



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**ALTERACIÓN LIPÍDICA Y SU ASOCIACIÓN CON OTROS
FACTORES DE RIESGO METABÓLICO Y CARDIOVASCULAR EN
NIÑOS CON ANTECEDENTE DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALIDAD EN ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA**

PRESENTA:

DRA. ELVIA NETZI SÁNCHEZ SANTA CRUZ

TUTOR:

DRA. SLETZA LISSETE ARGUINZONIZ VALENZUELA

CIUDAD DE MÉXICO, 2019.





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

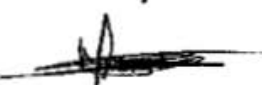
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

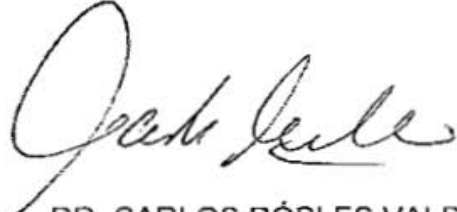
**ALTERACIÓN LIPÍDICA Y SU ASOCIACIÓN CON OTROS FACTORES DE RIESGO
METABÓLICO Y CARDIOVASCULAR EN NIÑOS CON ANTECEDENTE DE
ENFERMEDAD DE KAWASAKI**



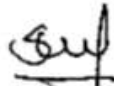
DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
Director de Enseñanza



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
Jefe del Departamento de Pre y Postgrado



DR. CARLOS RÓBLES VALDÉS
Profesor Titular del Curso de Subespecialidad en Endocrinología Pediátrica



DRA. SLETZA LISSÉTE ARGUINZONIZ VALENZUELA
Tutor de Tesis

CONTENIDO

| | |
|--|--------------|
| 1. ANTECEDENTES | 4-21 |
| 1.1 Introducción: | |
| 1.1a Panorama actual de la Enfermedad de Kawasaki | |
| 1.1b Epidemiología | |
| 1.1c Etiopatogénesis | |
| 1.1d Manifestaciones clínicas y diagnóstico | |
| 1.1e Tratamiento | |
| 1.2f Pronóstico | |
| 1.2 Ateroesclerosis y enfermedad de Kawasaki | |
| 1.3 Alteración lipídica como respuesta de fase aguda y asociada a Enfermedad de Kawasaki | |
| 1.4 Riesgo cardiovascular en Pediatría y asociado a Enfermedad de Kawasaki | |
| 1.5 Recomendaciones actuales de tamizaje y tratamiento | |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 22 |
| 2.1 Pregunta de investigación | |
| 3. JUSTIFICACIÓN | 22 |
| 4. OBJETIVOS | 23 |
| 4.1 Objetivo General | |
| 4.2 Objetivos Específicos | |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS | 23-24 |
| 5.1 Diseño del Estudio | |
| 5.2 a. Población objetivo | |
| b. Población elegible | |
| 5.3 Criterios de Selección | |
| a. Criterios de Inclusión | |
| b. Criterios de Exclusión | |
| 5.4 Ubicación del Estudio | |
| 5.5 Tamaño de Muestra | |
| 5.6 Variables | |
| 5.7 Descripción del Estudio | |
| 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 27 |
| 7. RESULTADOS | 28-36 |
| 8. DISCUSIÓN | 37-39 |
| 9. CONSIDERACIONES ÉTICAS | 40 |
| 10. PRESUPUESTO | 40 |
| 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 41-43 |
| 12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES | 44 |
| 13. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS | 45 |

1. ANTECEDENTES

1.1 INTRODUCCION

1.1a Panorama actual de la Enfermedad de Kawasaki

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una enfermedad febril sistémica, descrita por primera vez en 1967 por Tomisaku Kawasaki en Japón.

Es una vasculitis aguda generalizada que afecta predominantemente a las arterias de mediano calibre; es autolimitada, de etiología desconocida y ocurre en la infancia con predominio en niños menores de cinco años de edad (75-80%) con mayor afección de niños que de niñas en una relación 1.5:1.

La enfermedad de Kawasaki es considerada actualmente la principal causa de enfermedad cardiovascular adquirida en población pediátrica.¹

1.1b Epidemiología

La EK tiene una distribución mundial, aunque predomina en países asiáticos. En Japón, tiene una incidencia anual de 184.6 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años. En los Estados Unidos se diagnostican cerca de 4,500 casos al año, viéndose diferencias de incidencia según el grupo étnico; en menores de cinco años; 32.5 por cada 100,000 niños con ascendencia asiática, 16.9 por cada 100,000 niños afroamericanos, 11.1 por cada 100,000 niños hispanos y 9.1 por cada 100,000 niños caucásicos.³ En México, se desconoce la incidencia de EK, siendo probablemente de 3 por cada 100,000 niños menores de 5 años al año, similar a lo reportado en Latinoamérica.⁴

1.1c Etiopatogénesis

Hasta el momento, la etiología de la EK es desconocida. El inicio agudo de la enfermedad, curso clínico autolimitado, estacionalidad (invierno, primavera), edad de presentación, manifestaciones clínicas (fiebre, exantema, adenopatías), aumento en los reactantes de fase aguda, aparición en brotes epidémicos y ocasionalmente casos en la misma familia; son argumentos que sugieren una causa infecciosa. Sin embargo, no se ha podido aislar un agente etiológico específico en cultivos virales o bacterianos.

Se considera que la EK está mediada por súper antígenos; es decir un antígeno que no es procesado de la manera habitual para ser presentado por las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II, sino que son reconocidos directamente por la cadena V β del receptor de linfocito T; por lo tanto activando hasta al 30% de los linfocitos circulantes y desencadenando una respuesta inmunitaria inespecífica y desproporcionada, lo cual se traduce en un marcado proceso inflamatorio en individuos genéticamente predispuestos. *S. aureus*, *S.*

pyogenes, gérmenes gramnegativos, virus y hongos pueden producir súper antígenos. Hay argumentos de que el agente infeccioso debe ser ubicuo, de entrada a través del epitelio respiratorio.¹ La base genética de esta susceptibilidad no se conoce hasta el momento, sin embargo hay estudios genómicos donde se encontraron con mayor asociación estadística y susceptibilidad a EK los polimorfismos relacionados con el gen NAALADL2 y ZFH3; así como polimorfismos en el receptor FCGR2A, y asociación con HLA-DQB2 y HLA-DOB.⁷

Aunque ningún estudio ha sido concluyente, también se ha asociado a la EK con factores ambientales transportados por el viento como toxinas, químicos, metales pesados y pesticidas.³

En la EK existen importantes alteraciones inmunológicas que estimulan la cascada de citocinas proinflamatorias con lesión vascular asociada a infiltrado linfocitario, monocítico y activación endotelial.¹

La inflamación sistémica inicial conlleva a inflamación vascular que provoca daño en los mismos con posterior remodelación. Inicialmente, las células inflamatorias activadas son monocitos CD 68+, macrófagos, linfocitos CD8+ (citotóxicos), e IgA oligoclonales de las células plasmáticas. En una etapa tardía, las plaquetas se adhieren al endotelio de las arterias de mediano calibre.

La expresión local de mediadores inflamatorios atrae mayor número de células inflamatorias e incrementan la permeabilidad vascular.

Las citocinas en cifras altas durante la EK son la Th1 y Th2, incluyendo TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4 e IL-10; con predominio hacia Th1. Estos mediadores contribuyen a la destrucción de la matriz extracelular, provocando dilatación de los vasos y la subsecuente proliferación de músculo liso en la capa media arterial.¹

En conjunto, los factores de crecimiento vascular endotelial, los factores quimiotácticos monocitarios, los factores de activación, el factor de necrosis tumoral alfa y el papel de interleucinas proinflamatorias conllevan a la formación de ectasia y aneurismas coronarios predominantemente; pero con afección igualmente importante a nivel de la vasculatura sistémica y aterosclerosis acelerada.⁶

1.1d Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Los pacientes con EK se presentan con signos y síntomas que obedecen a una respuesta inflamatoria sistémica asociada a una vasculitis generalizada. Aunque se trata de una enfermedad autolimitada, causa morbilidad significativa. Las complicaciones cardiovasculares y no cardiovasculares dan lugar a una mortalidad del 0.1%. Las manifestaciones más graves se relacionan con la formación de aneurismas coronarios, presentes en más del 20% de los pacientes no tratados, y la muerte súbita puede ser resultado de infarto al miocardio, miocarditis o rotura de un aneurisma.

En ausencia de signos patognomónicos y una prueba diagnóstica específica, su diagnóstico está basado en criterios clínicos.

Los hallazgos clínicos principales que constituyen el diagnóstico clásico de la enfermedad son:

La presencia de fiebre persistente de cinco días o más de duración y ≥ 4 de los siguientes datos clínicos: Cambios en las extremidades (Fase inicial: edema/eritema de palmas y plantas; Fase de convalecencia: descamación ungueal), exantema polimorfo, eritema conjuntival bilateral sin exudado, cambios en cavidad bucal y labios (queilitis, lengua en fresa, eritema difuso de mucosa oral y faríngeo), y linfadenopatía cervical >1.5 cm.

Dado que no todas las características clínicas están presentes al mismo tiempo, es importante la vigilancia estrecha hasta poder establecer un diagnóstico definitivo. Pacientes con fiebre ≥ 5 días y que no cumplen con al menos 4 criterios clínicos principales, pueden ser diagnosticados con EK si se detectan lesiones coronarias por angiografía o ecocardiografía bidimensional. Igualmente ante la presencia de ≥ 4 de los criterios clínicos, el diagnóstico puede realizarse en el día 4 de la enfermedad.⁸⁻⁹

La fiebre suele ser de alto grado ($>39^{\circ}\text{C}$) y puede tener un rango de duración de cinco días hasta tres a cuatro semanas (media de 10 días) en niños no tratados. En 90% de los casos la fiebre no responde al tratamiento habitual con antipiréticos. Recientemente se han descritos casos de pacientes con características clínicas propias de la enfermedad sin fiebre, por lo que deberá replantearse si la fiebre y su duración deben ser un criterio obligatorio para el diagnóstico.¹

La descamación de los dedos 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. Puede haber eritema, o edema indurado.

El exantema es inespecífico; sin embargo la erupción maculopapular difusa es la más común. Es generalizado con afección del tronco y extremidades. Suele aparecer a los 5 días del inicio de la fiebre, y en ocasiones puede existir un exantema urticariforme, escarlatiforme, tipo eritema multiforme, o una erupción micropustular fina, nunca vesículas. También hay reportes de *livedo reticularis*.¹

La inyección conjuntival es bilateral e inicia poco después de la fiebre. Es no purulenta y habitualmente es asintomática. Puede existir iridociclitis o uveítis anterior con resolución temprana. Los cambios en los labios y la cavidad oral incluyen los signos previamente mencionados; sin observarse ulceración ni exudados faríngeos.

La linfadenopatía cervical esté presente en 12% de los casos, habitualmente unilateral y ≥ 1.5 cm de diámetro; de todos, es el dato menos frecuente de los criterios principales. Puede ser masiva, generalmente es anterior pero puede encontrarse de manera no habitual a nivel posterior y axilar.

⁸⁻⁹

Hay otros hallazgos clínicos que pueden encontrarse en la EK son: eritema en el sitio de la cicatriz de BCG, eritema perineal, piuria estéril, artritis, signos y síntomas neurológicos, oculares, respiratorios, gastrointestinales, hidrocolecisto, derrame pericárdico, pérdida auditiva, entre otros.¹

Las manifestaciones cardiovasculares son las más importantes por la morbimortalidad que conllevan. Un total de 30% de los pacientes presenta derrame pericárdico durante la primera semana. Pueden presentar taquicardia persistente, pericarditis, miocarditis, insuficiencia mitral y tricuspídea, arritmias, insuficiencia cardíaca.¹⁰

Las lesiones descritas en las arterias de pacientes con EK son ectasia, dilatación, aneurismas y trombosis. Las anomalías coronarias se observan al final de la primera semana; cerca de 18-25% de los pacientes desarrollarán aneurismas coronarios si no reciben tratamiento, pudiendo reducirse el riesgo hasta el 5% con la administración de gammaglobulina IV. Los aneurismas coronarios gigantes (>8 mm) se presentan hasta en el 5% de los casos.¹

El infarto al miocardio es la complicación más temida, junto con la rotura de los aneurismos e isquemia periférica.¹

Como se ha señalado, la sintomatología de la EK es muy variada, por lo que deben considerarse en el diagnóstico diferencial numerosas entidades, entre ellas infecciones, toxicosis, reacciones medicamentosas, enfermedades de tejido conjuntivo y neoplasias. Al ser una vasculitis sistémica puede involucrar casi cualquier órgano de la economía.

Los estudios de laboratorio son un complemento útil, sobre todo en aquellas presentaciones incompletas o atípicas de la enfermedad.

