior a 24 horas	3.6±1.2 (p=0.839)	2.8 (p=0.625)
Terai M. y cols. ²⁰	1997	2 gr/kg	30-50mgkgdía				5.3
			80-100mgkgdía				4.6
Melish Marian y cols. ²¹	1992	2 gr/kg	3-8mgkgdía		60 posterior a 3 días (p<0.05) 91 posterior a 6 días (p<0.05)		1
			80-100mgkgdía		82 posterior a 3 días (p<0.05) 97 posterior a 6 días (p<0.05)		1
Saulsbury Frank ¹⁶	2002	2 gr/kg	3-5mgkgdía	35 ± 5 (p=0.13)			0
			80-100mgkgdía	47 ± 8 (p=0.13)			0
Rahbarimanesh Aliakbar y cols. ²²	2014	2 gr/kg	3-5mgkgdía	46.00±50.49 (P=0.694)	88.1% posterior a 36 horas (P=0.729)		5.3 (P=1.000)
			80-100mgkgdía	41.96± 19.63 (P=0.694)	85.2% posterior a 36 horas (P=0.729)		4 (P=1.000)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EK es una vasculitis sistémica aguda la cual se ha convertido en la segunda vasculitis sistémica pediátrica más común. La manifestación cardiovascular más importante es la formación de aneurismas coronarios que pueden complicarse con trombosis, enfermedad cardíaca isquémica, aterosclerosis precoz y muerte súbita. El tratamiento durante la fase aguda está dirigido a controlar el estado inflamatorio sistémico, evitar y/o reducir la vasculitis coronaria previniendo la trombosis. La EK no tratada, o con AAS solamente, lleva a lesión coronaria en el 20 a 40% de los pacientes, mientras que la terapia apropiada con IGIV reduce la incidencia de lesiones coronarias a menos del 5%.

La dosis apropiada del AAS durante la fase aguda de la EK aún no es clara.

En Norte América, la dosis alta de AAS (80-100mg/kg/día) es usada en la fase aguda. En Japón, preocupados por la toxicidad hepática del AAS, han usado dosis moderada de AAS (30-50 mg/kg/día) como tratamiento estándar en la fase aguda.

Existen estudios retrospectivos en los que se especulan que el principal determinante de la desaparición de la fiebre en la fase aguda de la EK depende de la IGIV, y no del AAS. En la literatura se menciona también que la prevalencia de las LAC es inversamente proporcional a la dosis utilizada de IGIV, independientemente de la dosis de AAS.

El presente estudio va encaminado a tratar de responder la pregunta si el uso de dosis altas o de dosis intermedias del ácido acetil salicílico en la etapa aguda de la EK tiene importancia en el cese de la fiebre y en el desarrollo de lesiones coronarias

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo se usa el ácido acetil salicílico en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki en su etapa aguda en el Instituto Nacional de Pediatría?

4. JUSTIFICACIÓN

La base teórica de las propiedades antiinflamatorias y como antiagregante plaquetario del AAS sugiere que puede ser utilizado como coadyuvante de la IGIV para prevenir complicaciones cardíacas en el tratamiento agudo de la EK. Tomando en cuenta que la fiebre prolongada se considera un factor de riesgo para la incidencia de LAC, y que el AAS reduce el tiempo de fiebre, ésta, aún se utiliza en el manejo de la fase aguda

Sin embargo, se encuentran publicaciones acerca de la eficacia del AAS solo o combinado con IGIV, en las que se menciona que no ha demostrado reducir el riesgo de la enfermedad cardíaca.

Aunque el AAS es generalmente bien tolerado en pacientes con EK aguda, la gastritis, hemorragia gastrointestinal, y el síndrome de Reye se han reportado como complicaciones del uso de AAS en dosis alta en los niños con EK

Estos hallazgos pueden apoyar el manejo del estadio agudo de EK con dosis moderadas de AAS, siendo innecesaria la exposición de los niños de dosis altas de AAS.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Se estimó la frecuencia del número de pacientes tratados con ácido acetil salicílico e inmunoglobulina intravenosa en la fase aguda de la Enfermedad de Kawasaki.

5.2 Objetivos específicos

1. Se identificó las diferentes dosis de ácido acetil salicílico utilizadas en el tratamiento agudo de la Enfermedad de Kawasaki
2. Se determinó la frecuencia de los efectos secundarios al ácido acetil salicílico en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Tipo de Estudio

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

6.2 Población Objetivo

Pacientes con antecedente de EK tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

6.3 Población Elegible

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con antecedente de haber padecido EK entre 1 de enero del 2002 y el 30 de Junio del 2016.

