



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“COMPORTAMIENTO ECOCARDIOGRÁFICO E INFLAMATORIO
EN LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
KAWASAKI TRATADOS EN LA ETAPA AGUDA CON DOSIS ALTA
O INTERMEDIA DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**SUBESPECIALISTA EN
CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. EVELYN FRAIRE MÁRQUEZ

TUTOR:

DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA



CIUDAD DE MEXICO.

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.

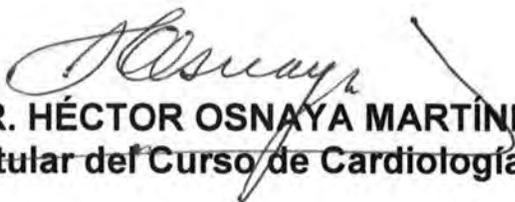
**“COMPORTAMIENTO ECOCARDIOGRÁFICO E INFLAMATORIO
EN LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE
KAWASAKI TRATADOS EN LA ETAPA AGUDA CON DOSIS ALTA
O INTERMEDIA DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO”**



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
Director de Enseñanza



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
Jefe de Departamento de Pre y Posgrado



DR. HÉCTOR OSNAYA MARTÍNEZ
Profesor Titular del Curso de Cardiología Pediátrica



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
Tutor de Tesis

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO	5
1.1. Antecedentes	5
1.2. Epidemiología	5
1.2.1. <i>Incidencia y Prevalencia</i>	5
1.2.2. <i>Mortalidad</i>	6
1.3 Etiología	7
1.4. Fisiopatología	8
1.5. Cuadro clínico	9
1.6. Diagnóstico	11
1.6.1. Criterios diagnósticos	11
1.6.2. Pruebas de laboratorio	13
1.7. Manifestaciones cardiovasculares	14
1.7.1. Alteraciones de las arterias coronarias	16
1.8. Tratamiento	21
1.8.1 El ácido acetil salicílico como parte del tratamiento	21
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	28
4. JUSTIFICACIÓN	29
5. OBJETIVOS	29
5. 1 Objetivo general	29
5. 2 Objetivos específicos	30
7. MATERIAL Y MÉTODOS	30
7.1 Tipo de Estudio	30
7.2 Población Objetivo	30
7.3 Población Elegible	30
7.4 Criterios de Inclusión	30
7.5 Criterios de Exclusión.	30
7.6 Ubicación del Estudio	31
7.7 Variables	31

7.8 Recursos Humanos	32
7.9 Descripción General del Estudio	32
7.10 Tamaño de la muestra	33
7.11 Análisis Estadístico	33
8. Consideraciones éticas	33
8.1. Estimación del riesgo del protocolo.	33
9. RESULTADOS	34
11. DISCUSIÓN	40
12. CONCLUSIONES	42
13. BIBLIOGRAFÍA	43
14. ANEXOS	46

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica aguda de etiología desconocida. Fue descrita por primera vez en Japón en 1967 por Tomisaku Kawasaki, y es caracterizada por fiebre, conjuntivitis no exudativa bilateral, eritema en labios y mucosa oral, cambios en las extremidades, rash, y adenopatía cervical.¹ La etiología de la EK es desconocida, se puede atribuir a efectos combinados de infecciones, respuesta inmune y susceptibilidad genética.² Ha sustituido a la fiebre reumática aguda como la primera causa de cardiopatía adquirida en la edad pediátrica en los países occidentales^{3,4,5,6} y se ha convertido en la segunda vasculitis sistémica pediátrica más común (después de la púrpura de Henoch-Schönlein).⁶ La manifestación cardiovascular más importante es la formación de aneurismas coronarios que pueden complicarse con trombosis, enfermedad cardíaca isquémica, aterosclerosis precoz y muerte súbita.²

1.2. Epidemiología

1.2.1. Incidencia y Prevalencia

La EK tiene marcadamente mayor prevalencia en Japón, donde la incidencia anual fue de 243.1 por cada 100 000 niños <5 años en 2011 y 264.8 por 100,000 en 2012. La mayor susceptibilidad de los niños de ascendencia japonesa a KD también se evidencia por datos epidemiológicos de Hawái, donde los niños de ascendencia japonesa tuvieron la mayor incidencia (210.5 por 100 000 niños <5 años de edad); los niños de raza anglosajona tuvieron la incidencia más baja (13.7 por 100 000 niños <5 años de edad).⁷ La incidencia en otros países es variable, en Dinamarca la incidencia se reporta en 4.5 a 5 por 100,000 menores de 5 años por año. En Inglaterra, la incidencia anual en pacientes menores de 5 años de edad es de 8.9 por 100,000.⁸ En Estados Unidos de Norteamérica, la incidencia estimada es de ≈25 casos por cada 100 000 niños <5 años de edad por año. Esta incidencia fue más alta entre los asiáticos y las islas del Pacífico (30.3 por 100 000 niños <5 años de edad).⁷

En México, el primer reporte de EK fue de un paciente femenino de 9 años de edad con diagnóstico de síndrome linfomucocutáneo, en 1977.⁸ Una revisión realizada en el Instituto Nacional de Pediatría (INP), durante el período de Agosto de 1995 a Diciembre del 2016 se estudiaron 514 casos de EK siendo hasta el momento la serie más grande de EK en México.⁹ Pero en México, al igual que en el resto de América Latina, no existe un registro y a diferencia de los países desarrollados, no se conoce la incidencia real de la enfermedad ni su comportamiento clínico o el porcentaje de pacientes que desarrollan lesiones coronarias. Por ese motivo en 2013 se formó la Red de Enfermedad de Kawasaki en América Latina REKAMLATINA. Incluye 20 países y cerca de 80 hospitales con experiencia en la enfermedad de Kawasaki para estudiar el comportamiento de la enfermedad en Latinoamérica; el Instituto Nacional de Pediatría de México es miembro de la red.¹⁰ En cuanto la edad presentada al diagnóstico, la mayoría de los casos se describen en niños con menores de 5 años de edad.³ Es rara en menores de tres meses y en mayores de ocho años de edad.⁴ Aunque se ha enfatizado en la ocurrencia de EK en niños mayores, quienes tienen mayor prevalencia de complicaciones cardiovasculares relacionadas a un diagnóstico tardío.¹ La experiencia del INP ha sido una edad media al diagnóstico de 37.64 ± 35.56 meses con un rango de 2-200 meses⁹

Afecta en mayor proporción a los hombres que a las mujeres con una relación aproximada de 1.5:1.⁷ Nuevamente, en la experiencia del INP 332 fueron varones (65.4%) con una relación masculino/femenino de 1.88:1.⁹ El mayor número de admisiones hospitalarias se registra durante los meses de diciembre a marzo.³ Los Aneurismas en Arterias Coronarias (AAC) se desarrollan en un 15 a 25% de los niños no tratados.^{1,2}

1.2.2. Mortalidad

La tasa de letalidad en KD en Japón es del 0.015% (4 muertes en 26,691 pacientes de 2011 a 2012). En los Estados Unidos, utilizando datos administrativos que podrían incluir reingresos por enfermedad coronaria, la tasa de mortalidad intrahospitalaria es de alrededor de 0.17%.⁷ Prácticamente todas las muertes en pacientes con EK son resultado de sus secuelas cardíacas. La mortalidad pico ocurre

15 a 45 días después del inicio de la fiebre; durante este tiempo bien establecida la vasculitis coronaria, que ocurre concomitantemente con una marcada elevación del recuento de plaquetas y un estado de hipercoagulabilidad. Sin embargo, la muerte repentina de infarto al miocardio puede ocurrir muchos años después en los individuos que en su infancia tenían aneurismas y estenosis de las arterias coronarias. Muchos casos fatales y no fatales de infarto al miocardio en adultos jóvenes se han atribuido a una EK no diagnosticada en la infancia.¹ En el reporte de casos en el INP en México publicado por Garrido-García y cols hubo un total de cuatro fallecimientos en la etapa aguda de la enfermedad.⁹

1.3 Etiología

Las observaciones que respaldan que la etiología de la enfermedad es debida por infección de un microorganismo son: naturaleza aguda del proceso, presentación predominante en niños, brotes estacionales, la agrupación geográfica de los brotes con una temporada predominio (al final del invierno y principios de primavera) y limitación posterior del problema que evidencia una resistencia inmunitaria que evita la recidiva. La baja frecuencia de la enfermedad en lactantes pequeños y en niños mayores y adultos, es consistente con la hipótesis de que la EK es causada por un agente infeccioso, al cual la mayoría de los adultos son inmunes y que los lactantes están protegidos por anticuerpos maternos. Sin embargo, hay indicios que sugieren una etiología no infecciosa, como son el incremento lento de la incidencia de EK en distintos países sin brotes a gran escala, la falta de contagio de persona a persona y la susceptibilidad similar a EK de japoneses que viven en países distintos de Japón.⁴ Además de que los esfuerzos para identificar un agente infeccioso en la EK con cultivos bacterianos y virales convencionales y los métodos serológicos, así como con la inoculación de animales, no han logrado identificar una causa infecciosa.¹

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

genéticamente predispuestos, en particular los asiáticos.¹ Los casos de EK en hermanos (2.1%) y más en mellizos (alrededor del 13%), sugieren una posible predisposición genética que interactúa con la exposición al agente etiológico o agentes en el medio ambiente. La ocurrencia reportada de la EK en niños de padres con historia en la infancia de la enfermedad también es compatible con la contribución de los factores genéticos.⁷

1.4. Fisiopatología

Un modelo recientemente propuesto de arteriopatía en la EK identificó 3 procesos patológicos:⁷

1.- Arteritis necrotizante. Consiste en un proceso neutrofílico sincronizado completo dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de la fiebre. Es el único proceso autolimitado y progresivamente destruye la pared arterial en la adventicia, causando aneurismas.

2.- Vasculitis subaguda/crónica. Caracterizada por una infiltración asincrónica de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos con menos macrófagos que comienza en las primeras 2 semanas después de la aparición de la fiebre pero puede continuar durante meses o años en un pequeño subconjunto de pacientes y es estrechamente relacionado con el tercer proceso.