Dentro de los hallazgos de laboratorio que pueden orientar el diagnóstico se encuentran: Transaminasas elevadas (predominio ALT), piuria estéril (>10 leu/campo), aumento en reactantes de fase aguda (VSG >3 mg/dl y PCR >40 mm/h), leucocitosis progresiva (>15,000/mm³) con neutrofilia y granulaciones tóxicas trombocitosis con inicio en la segunda semana de la enfermedad (>450,000/mm³), anemia normocítica normocrómica, hipoalbuminemia (<3 mg/dl), hiponatremia, eosinofilia.⁸

Los valores de laboratorio van cambiando de forma dinámica, siendo diferentes según la etapa de la enfermedad: aguda (fase febril aguda de 1-2 semanas de duración); subaguda (hasta 4 semanas del inicio de la fiebre; es más frecuente detectar aneurismas coronarios y existe el mayor riesgo de muerte súbita) y de convalecencia (Todos los datos clínicos de la enfermedad desaparecen, dura de 6-8 semanas del inicio de la fiebre hasta que se normalizan los reactantes de fase aguda).¹

Aunque no ha sido ampliamente estudiado, los cambios en la distribución de clases y subclases de lipoproteínas en pacientes con enfermedades crónicas inflamatorias están bien definidos; un estudio reciente de modificaciones tempranas en niveles de LDL y la relación LDL/HDL evidencia que podrían ser estos incluso parámetros que permitan distinguir pacientes con en EK de otras enfermedades febriles.¹¹

1.1e Tratamiento

La base del tratamiento en la EK consiste en disminuir el estado inflamatorio que se presenta desde la fase inicial, sobre todo a nivel de las arterias coronarias, con la finalidad de minimizar la incidencia de aneurismas y la formación de trombos arteriales.

El tratamiento a largo plazo en caso de haber presentado lesiones coronarias, tiene como objetivo la prevención de isquemia o infartos.³

La estrategia terapéutica actual es la aplicación de gammaglobulina intravenosa (GGIV) y ácido acetilsalicílico, idealmente dentro de los primeros 10 días de iniciada la fiebre. La aplicación de GGIV disminuye la incidencia de aneurismas, acorta la duración de la fiebre y mejora los parámetros inflamatorios.

La GGIV es una preparación que contiene IgG policlonal; su mecanismo de acción no se entiende por completo, sin embargo se sugiere su efecto sobre la modulación de producción de citocinas inflamatorias. Otros posibles mecanismos son el bloqueo del receptor Fc, neutralización de súper antígenos, aumento de actividad supresora de células T, inhibición de la proliferación y activación de células endoteliales, estimulación de receptores inmunitarios inhibidores de impedimento de la interacción entre células endoteliales y linfocitos NK.

La dosis habitual de GGIV es de 2 g/kg. Si el paciente persiste febril o presenta signos persistentes de inflamación aún más allá del décimo día de la enfermedad, aún el tratamiento con GGIV está indicado. Aproximadamente 10-20% de los pacientes con EK tienen falta de respuesta al tratamiento con GGIV, manifestada principalmente por persistencia de fiebre o reincidencia de la misma después de 36-48 hrs. de completada la dosis de GGIV, teniendo mayor riesgo los pacientes masculinos, con PCR elevada, anemia, hipoalbuminemia o hiponatremia. Igualmente, su riesgo de desarrollar aneurismas coronarios es mayor.

La utilidad del ASA radica en la prevención de trombosis arterial y agregación plaquetaria aunados a su efecto antiinflamatorio en una primera etapa; utilizándose a dosis antiinflamatorias en la fase aguda (80 – 100 mg/Kg/día) y posteriormente reduciéndose a 3 o 5 mg/kg en una dosis diaria, obteniendo efecto antiagregante.¹²

Las recomendaciones actuales de la American Heart Association son suspender el ácido acetilsalicílico después de la fase subaguda en pacientes de bajo riesgo de presentar aneurismas coronarios.

En niños con hipersensibilidad al ASA u otros factores de riesgo, el Clopidogrel o Dipyridamol pueden ser una opción. Si hay afección coronaria grave, es necesario adicionar un anticoagulante. El uso de esteroides como parte del esquema de tratamiento inicial aún es controversial, sin embargo puede ser de utilidad en pacientes con alto riesgo de refractariedad al tratamiento con GGIV y de desarrollar aneurismas coronarios.¹

1.1f Pronóstico

El pronóstico de la EK depende por completo de la magnitud de las lesiones cardíacas. Como ya se mencionó previamente, la incidencia de aneurismas coronarios en pacientes tratados oportunamente ha disminuido a menos de 5%; por lo que el 95% de los pacientes tienen un curso leve de la enfermedad sin persistencia de aneurismas coronarios.

La probabilidad de regresión de un aneurisma está determinado por el tamaño del mismo; ocurriendo en aneurismas pequeños y medianos en un 40% de los casos. Igualmente la regresión es mayor en aquellos aneurismas fusiformes, localización distal y en menores de un año en la presentación de la enfermedad.

Los pacientes con alto riesgo cardiovascular tras haber padecido EK son aquellos con aneurismas coronarios persistentes.

Estudios recientes indican que persiste a través de los años alteración en la función endotelial vascular, un perfil lipídico anormal, disfunción arterial crónica con inflamación persistente y el desarrollo de aterosclerosis prematura aún en pacientes que no desarrollaron lesiones coronarias.

14

1.2 ATEROESCLEROSIS Y ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La aterosclerosis se considera una respuesta inflamatoria crónica de la pared arterial a alguna forma de lesión de la célula endotelial.

Es una enfermedad lentamente progresiva de las arterias elásticas de mediano y gran calibre que predomina en las arterias coronarias, aorta, carótidas, arterias cerebrales, entre otras.

La enfermedad cardiovascular arterial coronaria como consecuencia de de la aterosclerosis, es una causa mayor de morbimortalidad, ocasionando aproximadamente 1.5 millones de infartos agudos al miocardio y más de 500,000 muertes al año.

El reconocimiento de la patogénesis de la aterosclerosis y la detección temprana de los factores de riesgo de la misma, han permitido reducir la mortalidad en un 50% en los últimos 30 años.¹⁷

Estudios epidemiológicos han revelado numerosos factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis. Estos pueden agruparse en factores de componente genético y ambientales; entre ellos la obesidad, hipertensión, dislipidemia, diabetes, tabaquismo, alteraciones hemodinámicas locales (aneurismas, sitio de estenosis, etc.), antecedentes familiares cardiovasculares.¹⁵

La aterosclerosis es un proceso complejo de etiología multifactorial que involucra una respuesta inflamatoria, fibroproliferativa y angiogénica.

Se caracteriza por la acumulación de lípidos y elementos fibrosos arteriales. Las lesiones tempranas de la aterosclerosis consisten en el acúmulo subendotelial de macrófagos con lípidos en su interior denominados "células espumosas"; rodeadas éstas a su vez por la placa

ateromatosa característica, compuesta por capas fibrosas superficiales con células musculares lisas, leucocitos y tejido conectivo. Las estrías lipídicas pueden encontrarse desde la primera década de la vida, en pacientes tan jóvenes como de 1 año de edad.¹⁷

La lesión de la célula endotelial produce un aumento de la permeabilidad vascular, induciendo la liberación y activación de factores de crecimiento y mediadores inflamatorios, seguida del reclutamiento y posterior proliferación de las células musculares lisas en la íntima para producir la placa de ateroma.

Lipoproteínas (principalmente LDL con su alto contenido en colesterol y lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL] son transportadas en el torrente sanguíneo y atrapadas en la matriz extracelular del espacio subendotelial en los focos de lesión, sitio donde este es oxidado. El LDL oxidado es citotóxico para las células endoteliales ya que estimulan la cascada inflamatoria endotelial resultando en la liberación de proteínas quimiotácticas y factores de crecimiento, con posterior reclutamiento de monocitos en la pared arterial favoreciendo su diferenciación a macrófagos. El LDL oxidado, igualmente inhibe la producción de óxido nítrico (clave para la vasodilatación), estimula la expresión de moléculas de adhesión endotelial leucocitarias y activación plaquetaria.¹⁷

Los factores liberados por las plaquetas activadas, los macrófagos o las células de la pared vascular (factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF]) hacen que las células musculares lisas migren a la íntima y proliferen; acumulándose igualmente colágeno y proteoglicanos.

Aunque el reclutamiento de monocitos y la formación de células espumosas es inicialmente protector (mediante la eliminación de metabolitos lipídicos), los macrófagos activados producen citocinas, que reclutan más monocitos y linfocitos T en la íntima, inducen la producción de factores de crecimiento e inducen la síntesis de formas reactivas de oxígeno capaces de oxidar al LDL. El entrecruzamiento de los macrófagos y las células T también produce una activación celular inmune característica del estado de inflamación crónica.¹⁸

En la mayoría de los niños, los cambios vasculares ateroscleróticos son menores y pueden ser minimizados o prevenidos con un estilo de vida saludable, sin embargo, en algunos niños el proceso es acelerado debido a sus factores de riesgo o patologías de base.

Estudios recientes han demostrado que la EK causa disfunción endotelial, incluso varios años después del diagnóstico, induciendo aterosclerosis acelerada.¹⁵

Hay varias 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. Hay evidencia de engrosamiento endotelial posterior a la EK con y sin antecedente de aneurismas; así como deficiencia de la síntesis endotelial de óxido nítrico (eNOS) que condiciona disfunción endotelial. También se ha encontrado un incremento local en las moléculas de adhesión, los factores de crecimiento e inadecuada dilatación vascular.³²

En un metanálisis de 16 estudios publicado en 2016 cuyo objetivo fue determinar si los pacientes con EK tienen mayor riesgo de aterosclerosis, demuestran que los niveles de LDL y Colesterol total (CT) son mayores que en controles sanos. La dilatación mediada por flujo (FMD) es un método de evaluación de función endotelial e indicador de la capacidad de dilatación vascular (Mide la vasodilatación determinada por óxido nítrico secundaria a un incremento del flujo sanguíneo en isquemia (inducida por el manguito del esfigomanómetro) y calculada por ultrasonido en la arteria humeral); y en valores disminuidos, puede indicar aterosclerosis temprana. En este estudio, se determina que los niveles elevados de CT y LDL en pacientes con antecedente de EK, así como la dilatación mediada por flujo que fue significativamente menor, son contundentes del riesgo incrementado de desarrollar aterosclerosis temprana. No hubo significancia estadística en los valores de triglicéridos o TA sistólica en pacientes con antecedente de EK y controles sanos.¹⁸

Biomarcadores de inflamación como la proteína C reactiva (PCR), mieloperoxidasa (MPO), o pentraxina (PTX-3) se elevan en la aterosclerosis; considerándose factores de riesgo importantes para el desarrollo de esta. Se ha demostrado que en pacientes con antecedentes de aneurismas coronarios, hay una elevación de la PCR incluso años después de la enfermedad; indicativo de inflamación sistémica persistente.

Dentro de otros métodos que permiten la detección no invasiva de aterosclerosis preclínica, se encuentra para realizar análisis estructurales, la medición de la relación íntima-media carotídea (CIMT). Se mide con USG bidimensional en la arteria carótida primitiva. Se ha observado en diversos estudios que la correlación entre el grosor de la íntima-media y factores de riesgo cardiovascular conocidos como edad, sobrepeso, hiperglucemia, dislipidemia e hipertensión, son directamente proporcionales. Igualmente este grosor se altera en pacientes con EK, incrementándose de forma también proporcional con la gravedad de los aneurismas en la enfermedad.¹

1.3 ALTERACIÓN LIPÍDICA COMO RESPUESTA DE FASE AGUDA Y ASOCIADA A ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La elevación de proteínas de fase aguda en procesos inflamatorios ha sido bien reconocida, igualmente, se han demostrado cambios significativos en la concentración, composición y metabolismo lipídico y de lipoproteínas en condiciones agudas. Los cambios en estas varían según la etiología.

Es reconocido que la elevación de lipoproteínas es un factor de riesgo importante de enfermedad coronaria. Aunque las manifestaciones clínicas de enfermedad arterial coronaria no se presentan usualmente en edades tempranas, un perfil lipídico alterado está asociado a aterosclerosis coronaria subclínica incluso en jóvenes.