6.4 Criterios de Inclusión

- Expedientes de pacientes de 0 a 18 años tratados en la etapa aguda de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes de cualquier género con el antecedente de EK diagnosticado de acuerdo a los criterios establecidos por la Academia Americana

de Pediatría y manejo en la etapa aguda de la enfermedad en el Instituto Nacional de Pediatría con IGIV + AAS

6.5 Criterios de Exclusión.

- Expedientes de pacientes que hayan recibido esteroides en la etapa aguda de la EK

6.6 Ubicación del Estudio

- Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría

6.7 Variables

NOMBRE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE VARIABLE
Edad	Del latín aetas. Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico de EK	Númerica continua	Meses xxx
Sexo	Del latín sexus. Condición orgánica, masculina o femenina. Estará acorde a los genitales externos del paciente	Dicotómica nominal	1. Masculino 2. Femenino
Peso	Del latín pensum. Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo.	Númerica continua	Kg xx
Servicios tratantes	Conjunto de servicios médicos especializados reagrupados en un hospital	Nominal	1. Medicina Interna 2. Infectología 3. Inmunología.
Fecha de ingreso al INP	Tiempo transcurrido de acuerdo al calendario gregoriano que es atendido por primera vez en el Instituto debido a Enfermedad de Kawasaki	Númerica continua	Año calendario dd/mm/aaaa
Dosis de IGIV	Administración de inmunoglobulina intravenosa suministrada al paciente en la fase aguda de Enfermedad de Kawasaki	Númerica continua	Gramos xxx.xxx
Dosis de Ácido acetil salicílico	Administración de ácido acetil salicílico por día durante la etapa aguda de la Enfermedad de Kawasaki	Númerica continua	mg/día xxxx
Esteroides	Administración de esteroides intravenosos o vía oral, durante la hospitalización en la que se diagnosticó Enfermedad de Kawasaki.	Dicotómica	0. No 1. Sí
Presencia de complicaciones secundarias al uso de AAS	Reacciones adversas presentadas por la administración del ácido acetil salicílico, dentro de las que se encuentran náusea, vómito, epigastralgia, sangrado de tubo digestivo alto.	Nominal	0. No 1. Sí
Náusea y/o vómito	Náusea: La sensación desagradable e inminente de vomitar. Se localiza vagamente en el epigastrio o la garganta y puede o no culminar en un vómito Vómitos: Se refiere a la eyección enérgica del contenido gastrointestinal a través de la boca,	Nominal	0. No 1. Sí

	mediante contracciones involuntarias de la musculatura de la pared torácica y abdominal.		
Epigastralgia	Dolor en epigastrio, siendo ésta la región situada en la parte anterior, superior y central del abdomen	Nominal	0. No 1. Sí
Sangrado tubo digestivo	Hemorragia gástrica que se puede presentar como: Hematemesis: Sangre expulsada por la boca, habitualmente con el vómito, que puede variar de color, desde rojo rutilante (indicaría sangrado proximal intenso) a sangre degradada por el jugo gástrico de un color negro o negruzco (poso de café) y cuyo origen puede localizarse desde el esófago hasta el duodeno. Melena: Expulsión por el recto, con las heces, de sangre negra, consistencia alquitranada y muy mal oliente. Sugiere un sangrado mínimo de 50 a 100 ml o 2% del volumen sanguíneo	Dicotómica	0. No 1. Sí
Síndrome de Rey	Es la expresión clinicopatológica de un fracaso agudo mitocondrial que se manifiesta durante la infancia en forma de encefalopatía aguda, hepatopatía e infiltración grasa visceral. el AAS, que es metabolizado en las mitocondrias y en el retículo endoplasmático del hepatocito, tiene un efecto inhibitor sobre la liberación de factores nucleares proinflamatorios y antiapoptóticos, que es capaz de facilitar la muerte de las células afectas.	Dicotómica	0. No 1. Sí

6.8 Recursos Humanos

Médico residente de tercer año de Pediatría quien realizó la captación de los pacientes y analizará las características obtenidas.

6.9 Descripción General del Estudio

Del archivo institucional de los expedientes con EK del Instituto Nacional de Pediatría se seleccionaron aquellos expedientes de pacientes que hayan sido tratados con AAS y/o IGIV.

Para el diagnóstico de esta afección se utilizaron los criterios descritos por la AHA y de la AAP, la forma completa se diagnosticó por fiebre de más de 5 días de evolución y cuatro de los cinco criterios clínicos principales: eritema polimorfo, hiperemia conjuntival no purulenta, adenomegalia cervical, cambios en las extremidades y lesiones orales.

