



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**“COMPARACIÓN DEL GROSOR COMBINADO ÍNTIMA-
MEDIA CAROTÍDEO
EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD
DE KAWASAKI CON CONTROLES SANOS”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DR. ANDRÉS GONZÁLEZ ORTIZ**

**TUTOR:
DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA**



CIUDAD DE MÉXICO

2018



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.

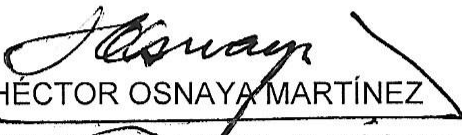
**“COMPARACIÓN DEL GROSOR COMBINADO ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO
EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD
DE KAWASAKI CON CONTROLES SANOS”**



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANSUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR. HÉCTOR OSNAYA MARTÍNEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
SUBESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

	Página
1. Resumen	4
2. Marco Teórico	5
2.1 Introducción	5
2.2 Epidemiología	5
2.3 Etiología y Patogénesis	7
2.4 Patología	8
2.5 Diagnóstico	9
2.6 Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki	11
2.7 Evolución Clínica	11
2.8 Hallazgos Ecocardiográficos	12
2.9 Tratamiento	13
2.10 Pronóstico	13
2.11 Aterosclerosis	14
2.12 Detección No Invasiva de Aterosclerosis Preclínica	17
2.13 Enfermedad de Kawasaki y Aterosclerosis	18
3. Planteamiento del problema	21
4. Justificación	21
5. Preguntas de investigación	21
6. Hipótesis	22
7. Objetivos	
7.1 Objetivo General	22
7.2 Objetivos Primarios	22
7.3 Objetivos Secundarios	22
8. Población	22
8.1 Población Objetivo	22
8.2 Población Elegible	23
9. Criterios de Selección	23
9.1 Criterios de Inclusión	23
9.2 Criterios de Inclusión de Controles	23
9.3 Criterios de Exclusión	23
10. Diseño	23
11. Variables	23
12. Metodología	24
12.1 Metodología de la Búsqueda de Información	24

12.2 Ubicación del Estudio	24
12.3 Recursos Materiales	24
12.4 Recursos Humanos	24
12.5 Descripción General del Estudio	25
13. Aspectos éticos	26
14. Conflictos de interés	27
15. Cálculo del tamaño de muestra	27
16. Análisis estadístico	28
17. Resultados	29
18. Discusión	31
19. Conclusión	33
20. Bibliografía	34
21. Anexos	40

1. RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad de Kawasaki (EK) es una enfermedad inflamatoria de causa desconocida que condiciona lesiones coronarias en niños. En países desarrollados se considera que es la primera causa de cardiopatía adquirida. Además de los cambios en las arterias coronarias observados en la etapa aguda, se ha encontrado que existe esclerosis vascular en pacientes que tuvieron EK y que no tuvieron lesiones coronarias en la fase aguda. Estudios recientes han demostrado que existe disfunción endotelial en la vasculatura periférica en pacientes con antecedente de EK. Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de aterosclerosis en adultos como la proteína C reactiva, el estrés oxidativo y las citocinas inflamatorias también están elevadas en etapas tardías en los pacientes con antecedentes de EK. Estos cambios morfológicos y funcionales de endotelio vascular en los pacientes con EK, pueden predisponer a un desarrollo precoz de aterosclerosis, sin embargo, no se ha encontrado una relación directa entre los pacientes que tuvieron EK y aterosclerosis temprana.

Objetivos: Medir el grosor combinado íntima-media cartotídeo (cIMT) en pacientes mexicanos con antecedente de EK y compararlo con niños mexicanos sin antecedente de enfermedad de Kawasaki pareados por edad, sexo e índice de masa corporal.

Material y métodos: Estudio observacional, comparativo, prospectivo, transversal, simple ciego. Pacientes entre 5 y 18 años con antecedente de EK con una evolución mínima de 2 años de la enfermedad y pacientes sanos con ausencia de enfermedades que pueden incrementar el cIMT.

Resultados: Se incluyeron 61 sujetos, 36 (59%) controles y 25 (41%) casos. Nivel de glucosa en el grupo control de 66.5 mg/dl (DE 18.0), y en el grupo de casos 87.4 mg/dl (DE 5.9). Valor de PCR en el grupo control de 1.69 mg/dl (DE 1.14), y en el grupo de casos de 0.40 mg/dl (DE 0.25). Colesterol total en el grupo control 147.6 mg/dl (DE 25.4), y en el grupo de casos de 151.5 mg/dl (DE 24.2). Triglicéridos en el grupo control de 129 mg/dl (DE 53.6), y en los casos de 85.9 mg/dl (DE 64.3). El cIMT en el grupo de 0.42 cm (DE 0.07), y en el grupo de casos de 0.41 cm (DE 0.09).

Conclusión: Existe una alteración en los niveles sanguíneos de glucosa en los pacientes que padecieron EK en comparación con los controles, lo que habla de alteraciones metabólicas. Contrario a lo esperado, no encontramos diferencia en los niveles de lípidos ni en los valores del cIMT, e incluso encontramos niveles de reactantes de fase aguda más elevados en los pacientes controles. Sigue habiendo resultados contradictorios y es necesario ampliar el número de muestra, así como generar nuevos estudios que permitan aclarar la relación que existe entre las alteraciones metabólicas y el haber padecido enfermedad de Kawasaki.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Introducción

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

2.2 Epidemiología

La EK predomina en lactantes y preescolares, siendo el 80% de los afectados menores de 5 años. En Japón se considera que la EK es una enfermedad endémica con una incidencia anual de 265 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años y se estima que 1 de cada 100 niños japoneses serán diagnosticados con la enfermedad antes de los 10 años de edad. En Estados Unidos, Australia y Europa la incidencia actual es de 4 a 25 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años (Figura 1).^{3,4} En los Estados Unidos se diagnostican cerca de 4,500 casos de EK al año, y la incidencia de la enfermedad depende del grupo étnico; con 32.5 por cada 100,000 niños menores de 5 años en americanos descendiente de asiáticos, 16.9 por cada 100,000 niños menores de 5 años en afroamericanos, 11.1 por cada 100,000 niños en hispanos y 9.1 por cada 100,000 niños menores de 5 años en caucásicos.¹ En México, se desconoce la incidencia de EK siendo probablemente igual que en lo reportado en América Latina

de 3 casos por 100,000 niños menores de 5 años al año. Hasta el año de 2012, se habían publicado un total de 250 pacientes diagnosticados con EK.⁵ En el Instituto Nacional de Pediatría (INP), en un estudio realizado desde 1995 hasta diciembre del 2013, se encontraron 338 casos de EK.⁶ La incidencia de lesiones coronarias en la etapa aguda de la EK varía desde un 15 a un 50%, aunque este número ha disminuido en forma importante en los últimos años. En un estudio de 10 años realizado en Japón, se reportó una incidencia de lesiones coronarias en la etapa aguda de 11.9% en el 2002. Esta mejoría ha sido atribuida al tratamiento oportuno con gammaglobulina.⁷ Como ya se mencionó, en México existen pocos casos reportados, sin embargo, la incidencia de lesiones coronarias en la etapa aguda es de hasta 59% de los casos estudiados. Este incremento en las lesiones coronarias probablemente está relacionado con un diagnóstico tardío de la enfermedad.⁶

Se han reportado casos de recurrencia y de ocurrencia familiar de la EK; en Japón la tasa de recurrencia es de aproximadamente un 3%. La proporción de casos con una historia familiar es aproximadamente de 1%. El riesgo de ocurrencia de la EK en gemelos es aproximadamente del 13%. Se ha reportado también la ocurrencia de EK en niños cuyos padres tuvieron el antecedente de EK. Estos datos sugieren la presencia de factores genéticos para el desarrollo de la enfermedad que hasta el momento no han podido ser demostrados.^{7,8}

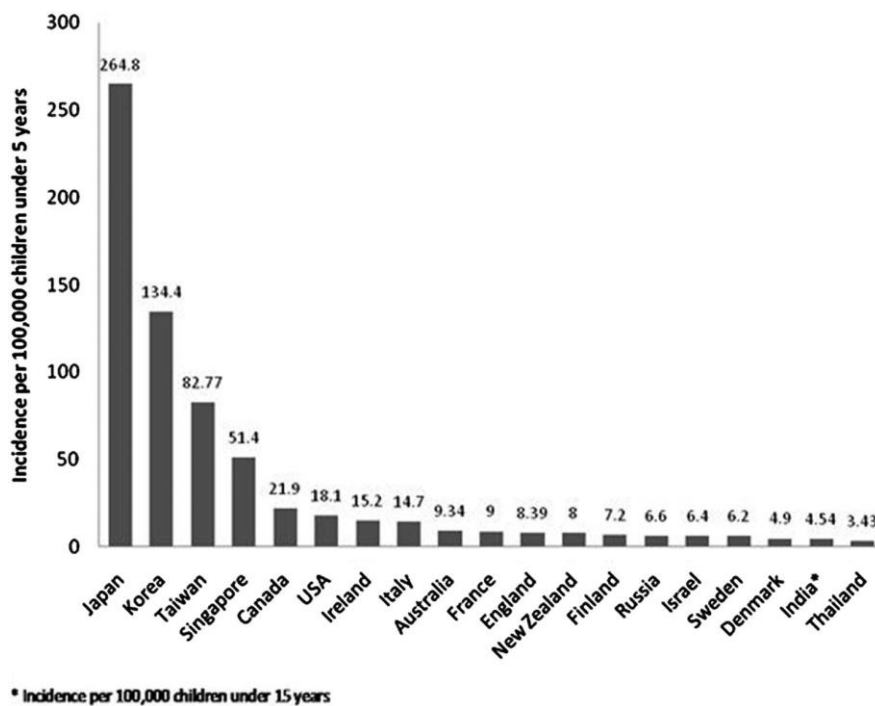


Figura 1. Histograma que muestra la incidencia de EK por cada 100,000 menores de 5 años.⁴

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

2.3 Etiología y Patogénesis

La etiología de la EK aun es desconocida, sin embargo, los aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad sugieren fuertemente una causa infecciosa. Al ser la EK una enfermedad autolimitada, generalmente no recurrente, que se manifiesta con fiebre, exantema, inyección conjuntival y adenopatía cervical se ha sugerido una etiología o un desencadenante infeccioso. Los aspectos epidemiológicos como la edad de presentación, la estacionalidad, la presentación geográfica y la historia de ciclos epidémicos son altamente sugestivos de una enfermedad transmisible en la edad pediátrica. Los hallazgos de laboratorio también sugieren una etiología infecciosa; sin embargo, hasta el momento no se ha podido identificar el agente causal por los métodos convencionales de cultivos tanto virales como bacterianos.^{1,3}

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

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la respuesta inmune de la EK, como la teoría de superantígenos bacterianos que conducen a una estimulación masiva de linfocitos T, o una respuesta oligoclonal de inmunoglobulina A, siendo más factible que se trate de una respuesta policlonal; esta teoría se sustenta en el descubrimiento de

células plasmáticas con inmunoglobulina A, infiltrando las arterias coronarias que presentaban aneurismas en pacientes que fallecieron por EK.^{5,9,10}

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

En la EK existen importantes alteraciones en el sistema inmune que incluyen una estimulación en la cascada de citocinas y en la activación de las células endoteliales. Los puntos clave que llevan al desarrollo de arteritis coronaria aun no se han determinado, pero se cree que está implicada la activación de células endoteliales, de los monocitos CD 68+, de los linfocitos CD8+ (citotóxicos) y de IgA oligoclonales de las células plasmáticas. El incremento de IgA de células plasmáticas en el tracto respiratorio que se encuentra en los pacientes con infecciones virales respiratorias fatales, sugiere que la vía respiratoria es el sitio de entrada de el o los agentes etiológicos. Algunas enzimas como las metaloproteinasas de la matriz vascular, que son capaces de dañar la pared arterial pueden ser importantes para el desarrollo de la dilatación coronaria. Los factores de crecimiento vascular endotelial, los factores quimiotácticos monocitarios, los factores de activación, el factor de necrosis tumoral alfa y varias interleucinas tienen también un papel importante en el desarrollo del proceso inflamatorio vascular.^{9,10}

