



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**“FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LESIONES
CORONARIAS EN LA ETAPA AGUDA DE LA ENFERMEDAD DE
KAWASAKI”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE

P R E S E N T A

DRA GABRIELA ALEJANDRA MORALES GARNICA.

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

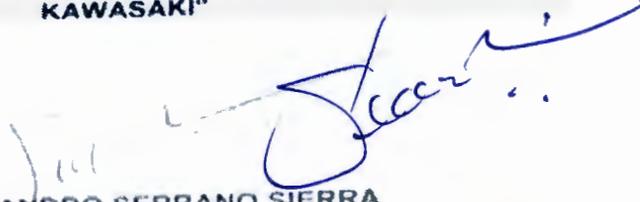
PEDIATRIA

Tutor

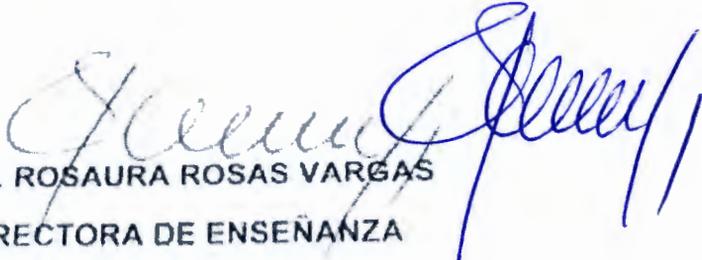
Dr. Luis Martin Garrido García

MÉXICO, D.F., 2015

**"FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LESIONES
CORONARIAS EN LA ETAPA AGUDA DE LA ENFERMEDAD DE
KAWASAKI"**


DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
PEDIATRIA


DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA


DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO


DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA

TUTOR DE TESIS



INDICE

	Página
1. Resumen	4
2. Marco teórico	6
2.1. Epidemiología	7
2.2. Etiología	7
2.3. Anatomía Patológica	7
2.4. Criterios Diagnósticos	8
2.5. Manifestaciones clínicas	8
2.5.1. Manifestaciones clásicas	8
2.5.2. Manifestaciones no clásicas	9
2.5.3. Manifestaciones cardiacas	11
2.6. Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki	11
2.6.1. Enfermedad de Kawasaki completa o típica	11
2.6.2. Enfermedad de Kawasaki incompleta o atípica	11
2.6.3. Enfermedad de Kawasaki caso recurrente	11
2.7. Evolución clínica	12
2.7.1. Fase aguda	12
2.7.2. Fase subaguda	12
2.7.3. Fase de convalecencia	12
2.8. Exámenes de laboratorio y gabinete	12
2.9. Hallazgos ecocardiográficos	13
2.9.1. Definiciones	14
2.9.1.1. Ectasia o Dilatación	14
2.9.1.2. Aneurisma coronario	14
2.9.1.3. Estenosis coronaria	15
2.9.2. Hallazgos ecocardiográficos en fase aguda de la Enfermedad de Kawasaki	15
2.9.3. Hallazgos ecocardiográficos en fase subaguda de la Enfermedad de Kawasaki	16
2.10. Factores de riesgo para desarrollo de aneurismas coronarios	18
2.11. Diagnóstico diferencial	19
2.12. Tratamiento	20
2.12.1. Tratamiento a corto plazo	20
2.12.2. Falla al tratamiento	20
2.12.3. Tratamiento a largo plazo	21
2.13. Pronóstico	21
3. Metodología de la búsqueda y síntesis de la literatura	23
3.1.1. Palabras clave utilizadas	23

3.1.2. Bases de datos consultadas	23
3.1.3. Período de búsqueda	23
3.1.4. Criterios de inclusión	23
3.1.5. Criterios de exclusión	23
3.1.6. Variables de la síntesis de literatura	23
4. Planteamiento del problema	24
5. Justificación	24
6. Preguntas de investigación	25
7. Hipótesis	25
8. Objetivos	25
8.1. Objetivo general	25
8.2. Objetivos específicos	25
9. Tipo y diseño general del estudio	25
10. Población de estudio	26
10.1.1. Población objetivo	26
10.1.2. Población elegible	26
11. Criterios de inclusión	26
12. Criterios de exclusión	26
13. Definición operacional de variables	27
13.1. Variables dependientes etapa aguda	27
13.2. Variables independientes etapa aguda	27
14. Metodología	28
14.1. Descripción general del estudio	28
15. Cálculo del tamaño de la muestra	29
16. Análisis estadístico	29
17. Consideraciones éticas	29
18. Cronograma de actividades	31
19. Resultados	32
20. Discusión	37
21. Conclusiones	41
22. Referencias bibliográficas	42

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE LESIONES CORONARIAS EN LA ETAPA AGUDA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI.

Morales Garnica, GA.*; Garrido García, LM.**; González Garay A.***.
Servicio de Cardiología,
Departamento de Metodología de la Investigación.
Instituto Nacional de Pediatría. SSA.

*Residente de Tercer año de Pediatría INP.

**Médico Adscrito al servicio de Cardiología INP.

***Médico Adscrito al departamento de Metodología de la Investigación INP.

1. RESUMEN

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis de vasos de mediano calibre, de etiología desconocida que predomina en niños menores de 5 años y está caracterizada por fiebre, exantema, linfadenopatía y afección mucocutánea.

El diagnóstico se basa en criterios clínicos: fiebre y al menos 4 de 5 hallazgos físicos comunes. La EK es difícil de distinguir de enfermedades bacterianas o virales. El tratamiento es Gammaglobulina intravenosa (GGIV) y aspirina durante la fase aguda de la evolución, disminuyendo significativamente el riesgo de desarrollar lesiones coronarias. Alrededor del 25% de los pacientes que no reciben tratamiento desarrollan aneurismas de arterias coronarias y a pesar de un manejo oportuno con GGIV y aspirina un 5% de pacientes también los desarrollan.

Entre las complicaciones cardiovasculares se han descrito; aneurismas coronarios y de otros vasos de mediano calibre, estenosis coronaria, trombosis coronaria, infarto al miocardio y muerte súbita.

Sin embargo a pesar de un inicio adecuado de tratamiento en la fase aguda, el pronóstico no ha mejorado en todos los pacientes de manera paralela, por lo cual los investigadores han sospechado que existen factores de riesgo durante la evolución de la EK para desarrollar complicaciones, sin embargo en la mayoría de los estudios no se alcanzó suficiente tamaño de muestra para determinar significancia estadística y no analizaron los factores en conjunto para identificar interacción entre ellos; además de que no existen publicaciones en población latina, en quienes desconocemos factores de riesgo concluyentes, motivo por el cual se pretenden analizar en este protocolo con la finalidad de conocerlos y así proponer programas de atención oportunos lo cual disminuirá las complicaciones; costo de atención hospitalaria y mejorara la calidad de vida.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa aguda de la EK en pacientes de 1 mes a 18 años atendidos por el Servicio de Cardiología del INP en el periodo del año 1994 a diciembre de 2013?

HIPOTESIS

1.- Los factores de riesgo para desarrollar lesiones coronarias en la etapa aguda y subaguda de la EK serán: a) Concentración de hemoglobina < 10mg/dl, b) Neutrofilia > 68%, d) Plaquetopenia < 350,000 células, d) Intervalo de tiempo mayor entre el inicio de las manifestaciones al tratamiento con GGIV, e) Edad menor de 1 año, f) Proteína C reactiva elevada, g) Alanina aminotransferasa > 50 U/L, h) Sodio sérico < 132.6 mEq/L, i) Potasio sérico < 4.2 mEq/L, j) Hipoalbuminemia (< 3.0g/L).

2.- El factor de riesgo más importante para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa aguda de la EK, es el intervalo de tiempo entre el inicio de las manifestaciones al diagnóstico de EK.

OBJETIVO GENERAL Establecer los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa aguda de la EK en pacientes atendidos en el INP en el periodo del año 1994 a diciembre de 2013.

METODOLOGIA

Tipo y Diseño general del estudio: Es un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, comparativo, analítico, retrolectivo.

Se revisarán todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de EK en el Instituto Nacional de Pediatría. Se incluirán aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión propuestos.

Se recolectarán las siguientes variables: sexo, edad, peso, superficie corporal, presencia de cada criterio clínico de la EK al diagnóstico (fiebre y su duración, exantema, linfadenopatía cervical, inyección conjuntival bilateral, cambios en la mucosa oral, cambios en manos y pies), nivel de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, velocidad de sedimentación globular y Proteína C reactiva, albumina, sodio, potasio, AST, ALT, intervalo de tiempo entre el inicio de las manifestaciones clínicas y el tratamiento que recibieron. Se revisarán los resultados del ecocardiograma inicial. Los datos obtenidos se coleccionarán en una base de datos de Excel y posteriormente se analizarán en el SPSS versión 21.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Población Elegible: Pacientes pediátricos, de cualquier sexo que hayan acudido a Instituto Nacional de Pediatría (INP) con el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en el periodo comprendido de 1994a diciembre de2013.