La evolución de la enfermedad, se analizó dividiéndose en etapa aguda (1-2 semanas después del inicio de la enfermedad) y subaguda (2-3 semanas después del inicio de la enfermedad)

En la etapa aguda de la enfermedad se analizaron edad, peso, talla, sexo, fecha de ingreso al INP, manifestaciones clínicas, tratamiento empleado. En la etapa subaguda se evaluó la posible existencia de complicaciones debido al uso de AAS, como es el Síndrome de Reye, náuseas/vómito, sangrado de tubo digestivo alto (hematemesis, hematoquecia, melena, sangre oculta en heces).

Se describió los resultados al tratamiento usado, y posibles complicaciones debido al uso de AAS.

6.10 Tamaño de la muestra

Por ser una enfermedad poco frecuente, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de EK en la etapa aguda durante el período de 1 de enero del 2002 al 30 de Junio del 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría.

6.11 Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio, primero elaboradas en una base de datos en Excel, la cual se exportará al programa estadístico SPSS versión 21, en donde se calculó la estadística descriptiva de acuerdo a las variables y se presentó en gráficos y tablas.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

7.1. Estimación del riesgo del protocolo.

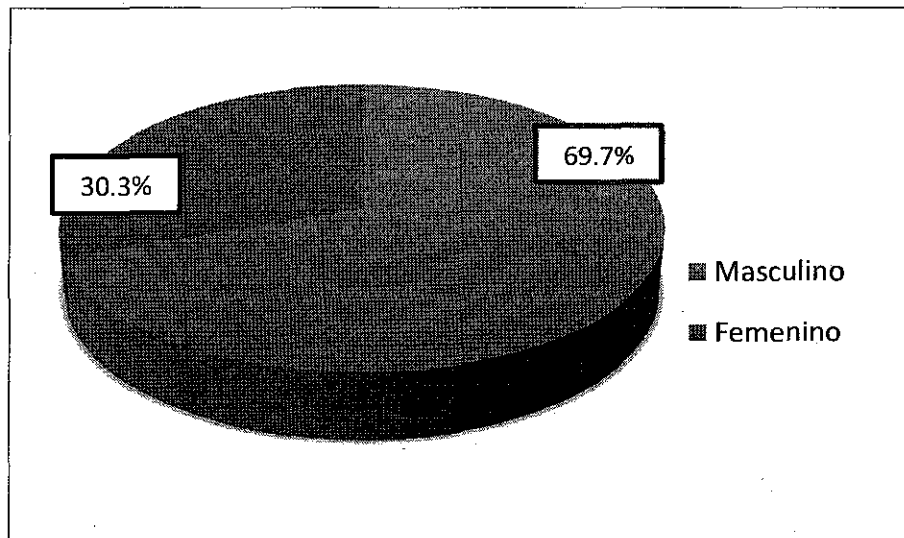
Con base al Título Segundo del Capítulo I del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este protocolo se consideró sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención, únicamente se hizo revisión retrospectiva de la documentación del expediente.

8. RESULTADOS

Durante el período de estudio, se diagnosticaron en el Instituto 461 casos de enfermedad de Kawasaki, se eliminaron 40 pacientes que el diagnóstico se realizó en la etapa subaguda y solo fueron tratados con ácido acetil salicílico a dosis antiagregante. Se eliminaron posteriormente 302 pacientes que recibieron esteroides al ingreso o en los primeros días de evolución del padecimiento, quedando, solamente 119 casos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión de esta investigación.

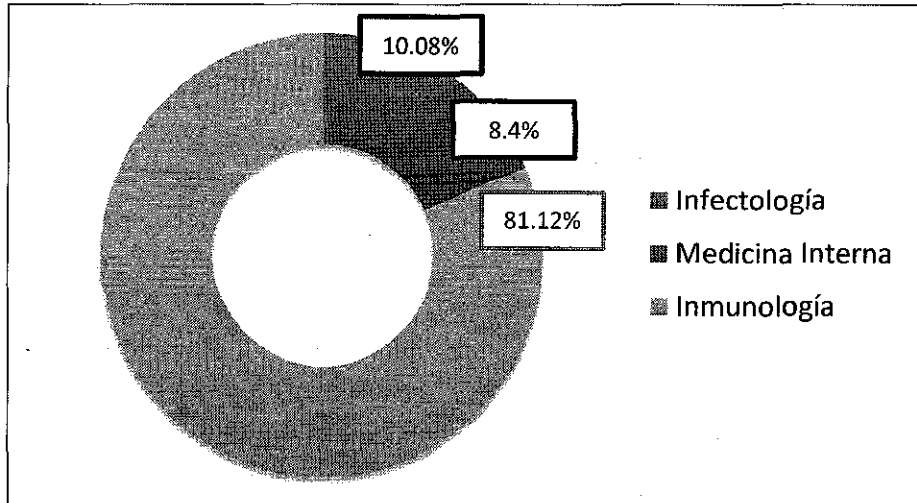
El género predominante fue el masculino con un total de 83 casos (69.7%) y 36 casos fueron femeninos (30.3%) (Imagen 10). La edad promedio de presentación al fue de 29.58 meses (desviación estándar 22.84), siendo la menor edad 2 meses, presentado en un solo paciente; y el paciente de mayor edad fue de 121 meses (10 años 1 mes).