3.- Proliferación luminal de miofibroblastos (PLM). Se caracteriza por un proceso miofibroblástico único derivado de células de músculo liso medial que comienza en las primeras 2 semanas y persiste durante meses o años, con el potencial de causar estenosis arterial progresiva. La PLM está compuesto de miofibroblastos y sus productos de matriz acompañados de células inflamatorias subagudas o crónicas

Este modelo demuestra la distinta naturaleza de la arteritis necrotizante neutrofílica y la arteritis subaguda/crónica, la persistencia de ésta última durante meses o años después del inicio de la EK en un pequeño subconjunto de pacientes y la evidencia microscópica electrónica de que la PLM es un proceso activo de proliferación (en lugar de cicatriz) que comienza en las primeras semanas después del inicio y es en sí mismo un componente clave de la arteritis de la EK, con el potencial de causar

estenosis arterial progresiva en pacientes con anomalías de las arterias coronarias.⁷

El estudio de la respuesta inmune adaptativa demostró que tanto las células T proinflamatorias como las reguladoras se pueden encontrar en la circulación en la primera semana después del inicio de la fiebre. La expansión de la población reguladora de células T después de la administración de Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV) se asocia con el cese de la fiebre y la mejoría clínica. La naturaleza autolimitada de la enfermedad, junto con una baja tasa de recurrencia sugiere la aparición de memoria de células T y B que protege contra futuros encuentros con el agente causante de la EK.⁷

1.5. Cuadro clínico

Aunque la inflamación de las arterias coronarias es la consecuencia clínica más importante, la EK se caracteriza por inflamación sistémica en todas las arterias de mediano calibre y en múltiples órganos y tejidos durante la fase febril aguda, lo que lleva a hallazgos clínicos asociados.⁷ Los aneurismas pueden ocurrir en otras arterias como la celiaca, mesentérica, femoral, iliaca, renal, axilar, y arterias braquiales.¹

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

TABLA 1. Fases clínicas de la EK

Fases clínicas de la EK	Características	Duración
Fase febril aguda⁴	Fiebre, hiperemia conjuntival, lesiones en orofaringe, eritema indurado de manos y pies, exantema, adenopatía cervical, irritabilidad marcada, anorexia, afectación general, meningitis aséptica, diarrea, disfunción hepática con aumento de aminotransferasas	1-2 semanas

Fase subaguda ⁴	Empieza cuando la fiebre, el exantema y la linfadenopatía se resuelven; aproximadamente una a dos semanas después del inicio de la fiebre, se inicia descamación a nivel de dedos de las manos y de los pies, así como en la región perianal.	2-4 semanas
Fase de convalecencia ⁴	Empieza cuando todos los datos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúan hasta que la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y la Proteína C Reactiva (PCR) se normalizan	6-8 semanas después del inicio de la fiebre

Los resultados patológicos del daño de la arteria coronaria dependen de la gravedad de las lesiones. Las arterias muy levemente dilatadas e inflamadas pueden volver a la normalidad. Los aneurismas saculares grandes han perdido su capa íntima, media y elástica, por lo que no pueden regenerarse. El borde de la adventicia remanente puede romperse o sufrir una trombosis secuencial que puede organizar, recanalizar y calcificar. Los aneurismas fusiformes con medios parcialmente conservados pueden trombosar o desarrollar estenosis progresiva a partir de la PLM. Los aneurismas grandes pueden parecer "resolverse" cuando el tamaño del lumen disminuye debido a los trombos en capas o por la PLM. Los aneurismas más grandes ("aneurismas gigantes") generalmente han perdido prácticamente toda la media, con solo un borde de adventicia restante. Estos aneurismas desarrollan capas sucesivas de trombos, con organización y calcificación de los trombos más antiguos más cercanos a la adventicia remanente. Los aneurismas gigantes pueden romperse en las primeras 2 a 3 semanas después del inicio de la fiebre, pero rara vez lo hacen después. El infarto al miocardio puede ocurrir por trombosis aguda o progresiva o por estenosis causada por la PLM.⁷

1.6. Diagnóstico

Las guías originales para el diagnóstico de la EK fueron creadas por un comité que fue nombrado por el Ministerio de Salud de Japón en 1970. En ese momento, las complicaciones de la arteria coronaria aún no fueron apreciadas.¹

Al carecer de un estudio de laboratorio o de gabinete diagnóstico, la habilidad clínica en esta enfermedad (inspección principalmente) presenta una relevancia especial.⁸ Tradicionalmente, se considera como una enfermedad de “exclusión”; sin embargo, hay que enfatizar que se debe diagnosticar de forma oportuna, ya que de no recibir tratamiento, el pronóstico es ominoso.⁴

1.6.1. Criterios diagnósticos:

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

TABLA 2. Criterios diagnósticos de la EK

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

A continuación se detalla cada uno de los criterios:

Fiebre	Por lo general es alta, con temperaturas máximas en general $>39^{\circ}\text{C}$ y en muchos casos $> 40^{\circ}\text{C}$. En ausencia de tratamiento adecuado, la fiebre persiste durante una media de 11 días, pero puede continuar durante 3 a 4 semanas y, rara vez, incluso más
---------------	--

	<p>tiempo. Con el tratamiento adecuado, la fiebre suele desaparecer dentro de 2 días.⁷</p>
<p>Inyección conjuntival bilateral</p>	<p>Por lo general comienza poco después de la aparición de la fiebre e implica la conjuntiva bulbar (respetando el limbo, una zona avascular alrededor del iris) mucho más a menudo que la palpebral o conjuntiva tarsal; no está asociado con un exudado, edema conjuntival o ulceración de la córnea; y por lo general es indolora.⁷</p>
<p>Cambios en labios y cavidad oral</p>	<p>Incluyen eritema, sequedad, fisuras, descamación, agrietamiento y sangrado de los labios; una "lengua de fresa" que es indistinguible de la asociada con la escarlatina estreptocócica, con eritema y prominentes papilas fungiformes; y eritema difuso de la mucosa orofaríngea. No se observan ulceraciones orales o exudados faríngeos.⁷</p>
<p>Exantema polimorfo diseminado</p>	<p>Una erupción eritematosa suele aparecer dentro de los 5 días del inicio de la fiebre. La erupción puede tomar varias formas; la más común es una erupción maculopapular difusa inespecífica. No se han descrito erupciones vesiculares. La erupción generalmente es extensa, con afectación del tronco y las extremidades con acentuación en la región perineal, donde puede ocurrir descamación temprana.⁷</p>
<p>Cambios en extremidades</p>	<p>El eritema de las palmas y las plantas, una induración dolorosa, o ambos a menudo se producen en la fase aguda de la enfermedad. La descamación de los dedos de manos y pies por lo general comienza en la región periungueal en 2 a 3 semanas después del inicio de la fiebre y puede extenderse para incluir las palmas y plantas. Aproximadamente 1 a 2 meses después del inicio de la fiebre, pueden aparecer ranuras transversales profundas a través de las uñas (líneas de Beau).⁷</p>

Linfadenopatía cervical Es la menos común de las principales características clínicas. Por lo general es unilateral y se limita al triángulo cervical anterior, y sus criterios clásicos incluyen > 1 ganglio linfático que es > 1,5 cm de diámetro. Los estudios de imagen con frecuencia demuestran múltiples linfáticos agrandados sin supuración. Los ganglios linfáticos a menudo son firmes y no fluctuantes, no están asociados con marcado eritema de la piel que lo recubre, y son no dolorosas o ligeramente dolorosas. De vez en cuando, puede confundirse con adenitis bacteriana.⁷

1.6.2. Pruebas de laboratorio:

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

La elevación de reactantes de fase aguda, como la VSG y la PCR son casi universales en la EK,³ por lo general regresan a la normalidad en un 6 a 10 semanas después de la aparición de la enfermedad. Debido a que el grado de elevación de la VSG y la PCR puede mostrar una discrepancia en algunos pacientes en el momento de la presentación, ambos deben ser medidos. Además, la elevación de VSG puede ser causada por la terapia de IGIV per se; Por lo tanto, la VSG no debe usarse como el único determinante del grado de actividad inflamatoria en pacientes tratados con IGIV. La PCR es más útil como marcador de inflamación después del tratamiento de la enfermedad aguda. El hallazgo de una VSG mínimamente elevada

en el contexto de una enfermedad clínica grave debería ser una investigación inmediata para la diseminación en la coagulación intravascular diseminada.⁷

Un rasgo característico de las últimas fases de la enfermedad es la trombocitosis, con recuentos de plaquetas que van desde 500,000 a >1 millón/mm³. La trombocitosis raramente está presente en la primera semana de la enfermedad, por lo general aparece en la segunda semana, y picos en la tercera semana con un retorno gradual a la normalidad por 4 a 8 semanas después de la aparición de los casos no complicados. El recuento medio pico de plaquetas es alrededor 700,000/mm³. La trombocitopenia es rara, pero puede ocurrir en las primeras 1 a 2 semanas de la enfermedad, esta puede ser un signo de coagulación intravascular diseminada y es un factor de riesgo para el desarrollo de anomalías de las arterias coronarias.⁷ Los lípidos de plasma están marcadamente alterados en la fase aguda de la EK, con disminución del colesterol, lipoproteína de alta densidad y apolipoproteína A1. La elevación leve a moderada de las transaminasas séricas se producen en $\leq 40\%$ de los pacientes y la hiperbilirrubinemia leve en alrededor del 10%. La gamaglutamil transpeptidasa (GGT) se encuentra elevada en alrededor del 67% de los pacientes. La hipoalbuminemia es común y se asocia con una enfermedad aguda más grave y más prolongada.⁷ Se considera factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas las cifras de albúmina sérica menor a 3.5gr/dl.^{1,3} El análisis de orina puede mostrar piuria en hasta el 80% de los niños, aunque este hallazgo carece de especificidad.⁷ En los niños que se someten a una punción lumbar, alrededor del 30% demuestran evidencia de meningitis aséptica con predominio de células mononucleares, así como los niveles normales de glucosa y proteínas.⁷

1.7. Manifestaciones cardiovasculares:

El pericardio, el miocardio, el endocardio, incluidas las válvulas y las arterias coronarias, todos pueden estar inflamados.⁷

Durante la fase aguda, la auscultación cardíaca a menudo revela un precordio hiperdinámico, taquicardia, ritmo de galope, y un murmullo de flujo inocente en el entorno de la anemia, fiebre y la contractilidad miocárdica deprimida secundaria a

miocarditis.⁷ La disfunción de valvular se produce en alrededor del 25% de los pacientes independientemente de la afectación de la arteria coronaria y, con mayor frecuencia, afecta a la válvula mitral.⁷ Los niños con regurgitación mitral significativa pueden tener un soplo de regurgitación pansistólico que es típico de esta condición. Ocasionalmente, los pacientes con la EK y mala función miocárdica, pueden presentar bajo gasto cardíaco o shock. La electrocardiografía puede mostrar arritmias, intervalo PR prolongado, o ST y T cambios onda inespecíficos.¹

La miocarditis ocurre con frecuencia en la EK aguda. Los informes de biopsias de miocardio realizadas en el curso agudo de la enfermedad sugirieron una incidencia casi universal. Más datos recientes de gammagrafía indican que la inflamación del miocardio puede documentarse en el 50% a 70% de los pacientes.⁷

Recientemente, se ha demostrado que los cambios inflamatorios del miocardio en EK ocurren antes de las anomalías de la arteria coronaria y que sin daño isquémico concomitante, hay edema miocárdico pero poca interrupción celular permanente o pérdida celular asociada. Por lo tanto, con mayor frecuencia, la miocarditis en EK se desarrolla temprano, y la disfunción aguda del ventrículo izquierdo es generalmente transitoria y responde fácilmente al tratamiento antiinflamatorio. La mejoría rápida de la función del ventrículo izquierdo difiere de la observada en otras causas de miocarditis.⁷

La afectación miocárdica con disfunción del ventrículo izquierdo está presente en el 20% de los pacientes en el momento del diagnóstico y se asocia con la dilatación de la arteria coronaria. Por lo tanto, la evaluación de la función sistólica y diastólica ventricular debe ser parte de la evaluación ecocardiográfica de todos los pacientes con sospecha de EK. La evaluación del movimiento de la pared regional también puede ser útil, especialmente en niños con anomalías de la arteria coronaria.⁷