Las lipoproteínas están involucradas en el transporte de componentes lipídicos (triglicéridos, colesterol, fosfolípidos y vitaminas liposolubles). Según su tamaño, las lipoproteínas pueden atravesar fácilmente el endotelio y una parte estar presente de forma normal en la íntima, donde juegan un papel importante en el desarrollo o resolución de las lesiones ateroscleróticas de las paredes arteriales. Así mismo, las lipoproteínas se unen y transportan endotoxinas y especies reactivas de oxígeno y nitrógeno; y a través de otras vías (oxidación lipídica o lisofosfolípidos), pueden convertirse en un estímulo potente inductor de inflamación, apoptosis o necrosis.¹⁶

Triglicéridos: Los niveles séricos de triglicéridos pueden permanecer igual, aumentar o disminuir en procesos agudos. La producción hepática de los mismos siempre está incrementada como respuesta a una mayor liberación de ácidos grasos, esto secundario a una estimulación de la lipólisis en la reserva adiposa periférica y visceral (bajo la acción de catecolaminas y citocinas como TNF α , IL-1, e IFN α , β , y γ ; así como de la síntesis de novo de ácidos grasos en el hígado (en respuesta a TNF α y β , IL1, IL-6 e IFN α). Por lo tanto, según la eficacia de los mecanismos de remoción de VLDL (lipólisis mediada por lipoprotein lipasa y asimilación de remanentes de colesterol por los tejidos); los niveles de triglicéridos serán variables. En muchas situaciones agudas, estos mecanismos no están alterados y el catabolismo de los triglicéridos se encuentra acelerado o normal, con valores séricos de estos normales o disminuidos. En otros procesos agudos como la sepsis, niveles elevados de endotoxina de lipopolisacárido inhiben a la lipoproteinlipasa, ocasionando de forma secundaria una disminución en la remoción de triglicéridos y resultando en hipertrigliceridemia importante. Los triglicéridos son el mayor componente del VLDL y de los quilomicrones, mientras que el colesterol se transporta principalmente en LDL. El colesterol y el LDL son considerados desde hace tiempo como factores de riesgo cardiovascular, pero el rol patogénico de los Tg y del VLDL en el daño cardiovascular fue revelado apenas en años recientes. La hidrólisis de Tg en las células espumosas de la pared arterial induce la formación de placas ateroscleróticas. La lipólisis de lipoproteínas ricas en Tg produce ácidos grasos oxidados que son potencialmente tóxicos, monoacilgliceroles y otras moléculas que activan células inmunológicas y que estimulan la producción de citocinas a lo largo de la pared arterial. Por lo tanto, niveles elevados de Tg pueden exacerbar la inflamación y daño arterial.²⁰

Colesterol: La concentración de colesterol está disminuida de forma constante en procesos agudos, siendo esa disminución directamente proporcional al grado de inflamación. Esto ocurre en el transcurso de horas de instaurada la causa detonante (infección, proceso inflamatorio). El contenido de colesterol se ve reducido en las lipoproteínas de baja y alta densidad (LDL y HDL), junto con una disminución en apolipoproteínas B y A-1 respectivamente. Los niveles bajos de colesterol total están condicionados por un incremento en el catabolismo de lipoproteínas ricas en colesterol, su depósito fuera del compartimento plasmático o ambas. Los cambios en la composición de estas lipoproteínas, sugieren un secuestro y retención de LDL en el espacio subendotelial, mientras que las partículas de HDL presentan un catabolismo acelerado.²⁰

VLDL: La lipólisis incrementada en tejido adiposo, la síntesis de ácidos grasos y una disminución de la oxidación de estos últimos, estimula la producción hepática de triglicéridos y secreción de VLDL. El contenido de colesterol, triglicéridos y fosfolípidos en VLDL, no está afectado en condiciones agudas, pero su contenido de esfingolípidos sí. Esto, junto con una menor expresión de Apolipoproteína E (Apo E) en los tejidos, puede afectar de forma sustancial la captación de partículas remanentes por el receptor de LDL y de la proteína relacionada al receptor de LDL. Estos cambios en la composición de los remanentes favorecen su aterogenicidad.

En procesos infecciosos agudos, el incremento en los niveles séricos de VLDL tiene un efecto protector, ya que al unirse por ejemplo a los lipopolisacáridos bacterianos, se favorece su eliminación y degradación hepática.²⁰

LDL: En condiciones normales, el LDL transporta colesterol, fosfolípidos y vitaminas liposolubles del hígado a tejidos extra-hepáticos. Estas partículas son eliminadas en el hígado por una vía mediada por receptor. A pesar de esto, un 25-45% de las partículas de LDL, están presentes en la íntima vascular; esta proporción varía según el tamaño del LDL, composición y su sensibilidad a ser oxidado. El LDL retenido en el espacio subendotelial se une a proteoglicanos y puede alterarse por radicales libres liberados por macrófagos que igualmente se encuentran en la íntima; haciendo a este LDL más susceptible de formar células espumosas.

Existen partículas de LDL que son más aterogénicas que las partículas normales de LDL. Una mayor proporción de partículas pequeñas y densas de LDL, conocido como fenotipo B; está determinado genéticamente y por factores ambientales como la hipertrigliceridemia. Este fenotipo se ve frecuentemente en infecciones virales como VIH, así como la oxidación del LDL se ha inducido de forma experimental en animales con procesos infecciosos e inflamatorios. Igualmente procesos agudos severos como estrés postquirúrgico, trauma y accidentes vasculares isquémicos, se han asociado a un riesgo incrementado de estrés peroxidativo y de ocasionar modificaciones en el LDL; estas partículas modificadas tienen efecto citotóxico directo en células endoteliales, y su acumulación en macrófagos y células musculares lisas, estimula una importante reacción inflamatoria y protrombótica que perpetúa el ciclo.²⁰

HDL: Normalmente, el HDL juega un papel importante en el transporte de colesterol de los tejidos periféricos (incluyendo células espumosas en la pared arterial) al hígado. En situaciones de estrés e inflamación aguda, el amiloide sérico A o Apo J (apoSAAs), que es un reactante de fase aguda hepático, macrófagos y células endoteliales; se incrementa hasta 1000 veces, uniéndose al HDL convirtiéndose en su mayor apolipoproteína (>90%) y desplazando a la Apo A-1. Estos cambios conformacionales incrementan el catabolismo del HDL, disminuyen el transporte reverso del colesterol de los tejidos al hígado, y redirige el HDL a sitios de tejido dañado y a células inmunitarias como los macrófagos. Esto igualmente lleva a una proporción incrementada de colesterol esterificado, ácidos grasos libres y lisofosfolípidos. En general, estas alteraciones convierten el HDL normal anti-aterogénico a partículas inflamatorias pro-aterogénicas.¹⁸⁻²⁰

La EK es una enfermedad inflamatoria cuya etiología aún no está establecida; sin embargo, su asociación con un probable detonante infeccioso y el marcado proceso inflamatorio agudo y crónico que confiere riesgo de lesiones arteriales y por consiguiente riesgo cardiovascular está bien descrito. El estudio del metabolismo lipídico en EK aun es limitado, sin embargo, hay evidencia de su asociación con alteraciones significativas en el perfil lipídico. Las alteraciones no son contundentes, pero si similares a aquellas observadas en otros procesos inflamatorios agudos.

Como ya se mencionó, infecciones agudas y bacterianas se han asociado a una disminución de LDL y HDL con concentraciones incrementadas de VLDL; atribuible a una disminución en la actividad de la lipoproteinlipasa y lipasa hepática. Los cambios en el metabolismo de lipoproteínas tras una infección aguda es temporal, viéndose una recuperación al mes hasta en un 80% de los pacientes.

Varios reportes se han publicado de las alteraciones lipídicas en EK. Un estudio reporta que, en etapas tempranas de la enfermedad, las concentraciones plasmáticas de colesterol total y HDL se ven disminuidas, mientras que de triglicéridos se vieron muy incrementadas. Las concentraciones de colesterol total regresaron a la normalidad y se mantuvieron estables por más de 3 meses del inicio de la enfermedad. El HDL se recuperó de forma lenta, manteniéndose más bajo de lo esperado en los 3 años siguientes.¹⁹

Niveles bajos de HDL es un factor independiente de aterosclerosis prematura bien reconocido y los niveles bajos de HDL de forma persistente, apoyan al efecto prolongado de la EK a nivel endotelial, con actividad de lipoprotein lipasa disminuida igualmente de forma prologada.

La lipoproteinlipasa juega un rol importante transformando al VLDL en IDL y LDL. Apo A-I y Apo A-II, son las principales proteínas que constituyen al HDL; reduciéndose por tanto los niveles de estas tres en la EK.

Hay estudios que evidencian hipertrigliceridemia en la fase aguda de la EK; representando probablemente una movilización incrementada de estos del tejido adiposo y por lo tanto mayor síntesis y liberación a nivel hepático. Por electroforesis de proteínas se ha demostrado un incremento en la elevación de triglicéridos por aumento de VLDL, pero no de quilomicrones. Este estudio deja en claro la alteración de lipoproteínas en EK, sin embargo, enfatizando que son cambios temporales, que no persisten una vez desaparecidos los signos y síntomas de la enfermedad y sugiriendo que la detereminación de lípidos y lipoproteínas en la EK podría tener un valor pronóstico.²¹

Se sospechó que la inflamación hepática y vesícula biliar en la enfermedad de Kawasaki puede influenciar los valores lipídicos en la enfermedad, esta asociación entre valores de HDL y niveles de enzimas hepáticas (AST y ALT) fue estudiada sin resultar significativa. Los niveles de HDL en

pacientes con alteraciones coronarias persistentes fueron menores, pero no estadísticamente significativos.¹⁹

Una cohorte de 72 pacientes con EK, pareados con controles sanos y niños con infección aguda de vías respiratorias superiores, menciona que los niveles de triglicéridos y LDL fueron mayores en los niños con EK ($p < 0.05$); colesterol total, HDL y ApoA1 fueron menores ($p < 0.05$), mientras que ApoB100 no fue estadísticamente significativa. Se midieron estos parámetros en la fase aguda (<11 días) y fase subaguda (11-21 días), observando que en la fase subaguda hubo cierta recuperación, sobre todo con respecto a los Tg y ApoA1. Los niveles de HDL en los niños con lesiones coronarias fue menor que en aquellos sin lesiones; indicando que el nivel de HDL en la fase aguda pudiese ser protector.²³ Esto es consistente con otros estudios en que el HDL disminuye significativamente en la fase aguda en pacientes con lesión arterial coronaria, mejorando tras esta primera fase; pero permaneciendo más bajo que el grupo control.

En este último estudio de cohorte también se evidencia que hay elevación de triglicéridos y LDL, niveles bajos de colesterol total, HDL y Apo A1; manteniéndose bajos en la fase subaguda; concluyendo que la dislipidemia puede persistir, siendo un factor importante de riesgo coronario. Por lo tanto, una detección temprana de alteraciones en el perfil lipídico y monitorización del mismo pudiese jugar un rol importante en la disminución de complicaciones en EK.²³

De forma interesante, en otro estudio evidencian que la relación LDL/HDL en EK se encuentra incrementada; siendo este último un parámetro que permita distinguir a pacientes con EK de otras enfermedades bacterianas o virales. La combinación de otro marcador de fase aguda denominado GlycA y la relación LDL/HDL fue la mejor para detectar pacientes con EK en los 6-10 días tras el inicio de la enfermedad.²²

Cheung YF et al. mostraron elevación de colesterol y niveles de LDL en niños con EK 6-7 años después de la enfermedad; sin importar si presentaron o no alteración arterial coronaria.

De forma consistente, en otras publicaciones recientes, el incremento en Tg en fases tardías de la EK fue descubierto, lo que contribuye a hipercoagulabilidad y el potencial riesgo de daño cardiovascular.²⁴

En concreto, la medición de lipoproteínas en niños es un buen predictor de aterosclerosis subclínica en la edad adulta; dado el riesgo cardiovascular que confiere la EK por la lesión arterial y endotelial persistente, así como la dislipidemia que es considerada como un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria; su detección temprana y tratamiento tiene implicaciones prácticas para la determinación de riesgo coronario, que permitiría realizar intervenciones desde la edad pediátrica.¹

1.4 RIESGO CARDIOVASCULAR EN PEDIATRÍA Y ASOCIADO A ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La enfermedad cardiovascular es causa primordial de morbi-mortalidad. La detección y tratamiento oportuno de los factores de riesgo que aceleran esta condición, son de suma importancia para prevenir patología posterior.²⁶

El proceso de aterosclerosis comienza en la infancia, con progresión claramente mediada por los factores de riesgo subyacentes. Estudios patológicos en niños y adultos jóvenes demuestran que la extensión del daño vascular aterosclerótico es directamente proporcional con el número de factores de riesgo premortem y su intensidad.

En la mayoría de los niños, el compromiso vascular es menor, y el abordaje terapéutico suele ser preventivo, con énfasis en un estilo de vida saludable. En contraste, algunas enfermedades de la edad pediátrica están asociadas a un dramático estado de aterosclerosis acelerada, con eventos coronarios agudos en la infancia o de forma temprana en la vida adulta. El ejemplo clásico es la hipercolesterolemia familiar homocigota, caracterizada por elevación exagerada de LDL y eventos cardiovasculares en la primera década de la vida.

Otro factor de riesgo importante es la EK, en que patología coronaria desarrollada en etapas agudas de la enfermedad predispone a eventos coronarios agudos tempranos.

En pacientes con estos diagnósticos, las intervenciones intensivas para reducir el riesgo cardiovascular son de vital importancia.²⁵

Con respecto al factor de riesgo tan importante que confiere el antecedente de enfermedad de Kawasaki, cabe recalcar que las complicaciones cardiovasculares y secuelas a largo plazo dependen de la severidad de las lesiones coronarias. A pesar de que los aneurismas coronarios producen las secuelas más graves, el estado inflamatorio vascular en la fase aguda de la enfermedad es difuso. Niños con aneurismas coronarios e incluso aquellos en que nunca se detectó dilatación coronaria, tienen riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular aterosclerótica con sustento de alteración en la función endotelial y rigidez arterial.