IMAGEN 10. Porcentaje de pacientes con Enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría por Género



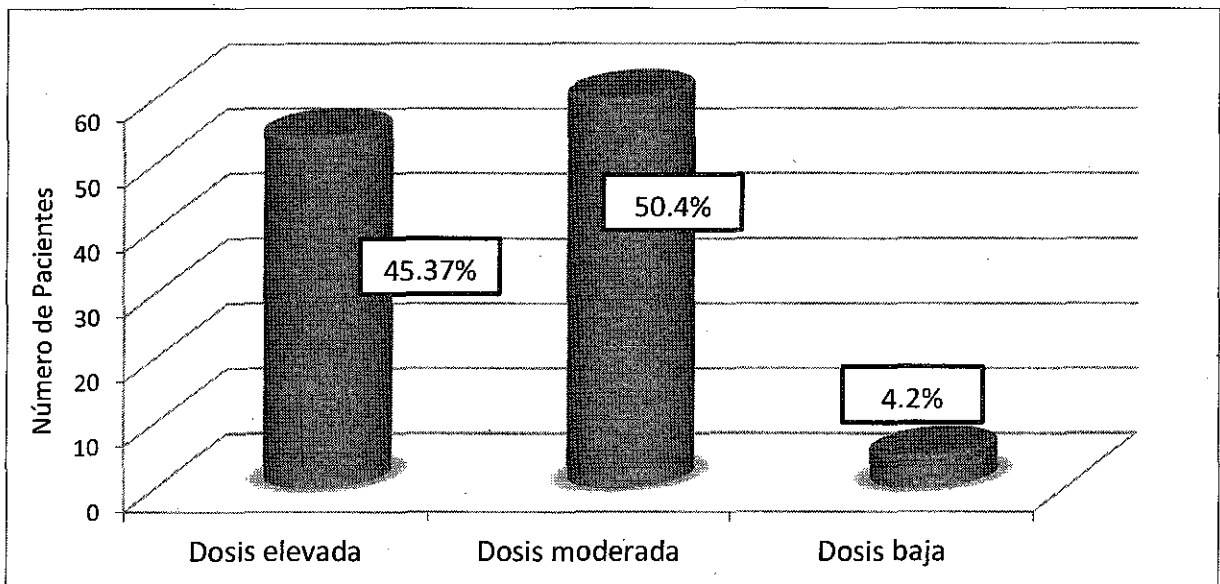
Se encontró que 97 pacientes (81.12%), estuvieron a cargo del servicio de inmunología, 12 pacientes (10.08%) a cargo del servicio de Infectología y 10 pacientes (8.40%) a cargo del servicio de Medicina Interna. (Imagen 11)

IMAGEN 11. Porcentaje de pacientes con Enfermedad de Kawasaki por Servicio Tratante



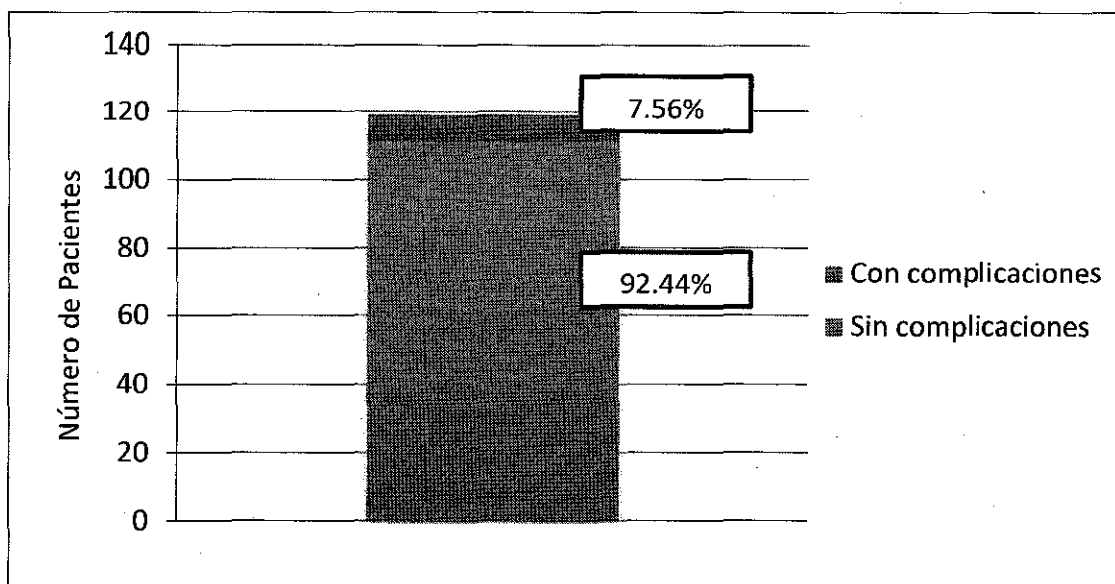
De los 119 pacientes tratados con GGIV y aspirina en la etapa aguda de la enfermedad, 54 (45.37%) se manejaron con dosis elevada (80-100 mg/kg/día), 60 (50.4%) con dosis intermedia, y solamente 5 (4.2%) pacientes se manejaron con dosis baja (3-5mg/kg/día) desde el inicio del tratamiento médico. (Imagen 12)