La insuficiencia aórtica es mucho menos frecuente (1% de los pacientes). En la EK generalmente se asocia con la dilatación de la raíz aórtica y se manifiesta al principio del curso de la enfermedad. También está asociado con la dilatación de la arteria coronaria. La dilatación de la raíz aórtica se ha notificado en alrededor de 10% de los pacientes durante la enfermedad aguda.⁷

La pericarditis puede asociarse con la vasculitis y la miocarditis observadas en pacientes con EK, y se debe tener en cuenta la presencia y la gravedad de un derrame pericárdico. Los derrames pericárdicos hemodinámicamente importantes son muy raros.⁷

1.7.1. Alteraciones de las arterias coronarias:

La presencia de anomalías de la arteria coronaria se considera un criterio específico que respalda el diagnóstico de la EK, en particular para aquellos pacientes que no cumplen los criterios clínicos completos para el diagnóstico.⁷

La prevalencia de anomalías de la arteria coronaria en un ensayo clínico de tratamiento inicial fue del 23% a las 4 semanas después del reclutamiento, se redujo al 8% con 4 infusiones de dosis bajas de IGIV. En un ensayo posterior de IGIV de dosis alta única, esto se redujo aún más, alrededor de 4%.⁷

En un estudio de Schroh y cols. se comenta que los factores de riesgo de daño coronario detectados fueron: 1) edad < 36 meses, 2) fiebre prolongada ≥ 6 días, 3) VSG ≥ 50 mm/hr, 4) PCR > 100 mg/L y 5) hematocrito <30%.¹¹

En una publicación de Newburger y cols. se menciona que los factores de riesgo de desarrollar Lesiones de las Arterias Coronarias (LAC) incluyen variables demográficas, y aquellas relacionadas con la severidad de la vasculitis en su presentación. Los hombres son más propensos para desarrollar aneurismas, igual que pacientes menores de 6 meses o mayores de 8 años. Los hallazgos de laboratorio de riesgo predictores de LAC son los que indican inflamación sistémica como el aumento de la PCR, empeoramiento de la anemia, plaquetopenia, neutrofilia, y disminución de sodio sérico. Los pacientes que en un inicio tienen dimensiones pequeñas de arterias coronarias son menos propensos a desarrollar LAC, sin embargo aquellos pacientes que presenten disfunción sistólica en el ecocardiograma inicial si tienen mayor riesgo para el desarrollo de aneurismas, al igual que los pacientes con resistencia al tratamiento con IGIV.¹²

El ecocardiograma es una parte crítica de la evaluación de todos los pacientes con sospecha de EK. Debido a que no es invasiva y tiene una alta sensibilidad y especificidad, es la modalidad de imagen ideal para la evaluación cardíaca.¹³ Este estudio inicial establece una línea de base para el seguimiento longitudinal de la

morfología de la arteria coronaria, el movimiento de la pared del ventrículo izquierdo, la regurgitación valvular y el derrame pericárdico.⁷

Es muy raro tener afectación coronaria distal sin que se observen algunas anomalías en los segmentos proximales. En hasta el 80% de los pacientes que tienen dilatación significativa o aneurismas como se observa en los ecocardiogramas posteriores, es evidente cierta anomalía en el ecocardiograma inicial obtenido en los primeros 10 días de la enfermedad.⁷

La mayor proporción de pacientes con anomalías coronarias solo tendrá dilatación, caracterizada por mediciones de la luz luminal fuera del rango normal pero con un puntaje Z máximo de <2.5. La dilatación se resuelve dentro de 4 a 8 semanas en la mayoría de los pacientes. Algunos tendrán dimensiones de la arteria coronaria siempre dentro del rango normal, pero con las mediciones en serie demostrará reducciones en las dimensiones lumbinales que sugieren dilatación, utilizando al paciente como su propio control. La prevalencia de estos pacientes puede variar del 32% al 50%, lo que puede indicar que la dilatación de la arteria coronaria puede ser más común de lo que se pensaba. Sin embargo, no está claro si tales reducciones en las dimensiones representan la resolución de los cambios inflamatorios en las paredes arteriales o factores hemodinámicos o funcionales relacionados con la fiebre y los mediadores inflamatorios circulantes.⁷

Un 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).^{14, 15}

En orden de mayor a menor frecuencia, los sitios comunes de los aneurismas coronarios incluyen en primer lugar, la Arteria Coronaria Descendente Anterior Izquierda (ACDAI), en segundo lugar Arteria Coronaria Derecha (ACD) proximal, seguido de la Arteria Coronaria Izquierda (ACI), cuarto lugar la Arteria Coronaria

Circunfleja Izquierda (ACCI), y finalmente la ACD distal y la unión entre la ACD y la arteria coronaria descendente posterior (ACDP).¹

Los cambios de las LAC son dinámicos con el tiempo. Los aneurismas pueden incrementar de tamaño en los primeros 2 meses de la enfermedad. La regresión de los aneurismas a un diámetro normal ocurre en los 2 años posteriores del inicio de la enfermedad, mientras que la estenosis es progresiva en el transcurso de muchos años. La baja prevalencia de la isquemia miocárdica en niños pequeños con aneurismas y trombosis puede deberse en parte a la neoangiogénesis y la rápida recanalización de los aneurismas trombosados, así como por el crecimiento de arterias colaterales que suplen el territorio en riesgo. La regresión al diámetro normal es común en niños con aneurismas pequeños o medianos, pero se ha asociado al engrosamiento de la mioíntima de las arterias coronarias, en dichos segmentos el flujo miocárdico y coronario puede estar disminuído.¹²

Los pacientes con afectación grave de la arteria coronaria (aneurismas extensos o grandes/gigantes) no presentan síntomas cardíacos, a menos que la isquemia miocárdica se desarrolle como consecuencia de alteraciones graves del flujo arterial coronario o trombosis.⁷

La definición de las anomalías de las arterias coronarias ha cambiado desde los criterios originales del Ministerio japonés en 1970, en particular, las dimensiones de las arterias coronarias, ajustadas por Superficie Corporal (SC), las cuales proporcionan una evaluación más precisa del tamaño de la ACD proximal o ACDAI en comparación con las dimensiones esperadas en la población normal.¹

Una puntuación $z \geq 2.5$ (dimensión coronaria que es ≥ 2.5 Desviaciones Estándar (DE) por encima de la media de SC) en uno de estos segmentos arteriales se esperaría que ocurra en alrededor de 0.6% de la población sin la EK, y una puntuación $z \geq 3.0$ en uno de estos segmentos se esperaría que ocurra en alrededor de 0.1% de la población sin la EK. Tener una puntuación z de la arteria coronaria ≥ 2.5 , tanto en la ACD proximal y ACDAI sería raro en la población general. Debido a la variación anatómica de la ACI, el puntaje z debe interpretarse con cautela.¹

Las mediciones de puntuación Z solo reflejan valores normales para segmentos proximales. El uso adicional de un criterio de una dimensión >1.5 veces los

segmentos circundantes podría ser útil para definir anomalías para segmentos distales. También podría ser útil para definir la participación en otros lechos arteriales no coronarios.⁷

Recientemente, dos estudios han evaluado de forma más sistemática las dimensiones coronarias en niños con enfermedades febriles distintas de EK. Tomados en conjunto, estos estudios sugieren que los puntos de corte entre 2.0 y 2.5 podrían diferenciar confiablemente la afectación de la arteria coronaria secundaria a EK, con una puntuación $Z \geq 2.5$ diferenciando la EK con una especificidad del 98%.⁷

La American Heart Association (AHA) en el 2017, propuso un esquema de clasificación basado únicamente en puntuaciones Z:⁷

1. Sin afectación coronaria: siempre < 2
2. Dilatación solamente: de 2 a < 2.5 ; o si inicialmente se observa < 2 , y posterior disminución en el puntaje Z durante el seguimiento a ≥ 1
3. Aneurisma pequeño: ≥ 2.5 a < 5
4. Aneurisma medio: ≥ 5 a < 10 , y dimensión absoluta < 8 mm
5. Aneurisma grande o gigante: ≥ 10 o dimensión absoluta ≥ 8 mm

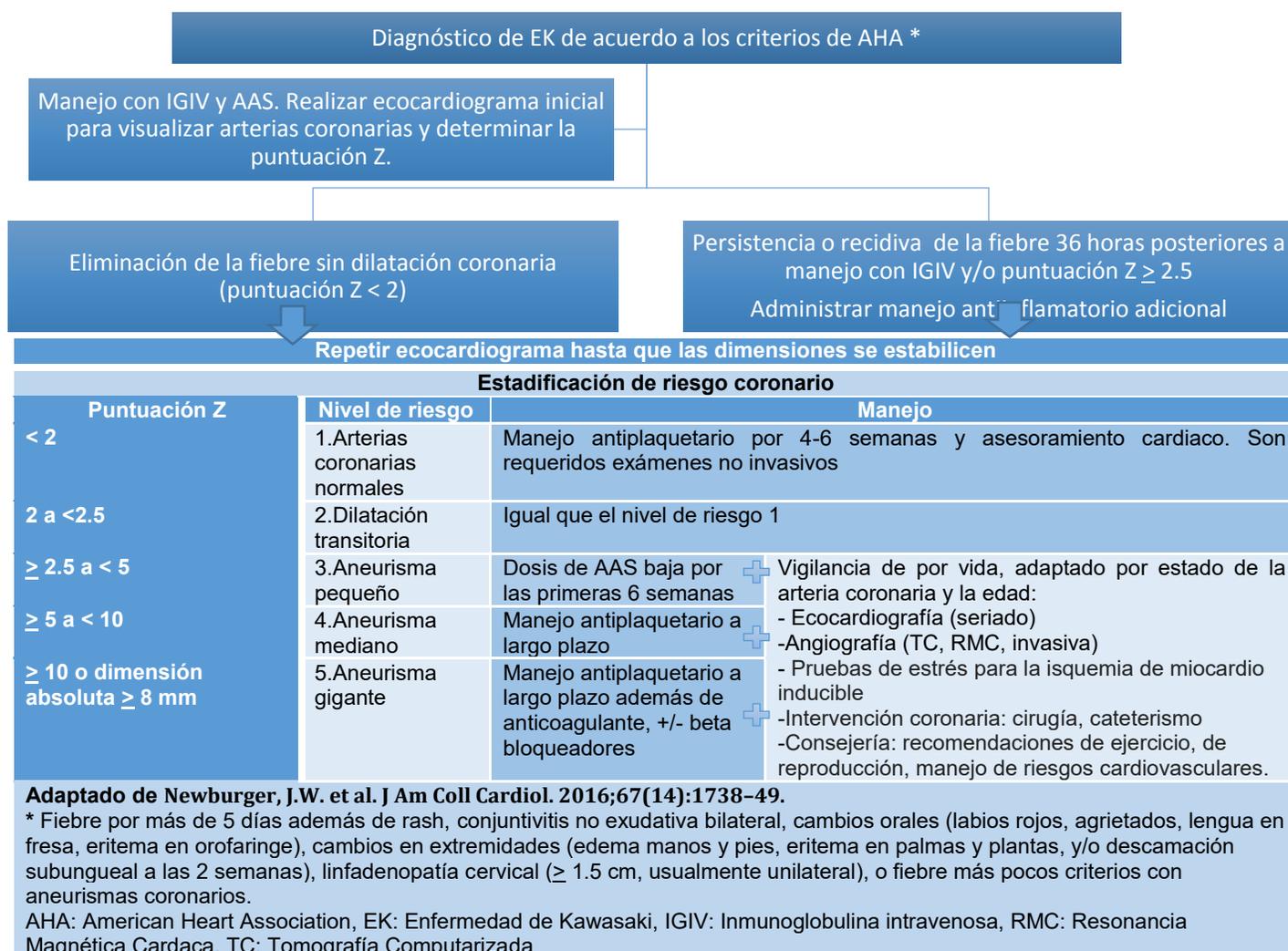
Los criterios del Ministerio de Salud japonés clasifican las arterias coronarias como anormales si el diámetro de la luz interna es > 3 mm en niños < 5 años o > 4 mm en niños ≥ 5 años de edad; Si el diámetro interno de un segmento mide ≥ 1.5 veces el de un segmento adyacente; o si el lumen coronario es claramente irregular. Sin embargo, como se comentó anteriormente, se ha demostrado que las dimensiones de la arteria coronaria en niños sin EK aumentan conforme a índices de tamaño corporal, tales como el área de SC o la longitud del cuerpo. Zorzi y cols. demostraron que la SC ajustada al área de dimensiones coronarias de algunas personas con EK cuya arterias coronarias fueron considerados "normales" son más grandes de lo esperado en la etapa aguda, convaleciente, y en las fases finales, en comparación con las referencias establecidas por el tamaño corporal. Es por esto, que el uso de los criterios del Ministerio japonés de Salud puede resultar en la subestimación de la verdadera prevalencia de la dilatación coronaria. Aunque también es de destacar que las puntuaciones z están disponibles sólo para el tronco de la ACI, ACDAI