Dentro de los pacientes con alto riesgo cardiovascular por consiguiente, se encuentran aquellos con aneurismas. El riesgo de estenosis arterial coronaria está directamente relacionada con el tamaño del aneurisma, siendo especialmente alto en pacientes con aneurismas gigantes (>8 mm). Aquellos con regresión de aneurismas se encuentran en riesgo moderado; la regresión al diámetro original del lumen, ocurre en 50% de los casos a dos años de la enfermedad. Ultrasonidos intravasculares de aneurismas revertidos muestran engrosamiento marcado de la íntima; así como hay evidencia histopatológica de daño y menor reactividad a fármacos vasocativos como isosorbide; indicando disfunción endotelial.

Se ha visto que pacientes sin aneurismas detectables y que han llevado un seguimiento estrecho de hasta 10-20 años del inicio de la enfermedad, tienen una morbi-mortalidad similar a el resto de la población. El riesgo de aterosclerosis prematura en estos niños se ha visto incrementado, habiendo evidencia de alteraciones subclínicas de la función endotelial y en la reserva de flujo miocárdico.

Según el consenso de la *American Heart Association: Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease*; y en base al riesgo de manifestar enfermedad coronaria en edades tempranas, se estratificó a las patologías de riesgo cardiovascular de la siguiente manera:²⁵

- Nivel I. ALTO RIESGO: Evidencia clínica/patológica de enfermedad cardiovascular antes de los 30 años de edad. Enfermedades relacionadas: Hipercolesterolemia familiar homocigota, DM1, Enfermedad renal crónica (ERC), Postrasplante cardiaco, EK con aneurismas coronarios.
- Nivel II. RIESGO MODERADO: Evidencia fisiopatológica de aterosclerosis acelerada: Hipercolesterolemia familiar heterocigota, EK con regresión de aneurismas coronarios , DM2, Enfermedades inflamatorias crónicas, Síndrome nefrótico, Infección por VIH.
- Nivel III. EN RIESGO: Evidencia epidemiológica, alto riesgo de aterosclerosis acelerada: Sobrevivientes de cáncer, cardiopatía congénita, EK sin patología coronaria evidente.

Recomendaciones para la identificación de riesgo cardiovascular, así como niveles críticos de intervención y metas para la reducción de riesgo han sido desarrolladas para cada uno de los niveles.

Para niños con patologías de riesgo de nivel I, se recomienda evaluación completa de los factores de riesgo, así como tratamiento desde el diagnóstico; para niños en nivel II, se recomienda una evaluación completa de los factores de riesgo con metas terapéuticas específicas, y en niños en nivel III, las metas terapéuticas son similares a otros niños en general.²⁵

La estratificación de riesgo por enfermedad es el paso número uno en el algoritmo de manejo y tratamiento de la población pediátrica de alto riesgo cardiovascular.

Dentro de los factores de riesgo-comorbilidades cardiovasculares asociadas que deben tomarse en cuenta se encuentran: Un perfil lipídico alterado en ayuno, tabaquismo, antecedente de evento cardiovascular en familiar de primer grado (Hombres <55 años; Mujeres <65 años), Hipertensión (3 mediciones (interpretada para edad, talla y sexo), IMC, gkucosa en ayuno, actividad física.

La presencia de 2 o más comorbilidades, asigna al paciente dentro del nivel de riesgo cardiovascular siguiente (mayor).

Los objetivos de tratamiento y metas de intervección por nivel de riesgo son las siguientes:

- NIVEL I. ALTO RIESGO: IMC <85% para edad y sexo, TA p<90 para edad y sexo, LDL <100 mg/dl, glucosa en ayuno <100 mg/dl, HbA1c <7%.
- NIVEL II. RIESGO MODERADO: IMC <90% para edad y sexo, TA p<95 para edad y sexo, LDL <130 mg/dl, HDL <40 mg/dl, glucosa en ayuno <100 mg/dl, HbA1c <7%.
- NIVEL III. EN RIESGO: IMC <95% para edad y sexo, TA p<90 + 5 mmHg para edad y sexo, LDL <160 mg/dl, glucosa en ayuno <100 mg/dl, HbA1c <7%.²⁵

Estudios epidemiológicos longitudinales han demostrado que la dislipidemia, obesidad y otros factores de riesgo en la infancia predicen enfermedad cardiovascular en la vida adulta. La normalización de estos factores de riesgo en edades tempranas, puede disminuir o incluso eliminar dichos riesgos posteriormente.

El colesterol No-HDL calculado de sustraer el cHDL del colesterol total, es un reflejo de las partículas de Apolipoproteína B (ApoB) que son altamente aterogénicas. Hay evidencia, de que el colesterol no-HDL y LDL predicen la severidad de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. En 2011, El National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) respaldado por la Asociación Americana de Pediatría, realizaron la última actualización de las guías de disminución de riesgo cardiovascular en pediatría, incluyendo manejo para hipertensión, obesidad y dislipidemia.²⁶

El screening universal para dislipidemia tiene como objetivo identificar a aquellos pacientes con hipercolesterolemia familiar y utilizar el colesterol no-HDL para identificar niños con componentes de síndrome metabólico con el objetivo de prevenir la progresión y de componenetes adicionales de riesgo cardiovascular. Estas son dos poblaciones pediátricas de riesgo que se beneficiarían del reconocimiento y tratamiento temprano de dislipidemia.

Debe realizarse mediante la medición de colesterol No-HDL en todos los niños entre los 9-11 y 17-21 años de edad. Aquellos con valores anormales (Tabla 1) deben tener dos mediciones subsecuentes de perfil lipídico en ayuno con 2-3 meses de separación entre ellos. Se realiza un promedio entre los valores.

Los valores de corte están establecidos por edad, así como el manejo recomendado variará según las determinaciones y edad del paciente (Tabla 1.)

Table 1. NHLBI Cholesterol Screening Guidelines and Cut Points Adapted from(7) 1. All children should have a nonfasting lipid profile measured between ages 9–11 yr and again 17–21 yr of age. 2. If abnormal, then repeat fasting lipid profile 2 weeks to 3 months apart

| | | Acceptable | Borderline ¹ | Abnormal ² |
|---------------------|--------------|------------|-------------------------|-----------------------|
| Total Cholesterol | | <170 mg/dl | 170–199 mg/dl | ≥200 mg/dl |
| LDL-Cholesterol | | <110 mg/dl | 110–129 mg/dl | ≥130 mg/dl |
| Non-HDL-Cholesterol | | <120 mg/dl | 120–144 mg/dl | ≥145 mg/dl |
| Triglycerides | | | | |
| | Age 0–9 yr | <75 mg/dl | 75–99 mg/dl | ≥100 mg/dl |
| | Age 10–19 yr | <90 mg/dl | 90–129 mg/dl | ≥130 mg/dl |
| HDL-Cholesterol | | >45 mg/dl | 40–45 mg/dl | <40 mg/dl |

¹ Borderline values represent the 75th percentile, except for HDL-C, which represents the 10th percentile.

² Abnormal values represent the 95th percentile, except for the HDL-C, which represents the 10th percentile.

* Tomado de: Update on Screening, Etiology, and Treatment of Dyslipidemia in Children ²⁶

Con o sin secuelas arteriales; la enfermedad de Kawasaki produce un metabolismo lipídico alterado (particularmente en HDL) que persiste tras la resolución clínica de la enfermedad. Hay evidencia contundente de que niños con este antecedente tienen un perfil cardiovascular más desfavorable, con mayor adiposidad y tensión arterial que controles ²⁸; por lo tanto, será importante considerar un tratamiento más intensivo en pacientes con este antecedente.

1.5 RECOMENDACIONES ACTUALES DE TAMIZAJE Y TRATAMIENTO

El manejo inicial en todos los niveles de riesgo cardiovascular es el cambio terapéutico de estilo de vida; en Nivel I se recomienda el tratamiento de la enfermedad específica; en Nivel II y III tratamiento farmacológico a menos de no alcanzar los objetivos establecidos previamente a pesar de las medidas generales. ²⁵

Las recomendaciones sugeridas en los diferentes niveles de riesgo para un manejo integral son las siguientes:

* DIETA:

- Evaluación nutricional, dieta con distribución de lípidos 30%, de la cual <10% debe ser saturada, colesterol total <300 mg/dl, evitar grasas trans, adecuar kcal según requerimientos (Dieta CHILD 1 por 3-6 meses, si no hay mejoría dar dieta CHILD 2 que reduce la cantidad de colesterol a <200 mg/dl/día).
- Calcular IMC; Si de forma inicial >p95: Dieta reducida en calorías según corresponda para paciente y familiares; seguimiento de peso cada 2-4 semanas por 6 meses. Recalcular IMC en 6 meses; actividad física.

*** TENSIÓN ARTERIAL:**

- Si TAS y/o TAD p90-95 ó >120/80 en 3 ocasiones separadas en un mes: Disminuir ingesta calórica, actividad física por 6 meses.
- Si TAS y/o TAD >p95 confirmada: Iniciar tratamiento farmacológico

*** DISLIPIDEMIA:** Criterios farmacológicos de dislipidemia; Recomendaciones actuales del National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI)²⁶

LDL >190 mg/dl:

- Los cambios en el estilo de vida puede omitirse
- Considerar tratamiento con estatinas en >10 años o después de Tanner 2 en niños y post-menarca en niñas. Objetivo de LDL <130 mg/dl

LDL >130-189 mg/dl sin antecedentes familiares o factores de riesgo:

- Cambios en el estilo de vida
- Reevaluar cada 6-12 meses

LDL >160-189 mg/dl + antecedentes familiares o factores de riesgo nivel I o 2 de nivel moderado:

- Cambios en el estilo de vida x 6-12 meses
- Considerar tratamiento con estatinas en >10 años o después de Tanner 2 en niños y post-menarca en niñas.

LDL >139 -159 mg/dl + Enfermedad cardiovascular o 2 factores de riesgo nivel I + 1 factor de riesgo nivel 1 y 2 de nivel 2

- Cambios en el estilo de vida x 6-12 meses
- Considerar tratamiento con estatinas en >10 años o después de Tanner 2 en niños y post-menarca en niñas.

TG >500 mg/dl

- Cambios en el estilo de vida (dieta y actividad física(60 min/día); horas/pantalla <2 hrs./día)
- Omega 3, fibratos

TG 200-499 mg/dl

- Cambios en el estilo de vida 6-12 meses (dieta baja en grasas y carbohidratos)
- Considerar Omega-3

TG >100-200 mg/dl (<10 años)o >130-200 mg/dl (>10 años)

- Cambios en el estilo de vida 6-12 meses (dieta baja en grasas y carbohidratos)
- Considerar Omega-3

- Perfil lipídico en ayuno cada 6 meses

TG <100 mg/dl (<10 años) o <130 (>10 años)

- Continuar cambios en estilo de vida
- Perfil lipídico en ayuno anual

*** GLUCOSA:**

- Si glucosa en ayuno 100-126 mg/dl: Dieta baja en calorías, actividad física para disminuir 5-10% de peso en 6 meses. Si persiste esta cifra, iniciar tratamiento para aumentar sensibilidad a insulina.
- Diagnóstico oportuno de DM; mantener HbA1c según recomendaciones para edad.

*** ACTIVIDAD FÍSICA:**

- Reducir horas/pantalla < 2 hrs/día
- Actividad física recomendada para la edad y patología de base.

El tratamiento en la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki está encaminada a reducir la inflamación en la pared arterial coronaria y prevenir trombosis. El manejo a largo plazo, está guiado por la estratificación de los pacientes según sus factores de riesgo cardiovascular como ya fue mencionado.

El uso de estatinas mostró tener beneficio en pacientes con EK para disminuir inflamación y función endotelial tras un curso corto de tratamiento y sin efectos adversos hepáticos o musculares. Se demostró un el tratamiento por 3 meses con estatinas en pacientes con EK con complicaciones coronarias puede reducir de forma significativa el colesterol total, LDL e incrementar valores de HDL; sugiriendo un beneficio de las mismas en la fase crónica de la EK.

Dado que aún no hay evidencia consistente de persistencia de las alteraciones lipídicas a largo plazo en la EK, no hay recomendación del uso de estatinas en población pediátrica de forma crónica; lo que sería interesante cuestionar, si una intervención agresiva tendría beneficio en pacientes incluso sin alteraciones coronarias para disminuir el daño endotelial y proceso de aterosclerosis temprana.

Hay evidencia de que la deficiencia de 25 OH Vitamina D se asocia a riesgo cardiovascular; si el manejo de este parámetro podría mejorar los biomarcadores de inflamación en la EK y modificar su curso podría ser objeto de estudio.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda, autolimitada y de etiología desconocida que corresponde a la principal causa de cardiopatía adquirida en países desarrollados.

Está bien descrito que la patología coronaria desarrollada en etapas agudas de la enfermedad predispone a eventos coronarios agudos en edades tempranas. Asociado a esto, estudios recientes indican que el proceso inflamatorio en la enfermedad de Kawasaki persiste a través de los años, confiriendo alteración en la función endotelial vascular y siendo un detonante de aterosclerosis acelerada.

El proceso de aterosclerosis comienza en la infancia, con progresión claramente mediada por los factores de riesgo subyacentes. Entre otros factores de riesgo cardiovascular bien definidos se encuentran la obesidad, dislipidemia, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, hipertensión, tabaquismo, alteraciones glucémicas, sedentarismo.