IMAGEN 12. Dosis de Ácido Acetil Salicílico como tratamiento en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki



Se presentaron complicaciones asociadas al uso de ácido acetil salicílico en únicamente 9 pacientes (7.56%). De los cuales 5 (55.5%) presentaron náusea y/o vómitos, 3 (33.3%) epigastralgia, y un paciente (11.1%) que presentó náusea y/o vómito, además de epigastralgia. Ningún paciente presentó cuadro clínico característico de síndrome de Reye o sangrado de tubo digestivo. (Imagen 13)

IMAGEN 13. Complicaciones del uso de Ácido Acetil Salicílico en la etapa aguda de la Enfermedad de Kawasaki



Además de la sintomatología buscada, se refiere como hallazgo en 3 expedientes clínicos equimosis y/o hematuria, como complicaciones relacionadas al uso de ácido acetilsalicílico. Éstos no se integraron al porcentaje de pacientes con complicaciones debido a que no se encontraban dentro de los objetivos de estudio.

De los 9 pacientes con complicaciones ya mencionadas, 5 (55.5%) recibieron ácido acetilsalicílico en dosis moderadas, y 4 pacientes (44.4%) recibieron ácido acetilsalicílico a dosis elevadas. De la población que recibió dosis antiplaquetarias desde la fase aguda de la EK (3-5mg/kg/día) ninguno de ellos presentaron complicaciones asociadas al uso de ácido acetilsalicílico.

Se encontró que en 5 de los 9 pacientes con complicaciones por el uso de ácido acetilsalicílico, presentaron dicha sintomatología en consultas de seguimiento, en la fase de convalecencia. Se encontró además, que en 30 pacientes (25.21%) se usó protector de mucosa gástrica. De este grupo de pacientes, 18 (60%) recibieron dosis elevada de ácido acetilsalicílico, y 12 (40%) dosis moderada de ácido acetilsalicílico.

De los 9 pacientes que tuvieron complicaciones, 3 de ellos se trataron con protector de mucosa gástrica, siendo alta la dosis de ácido acetilsalicílico que recibieron.

9. DISCUSIÓN

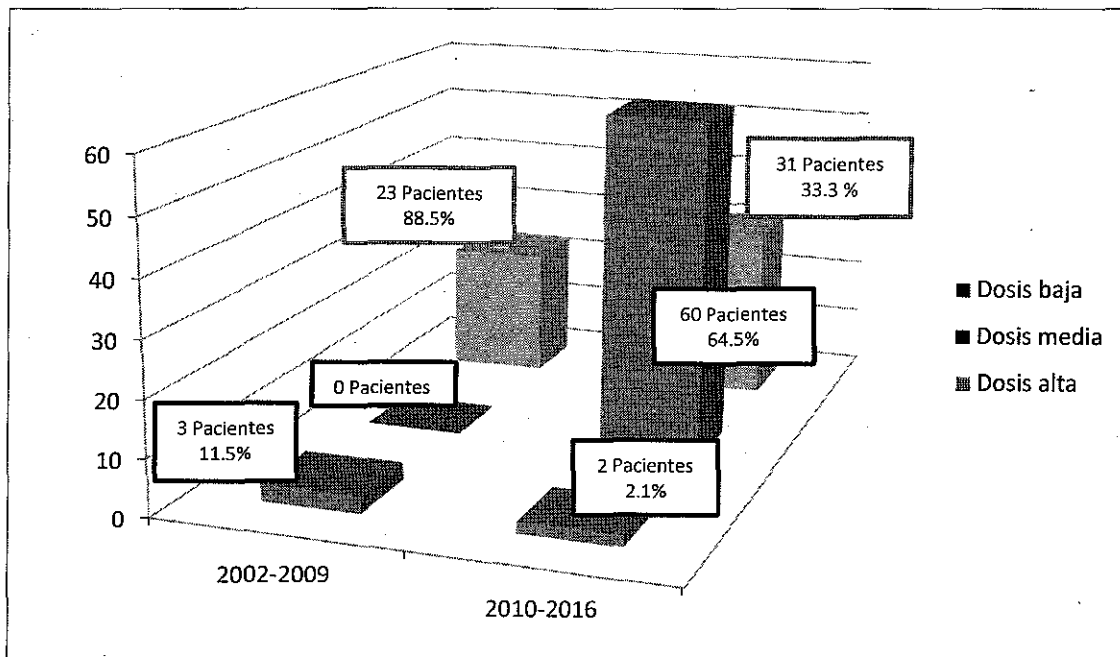
Desde la descripción de la enfermedad y hasta el año de 1984, el AAS constituía el principal tratamiento en la etapa aguda de la EK. Éste era administrado a dosis altas por su efecto antiinflamatorio y antipirético en la fase aguda, posteriormente a dosis bajas por su efecto antiplaquetario en la fase subaguda y de convalecencia.¹⁶