2.4 Patología

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

Las etapas tempranas en el desarrollo de arteritis en la EK han sido bien estudiadas. Se han descrito 5 etapas en la morfogénesis de la arteritis: 1) degeneración endotelial con incremento en la permeabilidad vascular; 2) edema y degeneración de la capa media; 3) panarteritis necrozante; 4) formación de granulomas y 5) formación de cicatrices. Los cambios histológicos están relacionados con inflamación de la íntima y destrucción de la lámina elástica interna que continua con infiltración hacia la túnica media con inflamación posterior de la adventicia con lo que se desarrolla una panvasculitis. Los aneurismas se forman con el incremento en la presión arterial sistémica y la fragmentación de las láminas elásticas internas y externas. La formación de los aneurismas se produce en las ramas coronarias donde se producen también las lesiones ateroscleróticas.^{11,12}

2.5 Diagnóstico

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

Hallazgos Clínicos Principales

El diagnóstico clásico de la EK se basa en la presencia de ≥ 5 días de fiebre y ≥ 4 de los 5 datos clínicos principales (Tabla 1). Generalmente no todas las características clínicas están presentes al mismo tiempo en la evolución del padecimiento y es necesario un seguimiento cercano antes de poder establecer un diagnóstico definitivo. Los pacientes con fiebre ≥ 5 días y < 4 criterios clínicos principales pueden ser diagnosticados con EK cuando se detecta por angiografía coronaria o ecocardiografía bidimensional lesiones en arterias coronarias. En presencia de ≥ 4 de los criterios clínicos el diagnóstico de EK puede realizarse en el día 4 de la enfermedad.¹³⁻¹⁵

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

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

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

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

Los cambios en los labios y la cavidad oral, incluyen 1) eritema, sequedad, fisuras y sangrado de los labios, 2) una "lengua en fresa" que es indistinguible de la presentada

con escarlatina y 3) eritema difuso de la mucosa orofaríngea. No se observan ulceración ni exudados faríngeos.

La linfadenopatía cervical es el menos frecuente de los signos clínicos (50 al 75%). Habitualmente es unilateral y se encuentra en el triángulo cervical anterior, es \geq a 1.5 cm de diámetro. Estos ganglios habitualmente son indurados, no dolorosos y desaparecen al remitir la fiebre.^{1,13-15}

Tabla 1. CRITERIOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI¹

Fiebre persistente por \geq 5 días.

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

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

Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares

Manifestaciones cardiovasculares

Las manifestaciones cardiovasculares pueden ser muy importantes en la etapa aguda de la EK y son la causa de morbimortalidad tardía. Durante la etapa aguda, puede afectarse el pericardio, miocardio, endocardio, las válvulas cardiacas y las arterias coronarias.¹ El 60% de los pacientes tiene taquicardia y ritmo de galope; hasta un 50% de los pacientes pueden presentar miocarditis en la fase aguda pudiéndose acompañarse de arritmias cardiacas, el 20% de los pacientes muestran signos de insuficiencia cardiaca congestiva; entre el 25 a 30% presentan pericarditis y derrame pericárdico. Existe compromiso valvular con porcentajes que han variado en la literatura entre el 1% al 25% principalmente afección mitral. El electrocardiograma frecuentemente muestra bloqueo AV de 1er grado, alteraciones en el segmento ST y onda T, y disminución de voltaje de la onda R correspondientes a miocarditis.¹³⁻¹⁶

Sin embargo, las manifestaciones cardiacas más frecuentes en los pacientes con EK son las lesiones en arterias coronarias. Las lesiones descritas en las arterias de estos pacientes son ectasia, dilatación, aneurismas y trombosis. Los aneurismas coronarios

se presentan en el 15-25% de todos los pacientes no tratados pero este riesgo disminuye hasta el 5% en los pacientes tratados con GGIV. El infarto al miocardio es otra complicación en los pacientes con aneurismas coronarios.¹³⁻¹⁶

Existen además manifestaciones adicionales debido a las lesiones inflamatorias en muchos tejidos; identificando signos y síntomas neurológicos, oculares, respiratorios, gastrointestinales, genitourinarios, musculoesqueléticos y cutáneos.^{1,13-16}

2.6 Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki

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

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

2.7 Evolución Clínica

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

- Fase aguda: la fase febril aguda, generalmente dura entre una a dos semanas. Se caracteriza por fiebre, adenopatía cervical, inyección conjuntival, cambios de la mucosa oral, eritema y edema de las manos y pies, meningitis aséptica, disfunción hepática y diarrea. Es frecuente la miocarditis y puede haber derrame pericárdico. Puede además existir arteritis coronaria manifestada como ectasia y de manera menos frecuente como aneurismas coronarios.¹³⁻¹⁶
- Fase subaguda: la fase subaguda comienza cuando la fiebre, el exantema, y la linfadenopatía se resuelven, aproximadamente de una a dos semanas después del inicio de la fiebre; pero pueden persistir la irritabilidad, la anorexia, la inyección conjuntival y los cambios de la mucosa oral. Se observa descamación ungueal. Durante esta fase que generalmente dura hasta cuatro semanas después del inicio de

la fiebre, aparece trombocitosis. En esta fase es más frecuente detectar aneurismas de las arterias coronarias y es cuando el riesgo de muerte súbita es más alto.¹³⁻¹⁶

- Fase de convalecencia: la fase de convalecencia empieza cuando todos los datos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva se normalizan, generalmente seis a ocho semanas después del inicio de la fiebre.^{13,14,15,16}

2.8 Hallazgos Ecocardiográficos

A pesar de que la definición actual de EK provee una herramienta útil para la vigilancia epidemiológica, no es el método óptimo para el reconocimiento de un niño con una vasculitis sistémica, que requiere de un tratamiento rápido para evitar las complicaciones. El ecocardiograma es una herramienta ideal como modalidad de imagen al ser poco invasivo, accesible y permitir un seguimiento; permite identificar hasta en el 50% de pacientes hallazgos patológicos y además ha mostrado que un número sustancial de niños con EK y anomalías de las arterias coronarias no son identificados por la definición clásica de EK.^{1,14,17-19}

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

Aneurisma coronario. 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).^{12,20} La AHA propuso una clasificación de los aneurismas coronarios de acuerdo al diámetro intraluminal de las arterias coronarias, catalogando como pequeños aquellos con un diámetro mayor de 3 mm y menor a 5 mm, medianos con un diámetro entre 5 y 8 mm, y gigante aquellos con un diámetro intraluminal >8 mm. Sin embargo, estas definiciones no consideran la variación en el diámetro de las arterias coronarias dependiendo del tamaño de paciente y tampoco consideran las diferencias entre arterias coronarias derechas e izquierdas, por lo que surgieron intentos para estandarizar estas mediciones. Actualmente se consideran aneurismas coronarios pequeños si el z-score es ≥ 2.5 a <5 , mediano si es de ≥ 5 a <10 , y grandes o gigantes si es ≥ 10 o un diámetro >8 mm.^{1,3}

Estenosis coronaria. Se refiere a la obstrucción en el trayecto de la arteria coronaria. Las lesiones tipo estenosis se clasifican en 3 grupos: oclusión (100% obstrucción), estenosis segmentaria o estenosis localizada.^{1,14,17-19}

2.9 Tratamiento

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

Tratamiento temprano. Durante la fase aguda, el objetivo del tratamiento es reducir la inflamación de la pared de las arterias coronarias y prevenir la trombosis coronaria. En esta fase los niños con EK son tratados con una sola dosis de gammaglobulina endovenosa (GGIV) (2 g/Kg) y con ácido acetilsalicílico (ASA) (80 – 100 mg/Kg/día) dentro de los 10 primeros días de iniciada la fiebre y si es posible en los primeros 7 días. Si el paciente persiste febril o presenta signos persistentes de inflamación aún más allá del décimo día de la enfermedad, está indicado el tratamiento con GGIV.^{14,15,21,22}

La utilización de corticoesteroides en el tratamiento inicial de la EK adicionados al tratamiento con GGIV aún es controversial, por lo que las guías internacionales no incluyen a los corticoesteroides dentro del esquema de tratamiento inicial; aun los meta-análisis más recientes muestran que la adición de corticoesteroides en el tratamiento de la EK logran una disminución en la prevalencia de aneurismas coronarios, pero debido a la gran heterogeneidad metodológica no existe una diferencia estadísticamente significativa en estos resultados.^{1,22-24}

Tratamiento a largo plazo. El tratamiento a largo plazo está indicado en los pacientes con EK que desarrollaron lesiones coronarias y el tipo de tratamiento depende de la severidad de las anormalidades. Está encaminado a la prevención de trombosis coronaria en los vasos anormales. Dado que existe incremento en la actividad plaquetaria en los pacientes con lesiones coronarias en la EK, se debe de utilizar ácido acetilsalicílico a dosis de 3-5 mg/kg/día en pacientes con enfermedad coronaria leve. Cuando existe mayor compromiso coronario, pueden utilizarse otros agentes antiplaquetarios como dipridamol y clopidogrel. En casos de compromiso coronario severo (aneurismas múltiples o gigantes) se debe usar una combinación de agentes antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) y un anticoagulante como la warfarina.^{1,22,23}

2.10 Pronóstico

Se ha demostrado que la severidad de las lesiones coronarias al mes de iniciada la enfermedad es determinante en el pronóstico a largo plazo.²⁵ La mayoría de los aneurismas en la EK tienden a disminuir de tamaño; cuando un aneurisma desaparece

y la coronaria parece normal, se utiliza el término “regresión”. Los aneurismas pequeños y medianos tienden a la regresión en 1 a 2 años después de la enfermedad, y la frecuencia de regresión oscila entre un 30 y un 50%; sin embargo, se ha descrito infarto al miocardio hasta en 16 a 31% de los pacientes con aneurismas coronarios.²⁶⁻²⁹ En los casos en donde ocurrió regresión, tradicionalmente los pacientes se consideraban curados y no se tenía seguimiento posterior. Sin embargo, se ha reportado el desarrollo de estenosis regional en los sitios de regresión a 10 años de la EK.³⁰ También se han demostrado cambios morfológicos en las coronarias como engrosamiento de la íntima, disminución en la capacidad de dilatación vascular y una función endotelial anormal en las zonas de regresión. También se ha descrito la posibilidad de desarrollar lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias con aneurismas, en aquellas arterias donde hubo regresión y aún en coronarias que no habían sufrido alteraciones.³¹⁻³⁴

2.11 Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial caracterizada por la formación de placas fibrocálcicas que tienden a crecer y obstruir la luz de los vasos. La teoría más actual para explicar la aterosclerosis, fue establecida por Ross,³⁵ quien sugirió que la enfermedad es secundaria a una inflamación crónica. Esta reacción inflamatoria condiciona daño endotelial vascular con la consecuente disfunción endotelial, que son aspectos fundamentales para el desarrollo de aterosclerosis. Otros posibles condicionantes del daño endotelial incluyen la elevación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y del colesterol, el incremento en los radicales libres, la elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína o la combinación de estos factores. La disfunción endotelial condiciona por tanto respuestas compensatorias que alteran las propiedades basales del endotelio. Todo tipo de daño endotelial, incrementa la adhesividad de los leucocitos y de las plaquetas, lo cual condiciona un incremento en la permeabilidad del vaso. Este daño también produce un incremento de las propiedades procoagulantes del endotelio que tienden a la formación de sustancias vasoactivas como citocinas y factores de crecimiento. Por tanto, el daño endotelial inicial y la disfunción endotelial inducen las reacciones que degeneran en aterosclerosis como son migración y proliferación del músculo liso vascular, engrosamiento de la íntima, invasión por macrófagos, transformación de células espumosas, depósito de LDL y finalmente formación de la placa de aterosclerosis.