La disfunción arterial crónica con inflamación persistente y el desarrollo de aterosclerosis prematura en pacientes con antecedente de EK incluso en pacientes que no desarrollaron lesiones coronarias, asociado a otros factores metabólicos deletéreos; es un riesgo potencial de enfermedad cardiovascular, objeto de mayor estudio y blancos terapéuticos.

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Existe alguna relación entre el antecedente de EK con dislipidemia persistente y otros factores de riesgo cardiovascular como sobrepeso, alteración de glucosa e incremento del grosor combinado íntima-media carotídeo (cIMT) en pacientes pediátricos atendidos en el INP comparado con un grupo control?
2. ¿La dislipidemia y otras alteraciones metabólicas incrementan en pacientes con antecedente de EK con lesión coronaria secundaria?

3. JUSTIFICACIÓN

La incidencia de la enfermedad de Kawasaki se ha visto incrementada, probablemente asociada a que hay mayor sensibilidad y sospecha diagnóstica de la enfermedad.

El estudio del metabolismo lipídico en EK aún es limitado, sin embargo, hay evidencia de su asociación con alteraciones significativas en este.

Las alteraciones reportadas son poco contundentes, habiendo discrepancia en los parámetros afectados, y la existencia de cronicidad de los mismos según la población y la coexistencia o no de lesiones coronarias secundarias.

Un perfil lipídico alterado y otras alteraciones metabólicas como el sobrepeso o hiperglucemia, están asociadas a aterosclerosis coronaria subclínica incluso en jóvenes; por lo tanto, identificar a los niños con estos factores de riesgo y su tratamiento de forma oportuna, permitirá prevenir o retrasar mayor patología cardiovascular.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el perfil lipídico en pacientes con antecedente de enfermedad de Kawasaki al menos a dos años de haber presentado la enfermedad y analizar su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular y metabólico.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Correlacionar la presencia de alteración lipídica en niños con antecedente de enfermedad de Kawasaki comparado con controles sin este antecedente.
- Correlacionar la presencia de alteración lipídica en pacientes con antecedente de EK y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular que favorecen la aterosclerosis como el sobrepeso, glucemia, y grosor combinado íntima-media carotídeo (cIMT).
- Correlacionar la presencia de alteraciones lipídicas con la presencia o no de alteraciones coronarias subyacentes secundarias a Enfermedad de Kawasaki.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 TIPO DE ESTUDIO

- Por Intervención: Observacional
- Por direccionalidad: Retrospectivo
- Por seguimiento: Transversal
- Por fuente de datos: Retrolectivo
- Por análisis: Descriptivo
- Por comparación: Concurrente
- Por tipo de muestra: Heterodémica
- Por finalidad: Comparativo
- Por asignación: No probabilístico
- Por observación: Abierto

5.2 POBLACIÓN

A. Población Objetivo

Pacientes con antecedente de Enfermedad de Kawasaki en seguimineto por el servicio de Cardiología y Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

B. Población Elegible

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con antecedente de enfermedad de Kawasaki.

5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

A. Criterios de Inclusión

- Pacientes con antecedente de enfermedad de Kawasaki diagnosticado según los criterios de la Academia Americana de Pediatría y que lleven seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría; entre ello que se haya realizado USG carotídeo de control con medición de cIMT.
- Criterios de inclusión para controles: Pacientes del Instituto Nacional de Pediatría sin antecedente de Enfermedad de Kawasaki pareados por edad y sexo.

B. Criterios de Exclusión

- Pacientes con ausencia de laboratorios o mediciones antropométricas que permitan el análisis de variables.

5.4 UBICACIÓN DEL ESTUDIO

Servicio de Endocrinología y Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría.

5.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se toma como variable independiente el antecedente de enfermedad de Kawasaki.

Se trata de una muestra a conveniencia ya que se incluye a todos los pacientes en seguimiento por antecedente de Enfermedad de Kawasaki que cuentan con los laboratorios y medidas antropométricas en estudio.

5.6 VARIABLES

Las variables y sus características a utilizar son descritas en la tabla 1 y fueron seleccionadas con el fin de cumplir los objetivos de este estudio.

Tabla 2 – Variables

| Variable | Definición Conceptual | Categoría | Escala de Medición |
|---|--|--------------------------------|---------------------------|
| Edad | Tiempo de existencia del paciente desde el nacimiento | Cuantitativa Continua | Meses |
| Género | Genero biológico del paciente | Cualitativa Nominal Dicotómica | Femenino/ Masculino |
| Edad al diagnóstico | Tiempo de existencia del paciente al momento del diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki | Cuantitativa Continua | Meses |
| Tiempo transcurrido desde el diagnóstico | Tiempo de existencia entre el diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki y el momento de la evaluación | Cuantitativa Continua | Meses |
| IMC | Índice de masa corporal | Numérica Continua | Peso/talla ² |
| Sobrepeso | IMC para la edad y sexo con más de una desviación estándar típica por encima de la mediana establecida o >p85 en los patrones de crecimiento infantil de la OMS/CDC. | Dicotómica | SI / NO |
| Obesidad | IMC para la edad y el sexo con más de dos desviaciones estándar típicas por encima de la mediana establecida o >p95 en los patrones de crecimiento infantil de la OMS/CDC. | Dicotómica | SI / NO |
| Colesterol | Niveles séricos de colesterol con valores de corte mayores al percentil 75 correspondiente para la edad según the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). | Numérica Continua | mg/dl |
| cHDL | Niveles séricos de colesterol HDL o lipoproteína de alta densidad con valores de corte menores al percentil 75 para la edad según the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). | Numérica Continua | mg/dl |
| cLDL | Niveles séricos de colesterol LDL o lipoproteína de baja densidad con valores de corte mayores al percentil 75 para la edad según the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). | Numérica Continua | mg/dl |

| | | | |
|---|---|-------------------|-------|
| VLDL | Niveles séricos de colesterol VLDL o lipoproteína de muy baja densidad con valores de corte mayores para la edad | Numérica Continua | mg/dl |
| Colesterol No-HDL | Niveles séricos de colesterol No-HDL (Colesterol total - cHDL) con valores de corte mayores al percentil 75 para la edad según the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). | Numérica Continua | mg/dl |
| Triglicéridos | Niveles séricos de triglicéridos con valores de corte mayores al percentil 75 para la edad según the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). | Numérica Continua | mg/dl |
| Glucosa | Niveles de glucosa sérica alterada en ayuno | Numérica Continua | mg/dl |
| cIMT Grosor combinado íntima-media carotídeo | Medición de las capas íntima y muscular de las arterias carótidas | Numérica Continua | mm |
| AIP Índice aterogénico del plasma | Cociente de Colesterol total / HDL. Marcador temprano de aterosclerosis. | Numérica Continua | mg/dl |

5.7 DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1. Se buscará en el archivo clínico y en la base de datos del servicio de Cardiología y Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría a los pacientes en seguimiento actual con antecedente de Enfermedad de Kawasaki.
2. Se seleccionará a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión ya mencionados.
3. Se recabará de la base de datos de pacientes con antecedente de Enfermedad de Kawasaki las siguientes características: edad al diagnóstico, género, tiempo transcurrido del diagnóstico al momento de evaluación, parámetros antropométricos (peso, talla, IMC) tomados en el servicio de Endocrinología, tratamiento empleado, desarrollo de complicaciones secundarias a la EK, cIMT (grosor combinado de íntima-media carotídeo) realizado a los dos años de seguimiento en el servicio de Cardiología del INP, AIP (Índice aterogénico del plasma) calculado durante las consultas de seguimiento.
4. Se recabará perfil lipídico completo y determinación de glucosa en ayuno de 12 hrs. de los casos y controles.
5. Se utilizará una hoja de recolección de datos para reunir la información necesaria.
6. Se utilizará el programa Excel y el programa estadístico SPSS v16 para realizar la captura de información y el análisis estadístico
7. Se realizarán gráficas con los resultados para redactar las conclusiones del estudio.

6. ANALISIS ESTADÍSTICO

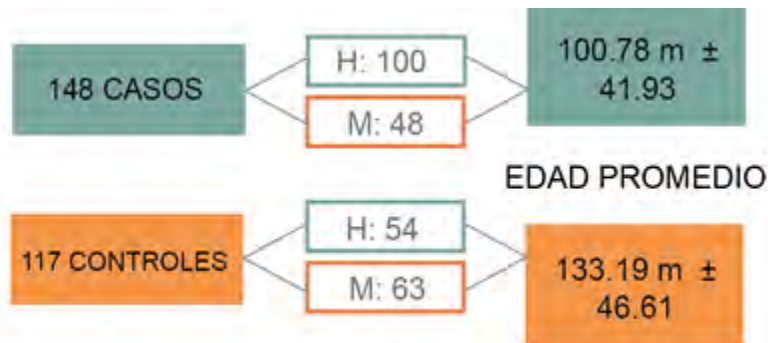
Los datos recabados se analizarán en forma descriptiva utilizando para las variables continuas, medidas de tendencia central y dispersión.

Las variables cuantitativas con distribución normal se expresarán en medias y desviaciones estándar. Para comparar los casos y los controles, se realizará prueba t de student en el caso de variables con distribución normal y para muestras independientes prueba de U de Mann-Whitney.

7. RESULTADOS

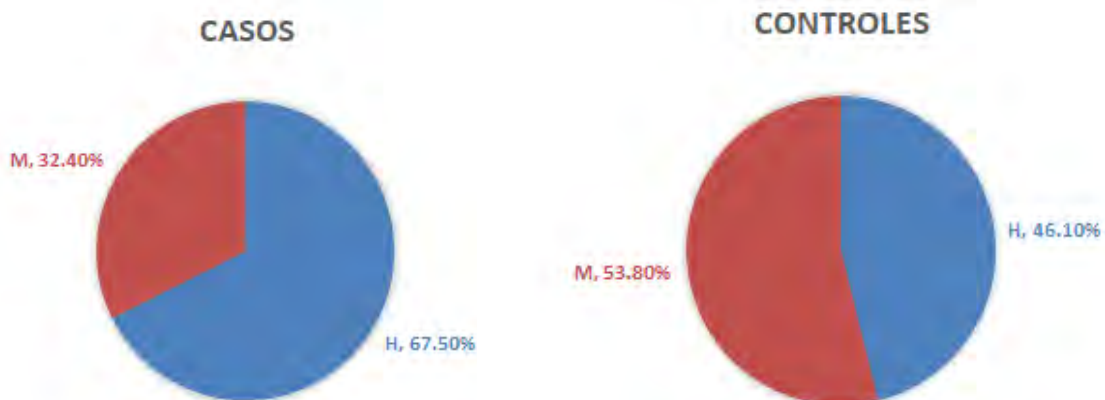
En el presente trabajo, 265 pacientes fueron evaluados en total. De la base de datos de los pacientes con antecedente de Enfermedad de Kawasaki que llevan seguimiento en el servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría, se analizaron 148 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión del estudio. 117 pacientes del Instituto pareados por edad, fueron evaluados como controles.

Se incluyeron pacientes con más de dos años de tiempo transcurrido desde el evento agudo de la enfermedad ya que anteriormente estaba descrito que las alteraciones ocasionadas por la EK a nivel vascular sistémico tenían una regresión a la normalidad a los 2 años en un 50% de los casos. Hoy es conocido que los efectos vasculares persisten hasta la edad adulta.



La edad promedio de los casos al momento del análisis fue de 100.78 ± 41.93 meses, y de los controles 133.19 ± 46.61 meses. De los primeros, hubo predominio de hombres (67.5 % vs 32.4%) en una relación 2.1:1; muy similar a la reportada en la literatura. Del grupo control, nos encontramos con predominio de mujeres en un 53.8% vs 46.1% de hombres. (Gráfico 1)

Gráfico 1.



*Población de estudio según el sexo

El tiempo promedio transcurrido desde la presentación aguda de la enfermedad fue de 21-262 meses (58.65 ± 35.3).

Se analizaron las siguientes variables en los casos y controles: Índice de masa corporal (IMC), perfil lipídico y glucosa en ayuno, índice aterogénico en plasma y el grosor combinado de íntima-media carotídeo; siendo estos últimos dos marcadores de aterosclerosis prematura.