ANALISIS ESTADISTICO

Se calcularán medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, y se analizará la forma de distribución de los datos con la finalidad de observar si tienen un comportamiento cercano a la curva normal y así poder analizar los datos a través de pruebas paramétricas.

Para el análisis univariado se calculará el OR de cada factor de riesgo con respecto al evento de desenlace a través una prueba de regresión logística.

Posteriormente se observarán aquellos factores de riesgo que sean estadísticamente significativos y se analizarán nuevamente el OR de forma combinada a través de regresión logística múltiple, con la finalidad de obtener la probabilidad combinada de desarrollar la lesión coronaria.

2. MARCO TEORICO

2.1 EPIDEMIOLOGIA

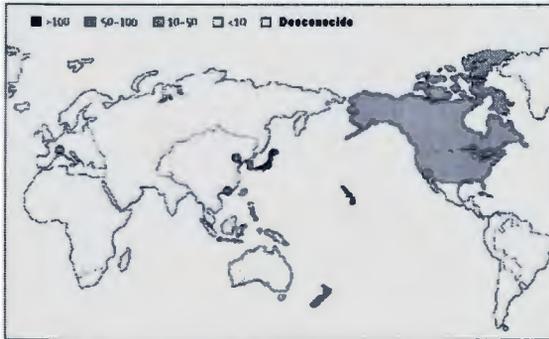
La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que afecta vasos sanguíneos de mediano y pequeño calibre, y su principal complicación es la formación de aneurismas de las arterias coronarias en 15 a 25% de pacientes sin tratamiento. Los pacientes que presentan ectasia o aneurismas en coronarias, tienen un alto riesgo de sufrir trombosis de arterias coronarias, angina, infarto al miocardio o muerte súbita. Actualmente es la principal causa de cardiopatía adquirida en los países desarrollados.^{1,2}

Tomisaku Kawasaki en Japón hizo la descripción original del padecimiento en 1967; estudió 50 niños entre 1961 y 1967 en forma sistematizada^{1,2}. La enfermedad se consideraba benigna hasta 1971, cuando se publicaron varios casos de muerte, en cuya autopsia se observaron oclusión trombótica completa y aneurismas de arterias coronarias con infarto del miocardio².

La EK ocurre mayoritariamente en niños menores de 5 años (80 %) con un pico a los 9 a 11 meses reportado por Makino y cols⁴. En este estudio la incidencia anual en Japón fue de 268.6 casos/100,000 niños menores de 5 años, en Corea se reportan 113,1 casos/100,000 niños menores de 5 años y en Estados Unidos se reportan 19 casos/100,000 niños menores de 5 años⁵. En México, se desconoce la tasa de incidencia de EK siendo probablemente al igual que en lo reportado en Latinoamérica de 3 casos por 100 000 niños menores de 5 años al año^{6,7}(Figura 1). Las tasas de mortalidad han disminuido en los últimos años (1% en 1974 a 0.1% 1995 en Japón) por un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno^{5,6,7,8,9,10}.

La mayoría de muertes ocurren en los primeros 6 meses del inicio de la enfermedad con incremento en la frecuencia entre los 14 a 45 días después de instalada la fiebre, generalmente asociada a trombosis coronaria y rara vez por ruptura aneurismática, esto es debido a que la vasculitis coronaria se acompaña de plaquetosis e hipercoagulabilidad¹.

Figura 1: Número de casos de EK por 100 000 niños menores de 5 años.⁶



2.2. ETIOLOGÍA

La etiología de la EK es desconocida. Las características clínicas, epidemiológicas y exámenes de laboratorio sugieren un agente infeccioso, sin embargo nunca se ha identificado; por lo que hipótesis de una respuesta inmune anormal ante una infección o de una respuesta inflamatoria inducida por superantígenos derivados de estreptococos o estafilococos también se ha sospechado^{1,2,3}. Debido a la gran variación de incidencia entre los diferentes grupos étnicos, se ha sugerido una predisposición genética hacia la enfermedad. Sin embargo, ninguna de estas hipótesis ha sido sustentable ni confirmada¹.

2.3 ANATOMIA PATOLOGICA

A pesar de que las arterias coronarias siempre están involucradas en los hallazgos de autopsia, la EK es una vasculitis generalizada que involucra todos los vasos sanguíneos del cuerpo y se han observado aneurismas de arterias celiacas, mesentéricas, femorales, iliacas, renales, axilares y braquiales. La EK, desde un punto de vista anatomopatológico, comparte muchas características con la poliarteritis nodosa, por lo que actualmente se acepta que ambas representan una arteritis necrotizante con formación de aneurismas que ingresan a una vía común de inflamación crónica y cicatrización^{1,7}. En la etapa aguda de la enfermedad se producen cambios inflamatorios en varios órganos como miocardio, pericardio, vasos sanguíneos, meninges, pulmón, tejido linfático e hígado. En los vasos más afectados (arterias coronarias), se produce inflamación de la capa media, edema y necrosis del músculo liso, al perderse la integridad de la pared se favorece la dilatación y formación de aneurismas¹.

En etapas más avanzadas puede desarrollarse estenosis y oclusión arterial resultado de una remodelación activa con proliferación de la íntima y neoangiogénesis con trombosis agregada¹.

2.4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

No existen hallazgos patognomónicos de laboratorio; por lo tanto la definición epidemiológica de caso se basa en criterios clínicos, fiebre por lo menos 5 días y ≥ 4 de 5 criterios clínicos confirman un caso clásico (Cuadro 1)^{1,10}.

Generalmente no todas las características clínicas están presentes al mismo tiempo en la evolución del padecimiento y un seguimiento cercano es necesario. Los pacientes con fiebre ≥ 5 días y < 4 criterios clínicos principales pueden ser diagnosticados con EK cuando se detecta por angiografía coronaria o ecocardiografía bidimensional lesiones en arterias coronarias^{1,10}. En presencia de ≥ 4 de los criterios clínicos el diagnóstico de EK puede realizarse en el día 4 de la enfermedad^{1,10}.

CUADRO 1 CRITERIOS CLINICOS DIAGNOSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI¹

I. Fiebre persistente por ≥ 5 días o lesiones coronarias (aneurisma o ectasia) y por lo menos 4 de los siguientes criterios clínicos.

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

2.5 MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones de la enfermedad se pueden clasificar en clásicas, no clásicas y cardíacas^{1,10}.

2.5.1 MANIFESTACIONES CLÁSICAS

Fiebre. Tiene una duración mínima de cinco días; un comienzo abrupto, frecuentemente de 40° C o más, con dos a cuatro picos por día. En niños no tratados persiste generalmente una a dos semanas con promedio de 12 días. Cede en 24 a 48 h en pacientes tratados con GGV. ^{1,2,10}.

Se considera que la enfermedad se inicia el primer día de fiebre, se puede acompañar de: tos, rinorrea, náuseas, vómito, dolor abdominal. ^{1,2,10}.

Inyección conjuntival. Se afecta más la conjuntiva bulbar que la palpebral o tarsal en forma bilateral; no hay exudado, no hay ulceraciones o edema de la conjuntiva ni de la córnea. La hiperemia conjuntival aparece en la primera semana de la enfermedad, inicia entre el segundo y quinto día, y dura una a dos semanas en pacientes que no reciben tratamiento. ^{1,2,10,11}.

Cambios en los labios y la cavidad oral. La manifestación inicial es un eritema rojo brillante de los labios que progresa en los siguientes tres días a inflamación, grietas, fisuras y sangrado. La lengua se observa enrojecida y edematosa con prominencia de las papilas lo que da la apariencia de frambuesa. Aparece eritema difuso de la mucosa orofaríngea. No hay ulceraciones orales ni linguales.^{1,2,10,11.}

Exantema polimorfo. El exantema puede adoptar muchas formas, el tipo más común es maculopapular, intensamente eritematoso que se inicia en el tronco y en las extremidades; con ligera elevación en sus márgenes con pápulas de 2 a 3 mm de extensión o placas coalescentes de varios centímetros. La distribución es difusa; se observa frecuentemente en la cara formando una pseudomáscara y en menores de cinco años puede ser muy acentuado en el periné y en las ingles. Esto sucede antes de que ocurra la descamación periungueal que aparece en la fase subaguda y puede estar presente en la fase febril aguda.^{1,2,10,11.}

El exantema puede desaparecer en un área y aparecer en otra durante varios días, lo que es más aparente cuando la fiebre es alta.^{1,2,10,11.}

También es común un exantema tipo eritema multiforme con placas pruriginosas muy elevadas. Este exantema aparece generalmente los primeros cinco días del inicio de la fiebre.^{1,10,11.}

Cambios en extremidades periféricas. Es característico en manos y pies, el eritema limitado a las palmas y las plantas, es llamativo el cambio abrupto de lo normal al eritema superficial. Las manos y los pies se toman edematosos o firmemente indurados, lo cual impide que los pacientes efectúen la bipedestación, caminar o sostener objetos con las manos. Es muy evidente la descamación de los dedos de las manos y pies; afecta inicialmente las zonas de las uñas; puede extenderse y abarcar las palmas y plantas; adoptando forma de guante o calcetín. Se manifiesta en la fase subaguda, entre el décimo y vigésimo día de evolución.^{1,10.}

Adenopatía cervical no purulenta. Ocurre en 50 a 75% de los casos y se debe palpar por lo menos un ganglio mayor de 1.5cm de diámetro. Ocasionalmente hay ganglios linfáticos conglomerados de gran tamaño que reducen al desaparecer la fiebre.