A pesar de que la aterosclerosis, se manifiesta clínicamente en la etapa adulta, actualmente se sabe que ésta comienza en la edad pediátrica. En la mayoría de los niños, los cambios vasculares ateroscleróticos son mínimos y pueden ser prevenidos

al llevar una vida sana. Sin embargo, en algunos niños, este proceso se acelera por la presencia de factores de riesgo o por enfermedades específicas.³⁶

Factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis en niños

En adultos, se han realizado una gran cantidad de estudios poblacionales que demuestran que la elevación de riesgo cardiovascular está asociada con múltiples factores como son: obesidad, hipertensión, dislipidemias, diabetes, tabaquismo e historia familiar de enfermedades cardiovasculares. En pediatría estos factores de riesgo están más asociados con una aceleración en el desarrollo de aterosclerosis que con la presencia de eventos cardiovasculares.³⁷

Sobrepeso/Obesidad

La prevalencia de niños con sobrepeso y obesidad se ha incrementado en forma importante a nivel mundial. Y se ha demostrado que los niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad tienden a padecer de sobrepeso y obesidad en la etapa adulta. También se ha demostrado que un incremento en el índice de masa corporal en niños, correlaciona directamente con la presencia de cambios ateroscleróticos en la aorta y en las arterias coronarias.³⁸

La obesidad infantil incrementa el riesgo de otros factores asociados con enfermedad cardíaca en el adulto joven, como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus. Morrison³⁹ en un seguimiento a 25 años, encontró que niños entre los 6 y 19 años que presentaron síndrome metabólico tendieron a desarrollar enfermedad cardiovascular (OR 14.6 con un IC_{95%} 2.8-45.3), comparados con controles con un peso adecuado. Además, la gran mayoría de los niños con sobrepeso son poco activos y generalmente tienen apnea obstructiva, que también son factores asociados con enfermedad cardiovascular en adultos.

Hipertensión

La presencia de hipertensión sistémica en niños y adolescentes hace más probable que se tenga hipertensión en la etapa adulta. La hipertensión es un factor muy importante de riesgo cardiovascular para el desarrollo de eventos cerebrales e infartos al miocardio. La hipertensión arterial sistémica en niños se ha asociado a un incremento en el grosor combinado íntima-media carotídeo y a rigidez arterial, datos sugestivos de aterosclerosis acelerada.³⁶

Dislipidemia

La dislipidemia es una alteración en el metabolismo de las lipoproteínas que produce una elevación en las cifras de colesterol total, elevación de LDL-C, disminución de HDL-C y elevación de los triglicéridos. El Programa Nacional de Educación para el Colesterol (NCEP) define a la dislipidemia en pediatría cuando los valores son mayores a la percentila 95 para edad y sexo.⁴⁰ Jolliffe de la National Health and

Nutrition Examination Surveys (NHANES) determinó los valores normales de lipoproteínas en adolescentes de acuerdo a la edad y sexo.⁴¹ La elevación en los niveles de los lípidos en los adolescentes se han asociado en forma importante con un incremento en el grosor combinado íntima-media carotídeo en adultos.

Si bien la dislipidemia es un factor de riesgo cardiovascular bien conocido en adultos, en pediatría no se ha establecido una relación directa entre una alteración en los niveles de lípidos y un incremento en el riesgo cardiovascular con excepción de los pacientes con enfermedades congénitas en el metabolismo del colesterol. Se ha demostrado un incremento de lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias y en la aorta en pacientes con niveles elevados de LDL-C y con niveles bajos de HDL-C. También se ha demostrado que la determinación de lipoproteínas en edad pediátrica es un buen predictor de aterosclerosis subclínica presente en la edad adulta, lo que tiene implicaciones prácticas para la determinación de riesgo coronario y poder realizar intervenciones adecuadas desde la edad pediátrica.⁴²

Historia Familiar

La presencia de antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular es un factor de riesgo independiente para desarrollar eventos coronarios, especialmente en los adultos jóvenes. Los niños cuyos padres o abuelos tuvieron un infarto o un evento cerebral tienen el doble de riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en la etapa adulta. También se ha demostrado que los hijos de padres con una historia de infarto prematuro tienen alteraciones en los niveles de los lípidos y un incremento en el grosor combinado íntima-media carotídeo comparado con niños sanos sin antecedentes familiares de enfermedad coronaria.⁴³

Tabaquismo

El tabaquismo tanto activo como pasivo incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular. Es muy común que los adolescentes fumadores continúen fumando en la edad adulta, lo que incrementa en forma temprana el riesgo de enfermedad cardiovascular. El tabaquismo incrementa la inflamación, el riesgo de trombosis y de oxidación de LDL. Se ha postulado también que el tabaquismo incrementa el estrés oxidativo como un mecanismo potencial para desencadenar la disfunción cardiovascular.⁴⁴

Hiper glucemia

La hiper glucemia se asocia en forma importante con la saturación de las grasas y esto condiciona un incremento en la presencia de lesiones ateroscleróticas tanto en las arterias coronarias como en la aorta abdominal. Se ha documentado también un incremento en el grosor combinado íntima-media carotídea en niños con diabetes mellitus tipo I.³⁶

2.12 Detección No Invasiva de Aterosclerosis Preclínica

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

En los adultos, estas técnicas no invasivas han sido bien estudiadas y actualmente se consideran herramientas útiles para determinar el riesgo cardiovascular en personas susceptibles. En pediatría, sin embargo, aún no se han estandarizado estas técnicas y son utilizadas principalmente con fines de investigación.⁴⁵

Determinaciones Funcionales

La función endotelial puede ser evaluada al medir las variaciones en el diámetro de los vasos en respuesta a diferentes estímulos utilizando una técnica denominada Dilatación Mediada por Flujo (FMD). La FMD mide la vasodilatación determinada por óxido nítrico secundaria a un incremento del flujo mediado por isquemia (inducida por la compresión generada por un esfigmomanómetro) medida por ultrasonido en la arteria braquial. Se han observado alteraciones en la función endotelial por esta técnica en diferentes enfermedades como diabetes mellitus tipo I, antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura y por enfermedad de Kawasaki.⁴⁶

Mediciones Estructurales

La medición del grosor combinado íntima-media carotídeo (cIMT) ha demostrado su alta efectividad para la detección de aterosclerosis. El cIMT se mide con ultrasonido bidimensional en la arteria carótida primitiva, aunque también se ha medido en el bulbo y la carótida interna. Este grosor es la distancia entre la interfase de la luz del vaso sanguíneo con la íntima y la interfase de la media con la adventicia. Este método ha demostrado tener una buena correlación con la medición intravascular y con la medición histológica especialmente en la pared posterior de la carótida primitiva. Diversos estudios han demostrado que entre mayor sea el grosor de la medición de la íntima-media carotídea, más directa es la correlación con factores de riesgo cardiovascular como la edad, sobrepeso, dislipidemia e hipertensión, y con eventos cardiovasculares futuros como eventos vasculares cerebrales e infarto al miocardio. También se ha encontrado que existe un aumento en el cIMT en adolescentes con antecedentes familiares de infarto al miocardio temprano. Adultos jóvenes que tienen el cIMT aumentado, tienen mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, que incluyen infarto al miocardio y eventos vasculares cerebrales.^{47,48} La medición del cIMT en un método fácil, rápido y reproducible, que como ya se ha dicho ofrece información

del riesgo cardiovascular y estado vascular, por lo que también en población pediátrica seleccionada se recomienda su uso.⁴⁹

Ishizu,⁵⁰ realizó un estudio en 60 niños sanos de entre 5 y 14 años y encontró un promedio del cIMT de 0.42 mm. También encontró que este grosor incrementa de manera lineal con la edad $[(0.009 \times \text{edad en años}) + 0.35]$ ($r = 0.39$).

En el INP el Dr. García de la Puente demostró un incremento en el cIMT en niños entre 2 y 17 años con hiperlipidemia independientemente de su causa.⁵¹

Además de la medición del cIMT, se ha medido también el grosor de la íntima-media en la aorta (aIMT). Esta técnica se ha utilizado principalmente en recién nacidos y niños pequeños. Un incremento del grosor de la aIMT se ha relacionado con un bajo peso al nacimiento, con retardo en el crecimiento intrauterino, con tabaquismo materno e hipercolesterolemia familiar.³⁶

2.13 Enfermedad de Kawasaki y aterosclerosis

Existen muchas similitudes entre los cambios inflamatorios demostrados como precursores de la aterosclerosis y los cambios encontrados en algunos pacientes adultos que padecieron EK en la infancia.³⁴ Se ha establecido que el engrosamiento de la íntima típico de los aneurismas en la EK es el resultado de un remodelamiento vascular activo. Este engrosamiento también se ha observado en pacientes con EK que aparentemente tienen coronarias normales. Además del engrosamiento endotelial, se ha demostrado que en las coronarias alteradas existe una deficiencia de la sintetasa endotelial de óxido nítrico (eNOS) que condiciona disfunción endotelial; también se ha encontrado que existe un incremento local en las moléculas de adhesión y en los factores de crecimiento lo que sugiere que la EK es un factor de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis temprana.^{36,50,52-54}

Elasticidad Vascular

Es bien conocido que la elasticidad vascular disminuye en pacientes con aterosclerosis y disfunción endotelial. La respuesta elástica coronaria a la acetilcolina o al isosorbide es un marcador efectivo de la disfunción endotelial. El isosorbide o la acetilcolina inducen dilatación tanto arterial como venosa. Al administrar un vasodilatador en pacientes con EK que tiene coronarias normales, la respuesta de la dilatación coronaria al isosorbide es muy semejante que la respuesta obtenida en las coronarias normales. Sin embargo, cuando existe disfunción endotelial al igual que cuando se administra acetilcolina en pacientes con EK en arterias con aneurismas o estenosis, se ha observado una pobre dilatación vascular e incluso vasoconstricción en las coronarias enfermas; esta rigidez en las arterias coronarias con la disfunción del músculo liso y los cambios patológicos secundarios a la arteritis.^{2,55-58} La mayoría de

los estudios realizados sugieren que la pobre elasticidad en la vasculatura coronaria en los pacientes con EK está en relación directa con la persistencia de disfunción endotelial y por tanto con la posibilidad de desarrollar aterosclerosis temprana.^{47,65-68}

Incremento en el grosor combinado Intima-Media Carotídea

La medición de la relación íntima-media carotídea (IMT) ha demostrado su alta efectividad para la detección de aterosclerosis y se ha investigado su relación en pacientes con antecedente de EK. Este grosor también se ha encontrado alterado en pacientes con EK y el cIMT relaciona directamente con la severidad de los aneurismas en la enfermedad. Sin embargo, algunos autores no han encontrado relación entre la EK y alteraciones en el grosor carotídeo. En el INP se ha comenzado a estudiar esta relación con datos aún no concluyentes (Tabla 2).^{2,47,55,57,59-69}

Dislipidemia

Como ya fue comentado, uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de aterosclerosis, es la dislipidemia. Se ha encontrado dislipidemia en pacientes con EK, sin embargo, existen estudios que no confirman esta alteración en los lípidos en pacientes con EK con o sin secuelas coronarias. Uno de los aspectos interesantes en dichos estudios es que no se encontró invasión de la íntima por macrófagos (factor principal de la formación de placa aterosclerótica) en las arterias coronarias de los pacientes con EK.^{2,51,55,67,68,70,71}

Inflamación Vascular Persistente e Incremento del Estrés Oxidativo

La aterosclerosis es fundamentalmente una enfermedad inflamatoria. Los biomarcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR), mieloperoxidasa (MPO), o la pentraxina (PTX-3) están elevados y se consideran factores de riesgo importantes para el desarrollo de aterosclerosis. Además, la PCR y la MPO por si solas son capaces de producir aterosclerosis. Se ha demostrado en los pacientes con aneurismas coronarios inflamación sistémica persistente años después del inicio de la enfermedad manifestada por elevación de los niveles de PCR y otros biomarcadores.^{2,29,72,73}