Sin embargo estudios subsecuentes no encontraron beneficio del uso de dosis antiinflamatoria (80-100mg/kg/día) comparado con la dosis antipirética (30-50mg/kg/día) en la reducción de la incidencia de anormalidades de las arterias coronarias o la duración de la fiebre. Dichos estudios se realizaron antes del uso de la IGIV, lo que indicaba que ambas dosis no tenían efecto en la incidencia de las anormalidades de las arterias coronarias o la duración de la fiebre.^{23,24} Posteriormente, a mediados de los ochenta, varios estudios demostraron la superioridad de la IGIV con AAS, comparada con AAS sola^{25, 26, 27, 28}, por lo que el manejo actual de la etapa aguda de EK debe de incluir IGIV a 2gr/kg como dosis única, asociándose a AAS a dosis altas en Norteamérica y dosis medias en Japón.

Sin embargo hay muchos asuntos por determinar con respecto al manejo con AAS, como la estandarización de la dosis adecuada y su verdadero beneficio en dicha etapa.

Se encontró que en el Instituto Nacional de Pediatría existe discrepancia en el uso de AAS en la etapa aguda de los pacientes con EK (Imagen 14), empleándose con mayor frecuencia las dosis elevadas (80 a 100 mg/kg/día) en los primeros años de estudio, y más común el uso en dosis moderadas (30 a 60 mg/kg/día) en la actualidad. Esto debido a los resultados de las investigaciones que se han publicado con el paso del tiempo^{16, 19, 20, 21, 22} en las que no se encuentra diferencia en la reducción de la incidencia de anomalías de las arterias coronarias o la duración de la fiebre con ambas dosis.

IMAGEN 14. Uso de las diferentes dosis de ASA en la etapa aguda de la EK en el transcurso del tiempo



Actualmente las investigaciones se orientan a demostrar la mayor utilidad del AAS a una dosis de 30-50 mg / kg / día durante la fase aguda de la enfermedad^{16, 19, 20, 21, 22}, considerando que durante el estado de hipercoagulabilidad en la EK, el AAS en dosis moderada puede ser ventajosa sobre la dosis alta debido a una mayor supresión de la agregación plaquetaria y menor inhibición en la producción

de prostaciclina, aunque no hay que olvidar que en dosis altas, inhibe la reacción plaquetaria inducida por cizallamiento que implica la generación de trombina.¹⁸

Además de esto, la dosis moderada pueden ser mejor tolerada comparada con dosis más alta en términos de efectos gastrointestinales y otros efectos secundarios, como es el caso del síndrome de Reye, particularmente durante infecciones activas de varicela o influenza. Dicho síndrome ha sido reportado en pacientes que recibieron altas dosis de AAS de forma prolongada. Sin embargo, aún no está claro si la dosis baja de AAS aumenta el riesgo de síndrome de Reye.

29

Otro de los objetivos de este estudio es observar precisamente dichos efectos adversos por el uso de AAS en el manejo de la etapa aguda de la EK.

En relación con la asociación de efectos secundarios debido al uso de AAS, solamente un 7.5% presentó sintomatología asociada, refiriéndose como náusea y/o vómitos, además de dolor epigástrico, la cual es sintomatología de menor gravedad en comparación de síndrome de Reye y sangrado de tubo digestivo alto. Aunque en esta investigación se obtuvo un porcentaje bajo de efectos secundarios por el uso de AAS, se pudieron identificar algunos sesgos que pueden influenciar en este bajo porcentaje, como son: la dificultad de expresión de sintomatología objetiva de los posibles efectos adversos por el uso de AAS, debido a la edad promedio de 29.5 meses de los pacientes en la que se presenta la EK. Un ejemplo de ello es la referencia de irritabilidad en varios expedientes clínicos revisados, la cual puede estar asociada a epigastralgia, sin embargo, dicha irritabilidad también puede ser debida a las afecciones del mismo cuadro clínico de la enfermedad. Otro ejemplo de este posible sesgo es la inadecuada tolerancia a la vía oral, la cual puede ser debida a las lesiones orales que se presentan, sin embargo también puede deberse a náusea no especificada por el paciente.