Todos los criterios diagnósticos, excepto la linfadenopatía cervical, se observan en más del 90% de los pacientes según lo descrito en la literatura^{10,11.}

2.5.2. MANIFESTACIONES NO CLÁSICAS

Existen además manifestaciones adicionales debido a las lesiones inflamatorias en muchos tejidos; identificando signos y síntomas neurológicos, oculares, respiratorios, gastrointestinales, genitourinarios, musculoesqueléticos y cutáneos; estas manifestaciones adicionales, son de utilidad para apoyar el diagnóstico de EK; pero el daño al sistema cardiovascular es el más grave.

Manifestaciones neurológicas. Hasta 30% de los casos pueden desarrollar afección neurológica como: meningitis aséptica, hemiplejía transitoria, infarto cerebral, ataxia, crisis convulsivas y encefalopatía focal. Puede ocurrir parálisis facial transitoria con una duración máxima de tres meses y recuperación espontánea y completa¹².

Manifestaciones oculares. En la fase aguda: fotofobia, y se observan precipitados queráticos diminutos, uveítis anterior leve y opacidades en el humor vítreo en uno o ambos ojos. La uveítis se observa hasta en 80% de los casos y se resuelve sin dejar secuelas¹⁰.

Manifestaciones pulmonares. Existen alteraciones radiográficas pulmonares en 15% de los niños; neumonitis intersticial, reforzamiento peribronquial y derrame pleural. Estos datos se deben a insuficiencia cardíaca. Se han observado nódulos pulmonares a consecuencia de vasculitis^{10,13}.

Manifestaciones gastrointestinales. El dolor abdominal, la diarrea y las náuseas son comunes; se observan en 20% de los pacientes en los primeros días de la enfermedad; ocasionalmente, son acentuados y pueden sugerir un abdomen agudo. El hidrocolecisto puede ocurrir hasta en el 60% de los pacientes. Es una complicación autolimitada y se resuelve espontáneamente. Rara vez aparece ictericia obstructiva o pancreatitis. Se observan alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en 14.5% de casos^{10,13}.

Manifestaciones genitourinarias. La uretritis ocurre en 50 a 90% de los pacientes. Una pequeña porción de varones desarrolla una úlcera meatal y puede ocurrir hidrocele¹⁰.

Manifestaciones musculoesqueléticas. Artralgias y artritis ocurren en 30% de los pacientes. Tiene duración de dos semanas hasta tres meses. La artritis puede aparecer en la primera semana, en pequeñas y grandes articulaciones; se acompaña de leucocitosis en el líquido sinovial de 100,000 a 300,000/ mm³. Se han reportado casos de rabdomiolisis con elevación de AST, DHL, CK (secundario a fiebre)¹⁰.

Manifestaciones cutáneas. Se observan eritema e induración en el sitio de aplicación de la vacuna BCG seis meses a un año después de la inmunización, lo que se ha observado en 36% de 295 pacientes con EK. Este dato se ha incluido en las guías diagnósticas para la EK por el Comité Japonés de Investigación¹³. Se desconoce la causa de esta reacción cutánea. En el 10% de lactantes pequeños se observan eritema y descamación perianal durante la fase aguda de la enfermedad. Las líneas de Beau son surcos transversales profundos en las uñas de las manos y los pies que pueden aparecer uno o dos meses después del inicio de la enfermedad^{10,13}.

2.5.3. MANIFESTACIONES CARDIACAS

El 60% de los pacientes tiene taquicardia y ritmo de galope; hasta un 50% de los pacientes pueden presentar miocarditis en la fase aguda pudiéndose acompañar de arritmias cardiacas, el 20% de los pacientes muestran signos de insuficiencia cardiaca congestiva; entre el 25 a30% presentan pericarditis y derrame pericárdico. Existe compromiso valvular con porcentajes que han variado en la literatura entre el 1% al 25% principalmente afección mitral. El electrocardiograma frecuentemente muestra bloqueo AV de 1er grado, alteraciones en el segmento ST y onda T, y disminución de voltaje de la onda R correspondientes a miocarditis^{1,13}.

Sin embargo las manifestaciones cardiacas más frecuentes en los pacientes con EK son las lesiones en arterias coronarias. Las lesiones descritas en las arterias de estos pacientes son ectasia, dilatación, aneurismas y trombosis. Los aneurismas coronarios se presentan en el 15-25% de todos los pacientes no tratados pero este riesgo disminuye hasta el 5% en los pacientes tratados con GGIV. El infarto al miocardio es otra complicación en los pacientes con aneurismas coronarios^{1,13}.

Oki y colaboradores en el año 2000 mencionan una prevalencia posterior a 1 mes del inicio de manifestaciones del 10.2%, que disminuyo al 4.2% tras 1año de seguimiento, de los 1594 pacientes estudiados 10 de ellos presentaron aneurismas gigantes y 3 tuvieron un desenlace fatal¹².

2.6 CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI.

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

2.6.1 EK típica o completa: Cumple con cuatro criterios clásicos en presencia de fiebre >38.0 °C, de más de 5 días de duración. Cuando se presentan <4 criterios clásicos, incluyendo la fiebre de más de 5 días pero con alguna alteración coronaria, también se puede establecer el diagnóstico de EK^{1,10}.

2.6.2 EK atípica o incompleta: Existen menos de cuatro criterios clásicos. Se estima que al menos 10% de los casos de EK son incompletos. Estos casos son más frecuentes en lactantes, donde la probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios es mayor¹. En la autopsia los hallazgos son idénticos a los casos clásicos y los datos de laboratorio de estos casos son similares a los de casos clásicos^{1,10}.

2.6.3 EK caso recurrente Comienza más de 3 meses después del episodio inicial, o después de que han regresado a lo normal VSG, PCR y plaquetas. La incidencia en EUA < 1%, Hawái 2.3% y en Japón~3%¹.

Tanto la EK incompleta como la EK recurrente se consideran factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios¹³.

2.7 EVOLUCION CLINICA

El curso de la EK se divide en tres fases:

Fase aguda: La fase febril aguda, generalmente dura entre una a dos semanas. Se caracteriza por fiebre, adenopatía cervical, inyección conjuntival, cambios de la mucosa oral, eritema y edema de las manos y pies, meningitis aséptica, disfunción hepática y diarrea.

Es frecuente la miocarditis y puede haber derrame pericárdico. Puede además existir arteritis coronaria manifestada por ecocardiografía bidimensional como ectasia y de manera menos frecuente como aneurismas coronarios^{1, 2, 7, 10}.

Fase subaguda: La fase subaguda empieza cuando la fiebre, el exantema, y la linfadenopatía se resuelven, aproximadamente una a dos semanas después del inicio de la fiebre; pero pueden persistir la irritabilidad, la anorexia, la inyección conjuntival, y los cambios de la mucosa oral. Se observa descamación de los dedos. Durante esta fase que generalmente dura hasta cuatro semanas después del inicio de la fiebre, aparece trombocitosis. En esta fase es más frecuente detectar aneurismas de las arterias coronarias y es cuando el riesgo de muerte súbita es más alto^{1,10}.

Fase de convalecencia: La fase de convalecencia empieza cuando todos los datos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva se normalizan, generalmente seis a ocho semanas después del inicio de la fiebre^{1, 2, 7, 10}.

2.8 EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE INICIAL

Los datos que el laboratorio aporta son inespecíficos y no confirman el diagnóstico de EK sin embargo actualmente existen parámetros que se toman en cuenta en los algoritmos de la AHA y la AAP en relación al diagnóstico y tratamiento¹. (Figura 2)

Fase Aguda: La elevación de los reactantes de inflamación es universal en Kawasaki y poco común en infecciones virales. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan leucocitosis > 15,000/mm³ con neutrofilia, la aparición de plaquetopenia en esta fase se ha asociado con mayor incidencia de lesiones coronarias e infarto de miocardio. La presencia de anemia normocítica-normocrómica se asocia al tiempo de evolución, tiene resolución espontánea. Su intensidad se ha asociado con la gravedad de la afectación coronaria. En pacientes con artritis por lo general muestran un líquido sinovial de aspecto purulento con un conteo de leucocitos entre 125 000 a 300 000/mm³ con un nivel de glucosa normal tinción de Gram y cultivos negativos. El perfil de lípidos por lo general se encuentra alterado con la presencia de colesterol plasmático disminuido así como las HDL y la apolipoproteína AI. La hipoalbuminemia es también un indicador de riesgo para enfermedad coronaria más severa. En el líquido cefalorraquídeo puede haber pleocitosis con

predominio de neutrófilos; la glucosa y las proteínas son normales. El examen general de orina muestra piuria estéril en el 60% de los casos que puede ser intermitente^{1,10}.