Exámenes Histológicos

El estudio histológico de la placa de aterosclerosis, muestra además de los cambios histológicos como engrosamiento de la íntima o formación de la placa ateromatosa, algunas características típicas de la aterosclerosis que incluyen: disminución en la concentración de sustancias funcionales como la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS); la proliferación de macrófagos y transformación espumosa; oxidación de LDL, incremento en los factores de crecimiento, en las moléculas de adhesión, en las quimiocinas y citocinas. Algunos de estos factores también se han demostrado en las arterias coronarias de los pacientes con EK.^{2,74}

Tabla 2. Características de los Ensayos clínicos que evalúan el antecedente de enfermedad de Kawasaki y los factores de riesgo para desarrollar aterosclerosis

Autor	Casos	Controles	Edad	Alteración cIMT.		Alteración Lípidos	Alteración PCR
				Control	Casos		
Guptha-Malhorta ²	28	27	20.9 ± 6	0.48±0.06	0.49±0.07	Sí	No
Noto ⁵⁷	20	20	16.6 ± 4.1	0.48±0.08	0.54±0.09	No	No evaluado
Ikemoto ⁵⁹	65	20	13.1 ± 2.1	0.5±0.04	0.52±0.05	No evaluado	No evaluado
Cheung ⁶⁰	50	22	8.6 ± 2.8	0.36±0.04	0.41±0.04	Sí	No evaluado
Niboshi ⁶¹	35	36	27 ± 4.6	No evaluado		No	No evaluado
Noto ⁶²	35	35	20.5 ± 5.3	0.46±0.05	0.57±0.15	No	No evaluado
Lee ⁶³	25	55	12.6 ± 2.0	0.5±0.01	0.41±0.19	No evaluado	No evaluado
Dalla-Pozza ⁶⁴	20	28	12.1 ± 4.7	0.424±0.01	0.449±0.02	No	Sí
Mena ⁶⁵	27	27	8.2±2.6	0.41±0.06	0.50±0.07	Sí	No evaluado
Dietz ⁶⁶	168	82	12±3.3	0.36±0.02	0.37±0.03	No evaluado	No evaluado
Newburger ⁶⁷	105		4.5 ± 2.0	No evaluado		Sí	No evaluado
Mitra ⁶⁸	20	13	7.6	No evaluado		Sí	No evaluado
Garrido ⁶⁹	103	83	102.12± 41.82	0.47 ±0.06	0.45 ±0.10	Sí	No

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

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

4. JUSTIFICACION

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

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

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

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

5. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Existe asociación entre el haber padecido EK con un incremento del grosor combinado íntima-media carotídeo (cIMT) en pacientes pediátricos atendidos en el INP comparado con un grupo control?
2. ¿El haber tenido o el tener una lesión coronaria secundaria a EK incrementa más el grosor combinado íntima-media carotídeo (cIMT)?

6. HIPÓTESIS

1. Los sobrevivientes de la EK tienen inflamación vascular persistente que predispone a un incremento en el grosor combinado íntima-media carotídeo (cIMT) en comparación con controles sin el antecedente de enfermedad de Kawasaki.
2. El grosor combinado íntima-média carotídeo (IMT) tiene un incremento mayor en los pacientes con EK que tuvieron lesión coronaria en comparación con los pacientes con de EK sin lesión coronaria.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

Medir el grosor combinado íntima-media a nivel carotídeo (cIMT) en pacientes con antecedente de EK y compararlo con el de niños sin antecedente de EK.

7.2 Objetivos Primarios

1. Medir el grosor combinado íntima-media cartotídeo (cIMT) en pacientes con antecedente de EK y compararlo con el de niños mexicanos sin antecedente de EK pareados por edad, sexo e índice de masa corporal.
2. Comparar el grosor combinado íntima-media carotídeo (cIMT) en pacientes con EK que no desarrollaron lesiones coronarias con el de pacientes con EK que desarrollaron lesiones coronarias.

7.3 Objetivos Secundarios

1. Correlacionar el cIMT en pacientes con antecedente de EK con otros factores de riesgo conocidos que favorecen la aterosclerosis como son: *a) peso, índice de masa corporal, presión arterial, glucemia, PCR y perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL).*
2. Comparar los factores que favorecen la aterosclerosis (peso, índice de masa corporal, presión arterial, glucemia, PCR, colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL) en pacientes con EK que no tuvieron lesiones coronarias con los de los pacientes con de EK que si tuvieron lesiones coronarias.

8. POBLACIÓN

8.1 Población Objetivo:

Pacientes con antecedente de EK.

8.2 Población Elegible:

Pacientes atendidos en el INP con antecedente de haber padecido EK de Enero de 1995 a Diciembre de 2013 (se tiene un seguimiento protocolizado de la EK en el INP desde 1994).

9. CRITERIOS DE SELECCIÓN

9.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes de cualquier sexo con el antecedente de EK diagnosticado de acuerdo a los criterios establecidos por la Academia Americana de Pediatría.¹
- Evolución mínima de 2 años después del diagnóstico para disminuir el posible factor confusor relacionado con inflamación subaguda.
- Cuyos padres acepten, mediante firma de consentimiento informado, su participación en el estudio; y en el caso de mayores de 12 años, que acepten mediante la firma de asentimiento, su participación en el estudio.

9.2 Criterios de Inclusión de los Controles

- Edad entre 5 y 18 años.
- Cualquier sexo.
- Ausencia de enfermedades cardiacas, renales, endócrinas, inmunológicas que se conocen pueden incrementar el grosor combinado íntima-media carotídeo.

9.3 Criterios de Exclusión

- La presencia de otras enfermedades cardiacas, renales, endócrinas o autoinmunes que incrementen el grosor combinado íntima-media carotídeo.
- Que no se hayan tomado los exámenes de laboratorio y/o gabinete.

10. DISEÑO

El diseño del estudio es casos y controles.

Por su intervención es observacional.

Por su comparación es analítico.

Por la fuente de datos es ambilectivo.

Por la evaluación de los datos es simple ciego (para la radióloga pediatra quien realiza los ultrasonogramas carotídeos).

11. VARIABLES

Definiciones operacionales en Anexo 1.

Descripción de las variables en Anexo 2.

12. METODOLOGÍA

12.1 Metodología de la Búsqueda de Información

En marzo del 2016 se realizó una búsqueda en las principales bases de datos y agencias de evaluación de tecnología en salud desde 1980 y hasta agosto del 2016 en MEDLINE, EMBASE, en la biblioteca Cochrane Plus, en la biblioteca de la EBSCO, en la base de datos ARTEMISA, en la base de datos virtual SCIELO y en la base de datos internacional para ensayos clínicos (<http://www.controlled-trials.com>).

- Palabras clave utilizadas:

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

- Criterios de inclusión:

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

12.2 Ubicación del Estudio

- Servicios de Cardiología y Servicio de Radiología e Imagen del INP.

12.3 Recursos Materiales

- 1) Ecocardiógrafo Phillips IE 33 con transductores multifrecuencia de 4 MHZ, 8 MHZ y 12 MHZ para la realización de los ecocardiogramas. El almacenamiento se hará en forma digital con el software propio del equipo.
- 2) Ultrasonógrafo Logic 9 de General Electric Medical Systems™ con transductor multifrecuencia de 12 a 14 MHZ con software Lenux propio del equipo de General Electric™.
- 3) Esfigmomanómetro para determinación de la presión arterial.
- 4) Báscula con estadímetro para determinación de antropometría.
- 5) Dos tubos sin anticoagulante con capacidad de 2 cc para realizar determinaciones de glucosa y perfil de lípidos.
- 6) Laboratorio de autoanalizador (INP).

12.4 Recursos Humanos

- 1) Médico cardiólogo pediatra (autor de la tesis, AGO) quien realizó la captación de los pacientes, la somatometría y el ecocardiograma.
- 2) Radiólogo pediatra (Sara Alejandra Solórzano Morales, SASM) quien realizó las determinaciones del grosor combinado íntima-media carotídeo.

12.5 Descripción General del Estudio

- 1) Se buscaron en el archivo clínico y en las bases de datos del Servicio de Cardiología del INP a los pacientes con el diagnóstico de EK en el período de enero de 1995 a diciembre de 2014. Se incluyeron en el estudio a aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de selección ya mencionados.
- 2) Se localizaron mediante llamada telefónica a los pacientes que cumplieron con los criterios establecidos.
- 3) Los controles se obtuvieron de familiares no directos o no familiares de los pacientes con EK (pareados por edad, sexo e índice de masa corporal).
- 4) Se revisó el expediente en los pacientes que ingresaron al estudio para registrar las características del evento agudo de la EK en relación a las características clínicas, tiempo al diagnóstico, tratamiento empleado y desarrollo de lesiones coronarias.
- 5) Se realizó tanto a los casos como a los controles un cuestionario estándar para determinar factores de riesgo para aterosclerosis (antecedentes familiares y antecedentes no patológicos actuales).
- 6) El Dr. AGO realizó la somatometría de todos los pacientes. La determinación del peso y la talla se realizó con los pacientes descalzos y vestidos con ropa ligera. Se realizaron 3 determinaciones del peso y de la talla y se calculó el promedio para la determinación del índice de masa corporal (peso en kg/ talla en cm²).
- 7) La toma de la presión arterial se realizó de acuerdo a las recomendaciones de la American Heart Association⁷⁵. Se tomó por el Dr. AGO y se realizaron 2 determinaciones de la presión arterial con el paciente sentado, en el brazo derecho con un esfigmomanómetro de mercurio utilizando el manguito adecuado para el tamaño del paciente (aproximadamente 2/3 de la longitud del brazo). Se registró el promedio de las 2 determinaciones. La hipertensión se definió como un incremento en la presión sistólica o diastólica por arriba de la percentila 95% para edad, talla y sexo en los niños.
- 8) Se realizó un ecocardiograma bidimensional por el mismo cardiólogo pediatra para determinar las características actuales de las coronarias de acuerdo a las recomendaciones de la American Heart Association.¹
- 9) Los ultrasonidos carotídeos se realizaron por la Dra. SASM quien no conocía los antecedentes de los pacientes ni los factores de riesgo. La medición de las capas íntima y muscular de las arterias carótidas se efectuó empleando un equipo Logic 9 de General Electric Medical SystemsTM con transductor multifrecuencia de 12 a 14 MHz con software Lenux propio del equipo de

General Electric™. El cIMT, se definió como la distancia entre dos puntos de los vasos que se observan brillantes en el ultrasonido (Anexo 4).⁵⁰

- 10) Posterior a un ayuno de 12 horas se tomaron muestras sanguíneas para la determinación de glucosa, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos y PCR.
- 11) Los datos recolectados se almacenaron en una hoja de recolección de datos (Anexo 3).
- 12) Se capturaron los datos en una base de datos electrónica del programa Excel.
- 13) Se realizó el análisis estadístico a través del programa SPSS versión 16.

13. ASPECTOS ÉTICOS

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

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

- 1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica en este protocolo se realizó bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- 2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se presentó a consideración, comentario y guía del comité de investigación.
- 3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se han sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.

- 4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecieron sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- 5) Al publicar los resultados del protocolo, se preservará la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos.
- 6) La información disponible antes del estudio sobre un producto de esta investigación está justificada para apoyar la propuesta de realizar el estudio.
- 7) Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables.
- 8) Se inició hasta que se obtuvo la aprobación por los comités de investigación y de ética.
- 9) Cada individuo que participó en el estudio tuvo la educación, el entrenamiento y la experiencia adecuados para participar y cumplir con las responsabilidades que se le asignaron.
- 10) Toda la información del estudio clínico será documentada y archivada de tal manera que permita la elaboración de informes, la cual podrá ser verificada e interpretada.
- 11) Se mantendrá la confidencialidad de los datos que permita la identificación de los sujetos del estudio.