proximal, y ACD proximal, por lo que el criterio del Ministerio de Salud japonés de "1,5 veces del tamaño del segmento adyacente" todavía es útil para el diagnóstico de aneurismas en sitios periféricos.¹

Un ecocardiograma anormal al inicio de la enfermedad ayuda al diagnóstico, sin embargo presentarlo normal no excluye la EK, además de que un ecocardiograma normal en la primera semana tampoco excluye la formación de aneurismas posteriores, es por ello que este estudio se debe de repetir en la primera o segunda semana y en las semanas 4-6 posteriores al tratamiento.¹²

Newburger y cols. muestran un reciente algoritmo para el manejo y la estadificación de alteraciones cardiovasculares en la EK.¹²

Figura 1. Algoritmo para el manejo y estadificación de alteraciones cardiovasculares en la EK.¹²



1.8. Tratamiento

El tratamiento durante la fase aguda está dirigido a controlar el estado inflamatorio sistémico, evitar y/o reducir la vasculitis coronaria previniendo la trombosis, mientras que el tratamiento a largo plazo en los pacientes que tuvieron lesión coronaria está enfocado en la prevención de la cardiopatía isquémica o infarto miocárdico.^{1,11} La EK no tratada, o aquéllos tratados con AAS solamente, lleva a lesión coronaria en el 20 a 40% de los pacientes, mientras que la terapia apropiada con IGIV reduce la incidencia de lesiones coronarias a menos del 5%.⁴

Las guías de la AHA del 2017 y las guías japonesas del 2003 recomiendan una combinación IGIV (2 g / kg) y AAS como tratamiento inicial estándar para EK.¹³

Por lo que se refiere que una sola dosis de 2 g/kg es más efectiva que múltiples dosis más bajas. Este tratamiento debería ser aplicado en los primeros diez días de la enfermedad, y si es posible, dentro de los 7 días de la enfermedad.^{4,7}

Incluso cuando se trata con dosis altas de regímenes IGIV dentro de los primeros 10 días de la enfermedad, el 20% de los niños desarrollarán dilatación transitoria de la ACDAI proximal o ACD proximal según los criterios Z-score, 5% desarrollarán aneurismas de la arteria coronaria ($Z > 2.5$), y el 1% desarrollará aneurismas gigantes según los criterios del Ministerio de Salud Japonés. Un porcentaje aún mayor de pacientes (30%) se clasificarán como con dilatación de la arteria coronaria cuando se utiliza un punto de corte Z-score de 2.0 para definir la dilatación.⁷

1.8.1 El ácido acetil salicílico como parte del tratamiento

Antes de la mitad de 1980 el AAS era el manejo primario de la EK. El AAS era administrado en dosis antiinflamatoria y antipirética durante la fase aguda de la enfermedad, después era administrado en dosis antiplaquetarias durante la etapa subaguda y convaleciente, cuando los pacientes presentaban mayor riesgo de trombosis de las arterias coronarias.¹⁶

La aspirina inhibe tanto la enzima ciclooxigenasa (COX)-1 (la mucosa gástrica y la agregación plaquetaria) como la COX-2 (inflamación). Sin embargo, debido a su inhibición consideradamente más selectiva de COX-1, se requieren dosis mayores para sus efectos antiinflamatorios (COX-2).¹⁷

La base teórica de las propiedades antiinflamatorias y como antiagregante plaquetario del AAS sugiere que puede ser utilizado como coadyuvante de la IGIV para prevenir complicaciones cardíacas. Tomando en cuenta que la fiebre prolongada se considera un factor de riesgo para la incidencia de LAC, y que el AAS reduce el tiempo de fiebre, ésta, aún se utiliza en el manejo de la fase aguda.³

Según Newburger y cols. durante la fase aguda de la enfermedad, el AAS se administra en 80-100 mg/kg por día en 4 dosis con IVIG, ya que de esta forma parecen poseer un efecto anti-inflamatorio aditivo.¹

Durante la fase aguda de la EK, debido a la absorción reducida y el incremento de la depuración renal, los niveles terapéuticos de salicilato son raramente alcanzados, aun con dosis muy altas de AAS (120mg/kg/día). A pesar de esto los niveles de toxicidad del salicilato pueden ocurrir debido a niveles de albúmina bajos en la fase aguda de la EK. En la fase subaguda, los niveles de salicilato suelen elevarse repentinamente.^{17, 18}

En muchos centros de salud reducen la dosis de AAS después de que el niño ha estado afebril durante 48 a 72 horas. Otros continúan altas dosis de AAS hasta el día 14 de la enfermedad y \geq 48-72 horas después de la suspensión de la fiebre. Cuando se interrumpe el AAS en dosis alta, se comienzan AAS en dosis baja (3-5 mg/kg por día) manteniéndose hasta que el paciente no muestra evidencia de cambios coronarias por 6 a 8 semanas después de la aparición de la enfermedad. Para los niños que desarrollan anomalías coronarias, el AAS puede continuar indefinidamente.^{1, 8}

Con respecto al estado de hipercoagulabilidad en la EK, el AAS a dosis intermedia puede ser ventajosa sobre la dosis alta debido a una mayor supresión de la agregación plaquetaria y menos inhibición de la producción de prostaciclina. Sin embargo, el AAS en dosis altas se ha demostrado que inhibe la reacción de plaquetas inducida por cizallamiento que implica la generación de trombina.¹⁹

A pesar de esto, continua la controversia acerca de la dosis ideal del AAS. En Norte América, la dosis alta de AAS (80-100mg/kg/día) es usada en la fase aguda. En Japón, preocupados por la toxicidad hepática de el AAS, han usado dosis

inetemedia de AAS (30-50 mg/kg/día) como tratamiento estándar en la fase aguda.¹

18

Con respecto a la duración de la fiebre posterior al tratamiento con IGIV y de acuerdo a la dosis de AAS, Saulsbury y cols demostraron que no había diferencia en la duración de la fiebre con respecto a la dosis de AAS. Resultado similares se encontraron en el estudio de Hsieh y cols., especulándose que el principal determinante de la desaparición de la fiebre en la fase aguda de la EK depende de la IGIV, y no del AAS. Demostrándose en dicho estudio de Hsieh y cols., una alta proporción de desarrollo LAC cuando la fiebre no respondía al tratamiento con IGIV.^{19, 20}

En un metaanálisis realizado por Masaru Terai y cols. se menciona que las dosis de AAS si se encontraban relacionadas con la duración de la fiebre, siendo significativamente más corta con dosis altas de AAS.²¹

En el estudio de Goni Lee y cols., el 83,7% de los pacientes que respondieron a IGIV se presentaron afebriles dentro de las 24 horas después de dicha terapia sin el uso del AAS. Sin embargo, la duración de la fiebre después del tratamiento fue mayor en el grupo de estudio en comparación con el grupo control. Este resultado es consistente con los hallazgos de Akagi y cols., que mostró que los pacientes que recibieron AAS en dosis alta tuvieron una menor duración de la fiebre.²⁰

Aunque el objetivo principal del tratamiento de EK es prevenir los LAC, la resistencia al tratamiento está asociado a mayor riesgo de presentar AAC.⁷ En el estudio de Hsieh y cols, se indica que el uso del AAS en la fase aguda de la EK no tiene ningún efecto significativo en la prevención del fallo de la terapia de IGIV.¹⁹ Sin embargo, Dhanrajani y cols. encontraron que las dosis bajas de AAS están asociadas a incremento de resistencia de IVIG, definida como el uso de una segunda dosis de IGIV.²²

Usando el modelo murino en la EK, Lau y cols. demostraron que a concentraciones terapéuticas, el salicilato no puede inhibir la activación de células T, la producción Factor de necrosis tumoral (FNT) alfa, y la producción de MMP-9 mediada por la expresión de FNT alfa, todos los cuales son pasos críticos que conducen al daño de la arteria coronaria en este modelo de enfermedad. Siendo que las dosis

farmacológicas del salicilato aumentan la producción de FNT-alfa y la IVIG no fue capaz de superar los efectos indeseables de expresión FNT alfa inducida por salicilato. Esto implica que la utilidad del AAS puede limitarse a su anticoagulante y acciones antipiréticas, que se puede conseguir a dosis mucho más bajas.²³

Definiéndose arbitrariamente una PCR <3 mg/dl como un nivel aceptable para la resolución de la inflamación por la terapia IGIV, que se deriva del criterio de la AHA para la evaluación de sospecha de EK incompleta, en estudios de Goni Lee y cols., no se encontraron diferencias entre los pacientes tratados con o sin AAS en la proporción de pacientes que mantuvieron un nivel alto de PCR 48 a 72 horas después del tratamiento y también en el tiempo medio de PCR para disminuirse a <3 mg/dl.²⁰

En la declaración científica de la EK para profesionales de la salud de la AHA del 2017, se refiere que aunque el AAS tiene una actividad antiinflamatoria importante (en dosis altas) y actividad antiplaquetaria (en dosis bajas), no parece disminuir la frecuencia del desarrollo de anomalías coronarias.⁷ Encontrándose publicaciones (Goni Lee y cols., dos grandes metaanálisis, Hsieh y cols, Ken-Pen Weng y cols.) respaldando lo descrito por la AHA acerca de la eficacia del AAS solo o combinado con IGIV, en las que se menciona que no ha demostrado reducir el riesgo de la enfermedad cardíaca.^{2, 3, 8, 17, 19, 20}