Fase subaguda: La cifra de plaquetas suele ser normal en la primera semana de la enfermedad; aumenta en la segunda semana y alcanza un máximo a las tres semanas con una media de 800,000 plaquetas/mm³; no es útil para el diagnóstico oportuno de la EK. Se observa un aumento de IgG, IgM, IgA e IgE séricas. Algunos estudios muestran asociación entre la presencia de aneurismas coronarios y la disminución sérica de IgM; el aumento del nivel sérico de IgG e IgA, también se ha relacionado con afección coronaria^{1,10}.

Fase de convalecencia: Existe normalización de los parámetros de laboratorio. En los análisis de gabinete iniciales se destacan las alteraciones electrocardiográficas como arritmias y trastornos de la repolarización.

Otros estudios de imagen que pueden mostrar anomalías son el ultrasonido abdominal, con hidrops de la vesícula biliar en 15% de los pacientes. La radiografía de tórax puede demostrar anomalías en el 15% de los pacientes observando incremento en el grosor del intersticio, reforzamiento peribronquial, pequeños derrames pleurales y menos frecuente infiltrados de tipo reticulogranular; por TAC de pulmón se pueden observar nódulos pulmonares que corresponden a células inflamatorias^{1,10}.

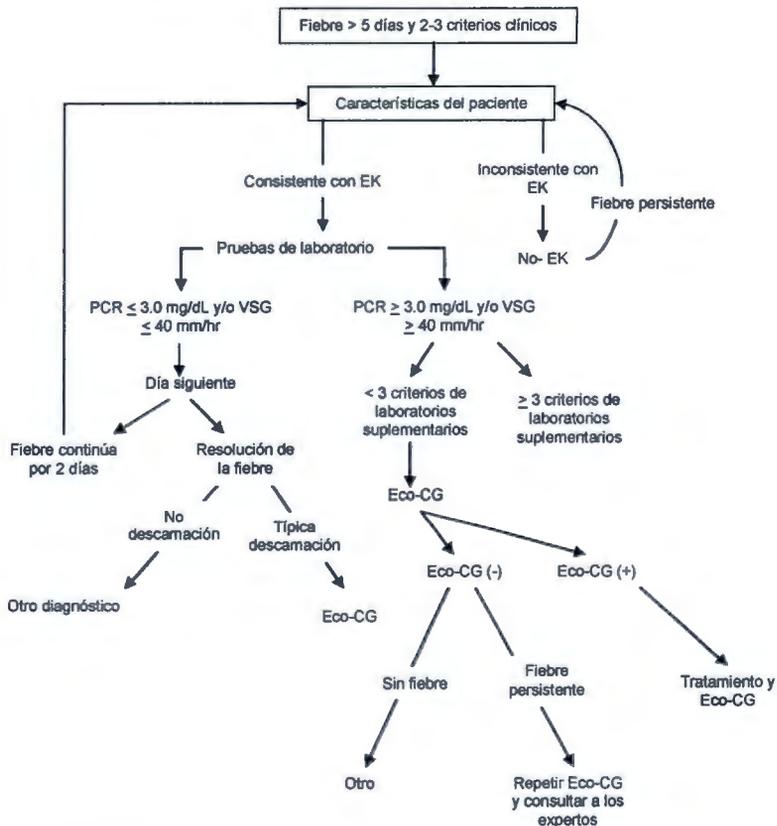
2.9 HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS

A pesar de que la definición actual de EK provee una herramienta útil para la vigilancia epidemiológica, no es el método óptimo para el reconocimiento de un niño con una vasculitis sistémica, que requiere un tratamiento rápido para evitarlas complicaciones.

Sin embargo no existe un estándar de referencia para el diagnóstico de la EK; una herramienta como el ecocardiograma, es ideal como modalidad de imagen al ser poco invasiva, accesible y permitir un seguimiento; permite identificar hasta en el 50% de pacientes hallazgos patológicos y además ha mostrado que un número sustancial de niños con EK y anomalías de las arterias coronarias no son identificados por la definición clásica de EK.

El algoritmo diagnóstico de la AHA y de la AAP (**Figura 2**) permite auxiliar a los médicos en la decisión de a que pacientes con signos y síntomas sugestivos de EK se les debe realizar ecocardiografía y quienes deben ser tratados con GGIV^{1,6,8,9,13}.

Figura 2. Evaluación del paciente con sospecha de EK incompleto.



2.9.1 DEFINICIONES

ECTASIA O DILATACION (diámetro mayor al esperado para la superficie corporal¹⁴) Se define como una medida de la arteria coronaria > 2 DS en comparación con un niño sano con similar superficie corporal.

ANEURISMA CORONARIO Corresponde a un segmento de arteria coronaria que forma una protuberancia en el trayecto de la arteria observado por el ecocardiografista¹⁵. En segmentos periféricos también se define como aneurisma coronario cuando el diámetro interno de un segmento coronario periférico es ≥ 1.5 el diámetro del segmento adyacente^{1,8,15}. Los aneurismas son clasificados como pequeños (≤ 5 mm de diámetro interno), medianos (5 a 8 mm) o gigantes (≥ 8 mm).

ESTENOSIS CORONARIA Las lesiones tipo estenosis se clasifican en 3 grupos: oclusión (100% obstrucción), estenosis segmentaria o estenosis localizada.¹⁶

2.9.2 HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS EN FASE AGUDA DE LA EK

Las siguientes definiciones para el diagnóstico de EK fueron publicadas en el 2004 por la AHA y la AAP:^{1,17}

Se considera positivo para el diagnóstico de EK si cualquiera de estas 3 condiciones se presenta:

1. Puntaje z de la arteria Coronaria Izquierda porción Descendente Anterior (CIDA) o de la Arteria Coronaria Derecha proximal (ACD) mayor o igual a 2.5. (Una dimensión de arterias coronarias que es mayor o igual a 2.5 desviaciones estándar para la superficie corporal promedio para la edad).
2. Las arterias coronarias cumplen con los criterios de aneurismas coronarios del Ministerio de Salud Japonés.
3. Si 3 o más características sugestivas existen, incluyendo brillo perivascular, pérdida del adelgazamiento progresivo normal en coronarias, disminución de la función del ventrículo izquierdo, regurgitación mitral, derrame pericardico, o puntaje z en LAD o RCA entre 2 y 2.5^{1,15}.

Actualmente se considera que al correlacionar la superficie corporal del paciente con el diámetro interno de las arterias coronarias en base a puntajes z hasta un 50% de pacientes muestran anomalías en la fase aguda de la EK¹⁵.

En el estudio realizado por Baer AZ y cols¹⁵ en el año 2006 encontraron que en el ecocardiograma al diagnóstico de la EK un 44% de pacientes presentaban lesiones coronarias; ectasia en 31% y aneurismas en 13%. Los estudios previos a esta estandarización de criterios mostraban en cuanto a la frecuencia en que se detectaban lesiones durante la fase aguda por ecocardiografía rangos muy variables, pues no existían definiciones operacionales concretas y no seguían una metodología uniforme, variando la cifra de detección entre el 0 al 20.8%; por lo general entre el 10-20%^{8,9,15}.

El ecocardiograma inicial debe ser realizado tan pronto como se sospeche el diagnóstico de EK. Este estudio inicial establece una medición basal para el seguimiento longitudinal; las anomalías ecocardiográficas que se observan en algunos pacientes durante la fase aguda de la EK son:

- a) Disminución de la fracción de acortamiento y contractilidad ventricular deprimida hasta en un 50% de pacientes secundario a miocarditis¹⁷.
- b) Insuficiencia mitral (aproximadamente 1% de pacientes), o de otras válvulas¹⁷.
- c) Derrame pericardico hasta en un 25% de los pacientes¹⁷.
- d) Arteritis coronaria: La presencia de ectasia coronaria, pérdida del adelgazamiento progresivo normal y el brillo perivascular coronario son datos sugerentes de arteritis; sin embargo se desconoce la frecuencia en la que cada uno de estos hallazgos patológicos se encuentran¹.

2.9.3 HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS EN FASE SUBAGUDA DE LA EK

Los aneurismas coronarios usualmente se desarrollan durante la etapa subaguda de la enfermedad. El 50% de los aneurismas coronarios desaparecen durante la evolución de la enfermedad, pero si persisten, incrementan su tamaño o provocan estenosis coronaria evolucionan a muerte (~0.1%) por infarto agudo al miocardio o ruptura aneurismática.