Para este protocolo se presentaron a los padres o tutores legales del paciente una carta de consentimiento informado (Anexo 5), y en el caso de que el paciente fuera mayor de 12 años (y dependiendo de su condición cognoscitiva) leyó y entendió una carta de asentimiento (Anexo 6) donde se explicaron los procedimientos y potencial beneficio de este proyecto.

14. CONFLICTOS DE INTERÉS

No existen conflictos de interés.

15. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

En forma bivariada, considerando como variable dependiente el grosor de la carótida y como variable independiente el antecedente de enfermedad de Kawasaki, con un error α de .05, un poder de 80%, tomando como referencia el promedio de los casos en los reportes de la literatura y utilizando la fórmula para comparar los promedios de dos muestras con distribución normal:

$n = ((s_1^2 + s_2^2) (Z_{1-\alpha} + Z_{1-\beta})^2) / d^2$, tendremos:

$n = ((0.0016 + 0.0039) (1.96 + .84)^2) / (.484-.456)^2 = 55$ pacientes por grupo.

Si utilizamos los resultados de los controles obtenidos por el estudio del Dr. García de la Puente⁵¹ en niños del INP y con la misma fórmula, se modifica el número de pacientes:

$$n = ((0.0025 + 0.0039) (1.96 + .84)^2) / (.484-.461)^2 = 95 \text{ pacientes por grupo.}$$

En forma multivariada, considerando como variable dependiente el grosor combinado de la íntima-media de la carótida y como variables independientes la edad, IMC, tensión arterial sistólica y/o diastólica, aneurismas coronarios, los niveles séricos de colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicéridos y PCR, se estimó que se necesitarían un mínimo de 10 pacientes por variable independiente es decir un mínimo de 100 pacientes.

En base a estos cálculos, se utilizarán 100 pacientes como mínimo para los casos y controles.

16. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas que tengan una distribución normal se expresarán en medias y desviaciones estándar, de no ser así se utilizará la mediana y el mínimo y el máximo. Para comparar los casos y los controles con las variables estudiadas, se efectuará prueba t de Student para las muestras con distribución normal o una prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes con las variables numéricas y χ^2 de Pearson con las variables categóricas. Para relacionar el grosor de la carótida con las variables estudiadas, se efectuará correlación de Spearman con las variables numéricas y prueba de U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis con las categóricas.

17. RESULTADOS

El número total de pacientes incluidos en el estudio fue de 61; 36 (59%) fueron controles y 25 (41%) casos. Del total, 21 (34.4%) fueron del género femenino y 40 (65.6%) del género masculino; en el grupo control fueron 13 (36.1%) del género femenino y 23 (63.9%) del género masculino, mientras que en el grupo de casos 8 (32%) fueron del género femenino y 17(68%) del género masculino. La edad actual promedio fue de 129.4 meses, con un rango de 63 a 216 meses. La edad actual promedio en el grupo control fue de 138.4 meses (rango 63-216), y en el grupo de casos fue de 116.4 meses (rango 68-197). Los aspectos demográficos se muestran en la tabla 3.

	Casos	Controles	Total
Número de pacientes	25 (41%)	36 (59%)	61 (100%)
Género			
Femenino	8 (32%)	13 (36.1%)	21 (34.4%)
Masculino	17 (68%)	23 (63.9%)	40 (65.6%)
Edad en meses (rango)	116.4 (68-197)	138.4 (63-216)	129.4 (63-216)

Respecto a los antecedentes heredofamiliares, sólo 2 de los 36 pacientes del grupo control no presentaron ninguno, mientras que todos los casos presentaron al menos un antecedente heredofamiliar positivo. En los controles se presentaron en orden de frecuencia diabetes mellitus en 20 sujetos (55.5%), hipertensión arterial en 17 (47.2%), sobrepeso en 15 (41.6%), obesidad en 12 (33.3%), hiperlipidemia en 10 (27.7%) e infarto miocárdico en 5 (13.8%). En los casos se presentaron en orden de frecuencia sobrepeso en 21 sujetos (84%), hipertensión arterial en 19 (76%), diabetes mellitus en 17 (68%), obesidad en 8 (32%), hiperlipidemia en 8 (32%) e infarto miocárdico en 6 (24%). De los antecedentes heredofamiliares únicamente la hipertensión arterial y el sobrepeso fueron estadísticamente significativos ($p < 0.035$).

En el grupo control ningún sujeto tomaba hipolipemiantes o fumaba, 17 (47.2%) realizaban actividad física y sólo una de las 13 mujeres tomaba anticonceptivos. En los casos ningún sujeto ingería hipolipemiantes o fumaba, 15 (60%) realizaban actividad física y ninguna de las mujeres tomaba anticonceptivos. Ninguna de estas variables tuvo una diferencia estadísticamente significativa.

La media del peso en el grupo control fue de 39 kg (rango 10-70), con una puntuación z menor de -2 en 4 de 36 pacientes y mayor de +2 en ningún paciente. La media del peso en grupo de casos fue de 37 kg (rango 20.5-84), con una puntuación z menor de -2 en ningún paciente y mayor de +2 en 1 de 25 pacientes. La media de la talla en el grupo control fue de 139.5 cm (rango 72-174), con una puntuación z menor de -2 en 7

de 36 pacientes y mayor de +2 en ninguno. La media de la talla en el grupo de casos fue de 140 cm (rango 120-180), con una puntuación z menor de -2 en ningún paciente y mayor de +2 en 3 de 25 pacientes. La media del IMC en el grupo control fue de 18.9 kg/m² (rango 13-28.9) y en el grupo de casos fue de 17.7 kg (rango 12.9-27.4); de todos los pacientes sólo uno del grupo control presentó un IMC mayor de +2.

La presión arterial sistólica promedio en el grupo control fue de 99.5 mmHg (rango 86-120) y en el grupo de casos fue de 101.6 mmHg (rango 90-120). La presión arterial diastólica promedio en el grupo control fue de 63.2 mmHg (rango 44-85) y en el grupo de casos fue de 65 mmHg (rango 50-90). Ningún paciente cursó con una puntuación z de la tensión arterial sistólica por arriba de +2, y un paciente de cada grupo cursó con una presión arterial diastólica mayor de +2. Los valores antropométricos y de presión arterial se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Valores antropométricos y de presión arterial.		
	Casos	Controles
Peso en kilogramos	37 (20.5-84)	39 (10-70)
Talla en centímetros	140 (120-180)	139.5 (72-174)
Índice de masa corporal	17.7 (12.9-27.4)	18.9 (13-28.9)
Tensión arterial sistólica	101.6 (90-120)	99.5 (86-120)
Tensión arterial diastólica	65 (50-90)	63.2 (44-85)

Valores expresados: promedio (rango).

El promedio del nivel de glucosa en el grupo control fue de 66.5 mg/dl (DE 18.0), con un paciente con un valor mayor de 105 mg/dl. En el grupo de casos el promedio fue de 87.4 mg/dl (DE 5.9), con un paciente con un valor mayor de 105 mg/dl. La diferencia en los niveles de glucosa fue estadísticamente significativa (p 0.0).

El valor promedio de PCR en el grupo control fue de 1.69 mg/dl (DE 1.14), y en el grupo de casos de 0.40 mg/dl (DE 0.25), diferencia estadísticamente significativa (p 0.025). El valor de PCR se encontró por arriba de 0.5 mg/dl en 7 pacientes del grupo control (21.8%) y en 5 pacientes en el grupo de casos (21.7%).

El valor promedio de colesterol total en el grupo control fue de 147.6 mg/dl (DE 25.4), ninguno con valores por encima de 223 mg/dl. En el grupo de casos el promedio fue de 151.5 mg/dl (DE 24.2), ninguno con valores por encima de 223 mg/dl. El valor promedio de HDL en el grupo control fue de 44.3 mg/dl (DE 10.6), con 7 pacientes (21.8%) con valores por debajo de 36 mg/dl. En el grupo de casos el promedio de niveles de HDL fue de 47.6 mg/dl (DE 10.8), con 2 pacientes (8.6%) con valores por debajo de 36 mg/dl. El valor promedio de LDL en el grupo control fue de 77.6 mg/dl (DE 20.7), ningún paciente con valores por encima de 140 mg/dl. En el grupo de casos el promedio de niveles de LDL fue de 87.5 mg/dl (DE 21.9), ningún paciente con

valores por encima de 140 mg/dl. El valor promedio de VLDL en el grupo control fue de 26.3 mg/dl (DE 10.7). En el grupo de casos el promedio de niveles de VLDL fue de 16.9 mg/dl (DE 12.9), ningún paciente con valores por encima de 140 mg/dl. El valor promedio de triglicéridos en el grupo control fue de 129 mg/dl (DE 53.6), con 12 pacientes (37.5%) con valores por encima de 145 mg/dl. En el grupo de casos el promedio de niveles de triglicéridos fue de 85.9 mg/dl (DE 64.3), con 2 pacientes (8.6%) con valores por encima de 145 mg/dl. Hubo diferencia estadísticamente significativa para las variables VLDL y triglicéridos (p 0.007 y 0.012, respectivamente). El índice aterogénico fue mayor de 5 en 3 pacientes del grupo control (9.3%), y en ningún paciente del grupo de casos. Los resultados de los estudios de laboratorio se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Estudios de laboratorio.		
	Casos	Controles
Glucosa	87.4 (5.9)	66.5 (18)
PCR	0.40 (0.25)	1.69 (1.14)
Colesterol total	151.5 (24.2)	147.6 (25.4)
HDL	47.6 (10.8)	44.3 (10.6)
LDL	87.5 (21.9)	77.6 (20.7)
VLDL	16.9 (12.9)	26.3 (10.7)
Triglicéridos	85.9 (64.3)	129 (53.6)

Valores expresados: promedio (desviación estándar). Unidades en mg/dl.

Respecto al grosor cIMT, en el grupo control la media fue de 0.42 cm (DE 0.07), de los cuales 11 pacientes (30.5%) presentaron un grosor de 0.50 cm o más. El grosor cIMT en el grupo de casos tuvo una media de 0.41 cm (DE 0.09), de los cuales 6 pacientes (30%) presentaron un grosor de 0.50 cm o más.

18. DISCUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda, autolimitada de etiología desconocida, que se presenta principalmente en lactantes, preescolares y escolares.¹ Estudios recientes han reportado la presencia de alteración en la función endotelial vascular, la presencia de un perfil anormal en los lípidos y la persistencia de vasculitis y carditis subclínica en pacientes con EK aun en aquéllos que no desarrollaron lesiones coronarias. Estos factores pueden estar asociados con disfunción vascular crónica, con inflamación persistente y el desarrollo de aterosclerosis prematura en estos pacientes.²

En adultos, se han realizado una gran cantidad de estudios poblacionales que demuestran que la elevación de riesgo cardiovascular está asociada con múltiples factores como son: obesidad, hipertensión, dislipidemias, diabetes, tabaquismo e

historia familiar de enfermedades cardiovasculares. En pediatría estos factores de riesgo están más asociados con una aceleración en el desarrollo de aterosclerosis que con la presencia de eventos cardiovasculares.³⁷ En este contexto, comparando sujetos sanos con sujetos que padecieron EK, encontramos que los antecedentes heredofamiliares estadísticamente significativos fueron hipertensión arterial y sobrepeso. Así mismo, encontramos que el nivel de glucosa es claramente mayor en el grupo de sujetos que padecieron EK ($p < 0.0$), aunque sólo un paciente de cada grupo presentó un valor mayor a 105 mg/dl. Es sabido que la hiperglucemia se asocia en forma importante con la saturación de las grasas, lo que condiciona un incremento en la presencia de lesiones ateroscleróticas, tanto en las arterias coronarias como en la aorta abdominal,³⁶ poniendo de manifiesto la importancia de este hallazgo. La aterosclerosis es fundamentalmente una enfermedad inflamatoria y uno de los biomarcadores de inflamación utilizados es la PCR, que además se ha demostrado que es capaz de producir aterosclerosis.^{2,29,72,73} De manera relevante en este estudio, encontramos que el valor PCR fue significativamente más elevado en el grupo control, contrario a lo esperado, probablemente porque algunos de los sujetos del grupo control fueron obtenidos en un ámbito hospitalario en donde es posible que hayan cursado con algún proceso infeccioso subclínico o alguna otra condición no detectada que aumentara biomarcadores de inflamación.