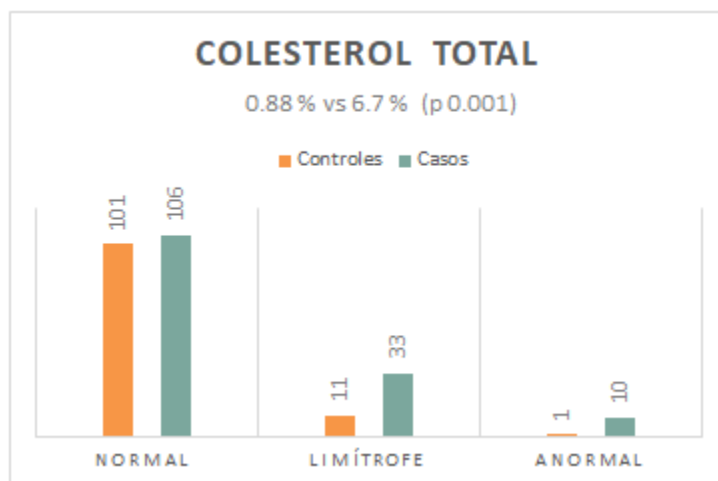
De los casos, el IMC promedio fue de 19.04 ± 3.96 vs 17.13 ± 3.59 en los controles; encontrando en los casos un 7.4% y un 6.8% de los controles con sobrepeso; habiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con $p < 0.041$. Ninguno cuenta con IMC en rangos para obesidad.

| | IMC | SOBREPESO | |
|-----------|------------------|-----------|-------------|
| CASOS | 19.04 ± 3.96 | 7.40% | (p < 0.041) |
| CONTROLES | 17.13 ± 3.59 | 6.80% | |

Con respecto a las alteraciones lipídicas en los casos y controles, podemos observar lo siguiente:

COLESTEROL TOTAL (Tabla 2., Gráfico 2)

| COLESTEROL TOTAL | | | |
|---------------------------|------------|------------|------------|
| | Controles | Casos | Total |
| Normal | 101 | 106 | 207 |
| Limitrofe | 11 | 33 | 44 |
| Anormal | 1 | 10 | 11 |
| | 113 | 149 | 262 |
| 0.88 % vs 6.7 % (p 0.001) | | | |

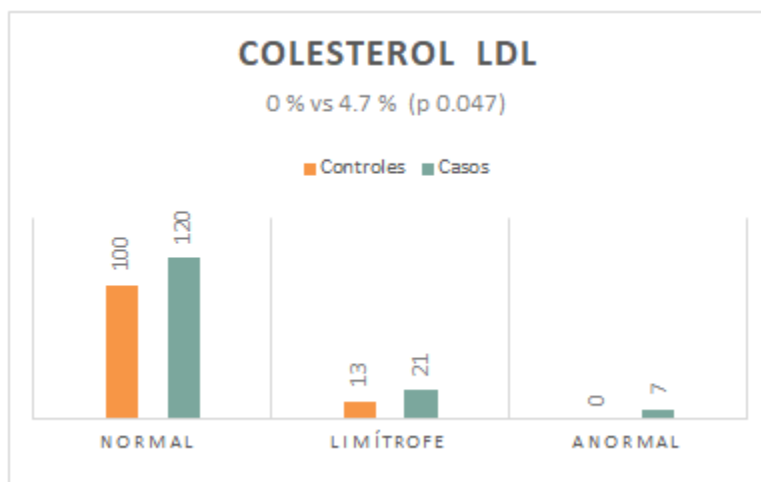


Según los valores determinados por la NHLBI Cholesterol Screening Guidelines, se considera como colesterol total alterado >200 mg/dl en la población pediátrica.

Tomando esto en cuenta, en el grupo control, únicamente un paciente tuvo una determinación anormal representando el 0.88%; comparado con 10 pacientes del grupo de casos lo que equivale al 6.7% de los mismos. El valor límite corresponde entre 170-199 mg/dl, encontrando hasta 33 pacientes en el grupo de casos (22%) en estos parámetros. El valor de colesterol promedio fue de 147.81 ± 23 mg/dl en el grupo control y 157.88 ± 28.03 mg/dl en los casos. El valor mínimo de CT encontrado fue de 95 mg/dl y el mayor de 299 mg/dl. Comparando el grupo de casos con los controles, se obtuvo una p significativa <0.001 para este parámetro.

COLESTEROL LDL (Tabla 3., Gráfico 3)

| COLESTEROL LDL | | | |
|------------------------|------------|------------|------------|
| | Controles | Casos | Total |
| Normal | 100 | 120 | 220 |
| Límitrofe | 13 | 21 | 34 |
| Anormal | 0 | 7 | 7 |
| | 113 | 148 | 261 |
| 0 % vs 4.7 % (p 0.047) | | | |



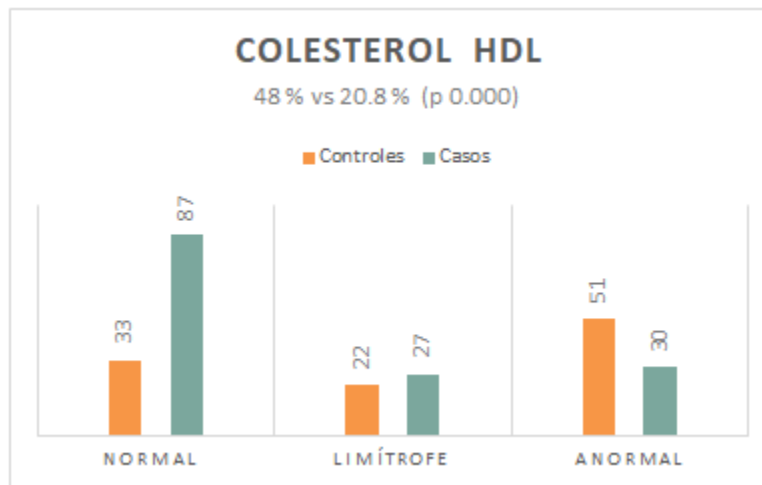
Un valor de colesterol LDL se considera anormal al encontrarse > 130 mg/dl. Los valores determinados como límite se consideran entre 110-129 mg/dl. No se encontraron pacientes con valores anormales en el grupo control, no siendo así en los casos, en que 7 pacientes tuvieron alteración, representando un 4.7% del total. 13 controles tuvieron valores límite (11.5%) y 21 de los casos (14.1%).

El valor mínimo reportado de LDL fue de 45.6 mg/dl y el mayor de 244.5 mg/dl. El valor promedio en los controles fue de 86.76 ± 18.98 mg/dl y en los casos de 95.05 ± 24.36 mg/dl.

Se determinó una p <0.047 al comparar ambos grupos, resultado por lo tanto igualmente estadísticamente significativo este parámetro.

COLESTEROL HDL (Tabla 4., Gráfico 4)

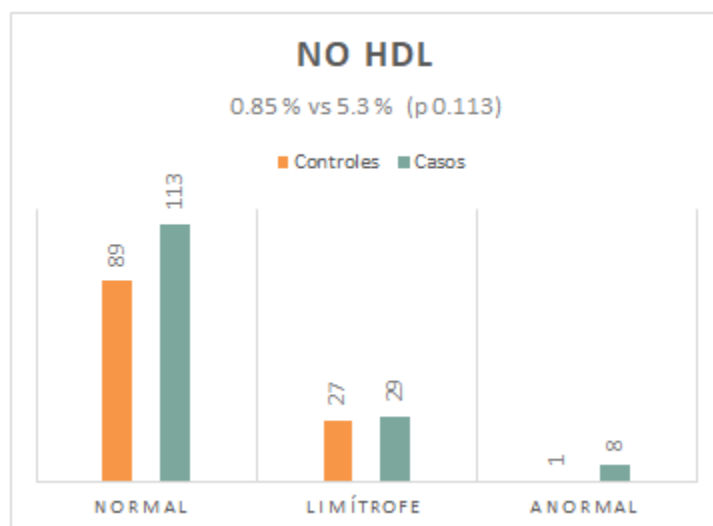
| COLESTEROL HDL | | | |
|--------------------------|------------|------------|------------|
| | Controles | Casos | Total |
| Normal | 33 | 87 | 120 |
| Limítrofe | 22 | 27 | 49 |
| Anormal | 51 | 30 | 81 |
| | 106 | 144 | 250 |
| 48 % vs 20.8 % (p 0.000) | | | |



Siendo un valor de colesterol HDL anormal <45 mg/dl, se obtuvieron en el grupo control 51 valores alterados (48%) y 30 en los casos (20.8%). El valor límite corresponde entre 40-45 mg/dl; con 20.7% en este rubro de los controles y 18.7% de los casos. A pesar de que se obtuvo una p estadísticamente significativa en 0.000 al comparar ambos grupos, es de sorprender que los valores fueron inesperadamente mayores en los casos que en controles. El valor promedio en los casos fue de 48.77 ± 11.43 mg/dl y en los controles 41.36 ± 10.43 mg/dl con un valor mínimo de 23.7 mg/dl y máximo de 65.8 mg/dl.

COLESTEROL no-HDL (Tabla 5., Gráfico 5)

| NO HDL | | | |
|---------------------------|------------|------------|------------|
| | Controles | Casos | Total |
| Normal | 89 | 113 | 202 |
| Limítrofe | 27 | 29 | 56 |
| Anormal | 1 | 8 | 9 |
| | 117 | 150 | 267 |
| 0.85 % vs 5.3 % (p 0.113) | | | |



El colesterol no-HDL, resultado de la diferencia del colesterol total menos el HDL; es un reflejo de las partículas de apolipoproteína B (Apo B) que son altamente aterogénicas. La evidencia demuestra que en particular el colesterol LDL y el no-HDL elevados persisten hasta la vida adulta y son predictores de severidad de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

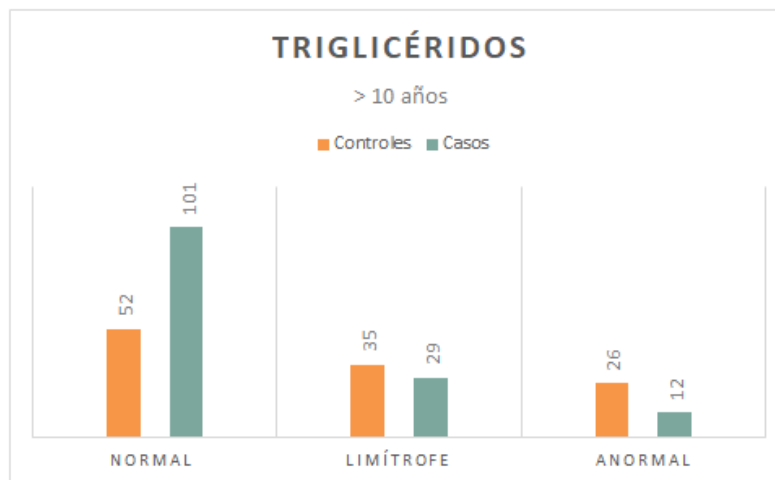
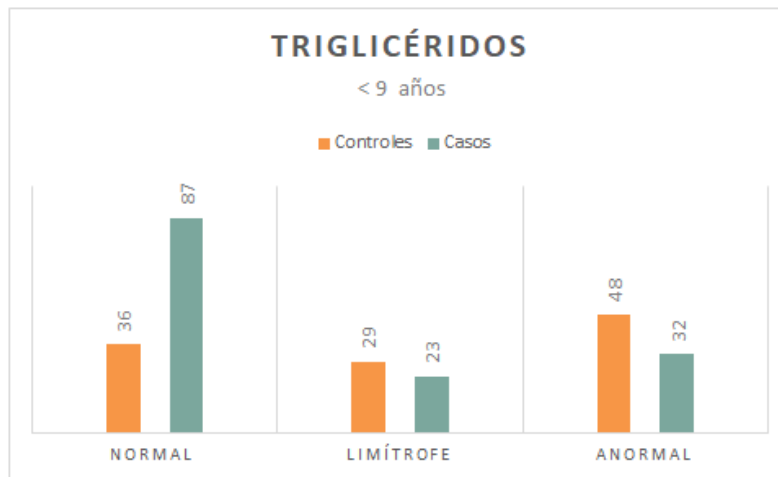
El valor estipulado por la NHBI para definir un valor anormal de este parámetro es >145 mg/dl; los valores limítrofes se encuentran entre 120-144 mg/dl.

Únicamente una determinación resultó alterada en los controles (0.85%), y 8 en los casos (5.3%). En los parámetros de valor limítrofe encontramos una cantidad muy similar en el grupo de casos (29 pacientes), y 27 pacientes de los controles.

El valor promedio de los casos fue de 108.37 ± 26.92 mg/dl y de 103.52 ± 27.21 mg/dl en los controles. Se obtuvo un valor máximo de 153.3 mg/dl y mínimo de 43.3. Una p de 0.113 deja a este parámetro sin significancia estadística entre grupos.

TRIGLICÉRIDOS (Tabla 6; Gráfico 6)

| TRIGLICÉRIDOS | | | |
|---------------|------------|------------|------------|
| < 9 años | | | |
| | Controles | Casos | Total |
| Normal | 36 | 87 | 123 |
| Limítrofe | 29 | 23 | 52 |
| Anormal | 48 | 32 | 80 |
| | 113 | 142 | 255 |
| > 10 años | | | |
| Normal | 52 | 101 | 153 |
| Limítrofe | 35 | 29 | 64 |
| Anormal | 26 | 12 | 38 |
| | 113 | 142 | 255 |



Para definir el valor de triglicéridos alterados, la NBHI dividió los parámetros de corte según grupos etáreos. Para menores de 9 años, el valor para definir hipertrigliceridemia es >100 mg/dl, con valores limítrofes siendo de 75-99 mg/dl. En niños y adolescentes entre 10-19 años, un valor alterado es de >130 mg/dl y limítrofe de 90-129 mg/dl.

De aquellos menores de 9 años, se obtuvieron 32 valores anormales en los casos (22.5%), 23 limítrofes (16.1%) y en los controles 48 anormales (42.4%) y 29 limítrofes (25.6%).