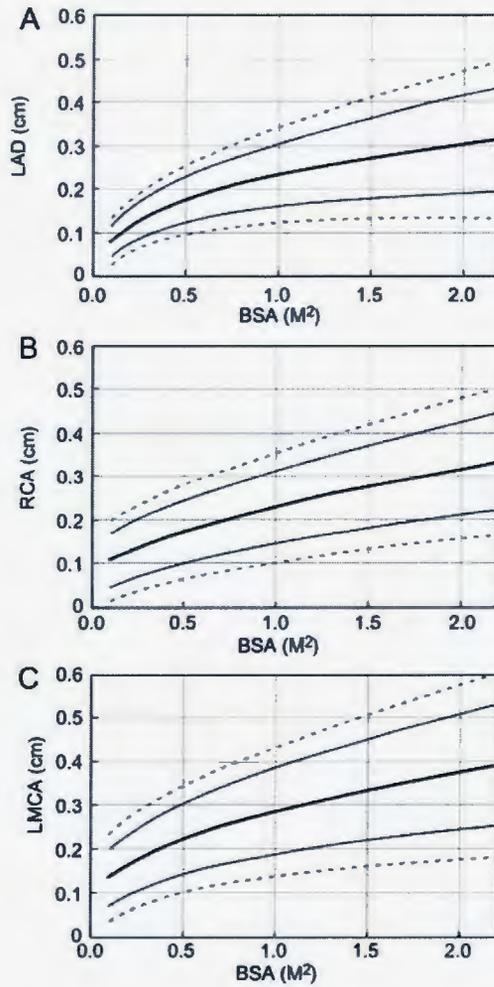
Se ha demostrado que el ecocardiograma transtoracico bidimensional tiene una sensibilidad y especificidad tan alta como del 95% y 99% respectivamente para la detección de aneurismas coronarios; para detectar lesiones tipo estenosis en la EK tiene una sensibilidad del 85% para la arteria coronaria derecha y del 80% en la arteria coronaria izquierda¹⁵.

En orden de mayor a menor frecuencia, los sitios comunes de aneurismas en coronarias incluyen arteria coronaria izquierda descendente anterior (CIDA proximal) y arteria coronaria derecha (ACD proximal), seguidas del Tronco de la arteria Coronaria izquierda (LMCA), después la arteria coronaria circunfleja izquierda (ACCI) y finalmente Arteria coronaria derecha distal (ACD distal) y la unión entre la ACD y la arteria coronaria descendente posterior¹.

En 1998 de Zorzi y colaboradores¹⁸ demostraron que las arterias coronarias de algunos pacientes con EK cuando son ajustadas a la superficie corporal, muestran dimensiones coronarias mayores a lo esperado en comparación a las arterias coronarias de diámetros normales; y que arterias coronarias normales son de diámetro mayor que lo esperado, cuando se comparan con referencias establecidas para la superficie corporal.

Actualmente solo existen puntajes z para tronco de la coronaria izquierda, descendente anterior y la arteria coronaria derecha. (Figura 3)

Figura 3 Promedio y límites de 2 y 3 DE para el tamaño de CIDA proximal (A), ACD (B) y LMCA (C) de acuerdo al área de superficie corporal para niños \leq de 18 años.



2.10 FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ANEURISMAS CORONARIOS

Se han descrito en las diferentes series de pacientes con EK múltiples factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios: Cuadro 2

Cuadro 2. Resumen de factores de Riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la Enfermedad de Kawasaki			
FACTOR DE RIESGO	ODDS RATIO	IC 95%	p
Sexo masculino ¹	1.480	1.18-1.86	
Neutrofilia (>68%) ¹⁹	1.630	1.23-2.17	
Edad menor de 1 año ²⁰	4.250	1.73-10.45	0.003
Leucocitosis (>10 000) ^{8,9}	1.980	1.21-3.26	0.011
Concentración de hemoglobina <10mg/dl ¹⁹	1.450	1.15-1.82	
Hipercolesterolemia ²¹	0.982	0.948-1.017	0.308
Proteína C reactiva elevada (>13.9mg/dl) ²¹	1.159	1.022-1.315	0.024
Alanina aminotransferasa elevada (>50/U/l) ²¹	1.008	1.002-1.014	0.013
Sodio sérico bajo (<132mEq/l) ²¹	1.005	0.866-1.285	0.594
Potasio sérico bajo (<4 mEq/l) ²¹	0.222	0.052-0.948	0.044
Hipoalbuminemia (<3.0g/L) ²⁰	4.390	1.79-10.79	<0.001
IgM sérica baja ⁸			0.007
Plaquetopenia ^{8, 20}	0.989	0.959-1.020	0.497
VSG (>50mm/hr) ^{8, 20}			0.181
Recurrencia de la EK ¹⁹	2.420	1.50-3.92	
Población Hispana ⁸	1.280	1.01-1.63	
Duración total de fiebre ≥8 días ⁸	4.052	1.151-14.263	0.0293
Tratamiento con GGIV después del 11vo día del inicio de la fiebre ²²	1.090	0.67-1.78	0.712
Plaquetosis >350 (10 ⁹ /L) ²²	1.540	0.94-2.53	0.008
Edad < 1 año + Albúmina <3.0g/L ²⁰	19.56	6.12-62.52	<0.001

La duración de la fiebre teóricamente refleja la severidad de la vasculitis y se ha confirmado como una herramienta útil en la predicción de aneurismas coronarios en varios estudios.¹ Harada y cols.^{8,9} realizaron un puntaje el cual utilizan para predecir lesiones de arterias coronarias (LAC). El riesgo de desarrollar estas lesiones es elevado si se presenta al menos cuatro de los siguientes siete criterios: 1) leucocitosis mayor a 12.000 cels/mm³, 2) recuento plaquetario menor de 350 000 /mm³, 3) PCR elevada >3 veces del límite de normalidad, 4) Hematocrito menor a 35%, 5) albúmina < 3,5 g/dl, 6) edad ≤ 12 meses 7) sexo masculino.

Sin embargo estos factores de riesgo en las diferentes series estudiadas se han mostrado inconsistentes en su asociación con anomalías coronarias¹.

En 2009, se realizó un estudio en donde se analizaron los factores de riesgo para desarrollar aneurismas coronarios en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría. Se encontró que un mayor tiempo de evolución de las manifestaciones clínicas al diagnóstico ($p < 0.004$) y la hipoalbuminemia ($p < 0.04$) fueron estadísticamente significativos para desarrollar lesiones coronarias.²³

No se encontró evidencia estadísticamente significativa para: leucocitosis, edad, sexo masculino, nivel de hemoglobina, VSG o PCR, que se han mencionado como factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios en múltiples estudios.

Llama la atención en este estudio de 148 pacientes con diagnóstico de EK que se encontraron lesiones coronarias en el 59.4% de los casos a pesar de que el 100% de los pacientes recibió tratamiento con GGIV datos que contrastan con las estadísticas mundiales en las que aproximadamente del 15% al 25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, incluyendo ectasia y formación de aneurismas¹ e incluso el que en los pacientes tratados con GGIV en la fase de aguda de la enfermedad solo el 5% desarrollaran aneurismas.

En el resto de series publicadas sobre pacientes mexicanos también se ha observado una mayor incidencia de lesiones coronarias⁷.

McCrinkle publicó en el año 2007 que los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios asociados con puntajes-z mayores durante cualquier fase de la evolución incluyen; edad menor del paciente, un intervalo mayor desde el inicio de la enfermedad al tratamiento con GGIV, niveles séricos de IgM bajos e hipoalbuminemia. Concluyó en su estudio que a pesar de usar valores-z, los factores de riesgo determinados son similares a los previamente establecidos por las definiciones del Ministerio de Salud Japonés, sin la existencia de interacciones significativas entre los factores de riesgo.²⁴

Una interacción estadísticamente significativa entre factores de riesgo solo se ha establecido para la edad menor a un año e hipoalbuminemia según lo descrito por Honkaen en el 2003²⁰.

Otros factores de riesgo de desarrollar lesiones de arterias coronarias son la falla al tratamiento inicial con GGIV y la recurrencia de la enfermedad. La frecuencia de casos recurrentes es del 3% según la AHA y la AAP.

2.11 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la EK, abarca a las enfermedades caracterizadas principalmente por erupción cutánea, "ojo rojo" y fiebre prolongada. En México por su frecuencia cabe destacar enfermedades como escarlatina, síndrome de Stevens-Johnson y otras reacciones medicamentosas, sarampión, síndrome estafilocócico de piel escaldada, síndrome de choque tóxico y artritis reumatoide. En el Cuadro 3 se citan una lista de diagnósticos diferenciales con características clínicas semejantes a EK.