Recientemente, Dallaire y cols. realizaron un estudio que incluyó 1213 pacientes donde comparaban la evolución de las arterias coronarias en pacientes tratados con dosis bajas (<10mg/kg/día) con pacientes tratados con dosis altas (>10mg/kg/día), de forma concomitante al manejo con IGIV en la etapa aguda de la EK. En dicho estudio se refirió que el uso de AAS en dosis bajas no es inferior a la dosis alta de AAS para prevenir las anomalías de las arterias coronarias. Tampoco observaron un efecto significativo de la dosis de AAS en la resistencia al tratamiento o en la duración de la fiebre. Se refirió una mayor concentración media de PCR en el grupo de AAS de dosis baja. También se observaron valores significativos de P para las diferencias entre los grupos para la hemoglobina, el recuento de leucocitos y la albúmina, aunque las diferencias fueron pequeñas.²⁴

Kim y cols. en el 2016 publicaron un estudio donde se valoraron 8456 pacientes, comparándose la incidencia de AAC con el manejo concomitante a IGIV con dosis bajas (3-5mg/kg/día) con respecto a otro grupo con dosis altas (≥ 30 mg/kg/día) de AAS en la enfermedad aguda de la EK. Se observó que la incidencia de AAC fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron dosis ≥ 30 mg/kg/día de AAS que en los pacientes que recibieron dosis a 3-5mg/kg/día. En base al puntaje z para definir alteraciones en las arterias coronarias se observó 24.8% frente a 18.3%; $p = 0.001$; y basado en los criterios japoneses 19.0% vs 10.4%; $p < 0.001$. Además, el uso de AAS de dosis media o superior fue un predictor significativo de AAC de acuerdo con los análisis de regresión logística. La prevalencia de AAC gigante basada en cualquiera de los criterios no difirió entre los grupos ($P=0.810$ y $P=0.296$, respectivamente).²⁵

Huang y cols. compararon el efecto clínico en diferentes dosis de AAS en pacientes con EK, los resultados sugieren que el uso de AAS no confiere ningún beneficio en el tratamiento de la EK en la etapa aguda con respecto a la resolución de la inflamación, la disminución del recuento de plaquetas y la prevención de la formación de LAC.²⁶

Aunque el AAS es generalmente bien tolerado en pacientes con EK aguda, la gastritis, hemorragia gastrointestinal, y el síndrome de Reye se han reportado como complicaciones del uso de AAS en dosis alta en los niños con EK.¹⁸ El síndrome de Reye es un riesgo en niños que reciben salicilatos cuando están experimentando una infección activa con varicela o influenza y también se ha informado en pacientes que toman dosis altas de ASA durante un período prolongado después de la KD.⁷ Eleftheriou y cols. recomendaron 30-50 mg/kg/día de AAS para una mejor tolerabilidad gastrointestinal.²⁷

En nuestro estudio previo, observamos las reacciones secundarias de AAS en los pacientes con EK en el INP. Se presentaron dichas complicaciones en el 7.56%, de éstos pacientes 55.5% recibieron AAS en dosis intermedia (60-50 mg/kg/día), y 44.4% de los pacientes recibieron AAS a dosis elevadas (80-90 mg/kg/día). De la población que recibió dosis antiplaquetarias desde la fase aguda de la EK (3-5mg/kg/día) ninguno de ellos presentó complicaciones asociadas al uso de ASA.

Ninguno de nuestros pacientes presentó complicaciones consideradas graves por el uso de AAS.²⁸

Por otra parte se comenta que en niños con alergia a la AAS o con varicela o influenza concomitante con riesgo de desarrollar síndrome de Reye, el clopidrogel puede ser un sustituto potencial (dosis máxima 1 mg/kg/d hasta 75 mg/día).⁸

Actualmente, la declaración científica para profesionales de la salud de la AHA del 2017 refiere la administración de ASA de dosis intermedias (30-60 mg/kg/día) a dosis altas (80-100 mg/kg/día) es razonable hasta que el paciente esté afebril, aunque no hay evidencia que reduce los aneurismas de la arteria coronaria.⁷

En Japón, Michihata y cols. realizaron un estudio en 20,156 pacientes tratados en 400 hospitales de este país, evaluando la relación entre la incidencia de AAC en pacientes con EK y la concordancia con las pautas de manejo con las guías de la AHA de 2004 y las directrices japonesas de 2003. Los pacientes tratados en hospitales con una mayor proporción de concordancia con las guías tenían una tasa significativamente menor de AAC.²⁹

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

<i>Autor</i>	<i>Año</i>	<i>Manejo IGIV</i>	<i>Manejo AAS en etapa aguda de EK</i>	<i>Horas de fiebre posterior al uso de IGIV</i>	<i>Interrupción de la fiebre posterior al uso de IGIV (%)</i>	<i>Tiempo en disminuir PCR < 3mg/dl (días)</i>	<i>Formación de LAC (%)</i>
<i>Melish Marian y cols.</i> ³⁰	1992	2 gr/kg	3-8mg/kg/día		60 posterior a 3 días (p<0.05)		1
					91 posterior a 6 días (p<0.05)		
			80-100mg/kg/día		82 posterior a 3 días (p<0.05)		1
					97 posterior a 6 días (p<0.05)		
<i>Terai M. y cols.</i> ²¹	1997	2 gr/kg	30-50mg/kg/día				5.3
<i>Saulsbury Frank</i> ¹⁷	2002	2 gr/kg	3-5mg/kg/día	35 ± 5 (p=0.13)			0
			80-100mg/kg/día	47 ± 8 (p=0.13)			0
<i>Goni Lee y cols.</i> ²⁰	2013	2 gr/kg	Sin AAS	13.3±13.5 (p=0.000)	83.7 posterior a 24 horas	3.5±1.1(p=0.839)	4.7 (p= 0.625)
<i>Rahbarimanesh Aliakbar y cols.</i> ³¹	2014	2 gr/kg	3-5mg/kg/día	46.00±50.49 (P=0.694)	88.1% posterior a 36 horas (P=0.729)		5.3 (P=1.000)
			80-100mg/kg/día	41.96± 19.63 (P=0.694)	85.2% posterior a 36 horas (P=0.729)		4 (P=1.000)
<i>Kim y cols.</i> ²⁵	2016	2gr/kg	3-5mg/kg/día	6.1 ± 1.9 (p=0.001)			93 (18.3%) (p=0.001)
			≥ 30mg/kg/día	5.7 ± 2.2 (p=0.001)			1968 (24.8%) (p=0.001)
<i>Dallaire y cols.</i> ²⁴	2017		<10mg/kg/día	6.2 ± 1.8 (p<0.05)	7.9 ± 2.6 (p< 0.05)		81 (22.2%)
			>10mg/kg/día	6.2 ± 1.7 (p<0.05)	7.8 ± 3.8 (p< 0.05)		174 (20.5%)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La EK se ha convertido en la causa principal de cardiopatía adquirida en países desarrollados. La manifestación cardiovascular más importante es la formación de aneurismas coronarios que pueden complicarse con trombosis, enfermedad cardíaca isquémica, aterosclerosis precoz y muerte súbita.

El tratamiento durante la fase aguda con IGIV a 2 gr/kg dosis única asociado a AAS está dirigido a controlar el estado inflamatorio sistémico y evitar y/o reducir la vasculitis coronaria. La dosis apropiada del AAS durante la fase aguda de la EK aún no es clara.

En Norte América, la dosis alta de AAS (80-100mg/kg/día) es usada en la fase aguda. En Japón, preocupados por la toxicidad hepática del AAS, han usado dosis intermedia de AAS (30-60 mg/kg/día) como tratamiento estándar en la fase aguda. Existen estudios retrospectivos en los que se especulan que el principal determinante de la desaparición de la fiebre en la fase aguda de la EK depende de la IGIV, y no del AAS. Refiriéndose además que la prevalencia de las LAC es inversamente proporcional a la dosis utilizada de IGIV, independientemente de la dosis de AAS. Además, en algunas investigaciones no se encontraron diferencias entre los pacientes tratados con o sin AAS en la disminución de PCR, tomado como parámetro de inflamación.

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

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el comportamiento ecocardiográfico e inflamatorio en la evolución de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki tratados en la etapa aguda con dosis alta o intermedia de aspirina en el Instituto Nacional de Pediatría?

4. JUSTIFICACIÓN

Según Newburger y cols., los factores de riesgo para desarrollar LAC incluyen variables demográficas, y aquellas relacionadas con la severidad de la vasculitis en su presentación, como son los hallazgos de laboratorio que indican inflamación sistémica y alteraciones en arterias coronarias y disfunción sistólica en el ecocardiograma inicial.

La base teórica de las propiedades antiinflamatorias y como antiagregante plaquetario del AAS sugiere que puede ser utilizado como coadyuvante de la IGIV para prevenir complicaciones cardíacas en el tratamiento agudo de la EK. Sin embargo, tanto la dosis óptima y el papel exacto del AAS han sido controvertidos desde el comienzo de su uso en la etapa aguda de la EK.

Las últimas recomendaciones para la evaluación diagnóstica y el tratamiento de la EK fueron publicadas por la AHA en 2017. El cumplimiento de estas pautas no es uniforme en todo el mundo, y la dosis de AAS a dosis intermedias (30-60 mg/kg/día) o dosis altas (80-100 mg/kg/día) queda a criterio del médico tratante

Recientemente se han realizado estudios retrospectivos en diferentes tipos de población acerca de la eficacia del AAS a diferentes dosis en la etapa aguda de la EK, en las que no muestra beneficio para prevenir el fallo del tratamiento con IGIV, aparición de LAC, acortamiento del tiempo de fiebre o disminución de los parámetros de laboratorio de inflamación sistémica.

No se cuenta con investigaciones específicas en población hispana y tomando en cuenta que la EK tiene una considerable variabilidad geográfica y racial, es imperativo que dichas investigaciones se realicen en población mexicana, lo cual serviría para comprender el papel de la AAS en la población hispana.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Se definió el comportamiento ecocardiográfico e inflamatorio en la evolución de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki tratados en la etapa aguda con dosis alta o intermedia de aspirina en el Instituto Nacional de Pediatría

5. 2 Objetivos específicos

1. Se determinó la frecuencia de aparición de lesiones de arterias coronarias posterior a manejo con IGIV asociado a diferentes dosis de AAS en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki
2. Se determinó la frecuencia de la persistencia de parámetros de fase aguda elevados posterior a manejo con IGIV asociado a diferentes dosis de AAS en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki
3. Se determinó el tiempo de fiebre posterior a manejo con IGIV asociado a diferentes dosis de AAS en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Tipo de Estudio

- Finalidad: Comparativo
- Temporalidad: longitudinal
- Direccionalidad: Retrospectivo
- Fuente de datos: Retrolectivo
- Intervención: Observacional

7.2 Población Objetivo

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

7.3 Población Elegible

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con antecedente de haber padecido EK entre 1 de enero del 2002 y el 31 de Diciembre del 2017.

7.4 Criterios de Inclusión

Pacientes de 0 a 18 años tratados en la etapa aguda de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría.