Otro punto importante para mencionar es la presencia de efectos adversos debido al uso de IGIV, los cuales pueden dar sintomatología similar a la buscada en los expedientes clínicos como efecto adverso al AAS

Otro posible sesgo que se tiene que informar es el uso de protector de mucosa gástrica en varios de los pacientes, esto pudo suceder debido a presentar

sintomatología no descrita en los expedientes clínicos o debido a su uso sin la presencia de complicaciones de AAS.

A pesar de lo antes mencionado, es conveniente recalcar que en ningún paciente se encontró sintomatología severa que pusiera en riesgo la vida, o la función de algún órgano como efecto secundario al uso de AAS, como es el caso del Síndrome de Reye o de sangrado de tubo digestivo alto.

Con respecto al porcentaje de complicaciones observadas en pacientes manejados con dosis elevada y moderada de AAS, llama la atención que en este estudio se encontró mayor porcentaje de pacientes con efectos secundarios debido al uso de AAS a dosis moderada (55.5%), aunque la diferencia de porcentaje es mínima con respecto a la dosis elevada (44.4%), lo que nos haría pensar que la dosis es indiferente para presentar efectos secundarios por el uso de AAS. Además, no se debe de olvidar los probables sesgos que se mencionaron anteriormente, como es el uso de protectores de mucosa gástrica, los cuales se administraron en mayor porcentaje (60%) en pacientes con dosis elevada de AAS. Es importante recalcar también que la población estudiada que tuvo manejo con dosis baja desde la etapa aguda de la EK es muy poca, por lo que el presente estudio no tiene la población necesaria para observar si se presenta efectos adversos con estas dosis al inicio del tratamiento.

Igual de importante recalcar que la mayoría de los pacientes que presentaron dichas complicaciones fue en el periodo de convalecencia, cuando se administraba dosis baja de AAS, otro dato que nos guía que la dosis de AAS es indiferente para presentar efectos secundarios y a pensar en la hipótesis de que entre mayor intervalo de tiempo se use AAS, más probabilidad de presentar complicaciones por su administración.

10. CONCLUSIONES

Actualmente, según la AHA se recomienda la dosis alta de AAS en asociación con IGIV en la etapa aguda de la EK, sin embargo, se piensa que la eficacia del AAS puede ser limitado solamente como anticoagulante y antipirético, los cuales se pueden lograr dichos efectos con dosis moderada.

La dosis alta del AAS se ha utilizado por largo tiempo en esta enfermedad y, afortunadamente, los informes sobre los efectos secundarios graves de la terapia con AAS son raros. Nuestro estudio encontró resultados similares con un 7.5% de pacientes con sintomatología asociada a efectos secundarios por el uso de AAS, ninguno de nuestros pacientes presentaron complicaciones consideradas graves por el uso de AAS. Sin embargo, no parece prudente exponer a los niños al tratamiento con altas dosis de AAS cuando los datos disponibles no muestran apreciables beneficios en la prevención de anomalías coronarias o acortamiento de la duración de la fiebre.

Por el momento no se cuenta con evidencia suficiente para definir el mejor manejo médico en la etapa aguda de la EK en lo que respecta al AAS, por lo que es conveniente continuar con la extensión de la investigación tomando en cuenta que el objetivo principal del tratamiento de los pacientes con EK es prevenir las LAC, por lo que se debe de incluir estudios de comparación en nuestra población entre las diferentes dosis usadas de AAS y la aparición de complicaciones cardíacas en fases posteriores de la enfermedad, para así estandarizar la dosis más adecuada de AAS en el manejo de la etapa aguda de la EK.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation*. 2004; (110): 2747-2771.
2. Weng KP, Ou SF, Lin CC, Hsieh KS. Recent advances in the treatment of Kawasaki disease. Elsevier Taiwan LLC and the Chinese Medical Association. 2011; (74): 481- 484.
3. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Mucocutáneo Linfonodular (Síndrome de Kawasaki). México; Secretaría de Salud, 2010.
4. Molina AR, Mendieta GG. Enfermedad de Kawasaki, curso clínico y evolución. *Arch Inv Mat Inf*. 2010; II (3): 128-133.
5. Cardozo M, Escobar A, Alvarán M, Londoño JD. Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. *Rev CES Med* 2012; 26(1): 261-272.
6. Cimaz R, Sundel R. Atypical and incomplete Kawasaki disease. Elsevier Ltd. 23 (2009) 689–697.
7. Schorh AM, Melonari PA, Laghezza LB, Dominguez PJ, Pierini F, Retamales EP, et al. Coronary Lesions in Kawasaki Disease. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:8-13.
8. Gámez LB, Yamazaki MA. Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara?. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2012; 21 (1): 23-35.
9. Garrido LM, Soto JL, Espinosa FJ. Enfermedad de Kawasaki: cuadro clínico, exámenes de laboratorio y lesiones coronarias. *Acta Pediatr Mex* 2015; 36: 314-321.
10. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *JACC*. 2016; 67, (14); 1738- 1749.
11. Lau AL, Duong TT, Ito S, Yeung RSM. Intravenous Immunoglobulin and Salicylate Differentially Modulate Pathogenic Processes Leading to Vascular Damage in a Model of Kawasaki Disease. *American College of Rheumatology*. 2009; 60, (7): 2131–2141

12. Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Guideline-Concordant Treatment of Kawasaki Disease With Immunoglobulin and Aspirin and the Incidence of Coronary Artery Aneurysm. *Clinical Pediatrics*. 2015. 1 – 5.
13. Nichols L, Lagana S, Parwani A. Coronary Artery Aneurysm, *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132: 823–828.
14. Yim D, Burgner D, Cheung M. Echocardiography in Kawasaki Disease. In Bajraktari G. *Echocardiography in Specific Diseases*. In Tech Editors. 2012;139-152.
15. Gil M, Flores EM, Beirana LG, Miranda MG, Huerta GC, Solórzano F. Enfermedad de Kawasaki: comportamiento clínico y complicaciones cardiovasculares en niños atendidos en un hospital de tercer nivel. *Arch Cardiol Mex*. 2009; 79(1): 11-17.
16. Saulsbury FT. Comparison of high-dose and low-dose aspirin plus intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002; 41:597–601
17. Lang B, Duffy CM. Controversies in the management of Kawasaki disease. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2002; 16 (3); 427-442.
18. Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Huang TC, Lee CL, Huang SM. Treatment of Acute Kawasaki Disease: Aspirin's Role in the Febrile Stage Revisited. *Pediatrics* 2004; 114 (16): e689–e693.
19. Lee G, Lee SE, Hong YM, Sohn S. Is High-Dose Aspirin Necessary in the Acute Phase Kawasaki Disease?. *Korean Circ J*. 2013; 43: 182-186
20. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr* 1997; 131: 888-93.
21. Melish ME. Comparison of low dose aspirin (LDA) vs. high dose aspirin (HDA) as an adjunct to intravenous gamma globulin (IVIG) in the treatment of Kawasaki syndrome (KS). *Pediatric Research* 1992; 31: 170A.
22. Rahbarimanesh A, Taghavi-Goodarzi M, Mohammadinejad P, Zoughi J, Amiri J, Moridpour K. Comparison of High-Dose versus Low-Dose Aspirin in the Management of Kawasaki Disease. *Indian J Pediatr*. 2014; 81(12):1403

23. Kato H, Koike S, Yokoyama T. Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement. *Pediatrics* 1979; 63:175-179.
24. Ichida F, Fatica NS, Engle ME, et al. Coronary artery involvement in Kawasaki syndrome in Manhattan, New York: risk factors and role of aspirin. *Pediatrics* 1987;80: 828-835.
25. Furusho K, Kamiya T, Nakano H, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1984;2:1055-1058.
26. Nagashima M, Matsushima M, Matsuoka H, et al. High-dose gammaglobulin therapy for Kawasaki disease. *J Pediatr* 1987;110:710-712.
27. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-347.
28. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324:1633-1639.
29. Zhu Frank, Ang Jocelyn. The Clinical Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: a Review and Update. *Curr Infect Dis Rep*. 2016; 18:32

12. ANEXO

Anexo No.1. Glosario de Términos

Variable	Definición
Kawasaki completo	Fiebre sin causa aparente de más de 5 días de evolución + 4 de los 5 siguientes criterios clínicos: <ul style="list-style-type: none">-Conjuntivitis no exudativa-Lesiones orales-Adenopatía cervical unilateral >1.5cm de diámetro-Exantema inespecífico-Cambios en extremidades<ul style="list-style-type: none">-Etapa aguda: Edema y eritema de palmas y plantas-Etapa subaguda: Descamación en grandes láminas
Dosis baja de ácido acetil salicílico	Administración de ácido acetil salicílico antiagregante a 3-5 mg/kg/día
Dosis intermedia de ácido acetil salicílico	Administración de ácido acetil salicílico a dosis 30-50 mg/kg/día
Dosis elevada de ácido acetil salicílico	Administración de ácido acetil salicílico a dosis 80-100 mg/kg/día