La dislipidemia es una alteración en el metabolismo de las lipoproteínas que produce una elevación en las cifras de colesterol total, elevación de LDL-C, disminución de HDL-C y elevación de los triglicéridos.⁴⁰ La dislipidemia es un factor de riesgo cardiovascular bien conocido en adultos, sin embargo, en pediatría no se ha establecido una relación directa entre una alteración en los niveles de lípidos y un incremento en el riesgo cardiovascular, si bien se ha demostrado un incremento de lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias y en la aorta en pacientes con niveles elevados de LDL-C y con niveles bajos de HDL-C.⁴² A este respecto, contrario a lo esperado, encontramos en el grupo control niveles más altos de VLDL y triglicéridos de manera significativa (p 0.007 y 0.012, respectivamente), situación que pudiera explicarse por patología nutricional o endócrina no conocida previamente, o a otros factores no detectados como ingesta de alimentos previo a la toma de muestra.

Existen muchas similitudes entre los cambios inflamatorios demostrados como precursores de la aterosclerosis y los cambios encontrados en algunos pacientes adultos que padecieron EK en la infancia.³⁴ En este contexto, la medición de la relación íntima-media carotídea (cIMT) ha demostrado su alta efectividad para la detección de aterosclerosis y se ha investigado su relación en pacientes con antecedente de EK. Este grosor también se ha encontrado alterado en pacientes con

EK y el cIMT relaciona directamente con la severidad de los aneurismas en la enfermedad. Sin embargo, algunos autores no han encontrado relación entre la EK y alteraciones en el grosor carotídeo.^{2,47,55,57,59-69} En el presente trabajo, el cIMT se vio afectado en una proporción similar para ambos grupos, encontrando un valor de 0.50 cm o más en 30.5% del grupo control y en 30% del grupo de casos.

Los resultados obtenidos en este trabajo son preliminares, el tamaño de la muestra es pequeña. La investigación pretende continuar con la finalidad de lograr una muestra más grande y poder definir con mayor claridad las asociaciones antes mencionadas.

19. CONCLUSIÓN

Los resultados del presente estudio demuestran claramente una alteración en los niveles sanguíneos de glucosa en los pacientes que padecieron EK en comparación con los controles, lo que habla de las alteraciones metabólicas que hay en estos pacientes. Contrario a lo esperado, no encontramos una clara diferencia en los niveles de lípidos ni en los valores del cIMT, e incluso encontramos niveles de reactantes de fase aguda más elevados en los pacientes controles. Sigue habiendo resultados contradictorios y es necesario continuar el estudio para ampliar el número de muestra, así como generar nuevos estudios que permitan aclarar la relación que existe entre las alteraciones metabólicas y el haber padecido enfermedad de Kawasaki.

20. 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. Gupta-Malhotra M, Gruber D, Abraham SS, Roman MJ et al. Atherosclerosis in survivors of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009;155:572-577.
3. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *JACC* 2016; 67 (14): 1738– 1749.
4. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child* 2015; 100: 1084 –1088.
5. Sotelo-Cruz N. A review of Kawasaki disease, a perspective from the articles published in Mexico since January 1977 to May 2012. *Arch Cardiol Mex* 2013 Jul-Sep; 83(3): 214-222.
6. Garrido-Garcia LM, Soto-Blanquel JL, González-Garay A. Estudio de asociación entre los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa aguda y subaguda de la enfermedad de Kawasaki. Tesis de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México. México 2009.
7. Nakamura Y, Yahiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan. Results from the nationwide survey in 2005-2006. *J Epidemiol* 2008;18:167-172.
8. Yashiro UR, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Pediatr* 2003;92:694-697
9. Leung DY, Meissner HC, Shulman ST, et al. Prevalence of superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:742-746
10. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Masc CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001;166:1334-343
11. Amano S, Hazama F, Hamshima Y. Pathology of Kawasaki disease. Pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Jpn Circ J* 1979;43:633-643
12. Nichols L, Lagana S, Parwani A. Coronary artery aneurysm. A review and hypothesis regarding etiology. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:823-828
13. Kim SH, Kim KH, Kim DS. Clinical characteristics of Kawasaki disease according to age at diagnosis. *Indian Pediatr* 2009.
14. Fimbres AM, Shulman ST. Kawasaki disease. *Pediatr Rev*. 2008;29:308-316
15. Mason WH, Takahashi M. Kawasaki Syndrome. State of the Art. *Clin Infect Dis* 1999;28:169-187.

16. Freeman A, Shulman ST. Issues in the diagnosis of Kawasaki disease. *Progr Pediatr Cardiol.* 2004;19:123-128.
17. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Newburger JW. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: Risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007; 116: 174-179.
18. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, Romano A, Bierman FZ. Prevalence of coronary lesions in the first echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006; 160: 686-690
19. Hirashi S, Misawa H, Takeda N, Horiguchi Y, Fujino N, Ogawa N, Hirota H. Transthoracic Ultrasonic visualization of coronary aneurysm, stenosis and occlusion in Kawasaki disease. *Heart.* 2000;83:400-405
20. Yim D, Burgner D, Cheung M. Echocardiography in Kawasaki Disease. In Bajraktari G. *Echocardiography in Specific Diseases.* In Tech Editors. 2012;139-152.
21. Burns JC, Glode MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533–44.
22. Shulman ST, Rowley AH. Advances in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004;163:285-291.
23. Royle J, Burger D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease. *J Pediatr Child Health* 2005;41:87-93
24. Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr* 2003;142:611-616
25. Lin MT, Sun LC, Wu ET, Wang JK, Lue HC, Wu MH. Acute and late coronary outcomes in 1073 patients with Kawasaki disease with and without intravenous γ -immunoglobulin therapy. *Arch Dis Child* 2015;100:542–547.
26. Sasaguri Y, Kato H. Regression of aneurysms in Kawasaki disease. A Pathological study. *J Pediatr* 1982;100:225-231
27. Suzuki A, Kamiya T, Arakaki Y, Kinoshit Y, Kimura K. Fate of coronary arterial aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1994;74:822-824.
28. Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S. Pathological study of postcoronary arteritis in adolescents and young adults. With reference to the relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. *Pediatr Cardiol* 2001;22:138-142.
29. Shah V, Christov G, Mukasa T, Brogan KS, Wade A, Eleftheriou D, Levin M, Tulloh M, Almeida B, Dillon MJ, Marek J, Klein N, Brogan PA. Cardiovascular status after Kawasaki disease in the UK. *Heart* 2015; 101:1646–1655.
30. Lemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease. Vascular wall morphology and function. *Heart* 2000;83:307-311

31. Suzuki A, Yamagishi M, Kiumra K. Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:291-296.
32. Sugimura T, Yokoi H, Sato N. Interventional treatment for children with severe coronary artery stenosis with calcification after long-term Kawasaki disease. *Circulation* 1997;96:3928-3933
33. Mitani Y, Okuda Y, Shimpo. Impaired endothelial function in epicardial coronary arteries after Kawasaki disease. *Circulation* 1997;96:454-461
34. Naoe S, Madua H. Kawasaki disease as a risk factor for early onset atherosclerosis. From pathological stand point of view. *Prog Pediatr Cardiol* 1997;6:211-218
35. Ross R. Atherosclerosis. An inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999;340:115-126.
36. Hong YM Atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Korean Circ J* 2010;40:1-9.
37. McGill HC, McMahan CA, Herderick ED, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2000;72(supp)1307-1315.
38. McGill HC, McMahan CA, Malcom GT, Oalman MC, Strong JP. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:431-440.
39. Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-Up Study. *Pediatrics* 2007;120:340-345.
40. National Cholesterol Education Program (NCEP) Highlights for the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels In Children and Adolescents. *Pediatrics*. 1992;89:495-401.
41. Jolliffe CJ, Janssen I. Distribution of lipoproteins by age and gender in adolescents. *Circulation* 2006;114:1056-1062.
42. Frontini MG, Srinivasan SR, Xu J, Tang R, Bond MG, Berenson GS. Usefulness of childhood non-high density lipoprotein cholesterol levels versus other lipoprotein measures in predicting adult subclinical atherosclerosis: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*. 2008, 121:924-929.
43. Cuomo S, Guarani P, Gaeta G. Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parenteral history of premature myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002;23:1345-1350.

44. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-1737.
45. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: Recommendations for standard assessment for clinical research. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009;54:919-950.
46. Noto N, Okada T, Karasaki K. Age-related acceleration of endothelial dysfunction, and subclinical atherosclerosis in subjects with coronary artery lesions after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2009;30:262-268.
47. Sabri MR, Kelishadi R. The thickness of the intimal and medial layers of the carotid arteries, and the index of left ventricular mass, in children of patients with premature coronary arterial disease. *Cardiol Young* 2007;17:609-616.
48. Selamet Tierney ES, Gauvreau K, Jaff MR, Gal D, Nourse SE, Trevey S, O'Neill S, Baker A, Newburger JW, Colan SD. Carotid Artery Intima-Media Thickness Measurements in the Youth: Reproducibility and Technical Considerations. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 309-16.
49. Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis* 2015; 238: 380e387.
50. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, Watanabe Sh, Yamaguchi I. Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels* 2004;19:189-195.
51. Garcia de la Puente S, Amato-Martínez D, Arredondo-García JL, Aguilar-Salinas CA, Solórzano-Martínez SA. Grosor Combinado de la íntima-media de la carótida en niños con hiperlipidemia. Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas. Universidad Nacional Autónoma de México.
52. Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K. Immunohistochemical study of apparently intact coronary artery in a child after Kawasaki disease. *Pediatrics International* 2004;46:590-596.
53. Fukazawa R, Ogawa S. Long-Term Prognosis of patients with Kawasaki disease: At risk at future atherosclerosis? *J Nioppon Med Sch* 2009;76:124-133.
54. Tobayama H, Takahashi K, Fukunaga H, Matsui K, Tanaka N, Harada M, Furukawa T, Oda H, Akimoto K, Kishiro M, Shimizu T. Analysis of arterial function in adults with a history of Kawasaki disease. *Journal of Cardiology* 2013; 61: 330–335.

55. McCrindle BW, McIntyre S, Kim C, Lin T, Adeli K. Are patients after Kawasaki disease at increased risk for accelerated atherosclerosis?. *J Pediatr*. 2007;151;244-248.
56. Cheung YF, Yung TC, Tam SC, Ho MH, Chau AK, Novel and traditional cardiovascular risk factors in children after Kawasaki disease. Implications for premature atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:120-124
57. Noto N, Okada T, Yamasuge M, Taniguchi K, Karasawa K, Aysusawa M. Noninvasive assessment of the early progression of atherosclerosis in adolescents with Kawasaki disease and coronary artery lesions. *Pediatrics* 2001;107:1095-1099.
58. Cheung Y. Vascular health late after Kawasaki disease: implications for accelerated atherosclerosis. *Korean J Pediatr* 2014; 57(11): 472-478.
59. Ikemoto Y, Ogino H, Teraguchi M, Kobayashi Y. Evaluation of preclinical atherosclerosis by flow-mediated dilatation of the brachial artery and carotid artery analysis in patients with a history of Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2005;26:782-786.
60. Cheung YF, Wong SJ, Ho MH. Relationship between carotid intima-media thickness and arterial stiffness in children after Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2007;92:43-47.
61. Niboshi A, Hamaoka K, Sakata K, Yamaguchi N. Endothelial Dysfunction in adult patients with a history of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2008;167:189-196.
62. Noto N, Okada T, Karasawa K, Ayusawa M, Sumitomo N, Harada K, Mugishima H. Age-related acceleration of endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with coronary artery lesions after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2009;30_262-268.
63. Lee SJ, Ahn HM, You JH, Hong YM Carotid intima-media thickness and pulse wave velocity after recovery from Kawasaki disease. *Korean Circ J*. 2009;264-269.
64. Dalla Pozza R, Bechtold S, Urshel S, Kozlik-Feldmann R, Netz H. Subclinical atherosclerosis, but normal autonomic function after Kawasaki disease. *J Pediatr* 2007;151:239-243.
65. Meena RS, Rohit M, Gupta A, Singh S. Carotid intima-media thickness in children with Kawasaki disease. *Rheumatol Int* 2014; 34;1117–1121.
66. Dietz SM, Tacke CE, Gort J, Kuipers IM, Groot E, Wiegman A, Hutten BA, Kuijpers TW. Carotid Intima-Media Thickness in Patients With a History of Kawasaki Disease. *Circ J* 2015; 79: 2682 – 2687.
67. Newburger JW, Burns JC, Beiser AS, Loscalzo J. Altered lipid profile after Kawasaki syndrome. *Circulation* 1991;84:625-631.