Pacientes de cualquier género con el antecedente de EK completo diagnosticado de acuerdo a los criterios establecidos por la AHA y manejado en la etapa aguda de la enfermedad en el Instituto Nacional de Pediatría con IGIV + AAS

7.5 Criterios de Exclusión.

Pacientes que hayan recibido esteroides como parte del tratamiento en la etapa aguda de la EK

7.6 Ubicación del Estudio

- Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría

7.7 Variables

NOMBRE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE VARIABLE
Edad	Del latín aetas. Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico de EK	Cuantitativa continua	Meses
Sexo	Del latín sexus. Condición orgánica, masculina o femenina. Estará acorde a los genitales externos del paciente	Cualitativa Dicotómica Nominal	1. Masculino 2. Femenino
Peso	Del latín pensum. Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo.	Cuantitativa continua	Kg
Dosis de Ácido acetil salicílico	Administración de ácido acetil salicílico por día durante la etapa aguda de la Enfermedad de Kawasaki	Cualitativa Politómica Ordinal	1. Elevada 2. Intermedia 3. Baja
Miocarditis	Inflamación al miocardio manifestada ecocardiográficamente por alteraciones en la función ventricular izquierda, con alteraciones en la movilidad segmentaria e insuficiencias valvulares	Cualitativa Dicotómica Nominal	1. Sí 2. No
Pericarditis	Inflamación del pericardio manifestada ecocardiográficamente por engrosamiento del pericardio parietal y/o visceral con o sin repercusión hemodinámica	Cualitativa Dicotómica Nominal	1. Sí 2. No
Derrame pericárdico	Inflamación del pericardio manifestada ecocardiográficamente por incremento en la producción de líquido pericárdico, el cual puede tener o no repercusión hemodinámica	Cualitativa Dicotómica Nominal	1. Sí 2. No
Aneurisma coronario	Dilatación localizada de una arteria coronaria que excede el diámetro de los segmentos adyacentes del mismo vaso, de acuerdo a las mediciones ecocardiográficas de la dimensión interna de los segmentos coronarios proximales normalizadas en la base del área de superficie corporal y se expresa en unidades de desviación estándar de la media	Cualitativa Politómica Ordinal	1. Sin aneurisma 2. Dilatación coronaria 3. Aneurisma Pequeño 4. Aneurisma Mediano 5. Aneurisma Gigante
Leucocitos	Del griego "Leukos" blanco y "Kytos" células. son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria	Cuantitativa continua	10 ³ /uL
Plaquetas	Pequeños fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo. desempeñan un papel fundamental en la hemostasia y son una fuente natural de factores de crecimiento.	Cuantitativa continua	10 ³ /uL
Proteína C Reactiva	Constituye un marcador muy sensible de inflamación o daño tisular y su concentración en el	Cuantitativa continua	mg/dl

	suero puede incrementarse con rapidez en respuesta a una gran variedad de estímulos.		
Velocidad de sedimentación globular	Es un reactante de fase aguda, es una medida indirecta de la concentración de proteínas de fase aguda	Cuantitativa continua	mm/1hr
Tiempo de fiebre posterior a tratamiento	Horas transcurridas desde la administración del tratamiento hasta el cese de la fiebre	Cuantitativa Numérica continua	Horas

7.8 Recursos Humanos

Médico residente de segundo año de Cardiología Pediátrica quien realizó la captación de los pacientes y analizará las características obtenidas.

7.9 Descripción General del Estudio

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

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

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

En la etapa aguda de la enfermedad se analizó edad, peso, talla, sexo, parámetros de laboratorio, alteraciones ecocardiográficas (miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico), tratamiento empleado y tiempo de fiebre posterior al tratamiento con IGIV y diferentes dosis de AAS. En la etapa subaguda se evaluará la frecuencia de lesiones de arterias coronarias de la siguiente manera: En forma retrospectiva, se determinó la superficie corporal de los pacientes utilizando peso y talla por la fórmula de Haycock. Se realizó una estandarización de parámetros z en todos los casos por la fórmula propuesta por Dallaire. Finalmente, se clasificó el tamaño de las coronarias de acuerdo con lo propuesto por la AHA en cuanto a dichos parámetros z, refiriéndose sin afectación coronaria al presentar un parámetro z < 2,

dilatación solamente, con parámetro z de 2 a <2.5; o si inicialmente se observa <2, y posterior disminución en el puntaje z durante el seguimiento a ≥ 1 , se definió aneurisma pequeño si el parámetro z se encuentra ≥ 2.5 a <5, Aneurisma medio ≥ 5 a <10, y dimensión absoluta <8 mm y, aneurisma grande o gigante, cuando el parámetro z sea ≥ 10 o dimensión absoluta ≥ 8 mm

Se analizó también en la etapa subaguda si se presentaron alteraciones en los parámetros de laboratorio de acuerdo a las dosis administradas de AAS asociadas a IGIV.

7.10 Tamaño de la muestra

Por ser una enfermedad poco frecuente, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de EK en la etapa aguda durante el período de 1 de enero del 2002 y el 31 de Diciembre del 2017 en el Instituto Nacional de Pediatría.

7.11 Análisis Estadístico

Para comparar los casos de Enfermedad de Kawasaki tratados con dosis elevadas de AAS de aquellos tratados con dosis intermedia, se determinará medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cualitativas, para comparar las diferencias se utilizó prueba de t de Student para muestras independientes. Para las variables categóricas se utilizó prueba de X^2 de Pearson. Se consideró una prueba significativa con valores de $p < 0.05$.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

8.1. Estimación del riesgo del protocolo.

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

9. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron en el INP un total de 519 pacientes con Enfermedad de Kawasaki, de los cuales, de los cuales se eliminaron 33 por no haber recibido tratamiento con IGIV en etapa aguda, y también se eliminaron 307 pacientes por haber recibido esteroides en la etapa aguda. Para este estudio se incluyeron 179 pacientes, de los cuales 118 (65.9%) fueron del sexo masculino, 81 pacientes (34.1%) fueron de sexo femenino. La edad promedio al diagnóstico de EK en la etapa aguda fue de 31.6 ± 27.073 .

Se administró dosis elevada de AAS ($>70\text{mg/kg/día}$) en la etapa aguda de la EK a 63 pacientes que corresponden a 35.2%. Dosis intermedia se administró a 116 pacientes (64.8%).

Se documentaron diferentes dosis de AAS dentro de las categorías de dosis intermedia y dosis elevada, como se muestra en la tabla 4, y el porcentaje de pacientes a los que se administró, siendo la más frecuente la dosis intermedia a 60mg/kg/día con 34.6% de los pacientes a los que se les administró AAS en la etapa aguda de la EK.

Tabla 4. Dosis de AAS administradas en la etapa aguda de la EK.

Dosis de AAS (mg/kg/día)	Pacientes (número)	Porcentaje de pacientes (%)
5	3	1.7
30	7	3.9
40	2	1.1
50	42	23.5
60	62	34.6
70	1	0.6
80	49	27.4

La dosis intermedia de AAS para el tratamiento de la EK en la etapa aguda, se empezó a utilizar desde el año 2011, previo a esta fecha, la dosis alta de AAS fue la más utilizada. Estos hallazgos se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Número de pacientes que recibieron dosis intermedia y alta en la etapa aguda de la EK en dos diferentes periodos del tiempo en estudio.

Dosis de AAS	Enero 2002 – Diciembre 2010	Enero 2011- Diciembre 2017
Intermedia	4	112
Alta	24	39
Total	28	151

Al realizar un análisis bivariado de las características de los pacientes con dosis intermedia y alta de AAS se encontró que no hubo diferencias significativas en cuanto la edad y los días al diagnóstico de la enfermedad, tal como se muestra en la tabla 6.

Tabla 6. Edad, días de inicio de manifestaciones clínicas y de estancia hospitalaria a diferentes dosis de AAS en la etapa aguda de EK.

	Dosis intermedia (n= 116)	Dosis alta (n= 63)	Valor de p
Edad	30.31 ± 28.31	32.71 ± 24.79	< 0.572
Días de inicio de manifestaciones al diagnóstico	7.72 ± 4.13	8.24 ± 5.20	< 0.470
Días de estancia hospitalaria	4.55 ± 2.25	5.5 ± 2.79	< 0.070

En cuanto las manifestaciones clínicas clásicas de EK no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron diferentes dosis de AAS durante la etapa aguda de la EK. Los resultados completos de las manifestaciones clínicas clásicas se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Sintomatología clásica de la EK de acuerdo a la dosis de AAS recibida en la etapa aguda de la EK.

	Dosis intermedia (n= 116)	Dosis alta (n= 63)	valor de p
Conjuntivitis	107	62	< 0.101
Exantema	99	55	< 0.823
Alteraciones palmas	86	46	< 0.861
Alteraciones plantas	83	44	< 0.864
Alteraciones orales	114	61	< 0.614
Adenopatías	61	46	< 0.010

Se estudiaron además otras manifestaciones clínicas no clásicas de la EK, como reactivación de la vacuna de BCG, artralgias, Insuficiencia cardíaca, manifestaciones en el sistema nervioso central, en donde tampoco se encontró diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. Así como tampoco se encontraron diferencias en las formas incompletas de la enfermedad. Dichos hallazgos se muestran en las tablas 8 y 9.

Tabla 8. Pacientes con EK no clásico de acuerdo a la dosis de AAS recibida en la etapa aguda de la EK.

	Dosis Intermedia (n= 116)	Dosis Alta (n= 63)	Valor de <i>p</i>
Incompleto	20	13	< 0. 687
Atípico	20	8	< 0.037

Tabla 9. Manifestaciones clínicas de pacientes con EK atípico de acuerdo a la dosis de AAS recibida en la etapa aguda de la EK.

Manifestaciones de pacientes con EK no clásico	Dosis Intermedia (n= 116)	Dosis Alta (n= 63)	Valor de <i>p</i>
Artralgia	5	8	< 0.066
Insuficiencia Cardíaca	3	0	< 0.554
Sistema Nervioso Central	9	9	< 0.196
Reactivación vacuna BCG	43	17	< 0.383
Gastrointestinal	31	11	< 0.440

En cuanto los análisis de laboratorio no hubo diferencia significativa en las cifras de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y bandas en la etapa inicial, la única variable donde se encontró diferencias significativas fue en los niveles de PCR que fueron más elevados en los pacientes que recibieron AAS en dosis alta. En los estudios de seguimiento, tampoco hubo diferencias significativas en las cifras de Hemoglobina, leucocitos y neutrófilos, pero se encontraron valores de plaquetas más elevados en los pacientes que recibieron dosis alta de AAS ($p < 0.002$), con persistencia de niveles de VSG elevados ($p < 0.001$) y con disminución de los valores de PCR ($p < 0.022$). Los resultados de laboratorio tanto en la etapa aguda como subaguda en los pacientes con diferentes dosis de AAS se muestran en la tabla 10.

Tabla 10. Niveles de marcadores de inflamación al momento y a los 15 días del diagnóstico de acuerdo a la dosis de AAS recibida en la etapa aguda de la EK.