En mayores de 10 años se encontraron 12 pacientes con hipertrigliceridemia en los casos (8.4%) y 29 limítrofes (20.4%). De los controles 26 (23%) tuvieron un valor anormal y 35 (30.9%) limítrofes.

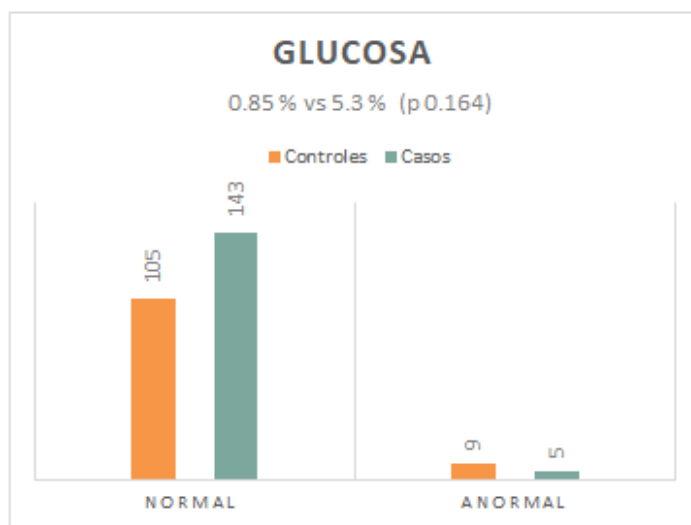
Los valores fluctuaron entre 76.16 ± 37.09 mg/dl en los casos y 99.65 ± 43.79 mg/dl en los controles. El valor mínimo fue de 29 mg/dl y el máximo de 242 mg/dl.

Llama la atención que los valores sean mayores en los pacientes del grupo control con respecto a los casos, comparando entre ellos con una p de 0.000 en menores de 9 años y de 0.000 en mayores de 10 años; siendo estadísticamente significativos.

Los valores promedio de VLDL fueron de 15.28 ± 7.26 en los casos, y de 99.65 ± 43.77 en los controles; la diferencia entre estos fue de 0.144 por lo que no se considera estadísticamente significativa.

GLUCOSA (Tabla 7; Gráfico 7)

| GLUCOSA | | | |
|--------------------------|------------|------------|------------|
| | Controles | Casos | Total |
| Normal | 105 | 143 | 248 |
| Anormal | 9 | 5 | 14 |
| | 114 | 148 | 262 |
| 7.8 % vs 3.3 % (p 0.164) | | | |

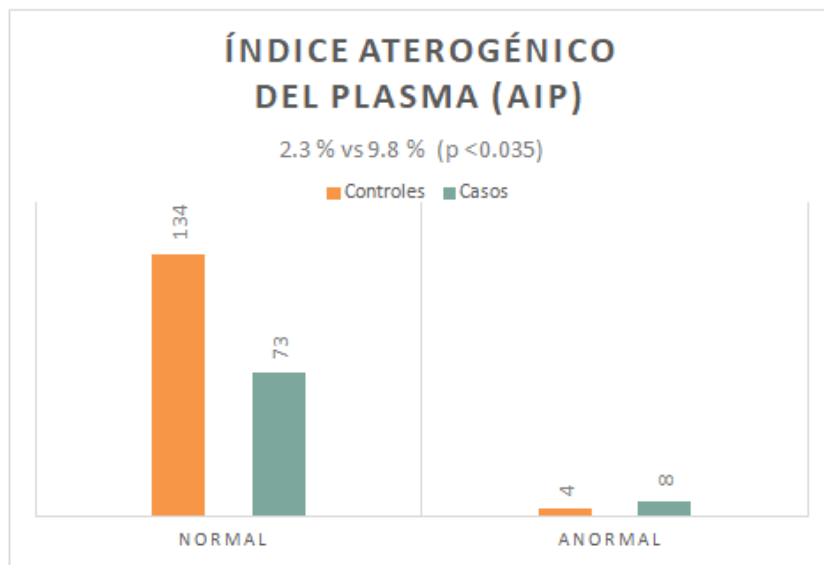


Se considera como glucosa alterada en ayuno aquella que se encuentra por arriba de 100 mg/dl. Contrario a lo esperado, 9 valores alterados fueron encontrados en los controles (7.8%) y 5 (3.37%) en los casos. El valor promedio de glucosa fue de 86.78 ± 9.28 mg/dl en los casos y 82.046 ± 23.04 de los controles. Valor máximo encontrado de 151 mg/dl. Comparando ambos grupos se obtuvo una p de 0.164, no siendo estadísticamente significativa.

ÍNDICE ATEROGÉNICO DEL PLASMA (AIP) (Tabla 8; Gráfico 8)

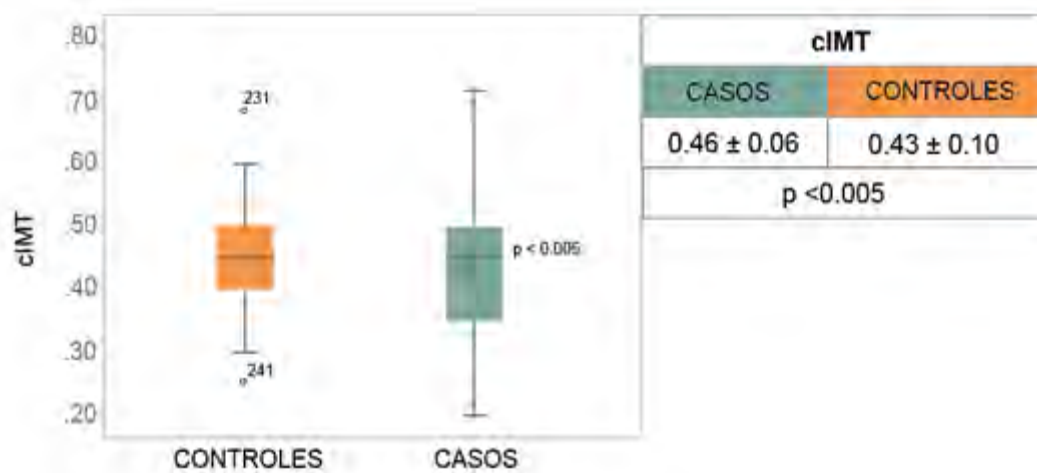
El índice de Castelli (colesterol total/colesterol HDL) o índice aterogénico; es un factor predictor de enfermedad coronaria prematura. Valores >4.0 son considerados de riesgo.

| ÍNDICE ATEROGÉNICO DEL PLASMA (AIP) | | | |
|-------------------------------------|------------|-----------|------------|
| | Controles | Casos | Total |
| Normal | 134 | 73 | 207 |
| Anormal | 4 | 8 | 12 |
| | 138 | 81 | 219 |
| 2.3 % vs 9.8 % (p <0.035) | | | |



El AIP fue mayor en los casos (9.8%) que en los controles (2.3%); los valores varían entre 3.74 ± 0.87 en los primeros y 3.34 ± 0.82 en los controles, con una p significativa entre grupos de 0.035.

GROSOR COMBINADO DE INTIMA-MEDA CAROTIDEO (cIMT) (Gráfico 9)



Como parte del seguimiento de pacientes con EK; se realizó USG carótideo en todos los pacientes al menos 2 años después de la enfermedad aguda. Contar con dicho estudio fue criterio de inclusión para este trabajo.

Los ultrasonidos carótideos fueron realizados por un radiólogo pediatra quien no conocía los antecedentes y/o factores de riesgo de los pacientes. La medición de las capas íntima y muscular de las arterias carótidas se efectuó con un equipo Logic 9 de General Electric Medical Systems™ con transductor multifrecuencia de 12 a 14 MHz.

El cIMT, se define como la distancia entre 2 puntos de los vasos que se observan brillantes en el ultrasonido.²⁹ Este es un indicador bien establecido de aterosclerosis en pacientes pediátricos y adultos.

El cIMT fue mayor en los casos siendo este de 0.46 ± 0.06 con respecto al grupo control en el que se encontraron valores de 0.43 ± 0.10 . La comparación entre grupos fue estadísticamente significativa con una $p < 0.005$.

Del grupo de pacientes con antecedente de Enfermedad de Kawasaki, se hizo una subdivisión de grupos en aquellos con secuelas y/o regresión de lesiones coronarias y aquellos sin antecedente de lesión (Tabla 9)

| PACIENTES CON ANTECEDENTE DE EK | | | |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|---------|
| | SIN LESION CORONARIA | CON LESION CORONARIA | |
| IMC | 16.70 ± 3.22 | 17.57 ± 3.93 | p 0.141 |
| CT | 159.05 ± 26.95 | 156.39 ± 29.25 | p 0.566 |
| HDL | 50.131 ± 12.09 | 47.21 ± 10.55 | p 0.119 |
| LDL | 94.99 ± 21.75 | 94.98 ± 26.96 | p 0.997 |
| VLDL | 15.01 ± 6.39 | 15.59 ± 8.1 | p 0.644 |
| no-HDL | 108.92 ± 23.2 | 107.73 ± 30.51 | p 0.789 |
| cIMT | 0.44 ± 0.10 | 0.41 ± 0.10 | p 0.093 |
| GLUCOSA | 86.76 ± 11.53 | 86.59 ± 6.22 | p 0.910 |

Entre los pacientes con antecedente de EK; no hubo diferencias estadísticamente significativas en el perfil lipídico, glucosa y cIMT entre pacientes con lesiones coronarias y aquellos sin lesiones.

8. DISCUSIÓN

Las complicaciones más significativas a largo plazo en la enfermedad de Kawasaki están relacionadas con daño cardiovascular.

Además de alteración en las arterias coronarias, los niños con antecedente de EK desarrollan disfunción endotelial, alteraciones lipídicas y aterosclerosis acelerada, lo que les confiere mayor riesgo en la edad adulta. Se ha visto que este daño se presenta incluso en pacientes que recibieron tratamiento oportuno; así como en aquellos que no tienen secuelas coronarias.

La enfermedad de Kawasaki produce un metabolismo lipídico alterado que aún no está bien definido; el cual asociado a otros factores de riesgo metabólico, tiene alto impacto en la salud cardiovascular a largo plazo. Este estudio apoya dichas observaciones.

De los pacientes incluidos en este estudio, se analizaron parámetros que son considerados como marcadores de riesgo cardiovascular y metabólico en niños con antecedente de enfermedad de Kawasaki y fueron comparados con un grupo control pareado por edad.

El HDL elevado es considerado como un factor protector de enfermedad coronaria. De los resultados ya comentados, es interesante notar que los valores de colesterol HDL fueron significativamente menores en los controles que en los casos; resultados discordantes con lo reportado en la literatura. Mitra et al. reportaron HDL más elevado en su grupo control incluso tras varios años posteriores a la EK. Newburger et al. estudiaron el perfil lipídico en 105 pacientes hasta 3 años después del inicio de la enfermedad, notando una disminución en HDL en la etapa aguda con ligera mejoría durante la recuperación pero manteniéndose persistentemente bajos posteriormente.

Salo et al. obtuvieron niveles bajos en la fase aguda con recuperación a parámetros normales a largo plazo. Dadas estas observaciones, los cambios en el HDL sugieren que los valores pueden afectarse en etapa aguda y subaguda pero no son permanentes.^{19, 30, 31}

Los cambios en el HDL se consideran resultado de las alteraciones en la composición de las lipoproteínas durante la fase aguda de la EK mediante un mecanismo similar al observado en infecciones virales o bacterianas mediado por citocinas.

Llama la atención que en nuestros resultados se evidencien valores más bajos en los controles; no es un resultado esperado que ameritará corroborarse más adelante en otro estudio; pudiendo adjudicarse al momento a las características de los controles como lo es una patología de base.

El LDL es un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria y que predispone a aterosclerosis.

En nuestro estudio, los niveles de colesterol total y LDL fueron significativamente mayores en los casos que en el grupo control. Cheung YF et al. observaron en sus pacientes elevación de colesterol total y LDL después de 6-7 años del diagnóstico de EK, independientemente de si tenían secuelas coronarias o no.³²

Mitra et al., mostraron igualmente elevación de colesterol y LDL en sus pacientes asociado a HDL bajo³⁰. Noto N et al. por el contrario, no encontraron diferencia en el perfil lipídico en pacientes con antecedente de EK y controles.³⁵

En estos últimos estudios mencionados; el tiempo promedio de evaluación de perfil lipídico fluctúa entre 2.6 a 18.6 años posterior a la enfermedad aguda; siendo un poco menor al periodo de tiempo comprendido en nuestros pacientes.

En un estudio realizado en San Diego, Jonathan L. et al encontraron que los pacientes con antecedente de EK presentaban valores bajos de VLDL; lo cual concuerda con nuestros pacientes a pesar de no haber una explicación fisiopatológica. En pocos estudios se han medido estas lipoproteínas y no ha habido alteración significativa.³³

Los triglicéridos pese a lo esperado fueron mayores en los controles. Los estudios mencionados previamente en los que se han medido estos parámetros reportan una elevación transitoria durante la fase aguda y posteriormente normalización. Siguiendo estos antecedentes, podríamos adjudicar

que ya que en nuestro estudio las muestras fueron tomadas al menos dos años después de la enfermedad estos no se encuentren significativamente altos.