68. Mitra a. Singh S, Khullar M, Serum Lipids in North Indian Children treated for Kawasaki disease. *Int Heart J* 2005;46:811-817.
69. Garrido-García LM, Solorzano S, Espinosa-Rosales F, García de la Puente S. Atherosclerosis Risk and Carotid Intima-Media Thickness after Kawasaki Disease in Mexican Children. Póster 191, presentado en International Kawasaki Disease Symposium. 2015; Honolulu, Hawaii.
70. Mostafavi SN, Barzegar E, Manssori NS, Kelishad R. First Report on the Lipid Profile Late after Kawasaki Disease in Iranian Children. *Int J Prev Med* 2014 Jul; 5(7): 820–824.
71. Lin J, Jain S, Sun X, Liu V, Sato YZ, Jimenez-Fernandez S, Newfield RS, Pourfarzib R, Tremoulet AH, Gordon JB, Daniels LB, Burns JC. Lipoprotein Particle Concentrations in Children and Adults following Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2014; 165: 727-731.
72. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143.
73. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: Role of C-Reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004;116(suppl 6A)9S-16S.
74. Suzuki A, Miyagawa-Tomita S, Komatsu K. Active remodeling of the coronary arterial lesions in the late phase of Kawasaki disease: Immunohistochemical study. *Circulation* 2000;101:2935-2941.
75. National High Blood Pressure Education Program. Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1996;98: 649-658.

21. ANEXOS

Anexo 1. Definiciones Operacionales

- Diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki.¹
 - Kawasaki Típico*
 - Fiebre sin causa aparente de más de 5 días de evolución.
 - Más 4 de los 5 siguientes criterios clínicos:
 - Conjuntivitis no purulenta.
 - Lesiones orales.
 - Adenopatía cervical unilateral ≥ 1.5 cm diámetro.
 - Exantema inespecífico.
 - Cambios en extremidades:
 - Etapa aguda: Edema y eritema de palmas y plantas.
 - Etapa subaguda: Descamación en grandes láminas.
 - Kawasaki Atípico*
 - Fiebre sin causa aparente de más de 5 días de evolución.
 - No cumple con 4 de los criterios clínicos arriba descritos.
- Aneurisma coronario^{1,3}
 - Segmento de arteria coronaria que forma una protuberancia en el trayecto de la arteria. En segmentos periféricos se define a un aneurisma coronario cuando el diámetro interno de un segmento periférico es ≥ 1.5 el diámetro del segmento adyacente. Los aneurismas son clasificados como aneurismas coronarios pequeños si el z-score es ≥ 2.5 a <5 , mediano de ≥ 5 a <10 , y grandes o gigantes ≥ 10 o >8 mm.
- Ectasia coronaria¹
 - Presencia de un diámetro mayor del diámetro interno de la arteria coronaria en relación al esperado para la superficie corporal. Se define como una medida de la arteria coronaria > 2 DS en comparación con un niño sano con similar superficie corporal.
- Regresión coronaria¹
 - Cuando un aneurisma desaparece y la coronaria parece normal, se utiliza el término “regresión”. Los aneurismas pequeños y medianos tienden a la regresión de 1 a 2 años después de la enfermedad.
- Evolución coronaria de la enfermedad de Kawasaki¹
 - Estadio I. Sin lesión coronaria en cualquier etapa de la enfermedad.
 - Estadio II. Regresión de la lesión coronaria.
 - Estadio III. Aneurisma pequeño en alguna arteria coronaria principal.
 - Estadio IV. Aneurismas en 2 o más arterias coronarias principales o aneurismas gigantes.
 - Estadio V. Estenosis coronaria.
- Hipertensión arterial sistémica⁷⁵
 - Tensión arterial superior al percentil 95 para edad, sexo y talla.
- Sobrepeso y Obesidad
 - La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso como un IMC igual o superior a 25, y la obesidad como un IMC igual o superior a 30.
- Dislipidemia⁴⁰
 - Alteración en el metabolismo de las lipoproteínas que produce una elevación en las cifras de colesterol total, de LDL-C y de los triglicéridos por arriba de la percentila 95 para edad y sexo. Con disminución de HDL-C por debajo de la percentila 5 para edad y sexo.

Anexo 2. Variables

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES
Género	Dicotómica	Masculino/Femenino
<i>ANTECEDENTES</i>		
Diabetes mellitus	Dicotómica	Si/No
Hipertensión arterial	Dicotómica	Si/No
Infarto al miocardio	Dicotómica	Si/No
Sobrepeso (IMC > 25)	Dicotómica	Si/No
Obesidad (IMC > 30)	Dicotómica	Si/No
Hiperlipidemia	Dicotómica	Si/No
<i>DATOS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI</i>		
Edad al diagnóstico	Numérica continua	Meses
Aneurismas coronarios	Dicotómica	Si/No
Evolución coronaria	Categórica	Nominal 0. Estadio I 1. Estadio II 2. Estadio III 3. Estadio IV 4. Estadio V
<i>ESTADO ACTUAL</i>		
Edad Actual	Numérica continua	Años
Tiempo de la EK a la edad actual	Numérica continua	Años
Hipolipemiantes actual	Dicotómica	Si/No
Tabaquismo actual	Dicotómica	Si/No
Actividad física	Dicotómica	Si/No
Peso actual	Numérica continua	Kilogramos
Talla actual	Numérica continua	Centímetros
IMC	Numérica continua	(Peso/talla ²)
Presión arterial sistólica	Numérica continua	mmHg
Presión arterial diastólica	Numérica continua	mmHg
Glucosa	Numérica continua	mg/dl
PCR	Numérica continua	mg/dl
Colesterol total	Numérica continua	mg/dl
HDL colesterol	Numérica continua	mg/dl
LDL colesterol	Numérica continua	mg/dl
Triglicéridos	Numérica continua	mg/dl
Grosor de la carótida	Numérica continua	mm
Aneurismas coronarios	Dicotómica	Si/No

Anexo 3. Hoja de recolección de datos

ATEROESCLEROSIS TEMPRANA COMO COMPLICACION TARDIA EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI		
1. Número consecutivo		
2. Enfermedad de Kawasaki 1. Control 2.		
3. Registro		
4. Género	0. Masc	1 Fem
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES		
5. Diabetes mellitus	0. No	1. Si
6. Hipertensión arterial	0. No	1. Si
7. Infarto al miocardio	0. No	1. Si
8. Sobre peso (IMC > 25)	0. No	1. Si
8. Obesidad (IMC > 30)	0. No	1. Si
9. Hiperlipidemia	0. No	1. Si
DATOS DE LA ENFERMEDAD DE KASASAKI		
10. Edad al diagnóstico		
11 Aneurismas coronarios	0. No	1. Si
12. Evolución coronaria	0. Estadio I 1. Estadio II, 2. Estadio III, 3. Estadio IV 4 Estadio V	
ESTADO ACTUAL		
13. Edad actual (años)		
14. Tiempo de la EK a edad actual (años)		
15. Hipolipemiantes	0. No	1. Si
16. Tabaquismo	0. No	1. Si
17. Actividad física	0. No	1. Si
18. Anticonceptivos	0. No	1. Sí
19. Peso (kg)		
20. Talla (cm)		
21. IMC ** (peso kg/talla ² cm)		
22. Presión arterial sistólica (mmHg)		
23. Presión arterial diastólica (mmHg)		
24. Glucosa (mg/dl)		
25. PCR (mg/dl)		
26. Colesterol total (mg/dl)		
27. HDL (mg/dl)		
28. LDL (mg/dl)		
29. VLDL (mg/dl)		
30. TAG (mg/dl)		
31. Índice aterogénico		
32. Grosor íntima-media carotídeo derecho (mm)		
33. Grosor íntima-media carotídeo izquierdo (mm)		
34. Grosor íntima-media carotídeo promedio (mm)		
35. Alteración en grosor combinado (<0.5)		
36. Aneurismas coronarios	0. No	1. Si

Anexo 4. Protocolo de medición de las capas íntima y muscular de las arterias carótidas.

La medición de las capas íntima y muscular de las arterias carótidas se efectuó por el mismo radiólogo pediatra. La medición de las capas íntima y muscular de las arterias carótidas se realizó empleando un equipo Logic 9 de General Electric Medical Systems™ con transductor multifrecuencia de 12 a 14 MHz con software Lenux propio del equipo de General Electric™.

Los pacientes se colocaron en decúbito supino con desviación lateral del cuello y la cabeza en extensión para facilitar el acceso a cada lado del cuello. Se midió la distancia entre la interfase de la luz del vaso con la íntima a la interfase de la muscular con la serosa de la arteria carótida primitiva en ambos lados del paciente a una distancia de 1 cm del bulbo carotídeo. Con dos angulaciones diferentes y dos mediciones en cada sitio tanto en la pared anterior como en la pared posterior del vaso, registrando un promedio de las mediciones.

Anexo 5. Carta de Consentimiento Informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

MEDICIÓN DEL GROSOR COMBINADO ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Se le ha pedido a su hijo(a) que participe en un estudio de investigación realizado por los doctores: Andrés González Ortiz, Luis Martín Garrido García y Sara Solórzano Morales, del Instituto Nacional de Pediatría.

Su hijo(a) cumple con los requisitos para participar en este estudio debido a que padeció enfermedad de Kawasaki. La participación de su hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Le solicitamos lea detenidamente la siguiente información, y haga preguntas acerca de cualquier cosa que no esté clara, antes de decidir si quiere o no participar.

• PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Este estudio está ideado para demostrar la correlación que existe entre el antecedente de haber padecido la Enfermedad de Kawasaki y el riesgo de tener engrosamiento de las capas íntima y media de la arteria carótida. Este engrosamiento está relacionado con la probabilidad de desarrollar aterosclerosis. El objetivo del estudio es entender mejor la enfermedad para dar una mejor atención de este problema a su hijo(a) y a pacientes con la misma enfermedad.

• PROCEDIMIENTOS

Si usted consiente en que su hijo(a) participe en este estudio se le realizará un examen físico completo, además de un ecocardiograma para evaluar el estado actual de sus coronarias. Además, se realizará un ultrasonido en el cuello para evaluar unas mediciones de la arteria carotídea. Se extraerá con material estéril y desechable una pequeña cantidad de sangre (10 cc o aproximadamente dos cucharaditas). Si en poco tiempo se le va a extraer sangre a su hijo(a) por alguna otra razón, entonces podemos en esa ocasión obtener la cantidad adicional de sangre.

• RIESGOS Y MALESTARES POTENCIALES

Venipuntura (extracción de sangre)

Su hijo(a) tendrá un poco de molestia debido a la extracción de sangre. Su hijo(a) podría presentar un moretón o referir dolor en el lugar del cual se extrae la sangre.

Ultrasonido carotídeo y ecocardiograma

Ambos estudios de imagen son inofensivos y tardan de 20 a 30 minutos cada uno de ellos.