Marcadores de inflamación	Al momento del diagnóstico			A los 15 días del diagnóstico		
	Dosis Intermedia (n= 116)	Dosis Alta (n= 63)	Valor de p	Dosis Intermedia (n= 116)	Dosis Alta (n= 63)	Valor de p
Hemoglobina (gr/dL)	11.76 ± 1.47	11.60 ± 1.33	< 0.471	11.00 ± 4.34	11.74 ± 2.75	< 0.261
Leucocitos (10 ³ /uL)	14,202 ± 5,797	14,371 ± 6,931	< 0.862	7,593 ± 5,490	8,715 ± 4,446	< 0.190
Neutrófilos (10 ³ /uL)	58.56 ± 19.36	62.38 ± 19.42	< 0.215	29.09 ± 23.09	34.34 ± 17.75	< 0.139
Plaquetas (10 ³ /uL)	395,043 ± 176,098	396,904 ± 218,276	< 0.951	320,770 ± 235,027	456,730 ± 287,706	< 0.002
VSG (mm/1hr)	43.86 ± 13.97	44.99 ± 15.13	< 0.631	22.68 ± 20.15	34.29 ± 18.16	< 0.001
PCR (mg/dL)	6.25 ± 7.10	9.95 ± 9.86	< 0.012	4.68 ± 30.5	2.03 ± 4.86	< 0.022

En los exámenes de gabinete, sólo se encontró diferencias significativas en la presencia de arritmias en los pacientes que recibieron dosis intermedia de AAS ($p < 0.003$). Sin encontrar diferencias significativas cuando se analizó la repolarización o la presencia de isquemia, como se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Alteraciones electrocardiográficas en el momento del diagnóstico de acuerdo a la dosis de AAS recibida en la etapa aguda de la EK.

	Dosis Intermedia (n= 116)	Dosis Alta (n= 63)	Valor de p
Arritmias	24	2	< 0.003
Alteración en la repolarización	2	3	< 0.323
Isquemia	0	1	< 0.327

Al analizar el ecocardiograma al diagnóstico de la enfermedad, no se encontraron diferencias significativas en la presencia de miocarditis, derrame pericárdico, hipocinesia o el desarrollo de aneurismas coronarios gigantes, sin embargo, si hubo diferencias en la presencia al diagnóstico de pericarditis ($p < 0.003$) y una mayor frecuencia de aneurismas coronarios ($p < 0.006$). Los hallazgos ecocardiográficos al momento del diagnóstico se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Alteraciones ecocardiográficas al momento del diagnóstico de acuerdo a la dosis de AAS recibida en la etapa aguda de la EK.

Alteraciones en Ecocardiograma	Dosis Intermedia (n= 116)	Dosis Alta (n= 63)	Valor de p
Miocarditis	13	19	< 0. 635
Derrame pericárdico	19	6	< 0.259
Pericarditis	35	7	< 0.003
Hipocinesia	2	0	< 0.530
Aneurisma coronario	16	20	< 0.006
Aneurisma coronario gigantes	2	5	< 0.099

En el seguimiento, se encontró una mayor estancia hospitalaria en los pacientes que recibieron dosis alta de AAS (4.55 ± 2.25 días en los pacientes con dosis intermedia comparado con 5.5 ± 2.79 días), sin embargo, la diferencia no fue significativa ($p < 0.070$).

La duración de la fiebre, en relación a las diferentes dosis de AAS se encontró que cuando se administró AAS a dosis intermedia fue de 0.37 ± 0.78 días con un rango de 0 a 5 días. La duración de la fiebre posterior de administración de IGIV en pacientes con dosis alta de AAS fue de 0.77 ± 0.95 días con rango de 0 a 4 días, y una $p < 0.004$. Hubo dos pacientes que tuvieron complicaciones secundarias a la IGIV en el grupo de dosis intermedia y no hubo complicaciones en los pacientes que recibieron dosis elevada. Tres pacientes que recibieron dosis intermedia de AAS requirieron una segunda dosis de IGIV, comparado con dos pacientes en el grupo de dosis elevada de AAS y un solo paciente del grupo de dosis intermedia requirió de una tercera dosis de IGIV; ambos hallazgos, sin diferencias significativas. Esto se muestra en la tabla 13.

Tabla 13. Resultado del manejo con IGIV

	Dosis Intermedia (n= 116)	Dosis Alta (n= 63)	Valor de p
Complicaciones	2	0	1.000
Días de fiebre posterior a IGIV	0.37 ± 0.78	0.77 ± 0.95	0.009
Rango de días de fiebre posterior a IGIV	0-5	0-4	
Segunda dosis de IGIV	3	2	1.000
Tercera dosis IGIV	1	0	1.000

En el seguimiento tardío, todos los pacientes que desarrollaron aneurismas tanto en el grupo de dosis intermedia como dosis elevada presentaron regresión de las lesiones coronarias y un paciente en cada grupo tuvo recaída de la enfermedad, ambas desenlaces sin diferencia significativa. Estos hallazgos se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14. Eventos de regresión y recurrencia en los casos de aneurismas coronarios.

Aneurisma Coronario	Dosis Intermedia (n= 116)	Dosis Alta (n= 63)	Valor de p
Regresión	16	20	
Recurrencia	1	1	
Total	16	20	1.000

Para el seguimiento tardío se tiene reporte ecocardiográfico a los 15 días del diagnóstico en 149 del total de 179 pacientes estudiados (83%). De ellos, 113 pacientes se presentaron sin alteraciones de las arterias coronarias, al momento del diagnóstico y 12 pacientes desarrollaron aneurismas de las arterias coronarias (9.6%).

De los pacientes que no desarrollaron lesiones coronarias y que tuvieron seguimiento a los 15 días, 6 de ellos desarrollaron lesiones coronarias. Los datos completos se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Estado de las Arterias Coronarias al diagnóstico y a los 15 días del diagnóstico en pacientes que recibieron IGIV y AAS

	Al diagnóstico	A los 15 días del diagnóstico	Valor de p
Sin AAC	113	107	
Con AAC	12	18	< 0.238

Al hacer la división de los pacientes de acuerdo a las diferentes dosis de AAS, se encontró que 4 pacientes que recibieron dosis intermedia y que no tuvieron lesiones coronarias al diagnóstico, desarrollaron aneurismas coronarios en el estudio de seguimiento a los 15 días. De los pacientes que recibieron dosis elevadas de AAS,

dos pacientes desarrollaron aneurismas coronarios a los 15 días del diagnóstico. El análisis completo se muestra en la tabla 16.

Tabla 16. Evolución coronaria en pacientes sin lesión coronaria al diagnóstico de acuerdo a dosis de AAS

Ecocardiograma al diagnóstico y a los 15 días n = 149			
	Eco normal al diagnóstico n = 113	Lesión coronaria a los 15 días	valor de p
Dosis intermedia AAS	82	4	
Dosis alta AAS	31	2	< 0.331

10. DISCUSIÓN

Aunque el AAS se ha utilizado en el tratamiento de la etapa aguda de la EK durante muchos años debido a su propiedad antiinflamatoria, éste no parece disminuir la frecuencia del desarrollo de anomalías coronarias ^{2, 3, 8, 17, 19, 20}

Por más de 3 décadas, el panorama clínico ha cambiado drásticamente, y en el presente estudio se demuestra como en el INP, la tendencia al uso de dosis antipiréticas (dosis intermedias) de AAS ha aumentado conforme el paso de los años, siendo similar a los reportes internacionales. En un corte arbitrario de fechas para la división de dos grupos de periodos, se observó que desde el 2011, la tendencia en este Instituto es el uso de dosis Intermedia de AAS en la etapa aguda de la EK, siendo la dosis de 60mg/kg/día la más utilizada. Esto, como se mencionó antes, coincide con los reportes de investigación a nivel internacional que han referido la poca asociación del AAS con la disminución de la incidencia de aneurismas en los pacientes con EK, por lo que se opta por usarlo a dosis antipiréticas. ^{19, 20}

Para realizar el análisis de este estudio, se dividió en dos grupos a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión los cuales fueron un total de 179, estos grupos fueron los de dosis intermedia de AAS con un total de 116 pacientes y el grupo de dosis alta con un total de 63 pacientes. Ambos grupos presentaban

similitudes con respecto a los días de inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico, así como de la sintomatología referida.

Con respecto a los días de estancia intrahospitalaria fue discretamente mayor en los pacientes quienes recibieron dosis alta de AAS en la etapa aguda de la EK, con 4.55 días para la dosis intermedia y 5.5 días para la dosis alta, con $p < 0.070$. Estos datos, al compararse con la literatura internacional, se demuestra que existen similitudes en los resultados encontrados en otros estudios con pacientes de diferentes razas como se muestra en la tabla 3 de este estudio^{17, 20, 21, 24, 25, 30, 31}.

Como era de esperarse, en los parámetros de laboratorio de marcadores de inflamación, no hay diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de estudio en el momento del diagnóstico de la EK, sin embargo, posterior al manejo médico en la etapa aguda de la enfermedad, se observó que hubo mayor disminución de dichos marcadores de inflamación en los pacientes que recibieron dosis intermedias del AAS, lo que apoya la tendencia a la reducción de la dosis de AAS en la etapa aguda. Sin embargo, llama la atención que la PCR disminuyó más en el grupo de dosis alta de AAS, por lo que no se puede dejar de observar este resultado para la toma de decisiones del uso de AAS, ya que la PCR es más útil como marcador de inflamación después del tratamiento de la enfermedad aguda⁷.

De los 179 pacientes estudiados, 36 presentaron aneurismas coronarios, que corresponde al 20.1% de la población estudiada. De ellos, 16 recibieron dosis intermedia de AAS, que representa el 13.79% de los 116 pacientes de este grupo, y 20 dosis alta, que son el 31.74% del total de 63 pacientes que representan este grupo con una $p < 0.006$. Con estos resultados se sustenta la tendencia de las investigaciones internacionales al uso en menor dosis del AAS en la etapa aguda de la EK.^{19, 20}

10. CONCLUSIONES

Aunque los resultados de las investigaciones se concentren actualmente en demostrar la poca asociación del uso de AAS a dosis altas en la etapa aguda de la EK con la disminución de la incidencia de aneurismas coronarios, el último consenso de la AHA refiere no tener estandarizado la dosis óptima del AAS en esta etapa aguda. Sin duda, este tipo de investigaciones, apoyan la tendencia a disminuir la dosis de AAS y sustentan bases importantes para metaanálisis que puedan definir la dosis óptima de AAS en la etapa aguda de la EK, como en años previos se realizó con la estandarización de la dosis IGIV.