Gupta-Malhotra et al. mostraron valores totales elevados de colesterol y es el único reporte en el que encontraron triglicéridos elevados.³⁴

De forma general, no está bien documentado el patrón de alteración lipídica en pacientes con antecedente de EK; a pesar de estar bien descrito que existe y que las alteraciones en el metabolismo lipídico pueden influir importantemente en la aterosclerosis acelerada como complicación, la fisiopatología, la cronicidad y las implicaciones a futuro aún no están completamente establecidas.

Como ya fue mencionado anteriormente, el índice aterogénico del plasma y el índice combinado de íntima-media carotídeo son herramientas que permiten evaluar aterosclerosis subclínica en adultos y niños.

Ya en un estudio previo realizado por Singh R. et al., encontraron que niños con enfermedad de Kawasaki tienen mayor CIMT incluso desde un año posterior al diagnóstico. Hay pocos estudios que correlacionan el CIMT con EK.³⁶

Mientras que Ikemoto et al.³⁷, Lee et al.³⁸ and Gupta-Malhotra et al.³⁴ no encontraron diferencia significativa en CIMT en niños con EK comparados con controles, otros sí han encontrado relación e incremento en el mismo como es en nuestro caso. Un AIP y CIMT elevados en aquellos niños con antecedente de EK, podría ser un punto a favor de mayor riesgo de aterosclerosis en un futuro.

Está documentada la asociación lineal entre el CIMT y adiposidad en adultos jóvenes. Es importante mencionar, que en México la prevalencia de sobrepeso es de 21.2%, siendo éste un factor confusor en la interpretación de IMC entre nuestros pacientes. A pesar de que el IMC fue mayor en los pacientes con antecedente de EK con 7.4% de ellos en rango de sobrepeso; no es posible saber si hay relación directa de este con EK o es simplemente la influencia alimenticia y antecedentes familiares con lo que se ve relacionado.

Hay evidencia del uso de estatinas por un periodo corto de tres meses y en la fase aguda de la EK sin la presencia de efectos adversos. Estas reducen la progresión de aterosclerosis coronaria y previenen eventos cardiovasculares en sujetos con factores de riesgo. Los pacientes que han recibido tratamiento son aquellos que presentan lesiones coronarias; sin haber hasta el momento estudios que aprueben el uso de las mismas de inicio temprano en pacientes sin enfermedad coronaria.

El tratamiento con estatinas no solo reduce los niveles de LDL, sino que también tiene propiedades pleiotrópicas como la mejoría en la disfunción endotelial, inhibición de respuesta inflamatoria, estabilización de la placa de ateroma, y la modulación de actividad procoagulante y actividad plaquetaria. Igualmente las estatinas incrementan la producción endotelial de óxido nítrico, promoviendo re-endotelización tras alguna lesión e inhibiendo la respuesta inflamatoria en la pared vascular. Se especula entonces, que las estatinas mejoran la inflamación vascular crónica y disfunción endotelial en pacientes con antecedente de EK a través de estos mecanismos.³⁹

Weigman et al. llevaron a cabo un estudio en el que documentaron la eficacia de las estatinas en modular el CIMT en pacientes pediátricos; 2 años de tratamiento con Pravastatina resultaron en una reducción del 2% de la media de CIMT comparado con un 1% del grupo placebo.³⁹

Pacientes con factores de riesgo como dislipidemia, historia familiar de enfermedad coronaria prematura, hipertensión e intolerancia a la glucosa, son candidatos para valorarse la introducción temprana de estatinas. Por los antecedentes ya descritos, los pacientes con antecedente de EK con y sin lesiones coronarias; podrían ser incluidos igualmente en este grupo. La evaluación no invasiva de marcadores de aterosclerosis prematura como el CIMT, aunados a un perfil metabólico y lipídico alterado, podría marcar la pauta para el inicio o no de tratamiento temprano; así como de evitar el uso de farmacoterapia innecesaria en los pacientes que no lo ameritan.

En conclusión, alteraciones lipídicas proaterogénicas significativas (colesterol total y LDL), así como predictores tempranos de aterosclerosis fueron encontrados en nuestros pacientes.

Lamentablemente se trató de un estudio transversal en el que no ha sido posible evaluar la cronicidad de los hallazgos encontrados. Se propone realizar un estudio prospectivo con el fin de determinar si estas alteraciones encontradas persisten y/o incrementan con el transcurso de los años.

La evaluación de otros parámetros antropométricos como la relación cintura-cadera, distribución de grasa corporal, antecedentes familiares documentados de dislipidemia y obesidad, presencia de un grupo control completamente sano pareado por edad, sexo y parámetros antropométricos; enriquecerá el análisis de las características y complicaciones de nuestros pacientes. Se requiere mayor tiempo de seguimiento y un estudio multicéntrico para resolver dichas cuestiones y proponer una guía de manejo de las alteraciones metabólicas en pacientes con EK específicamente.

Hay evidencia clara de riesgo cardiovascular incrementado asociado a alteraciones proaterogénicas en pacientes con EK; por lo que la identificación temprana y manejo oportuno de los factores metabólicos que aceleran el proceso de enfermedad coronaria, son de suma importancia para prevenir complicaciones a largo plazo.

El tamizaje de alteraciones lipídicas en pacientes con EK debería realizarse durante la fase aguda y posteriormente de forma continua; siguiendo por el momento el manejo y recomendaciones estipuladas por las últimas guías de reducción de riesgo cardiovascular con medidas y tratamiento agresivo en caso de ser necesario.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La Ley General de Salud en materia de investigación define en el Artículo 17 las investigaciones sin riesgo , por lo cual este proyecto se puede clasificar como “sin riesgo”. Así mismo se tomarán las medidas correspondientes para asegurar la confidencialidad y evitar que información sea manejada con personas no relacionadas a la investigación .

La información disponible antes del estudio de los objetivos de esta investigación está justificada para apoyar la realización del estudio.

Toda la información del estudio clínico será documentada y archivada de tal manera que permita posteriormente la elaboración de informes

Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables. Los datos obtenidos durante la presente investigación serán utilizados únicamente para fines científicos.

8. PRESUPUESTO

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al Instituto Nacional de Pediatría, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MA Yamazaki, LB Gámez. Enfermedad de Kawasaki. ETM 2015. pp25-32; 125-139.
2. 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.
3. 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.
4. Martínez-Ruiz M, del Castillo MF, Borque AC, Garcia-Miguel MJ, de Jose Gómez MI, Martínez-Cortés F, Baquero Artiago F. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Barc)* 2003;59:323-7
5. Kavey et al. CV Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients. *Circulation* 2006;114:2710-2738
6. Amano S, Hazama F, Hamshima Y. Pathology of Kawasaki disease. Pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Jpn Circ J* 1979;43:633-643
7. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2010; 162:131-7.
8. Fimbres AM, Shulman ST. Kawasaki disease. *Pediatr Rev*. 2008;29:308-316
9. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease *Circ J* 2010;74(9):1989-2020.
10. Crystal MS, Syan SK, Yeung RS, Dipchand AI. Echocardiographic and electrocardiographic trends in children with acute Kawasaki disease. *Can J Cardiol* 2008;24:776-780
11. Connelly et al. Differences in GlycA and lipoprotein particle parameters may help distinguish acute kawasaki disease from other febrile illnesses in children. *BMC Pediatrics* (2016) 16:15112.
12. Royle J, Burger D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease. *J Pediatr Child Health* 2005;41:87-93
13. 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
14. Monesha G-M, Dorota G, Seena S. et al. Atherosclerosis in Survivors of Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2009;155:572-7
15. Han Z., Ming-Guo X., Meta-analysis of risk factors associated with atherosclerosis in patients with Kawasaki disease. *World J Pediatr* 2016;12(3):308-313
16. Young Mi H. Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood. *Korean Circ J* 2010;40:1-9
17. Sadip P. et al. Inflammation and Atherosclerosis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* . 2014, Vol. 19(2) 170-178
18. Fukazawa R., Ogawa S. et al. Long-Term Prognosis of patients with Kawasaki disease: At risk at future atherosclerosis?. *J Niippon Med Sch* 2009;76:124-133

19. Newburger J. , Burns C. et al. Altered lipid profile after Kawasaki Syndrome. *Circulation* 1991;84:625-63.
20. Yvon A. et al. Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002 5:153±158
21. Chiang A.N. Hwang B. et al. Changes in plasma levels of lipids and lipoprotein composition in patients with Kawasaki disease. *Clinica Chimica Acta* 260 (1997) 15-26
22. Connelly M. Schimizu C. et al. Differences in GlycA and lipoprotein particle parameters may help distinguish acute Kawasaki disease from other febrile illnesses in children. *BMC Pediatrics* 2016 16:151
23. Zhang P., Li. T. et al. Clinical research on serum lipid changes in children with Kawasaki disease and its relationship with coronary artery lesions. *Letters to the Editors, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, China. 2015*
24. Xi C., Zhen-Wen Z. et al. Hypercoagulation and elevation of blood triglycerides are characteristics of Kawasaki disease. *Lipids in Health and Disease* (2015) 14:166
25. Rae-Ellen W. Vivek A. et al. *Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients A Scientific Statement From the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Circulation*. 2006;114:2710-2738.
26. Vaneeta B. Update on Screening, Etiology, and Treatment of Dyslipidemia in Children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014
27. Nakamura Y, Yanagawa H, Kato H, Harada K, Kawasaki T; the Kawasaki Disease Follow-up Group. Mortality among patients with a history of Kawasaki disease: the third look. *Acta Paediatr Jpn*. 1998; 40:419–423.
28. Silva AA, Maeno Y, Hashmi A, Smallhorn JF, Silverman ED, McCrindle BW. Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: a case-control study. *J Pediatr*. 2001;138:400–405.
29. 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.
30. Mitra et al. Serum lipids in North Indian Children treated for Kawasaki Disease. *Int Heart J*. 2005; Vol. 46 No. 5.
31. Salo E, Pesonen E, Viikari J. Serum cholesterol levels during and after Kawasaki disease. *J Pediatr* 1991; 119: 557-61.
32. Narsaria P. et al. Lipid profile and fat patterning in children at a mean of 8.8 years after Kawasaki disease: a study from Northern India. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 (Suppl. 89): S171-S175.
33. Lin J. et al. Lipoprotein Particle Concentrations in Children and Adults following Kawasaki Disease. *Pediatr*. 2014 October ; 165(4): 727–731.
34. Gupta-Malhotra M, Gruber D, Abraham SS et al. Atherosclerosis in survivors of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009; 155: 572-7.
35. Noto N. et al. Age-related acceleration of endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with coronary artery lesions after Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 262-8.

36. Singh R. et al. Carotid intima-media thickness in children with Kawasaki disease. *Rheumatol Int.* August 2018
37. Ikemoto Y, Ogino H, Teraguchi M, Kobayashi Y (2005) Evaluation of preclinical atherosclerosis by flow-mediated dilatation of the brachial artery and carotid artery analysis in patient with a history of Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 26:782–786.
38. Lee SJ, Ahn HM, You JH, Hong YM (2009) Carotid intima-media thickness and pulse wave velocity after recovery from Kawasaki Disease. *Korean Circ J* 39:264–269.
39. Shih-Ming H. Effects of Statin Therapy in Children Complicated With Coronary Arterial abnormality Late After Kawasaki Disease. *Circulation Journal* Vol.72, October 2008.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Actividad | 2018 | | | | | | | | | | |
|------------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | Ene | Feb | Mar | Abr | May | Jun | Jul | Ago | Sep | Oct | Nov |
| Marco Teórico - Antecedentes | | x | x | | | | | | | | |
| Planteamiento del Problema | | x | x | | | | | | | | |
| Justificación | | x | x | | | | | | | | |
| Objetivos | | | x | | | | | | | | |
| Material y Métodos | | | x | x | | | | | | | |
| Análisis Estadístico | | | x | x | x | | | | | | |
| Ética | | | x | x | | | | | | | |
| Presupuesto | | | | x | | | | | | | |
| Entrega de Protocolo | | | | | | | x | | | | |

ANEXO 1. Hoja de recolección de datos

| ALTERACIÓN LIPÍDICA Y SU ASOCIACIÓN CON OTROS FACTORES DE RIESGO METABÓLICO Y CARDIOVASCULAR EN NIÑOS 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. Sobrepeso (IMC > 25) | 0. No 1. Si | |
| 6. Obesidad (IMC > 30) | 0. No 1. Si | |
| 7. Hiperlipidemia | 0. No 1. Si | |
| DATOS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI | | |
| 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. Peso (kg) | | |
| 16. Talla (cm) | | |
| 17. IMC ** (peso kg/talla ² cm) | | |
| 18. Glucosa en ayuno (mg/dl) | | |
| 19. Colesterol total (mg/dl) | | |
| 20. HDL (mg/dl) | | |
| 21. LDL (mg/dl) | | |
| 22. VLDL (mg/dl) | | |
| 23. Colesterol no-HDL | | |
| 24. TG (mg/dl) | | |
| 25. Grosor íntima-media carotídeo (mm) | | |
| 26. Índice aterogénico del plasma (AIP) | | |