Cuadro 3. Diagnóstico diferencial de ojo rojo, fiebre prolongada y erupción cutánea	
<p>Enfermedad de Kawasaki*.</p> <p>Enfermedades estreptocócicas y estafilocócicas mediadas por toxinas (escarlatina, síndrome de choque tóxico).</p> <p>Infección por adenovirus y otros (enterovirus, sarampión*).</p> <p>Reacción a drogas y síndrome de Stevens-Johnson*.</p> <p>Leptospirosis*.</p>	<p>Infección por <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>.</p> <p>Infección por rickettsias.</p> <p>Síndrome de Reiter*.</p> <p>Enfermedad inflamatoria intestinal*.</p> <p>Enfermedad post-infecciosa mediada por complejos* (p. Ej. post-meningococcemia).</p> <p>Sarcoidosis*.</p> <p>Lupus eritematoso sistémico*.</p> <p>Bechet*.</p>
* Se acompañan de uveítis anterior	

2.12 TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en función del tiempo:

2.12.1 TRATAMIENTO A CORTO PLAZO

Durante la fase aguda el objetivo del tratamiento es reducir la inflamación de la pared de las arterias coronarias y prevenir la trombosis coronaria. En esta fase los niños con EK son tratados con una sola dosis de GGIV (2 g/Kg) y con Aspirina (80mg/Kg de peso/día) dentro de los 10 primeros días de iniciada la fiebre y si es posible en los primeros 7 días. Si el paciente se demoró el diagnóstico más allá del décimo día de la enfermedad, está indicado el tratamiento con GGIV si persiste febril o presenta signos de actividad de la enfermedad^{1,2,25}.

A pesar de un tratamiento adecuado y oportuno alrededor del 5% de pacientes con EK desarrollan al menos dilatación coronaria transitoria y un 1% desarrolla aneurismas coronarios gigantes¹.

La utilización de corticoesteroides en el tratamiento inicial de la EK adicionados al tratamiento con GGIV, persiste controversial, por lo que las guías internacionales no incluyen a los corticoesteroides dentro del esquema de tratamiento inicial, aun en los meta-análisis más recientes muestran que la adición de corticoesteroides en tratamientos con aspirina y GGIV logra una disminución en la prevalencia de aneurismas coronarios pero, aparentemente debido a la gran heterogeneidad metodológica no existe una diferencia estadísticamente significativa^{8,9}.

2.12.2 FALLA AL TRATAMIENTO

Una falla al tratamiento se define como la persistencia o recurrencia de fiebre por 36 o más horas, después de la administración de la GGIV. Este cuadro lo presentan del 10% al 15% de los pacientes con EK¹, y conlleva un mayor riesgo de anomalías coronarias.

Los factores de riesgo para falla al tratamiento inicial son similares a los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios^{1, 8, 9,20}. Las guías terapéuticas de la AHA recomiendan una

segunda dosis de GGIV a 2g/Kg en pacientes con fiebre 36 o más horas después de haber completado la infusión de GGIV inicial, en la ausencia de otras explicaciones aparentes.

Los corticosteroides han sido investigados como una alternativa a la segunda dosis de GGIV, sin embargo la AHA recomienda usarlos solo si la fiebre persiste después del segundo bolo de GGIV a dosis de 30mg/kg de peso de Metilprednisolona para 2-3 horas, 1 vez al día, por 1 a 3 días¹. En los últimos años se han reportado un aumento de casos refractarios al tratamiento inicial.

Si el paciente persiste refractario a estos regímenes terapéuticos, existen reportes donde se han utilizado inmunosupresores como la ciclofosfamida, el infliximab⁸ u otros fármacos inmunosupresores como la ciclosporina⁹.

Si durante la fase aguda o subaguda existe ectasia, aneurismas pequeños o estables será suficiente la administración de aspirina.

En pacientes con aneurismas coronarios gigantes, la aspirina puede ser administrada en conjunto con otros fármacos antiagregantes y antitrombóticos como dipiridamol, heparina, warfarina o clopidogrel para prevenir trombosis e infarto al miocardio.

2.12.3 TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

Este tratamiento está enfocado a aquellos individuos con aneurismas coronarios y el objetivo es prevenir complicaciones asociadas como trombosis coronaria con posterior isquemia al miocardio o el infarto. La presencia de un aneurisma predispone a condiciones de flujo sanguíneo anormales, condicionando un incremento de la activación plaquetaria con el mayor riesgo de trombosis en pacientes con aneurismas gigantes. Los regímenes antitrombóticos en pacientes con aneurismas gigantes son dosis bajas de aspirina en conjunto con warfarina con la finalidad de mantener el INR entre 2.0 y 2.5. Algunos expertos recomiendan sustituir warfarina por heparina de bajo peso molecular.

El tratamiento integral depende del grado de afectación de las arterias coronarias que se establece con base a la estratificación por grupos según el riesgo relativo de isquemia miocárdica. La AHA ha clasificado a estos pacientes dependiendo del riesgo de desarrollar infarto al miocardio en cinco niveles de riesgo (del nivel I al nivel V)¹ **Cuadro 4**

2.13 PRONÓSTICO

Aproximadamente el 15-25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, incluyendo ectasia y formación de aneurismas¹ incluso de los pacientes tratados con GGIV en la fase de aguda de la enfermedad 5% desarrollaran aneurismas y el 1% aneurismas gigantes¹. Por angiografía se describe que entre el 50% al 67% de los casos presentan regresión de las lesiones coronarias dentro del primer o segundo año de la enfermedad (a excepción de los pacientes con aneurismas gigantes que por lo general no muestran regresión); 25% presentan disminución del tamaño de aneurismas, con o sin estenosis coronaria; el 15% retroceso de aneurismas pero con estenosis coronaria y 10% presentan irregularidades de los vasos coronarios pero sin estenosis. En seguimientos a largo plazo, se estima que 40% de los pacientes con aneurismas persistentes y estenosis coronaria desarrollaran infarto de miocardio. El porcentaje de niños con EK que

desarrollarán aneurismas gigantes es variable, reportándose valores de entre 1 a 4%, con una mortalidad elevada en el primer año de establecida la enfermedad.

Actualmente es posible que al contar con puntajes z y con criterios que son más sensibles en la detección de lesiones se sugiere que estos pacientes deben ser evaluados de manera cercana por el riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular temprana²⁶.

Cuadro 4 Tratamiento durante el seguimiento en la Enfermedad de Kawasaki^{1,9}

Riesgo	Tratamiento	Actividad Física	Seguimiento	Coronariografía
I Sin cambios coronarios (en ninguna fase de la enfermedad)	Ninguno posterior a las 1eras 6-8 sem	Sin restricciones posterior a las 1eras 6-8 sem	Descartar factores de riesgo cardiovasculares. Asesoramiento con intervalos de 5 años	No se recomienda
II Ectasia (transitoria desaparece en las 1eras 6-8 sem)	Ninguno posterior a las 1eras 6-8 sem	Sin restricciones posterior a las 1eras 6-8 sem	Descartar factores de riesgo cardiovasculares. Asesoramiento con intervalos de 3-5 años	No se recomienda
III 1 aneurisma pequeño o mediano en coronarias (>3-<6 mm o puntaje z 3-7)	Aspirina a dosis bajas (3-5 mg/kg/d) hasta que se documente regresión del aneurisma	En pacientes <11 años sin restricciones posterior a las 1eras 6-8 sem. Pacientes de 11-20 años la actividad física se guía por la realización de un ecocardiograma con estrés bianual o gammagrama perfusorio; los deportes de contacto o de alto impacto no se recomiendan en paciente con tratamiento antiplaquetario	Consulta con el cardiólogo anual, seguimiento con ECG y Ecocardiograma también descartar factores de riesgo cardiovasculares, realizar ecocardiograma con estrés / gammagrama perfusorio.	Coronariografía si los exámenes no invasivos sugieren isquemia
IV ≥1 aneurisma grande (≥6mm) o gigante o múltiples aneurismas complejos en la misma arteria coronaria sin oclusión	Tratamiento con antiagregantes plaquetarios y warfarina (INR 2.0-2.5) o heparina de bajo peso molecular. Deben ser combinados en pacientes con aneurismas gigantes.	Los deportes de contacto o de alto impacto no se recomiendan por el riesgo de sangrado. Otra actividad física deberá ser guiada por el resultado del ecocardiograma con estrés bianual o gammagrama perfusorio	Seguimiento bianual con ecocardiograma y ECG. Realizar anualmente un ecocardiograma con estrés / gammagrama perfusorio.	La 1era coronariografía al 6-12 meses, antes si esta clínicamente indicado; repetir coronariografía si por clínica o pruebas no invasivas / exámenes de laboratorio, sugieren isquemia. Valorar indicaciones electivas.
V Estenosis de la arteria coronaria	Tratamiento con aspirina a dosis bajas y warfarina o heparina de bajo peso molecular si	Los deportes de contacto o de alto impacto no se recomiendan por el riesgo de sangrado. Otra actividad física deberá ser guiada por	Seguimiento bianual con ecocardiograma y ECG. Realizar anualmente un ecocardiograma	Se recomienda la coronariografía con fines terapéuticos.

	los aneurismas gigantes persisten. Usar β -bloqueadores para reducir el consumo de O ₂ miocárdico	el resultado del ecocardiograma con estrés bianual o gammagrama perfusorio.	con estrés / gammagrama perfusorio.	
--	--	---	-------------------------------------	--

3. METODOLOGIA DE LA BÚSQUEDA Y SINTESIS DE LA LITERATURA

3.1.1 Palabras clave utilizadas

Síndrome de Kawasaki, Enfermedad de Kawasaki, Síndrome mucocutáneo, Síndrome linfomucocutaneo, eco cardiografía en enfermedad de Kawasaki, Factores de riesgo y Kawasaki, lesiones coronarias, aneurismas coronarios, ectasia coronaria.