Por el momento, este estudio, sirve para observar el comportamiento de nuestra población con las diferentes dosis usadas de AAS y la aparición de complicaciones cardíacas en fases posteriores de la enfermedad, lo que ayudará a estandarizar la dosis más adecuada de AAS en el manejo de la etapa aguda de la EK en nuestra Institución.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation*. 2004;(110):2747-2771.
2. Weng KP, Ou SF, Lin CC, Hsieh KS. Recent advances in the treatment of Kawasaki disease. *J Chin Med Assoc*. 2011;(74):481-484.
3. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Mucocutáneo Linfonodular (Síndrome de Kawasaki). México; Secretaría de Salud, 2010.
4. Molina AR, Mendieta GG. Enfermedad de Kawasaki, curso clínico y evolución. *Arch Inv Mat Inf*. 2010;II(3):128-133.
5. Cardozo M, Escobar A, Alvarán M, Londoño JD. Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. *Rev CES Med*. 2012;26(1):261-272.
6. Cimaz R, Sundel R. Atypical and incomplete Kawasaki disease. Elsevier Ltd. 2009;(23):689–697.
7. McCrindle B.W., Rowley A.H., J.W. Newburger, J.C. Burns, F.B. Anne, G Michael. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:927–999.
8. Gámez LB, Yamazaki MA. Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara?. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2012;21(1):23-35.
9. Garrido LM, Soto JL, Espinosa FJ. Enfermedad de Kawasaki: cuadro clínico, exámenes de laboratorio y lesiones coronarias. *Acta Pediatr Mex* 2015;36:314-321.
10. Garrido-García LM, Peña-Juárez RA, Yamazaki-Nakashimada MA. Manifestaciones cardiacas en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki en un hospital pediátrico de tercer nivel en la Ciudad de México. *Arch Cardiol Mex*. 2018. doi.org/10.1016/j.acmx.2018.03.005
11. Schorh AM, Melonari PA, Laghezza LB, Dominguez PJ, Pierini F, Retamales EP, et al. Coronary Lesions in Kawasaki Disease. *Rev Argent Cardiol* 2015;83:8-13.

12. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *JACC*. 2016;67, (14);1738-1749.
13. Michihata N, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Guideline-Concordant Treatment of Kawasaki Disease With Immunoglobulin and Aspirin and the Incidence of Coronary Artery Aneurysm. *Clin Pediatr (Phila)*. 2015 Oct;54(11):1076-80.
14. Nichols L, Lagana S, Parwani A. Coronary Artery Aneurysm, *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132;823–828.
15. Yim D, Burgner D, Cheung M. Echocardiography in Kawasaki Disease. In Bajraktari G. *Echocardiography in Specific Diseases*. In Tech Editors. 2012;139-152.
16. Saulsbury FT. Comparison of high-dose and low-dose aspirin plus intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41:597–601
17. Yang Ho L.G., Curtis N. What dose of aspirin should be used in the initial treatment of Kawasaki disease?. *Arch Dis Child*. 2017;102(12)
18. Lang B, Duffy CM. Controversies in the management of Kawasaki disease. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*. 2002;16(3);427-442.
19. Hsieh KS, Weng KP, Lin CC, Huang TC, Lee CL, Huang SM. Treatment of Acute Kawasaki Disease: Aspirin's Role in the Febrile Stage Revisited. *Pediatrics*. 2004;114(16):e689–e693.
20. Lee G, Lee SE, Hong YM, Sohn S. Is High-Dose Aspirin Necessary in the Acute Phase Kawasaki Disease?. *Korean Circ J*. 2013;43:182-186
21. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997;131:888-893.
22. Dhanrajani A., Chan M., Pau S., Ellsworth J., Petty R., Guzman J., Aspirin dose in Kawasaki disease – the ongoing battle. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Doi: 10.1002/acr.23504
23. Lau AL, Duong TT, Ito S, Yeung RSM. Intravenous Immunoglobulin and Salicylate Differentially Modulate Pathogenic Processes Leading to Vascular

- Damage in a Model of Kawasaki Disease. *Arthritis Rheum.* 2009;60,(7):2131–2141
24. Dallaire F, Fortier-Morissette Z, Blais S, et al. Aspirin Dose and Prevention of Coronary Abnormalities in Kawasaki Disease. *Pediatrics* 2017;139:e20170098. doi: 10.1542/peds.2017-0098
25. Kim GB, Yu JJ, Yoon KL, et al. Medium- or higher-dose Acetylsalicylic Acid for Acute Kawasaki Disease and patient outcomes. *J Pediatr* 2017;184:125–9.
26. Huang X., Huang P., Zhang L., Xie X., Xia S., Gong F., et al. Is aspirin necessary in the acute phase of Kawasaki disease?. *J Paediatr Child Health.* 2017. doi:10.1111/jpc.13816
27. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, et al. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2014;99: 74–83
28. Fraire E., Garrido L.M., *Uso de Ácido Acetil Salicílico en el tratamiento de la etapa aguda de la Enfermedad de Kawasaki, (especialista en pediatría).*México; Instituto Nacional de Pediatría. 2015.
29. Michihata N., Matsui H., Fushimi K., Yasunaga H. Guideline-Concordant Treatment of Kawasaki Disease With Immunoglobulin and Aspirin and the Incidence of Coronary Artery Aneurysm. *Clinical Pediatrics.* 2015;54(11)1076–1080.
30. Melish ME. Comparison of low dose aspirin (LDA) vs. high dose aspirin (HDA) as an adjunct to intravenous gamma globulin (IVIG) in the treatment of Kawasaki syndrome (KS). *Pediatric Research* 1992;31:170A.
31. Rahbarimanesh A, Taghavi-Goodarzi M, Mohammadinejad P, Zoughi J, Amiri J, Moridpour K. Comparison of High-Dose versus Low-Dose Aspirin in the Management of Kawasaki Disease. *Indian J Pediatr.* 2014 Dec;81(12):1403.

12. ANEXOS

Anexo No.1. Glosario de Términos

Variable	Definición
Sexo	Del latín sexus. Condición orgánica, masculina o femenina
Edad	Del latín aetas. Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.
Peso	Del latín pensum. Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo.
Kawasaki completo	Fiebre sin causa aparente de más de 5 días de evolución + 4 de los 5 siguientes criterios clínicos: <ul style="list-style-type: none"> -Conjuntivitis no exudativa -Lesiones orales -Adenopatía cervical unilateral >1.5cm de diámetro -Exantema inespecífico -Cambios en extremidades: <ul style="list-style-type: none"> --Etapa aguda: Edema y eritema de palmas y plantas --Etapa subaguda: Descamación en grandes láminas
Proteína C Reactiva	Constituye un marcador muy sensible de inflamación o daño tisular y su concentración en el suero puede incrementarse con rapidez en respuesta a una gran variedad de estímulos. Se produce sobre todo en el hígado por acción de la interleucina (IL-6) y otras citocinas proinflamatorias.
Velocidad de Sedimentación Globular	Es un reactante de fase aguda, es una medida indirecta de la concentración de proteínas de fase aguda
Leucocitosis	Es el aumento en el recuento total de leucocitos de acuerdo a los valores normales para la edad.
Leucocitos	Del griego "Leukos" blanco y "Kytos" células. Tienen como función participar activamente en la defensa del organismo, por lo que constituyen parte importante del sistema inmunológico.
Polimorfonucleares	Hace referencia a los leucocitos neutrófilos y de forma genérica a todos los leucocitos granulocitos del sistema inmunitario
Neutrófilos en Banda	Son neutrófilos inmaduros, que no se encuentran en sangre periférica regularmente, en caso de consumo en los tejidos de los linfocitos poliformonucleares, se liberan del almacenamiento de la médula ósea en forma de células con núcleo en banda
Dosis de Inmunoglobulina intravenosa	Administración de 2gr/kg de inmunoglobulina intravenosa al momento del diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki
Dosis baja de ácido acetil salicílico	Administración de ácido acetil salicílico a dosis 3-5 mg/kg/día
Dosis intermedia de ácido acetil salicílico	Administración de ácido acetil salicílico a dosis 30-50 mg/kg/día

Dosis elevada de ácido acetil salicílico	Administración de ácido acetil salicílico a dosis 80-100 mg/kg/día
Esteroides	Administración de esteroides intravenosos o vía oral, durante la hospitalización en la que se diagnosticó Enfermedad de Kawasaki.
Miocarditis	Inflamación al miocardio manifestada ecocardiográficamente por alteraciones en la función ventricular izquierda, con alteraciones en la movilidad segmentaria e insuficiencias valvulares
Pericarditis	Inflamación del pericardio manifestada ecocardiográficamente por engrosamiento del pericardio parietal y/o visceral con o sin repercusión hemodinámica
Derrame pericárdico	Inflamación del pericardio manifestada ecocardiográficamente por incremento en la producción de líquido pericárdico, el cual puede tener o no repercusión hemodinámica
Aneurismas coronarios	Se define como la dilatación localizada de una arteria que excede el diámetro de los segmentos adyacentes. Se clasifican de acuerdo a las mediciones ecocardiográficas de la dimensión interna de los segmentos coronarios proximales normalizadas en la base del área de superficie corporal y se expresa en unidades de desviación estándar de la media
Dilatación coronaria	Dimensión interna de la arteria coronaria con desviación estándar entre 2 a <2.5 de la puntuación z; o si inicialmente se observa <2, y posterior disminución en el puntaje z durante el seguimiento a ≥ 1
Aneurisma pequeño	Dimensión interna de la arteria coronaria con desviación estándar entre ≥ 2.5 y <5 de la puntuación z.
Aneurisma mediano	Dimensión interna de la arteria coronaria con desviación estándar entre ≥ 5 y <10 de la puntuación z, y dimensión absoluta <8 mm
Aneurisma gigante	Dimensión interna de la arteria coronaria con desviación estándar ≥ 10 de la puntuación z, o dimensión absoluta ≥ 8 mm

Anexo No.2. Abreviaturas

American Heart Association (AHA)
 Aneurismas en Arterias Coronarias (AAC)
 Arteria Coronaria Circunfleja Izquierda (ACCI)
 Arteria Coronaria Derecha (ACD)
 Arteria Coronaria Descendente Anterior Izquierda (ACDAI)
 Arteria Coronaria Izquierda (ACI)
 Desviaciones Estándar (DE)
 Enfermedad de Kawasaki (EK)
 Gamaglutamil transpeptidasa (GGT)
 Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV)
 Instituto Nacional de Pediatría (INP)
 Lesiones de Arterias Coronarias (LAC)
 Proliferación luminal de miofibroblastos (PLM)

Proteína C Reactiva (PCR)
 Superficie Corporal (SC)
 Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)

Anexo no. 3 Hoja de recolección de datos

COMPORTAMIENTO ECOCARDIOGRÁFICO E INFLAMATORIO EN LA EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI TRATADOS EN LA ETAPA AGUDA CON DOSIS ALTA O INTERMEDIA DE ÁCIDO ACETIL SALICÍLICO	
1. Número consecutivo	
2. Nombre	
3. Registro	
4. Edad	
5. Sexo	0. Masc 1. Fem
6. Peso	
DATOS DE LA ENFERMEDAD DE KASASAKI EN ETAPA AGUDA	
7. Dosis de AAS	0. Baja 1. Media 2. Elevada
8. Miocarditis	0. Sí 1. No
9. Pericarditis	0. Sí 1. No
10. Derrame pericárdico	0. Sí 1. No
DATOS DE LA ENFERMEDAD DE KASASAKI EN ETAPA SUBAGUDA	
11. Aneurismas coronarios	0. Sin aneurisma 1. Dilatación coronaria 2. Aneurisma pequeño 3. Aneurisma mediano 4. Aneurisma gigante
12. Leucocitos	
13. Plaquetas	
14. PCR	
15. VSG	
16. Tiempo de fiebre posterior a tratamiento	