• BENEFICIOS QUE SE ANTICIPAN PARA LOS SUJETOS

Este estudio se hace para mejorar la salud de su hijo(a). El beneficio que esperamos con este estudio es encontrar datos que nos permitan diagnosticar en forma temprana complicaciones secundarias al haber padecido la enfermedad de Kawasaki.

• BENEFICIOS QUE SE ANTICIPAN PARA LA SOCIEDAD

Este estudio se hace para saber si existe relación entre el haber padecido la enfermedad de Kawasaki y complicaciones cardiovasculares tiempo después de haber padecido la enfermedad. De tener éxito, estos métodos podrían ayudar a los niños con estos problemas a recibir atención más pronto y podría ayudarles a vivir mejor.

- **ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN**

Usted puede decidir que no quiere que su hijo(a) participe y esto no afectará de ninguna manera la atención que ahora recibe. Este estudio no afectará la clase de atención que su hijo(a) recibe para su enfermedad.

- **PAGO POR PARTICIPAR**

No se realizará algún pago por participar en el estudio
No se le cobrará ni por la consulta ni por las pruebas de evaluación.

- **ANONIMIDAD Y CONFIDENCIALIDAD**

Las únicas personas que sabrán que su hijo(a) es un sujeto bajo investigación, son los miembros del grupo de investigación y, si es apropiado, sus médicos y enfermeras. Ninguna información acerca de usted o proporcionada por usted durante la investigación será divulgada a otros sin su permiso por escrito, exceptuando:

- si es necesaria para proteger sus derechos o bienestar (por ejemplo, si usted se lastima y necesita atención de emergencia); o bien,
- si la ley lo ordena.

Cuando los resultados de la investigación se publiquen o se presenten en conferencias no se incluirá información que divulgue la identidad de su hijo(a).

Guardaremos toda la información acerca de su hijo(a) en archiveros con llave y computadoras con contraseñas protegidas. La muestra de sangre de su hijo(a) será desechada posterior a la determinación de las muestras sanguíneas

- **PARTICIPACIÓN Y RETIRO**

La participación de su hijo(a) en esta investigación es voluntaria. Si decide no participar, esto no afectará su relación con el Instituto Nacional de Pediatría, o el derecho de su hijo(a) a servicios de salud y otros servicios a los cuales de otra manera tiene derecho. Si usted decide que su hijo(a) participe, tiene la libertad de retirar su consentimiento y suspender su participación en cualquier momento, sin perjuicio a su atención futura en el Instituto Nacional de Pediatría.

- **DESCUBRIMIENTOS**

Durante el transcurso del estudio se le informará acerca de cualquier descubrimiento de importancia (ya sea bueno o malo), tal como cambios en los riesgos o beneficios que resultan al participar en la investigación, o alternativas nuevas a la participación que podrían causar que usted cambie de opinión acerca de que su hijo(a) siga participando en el estudio. Si le proporcionan información nueva, se volverá a obtener su consentimiento para seguir participando en este estudio.

- **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

En el caso de una lesión relacionada con la investigación o si su hijo(a) manifiesta una reacción adversa, por favor comuníquese con uno de los investigadores anotados a continuación. Si usted tiene preguntas relacionadas con la investigación, por favor siéntase con la libertad de comunicarse con:

Dr. Andrés González Ortiz. Médico Residente de Cardiología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. Domicilio. Insurgentes Sur 3700-C. Col Insurgentes Cuicuilco. Teléfono 1084-0900 ext 1902.

Dr. Luis Martín Garrido García. Cardiólogo Pediatra. Instituto Nacional de Pediatría. Domicilio. Insurgentes Sur 3700-C. Col Insurgentes Cuicuilco. Teléfono 1084-0900 ext 1416.

Dra. Matilde Ruiz García. Presidente de la Comisión de Ética del Instituto Nacional de Pediatría. Teléfono 1084-09-00.

- **DERECHOS DE LOS SUJETOS BAJO INVESTIGACIÓN**

Usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar sin sanción. Usted no renuncia a ninguno de sus reclamos legales, derechos o remedios debido a su participación en este estudio de investigación.

FIRMA DEL SUJETO BAJO INVESTIGACIÓN O REPRESENTANTE LEGAL
--

Yo he leído (o alguien me ha leído) y entiendo la información anotada anteriormente. Me han dado la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a todas mis preguntas. Me han dado una copia de este formulario.

AL FIRMAR ESTE FORMULARIO YO CONSIENTO VOLUNTARIAMENTE EN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN DESCRITA.

Nombre Completo del Niño

Nombre Completo del Padre y Firma

Fecha

Dirección del Padre

Nombre Completo de la Madre y Firma

Fecha

Dirección de la Madre

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Yo le expliqué la investigación al sujeto o a su representante legal y he contestado todas sus preguntas. Yo pienso que él/ella entiende la información descrita en este documento y que de libre albedrío consiente en participar.

Nombre Completo del Investigador

Firma del Investigador

Fecha (debe ser la misma que la del sujeto)

Testigo (nombre y firma)

Testigo (nombre y firma)

Dirección Testigo

Dirección Testigo

Anexo 6. Hoja de Asentimiento Informado

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

MEDICIÓN DEL GROSOR COMBINADO ÍNTIMA-MEDIA CAROTÍDEO EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI

Se te ha pedido que participes en un estudio de investigación realizado por los doctores: Andrés González Ortiz, Luis Martín Garrido García y Sara Solórzano Morales, del Instituto Nacional de Pediatría.

Tú cumples con los requisitos para participar en este estudio debido a que padeciste enfermedad de Kawasaki. Tu participación en este estudio es completamente voluntaria. Te solicitamos leas detenidamente la siguiente información, y hagas preguntas acerca de cualquier cosa que no esté clara, antes de decidir si quieres o no participar.

- **PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

Este estudio está ideado para demostrar la correlación que existe entre el antecedente de haber padecido la Enfermedad de Kawasaki y el riesgo de tener engrosamiento de las capas íntima y media de la arteria carótida. Este engrosamiento está relacionado con la probabilidad de desarrollar aterosclerosis. El objetivo del estudio es entender mejor la enfermedad para darte una mejor atención de este problema y a pacientes con la misma enfermedad.

- **PROCEDIMIENTOS**

Si tú consientes participar en este estudio se te realizará un examen físico completo, además de un ecocardiograma para evaluar el estado actual de tus coronarias. Además, se te realizará un ultrasonido en el cuello para evaluar unas mediciones de la arteria carótida. Se te extraerá con material esteril y desechable una pequeña cantidad de sangre (10 cc o aproximadamente dos cucharaditas). Si en poco tiempo se te va a extraer sangre por alguna otra razón, entonces podemos en esa ocasión obtener la cantidad adicional de sangre.

- **RIESGOS Y MALESTARES POTENCIALES**

Venipuntura (extracción de sangre)

Tendrás un poco de molestia debido a la extracción de sangre. Podría presentar un moretón o referir dolor en el lugar del cual se extrae la sangre.

Ultrasonido carotídeo y ecocardiograma

Ambos estudios de imagen son inofensivos y tardan de 20 a 30 minutos cada uno de ellos.

- **BENEFICIOS QUE SE ANTICIPAN PARA LOS SUJETOS**

Este estudio se hace para mejorar TU salud. El beneficio que esperamos con este estudio es encontrar datos que nos permitan diagnosticar en forma temprana complicaciones secundarias al haber padecido la enfermedad de Kawasaki.

- **BENEFICIOS QUE SE ANTICIPAN PARA LA SOCIEDAD**

Este estudio se hace para saber si existe relación entre el haber padecido la enfermedad de Kawasaki y complicaciones cardiovasculares tiempo después de haber padecido la enfermedad. De tener éxito, estos métodos podrían ayudar a los niños con estos problemas a recibir atención más pronto y podría ayudarles a vivir mejor.

- **ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN**

Tú puedes decidir o no participar y esto no afectará de ninguna manera la atención que ahora recibes para tu enfermedad.

- **PAGO POR PARTICIPAR**

No se te realizará algún pago por participar en el estudio, ni tampoco se te cobrará ni por la consulta ni por las pruebas de evaluación.

- **ANONIMIDAD Y CONFIDENCIALIDAD**

Las únicas personas que sabrán que eres un sujeto bajo investigación, son los miembros del grupo de investigación y, si es apropiado, los médicos y enfermeras. Ninguna información acerca de ti o proporcionada por ti durante la investigación será divulgada a otros sin tu permiso por escrito, exceptuando:

- si es necesaria para proteger sus derechos o bienestar (por ejemplo, te lastimas y necesitas atención de emergencia); o bien,
- si la ley lo ordena.

Cuando los resultados de la investigación se publiquen o se presenten en conferencias no se incluirá información que divulgue tu identidad.

Guardaremos toda la información acerca de ti en archiveros con llave y computadoras con contraseñas protegidas. Tu muestra de sangre será desechada posterior a la determinación de las muestras sanguíneas.

- **PARTICIPACIÓN Y RETIRO**

Tu participación en esta investigación es voluntaria. Si decides no participar, esto no afectará tu relación con el Instituto Nacional de Pediatría, o tu derecho a servicios de salud y otros servicios a los cuales de otra manera tienes derecho. Si decides participar, tienes la libertad de retirar tu consentimiento y suspender tu participación en cualquier momento, sin perjuicio a tu atención futura en el Instituto Nacional de Pediatría.

- **DESCUBRIMIENTOS**

Durante el transcurso del estudio se te informará acerca de cualquier descubrimiento de importancia (ya sea bueno o malo), tal como cambios en los riesgos o beneficios que resultan al participar en la investigación, o alternativas nuevas a la participación que podrían causar que cambies de opinión acerca de seguir participando en el estudio. Si te proporcionamos información nueva, se volverá a obtener tu consentimiento para seguir participando en este estudio.

- **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

En el caso de una lesión relacionada con la investigación si manifiestas una reacción adversa, por favor comunícate con uno de los investigadores anotados a continuación. Si tienes preguntas relacionadas con la investigación, por favor siéntete con la libertad de comunicarte con:

Dr. Andrés González Ortiz. Médico Residente de Cardiología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. Domicilio. Insurgentes Sur 3700-C. Col Insurgentes Cuicuilco. Teléfono 1084-0900 ext 1902.

Dr. Luis Martín Garrido García. Cardiólogo Pediatra. Instituto Nacional de Pediatría. Domicilio. Insurgentes Sur 3700-C. Col Insurgentes Cuicuilco. Teléfono 1084-0900 ext 1416.

Dra. Matilde Ruiz García. Presidente de la Comisión de Ética del Instituto Nacional de Pediatría. Teléfono 1084-09-00.

- **DERECHOS DE LOS SUJETOS BAJO INVESTIGACIÓN**

Tú puedes retirar tu consentimiento en cualquier momento y dejar de participar sin sanción. No renuncias a ninguno de tus reclamos legales, derechos o remedios debido a tu participación en este estudio de investigación.

FIRMA DEL SUJETO BAJO INVESTIGACIÓN O REPRESENTANTE LEGAL
--

Yo he leído (o alguien me ha leído) y entiendo la información anotada anteriormente. Me han dado la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a todas mis preguntas. Me han dado una copia de este formulario.

AL FIRMAR ESTE FORMULARIO YO ASIENTO VOLUNTARIAMENTE EN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN DESCRITA.

Nombre Completo del Niño

Firma del niño

Nombre Completo del Padre

Fecha

Dirección del Padre

Nombre Completo de la Madre

Fecha

Dirección de la Madre

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Yo le expliqué la investigación al sujeto o a su representante legal y he contestado todas sus preguntas. Yo pienso que él/ella entiende la información descrita en este documento y que de libre albedrío consiente en participar.

Nombre Completo del Investigador

Firma del Investigador

Fecha (debe ser la misma que la del sujeto)

Testigo (nombre y firma)

Testigo (nombre y firma)

Dirección Testigo

Dirección Testigo