3.1.2 Bases de datos consultadas

Pubmed, Imbiomed, Artemisa, Embase, Medigraphic, Biblioteca Cochrane y MDCConsult.

3.1.3 Periodo de la búsqueda: 1967-2014.

3.1.4 Criterios de inclusión

Humanos; masculino y femenino; idiomas, inglés y español; tipo de artículos: pruebas clínicas, guías prácticas, aleatorizados controlados, revisiones, pruebas clínicas controladas, pruebas clínicas fase I, II, III y IV; edades, desde el nacimiento hasta la adolescencia.

3.1.5 Criterios de exclusión

Modelos animales, estudios genéticos y otros idiomas, casos-reporte y estudios que no establecieron una definición de lesión coronaria.

3.1.6 Variables para la síntesis de la literatura

Las variables a través de las cuales se sintetizó la literatura fueron definidas por los autores y asesores del estudio **Cuadro 5**

Cuadro5 Variables utilizadas para la síntesis de la literatura sobre la Enfermedad de Kawasaki
RESUMEN DE LA EVIDENCIA
Autor
Año de publicación
Año de realización
País
Revista
Diseño de estudio
Número de pacientes
Características de los pacientes
Variables estudiadas en el ecocardiograma
Incidencia de lesiones en el ecocardiograma
Conclusiones

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la Enfermedad de Kawasaki es considerada la causa más importante de cardiopatía adquirida en población pediátrica en países desarrollados, con una incidencia de 298 casos por 100,000 en menores de cinco años anualmente en raza asiática, mientras que en Latinoamérica se reportan 3 casos por 100 000 niños menores de 5 años al año. En México, sin embargo no existe un registro de esta enfermedad; además los artículos hasta ahora publicados en población mexicana reportan mayor frecuencia de lesiones coronarias y no se conoce su causa debido que se han reportado tamaños de muestra pequeños y no han analizado la interacción de sus factores de riesgo.

El ecocardiograma se ha propuesto como una herramienta complementaria para establecer el diagnóstico de EK; y permite detectar la presencia de lesiones coronarias durante la evolución del padecimiento, entre ellos aneurismas coronarios los cuales son la complicación más frecuente; sin embargo solo el 50% de los aneurismas coronarios desaparecen durante la evolución de la enfermedad a pesar del tratamiento médico, y aquellos que persisten, incrementan de tamaño o provocan estenosis coronaria causando la muerte (~0.1%) por infarto agudo al miocardio o ruptura aneurismática en nuestros pacientes.

Los estudios en población latina muestran una mayor frecuencia de lesiones coronarias en comparación a población anglosajona y asiática en quienes se han demostrado algunos factores de riesgo conducentes; sin embargo estos factores estudiados en pacientes latinos se han analizado en estudios con un tamaño de muestra pequeños y sin identificación de la interacción entre ellos; motivo por el cual se pretende realizar este estudio con suficiente tamaño de muestra para reconocer la probabilidad para desarrollar lesiones coronarias, con lo cual se generarían estrategias terapéuticas para así limitar el deterioro del pronóstico en nuestros pacientes.

5. JUSTIFICACIÓN

La EK es una patología rara en nuestro medio, pero es actualmente la principal causa de cardiopatía adquirida en los países que han abatido la incidencia de fiebre reumática, semejante a lo observado en nuestro país en los últimos años, esta enfermedad presenta una morbilidad elevada a corto y largo plazo (15-25% lesiones coronarias sin tratamiento con GGIV y 40% con aneurismas persistentes y estenosis coronaria con una mortalidad elevada por infarto agudo al miocardio); sin embargo en México aún no se ha descrito, pues no existe registro de esta enfermedad.

El problema radica en que existen factores que favorecen el desarrollo aneurismas coronarios, la identificación de ellos al diagnóstico de la enfermedad; así como el análisis de la interacción de los mismos entre la etapa aguda y subaguda de la enfermedad permitirá conocer que pacientes tendrán una mala evolución durante el curso de esta patología y generar programas de atención oportunos, con disminución de los costos de atención hospitalaria y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Los estudios actuales solo han analizado cada factor de riesgo por separado en el desarrollo de aneurismas coronarios, sin estudiar sus interacciones, por lo cual este protocolo pretende analizarlos y calcular su probabilidad combinada para identificar dichos riesgos.

6. PREGUNTAS DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias, en la etapa **aguda** de la EK en población de 1 mes a 18 años, atendida por el servicio de cardiología del INP en el periodo del año 1994 a diciembre de 2013?

7. HIPOTESIS

Los factores de riesgo para desarrollar lesiones coronarias en la **etapa aguda** de la EK en población de 1 mes a 18 años atendida de 1994 al año 2013 con diagnóstico de EK serán:

- 1) Concentración de hemoglobina < 10mg/dl
- 2) Leucocitosis > 15 000 leucocitos/mm³
- 3) Neutrofilia >68%
- 4) Plaquetas < 350,000/mm³
- 5) Mayor tiempo del inicio de las manifestaciones al diagnóstico de EK
- 6) Edad menor de 1 año
- 7) Proteína C reactiva elevada
- 8) Alanina aminotransferasa (>50 U/L)
- 9) Sodio sérico (<132 mEq/L)
- 10) Hipoalbuminemia (<3.0g/L)

8. OBJETIVOS

8.1 Objetivo general

Establecer los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa **aguda** de la enfermedad de Kawasaki en población de 1 mes a 18 años atendida en el INP en el periodo del año 1994 al año 2013.

8.2 Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de lesiones coronarias en la etapa **aguda** en pacientes con diagnóstico de EK en población de 1 mes a 18 años atendida en el INP en el periodo del año 1994 al año 2013.
2. Identificar los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa **aguda** de la EK.

9. TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Es un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, comparativo, analítico, retrolectivo.

10. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Población Objetivo: Pacientes mexicanos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki de 1 mes a 18 años atendidos en hospitales de tercer nivel de atención.

Población Elegible: Pacientes mexicanos, de cualquier sexo, de 1 mes a 18 años que hayan acudido a Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki y bajo tratamiento en el periodo comprendido de 1995 al diciembre del 2013.

11. CRITERIOS DE INCLUSION

- 1) Pacientes de cualquier sexo.
- 2) Edad comprendida entre 1 mes a 18 años.
- 3) Atendidos por el servicio de cardiología del INP en el periodo del año 1995 a diciembre de 2013.
- 4) Pacientes con el diagnóstico de EK completa o incompleta.
- 5) Pacientes que cuenten en su expediente con ecocardiograma al diagnóstico de la EK.

12. CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1) Pacientes con presencia de otra enfermedad de la cual se conozca que mimetice a la Enfermedad de Kawasaki:
 - a) Enfermedades estreptocócicas y estafilocócicas mediadas por toxinas (escarlatina, síndrome de choque tóxico).
 - b) Infección por adenovirus y otros (enterovirus, sarampión).
 - c) Farmacodermias
 - d) Síndrome de Stevens-Johnson
 - e) Leptospirosis
 - f) Infección por *Yersinia pseudotuberculosis*
 - g) Infección por rickettsias.
 - h) Síndrome de Reiter.
 - i) Enfermedad inflamatoria intestinal.
 - j) Enfermedad post-infecciosa mediada por complejos
 - k) Sarcoidosis
 - l) Lupus eritematoso sistémico.
 - m) Enfermedad de Bechet.
- 2) Pacientes con presencia de contraindicaciones para la administración de GGIV, aspirina o esteroides.

13. DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

13.1 Variables dependientes etapa aguda

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Ectasia coronaria	Es una medida > 2 DE en la arteria coronaria en comparación a la de un niño sano con similar superficie corporal.	Cualitativa Nominal dicotómica	Ecocardiograma	Si/No
Aneurisma coronario	Un aneurisma corresponde a un segmento de arteria coronaria que forma una protuberancia en el trayecto normal de la arteria observado por el ecocardiografista. También se definirá como aneurisma coronario si el diámetro interno de un segmento coronario periférico es ≥ 1.5 el diámetro interno del segmento adyacente.	Cualitativa Nominal dicotómica	Ecocardiograma	Si/No

13.2 Variables independientes etapa aguda

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas	Nominal	-	Masculino / femenino
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
PCR	Reactante de fase aguda. Se considerara elevada si existe una determinación analítica mayor a 13.9 mg/dL	Cuantitativa continua	Autoanalizador	mg/dL
VSG	Reactante de fase aguda. Se considerara elevada si existe una velocidad de eritrosedimentación globular mayor a 50 m/hora.	Cuantitativa continua	Método manual de Wintrobe	mm/h
Albumina	Proteína sérica más abundante del organismo. Se definirá como hipoalbuminemia a la determinación analítica menor a 3 gramos/Litro	Cuantitativa continua	Autoanalizador	g/L
Tiempo de inicio de las manifestaciones al tratamiento con GGIV	Número de días de inicio del primer síntoma sugerente de EK a la administración de GGIV.	Cuantitativa discreta	Calendario	Días
Neutrófilos séricos	Fración mayoritaria de Glóbulos blancos. Se definirá como neutrofilia a un porcentaje >68%.	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Porcentaje
Plaquetas	Célula sanguínea participante en la primera fase de la coagulación. Se definirá como plaquetosis al número de plaquetas >350 000/mm ³ y se definirá como plaquetopenia a un número de plaquetas <150 000/mm ³	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Número de plaquetas
Leucocitos	Célula sanguínea de la estirpe de glóbulos blancos derivados de médula ósea. Se definirá leucocitosis a la cifra de leucocitos > 15 000 /mm ³	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Número de glóbulos blancos
Na	Electrolito sérico con determinación analítica. Se definirá como hiponatremia a la cuantificación menor o igual a 132 mEq/L	Cuantitativa discreta	Autoanalizador	mEq/L
K	Electrolito sérico con determinación analítica. Se definirá como hipokalemia a la cuantificación	Cuantitativa discreta	Autoanalizador	mEq/L

	menor o igual a 4 mEq/L			
ALT	Alanina aminotransferasa se definirá como ALT elevada a la determinación analítica mayor a 50 UI/L	Cuantitativa discreta	Autoanalizador	UI/L

14. METODOLOGIA

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- 1) Se revisarán todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de EK en el Instituto Nacional de Pediatría del año 1994 a diciembre de 2013. Se incluirán aquellos pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados.
- 2) Se recolectarán las siguientes variables: sexo, edad en meses, peso, superficie corporal, mes del año al diagnóstico, presencia de cada criterio clínico de la Enfermedad de Kawasaki al diagnóstico (fiebre y su duración, exantema, linfadenopatía cervical, hiperemia conjuntival bilateral, cambios en la mucosa oral, cambios en manos y pies), nivel de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, albumina, sodio, potasio, AST, ALT, intervalo entre el tratamiento que recibieron y el inicio de las manifestaciones clínicas. Se revisarán los resultados del ecocardiogramas inicial que fueron clasificados siguiendo las proyecciones y la determinación del tamaño de las arterias coronarias establecidos por la Academia Americana de Pediatría (AAP) y del Asociación Americana del Corazón (AHA), además de cada paciente se registró la presencia y el tipo afección a nivel valvular, de miocardio y de pericardio; para valorar los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de lesiones coronarias al diagnóstico del paciente.
- 3) Los datos recolectados se depositaran en una hoja de recolección de datos. (Anexo 2)
- 4) Se capturaran los datos en base de datos electrónica Excel
- 5) Se realizara un análisis estadístico a través del programa SPSS versión 21.

De esta forma en la realización del protocolo los resultados en cuanto a arterias coronarias se reportaran como, normal, ectasia o aneurisma, en caso de observar ectasia y aneurisma en el mismo segmento de arteria coronaria le clasificaremos como aneurisma²³.

Para determinar la superficie corporal se utilizó la formula elaborada por Albert Einstein College.

- A) Pacientes menores de 10 kg: $\text{Peso (en Kg)} \times 4 + 9/100$
- B) Pacientes mayores de 10 kg: $\text{Peso (en Kg)} \times 4 + 7/(\text{Peso en Kg}) + 90$.

Para determinar los puntajes z y establecer el diagnostico de ectasia y aneurisma, de acuerdo a la AHA se normalizaron las dimensiones de las arterias coronarias en relación a la superficie corporal de acuerdo al esquema propuesto por Dallaire.²⁷

Para los propósitos de nuestro estudio solo utilizamos los puntajes Z de la CI y de la CD proximal. Ectasia se definirá a partir una puntuación ≥ 2.5 . Un puntaje z mayor o igual a 2.5 en 1 de estos segmentos arteriales se espera ocurra en un promedio de 0.6% de la población sin EK y un puntaje z mayor o igual a 3 se espera ocurra en un promedio de 0.1% de la población sin EK. Con base a los puntajes z podemos comparar en un tiempo continuo durante la evolución de la patología, en vez de solo valorar una medida como la dilatación máxima, en un solo punto del tiempo, es decir podemos valorar el cambio en puntaje z desde el diagnóstico de la EK a la etapa subaguda.

15. CALCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado en base al concepto de "evento de interés por variable" en regresión logística, donde Freeman sugiere el uso de la formula $n=10 * (K+1)$, donde K expresa el número de covariables; es decir el tamaño de la muestra debe ser el número de parámetros a estimar mas 1, se espera una muestra de 140 pacientes por grupo para obtener significancia.

16. ANALISIS ESTADISTICO E INTERPRETACION DE DATOS

Se almacenaron los datos obtenidos en una base de datos en el programa Excel se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS versión 21.

Se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, máximo - mínimo) para las variables cuantitativas, y se analizó la forma de distribución de los datos con la finalidad de observar si tienen un comportamiento cercano a la curva normal y así poder analizar los datos a través de pruebas paramétricas. (T para muestras independientes con un nivel de significancia de 0.05)

Para el análisis univariado se calculó el OR de cada factor de riesgo con respecto al evento de desenlace (lesión coronaria en la fase aguda) a través una prueba de regresión logística.

Se identificaron interacciones entre los factores de riesgo con la finalidad de agrupar los factores en un solo riesgo.

Posteriormente se observó aquellos factores de riesgo que fueron estadísticamente significativos y se analizó nuevamente el OR de forma combinada a través de regresión logística múltiple, con la finalidad de obtener la probabilidad combinada de desarrollar la lesión coronaria.

17. CONSIDERACIONES ÉTICAS

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

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

- 1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se realizara bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- 2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se presentara a consideración, comentario y guía del comité de investigación.
- 3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se han sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.
- 4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- 5) Al publicar los resultados del protocolo, se preservara la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos.
- 6) La información disponible antes del estudio sobre un producto de esta investigación está justificada para apoyar la propuesta de realizar el estudio.
- 7) Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables.
- 8) Se iniciara hasta que se haya obtenido la aprobación por el comité de investigación y el comité de ética.
- 9) Cada individuo que participara en el estudio tendrá la educación, el entrenamiento y la experiencia adecuados para participar y cumplir con las responsabilidades que se le asignen.
- 10) Toda la información del estudio clínico será documentada y archivada de tal manera que permita la elaboración de informes, la cual podrá ser verificada e interpretada.
- 11) Se mantendrá la confidencialidad de los datos que permita la identificación de los sujetos del estudio.

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

18. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Agosto 2013	Septiembre 2013	Octubre 2014	Noviembre 2014	Noviembre 2014	Diciembre 2015	Enero 2015
Investigación de la bibliografía	Investigación de la bibliografía	Aceptación de protocolo Grupo Académico	Recolección de datos.	Recolección de datos.	Análisis estadístico Finalizar tesis	Publicación de tesis

19. RESULTADOS:

Análisis Descriptivo.

Durante el período de agosto del 1995 a diciembre 2013 se diagnosticaron en el Instituto Nacional de Pediatría 338 casos con enfermedad de Kawasaki (EK). Del total de los pacientes, 226 (66,9%) fueron del sexo masculino y 112 (33%) del sexo femenino, la edad media al diagnóstico fue de 38.94 ± 36.53 , meses con un rango de edad de 2 a 200 meses. El promedio de días desde el inicio de la sintomatología al diagnóstico fue de 9.62 ± 5.80 días, con un rango de 3 a 40 días, los días de fiebre al diagnóstico fue de 9.29 ± 5.73 días. Cuadro 6.

En cuanto al cuadro clínico, la fiebre se presentó en todos los casos, y de los criterios diagnósticos clásicos de la EK, la hiperemia conjuntival no purulenta se presentó en 297 casos (87.9%), cambios en cavidad oral en 322 casos (95.3%), exantema polimorfo en 293 pacientes (86.7%) cambios en las palmas en 254 casos (75.1%), cambios en plantas en 245 casos (72.1%) y la adenopatía a nivel cervical en solo 241 casos (71.3%). De las manifestaciones clínicas asociadas, las artralgias se documentaron en 47 casos (13.9%), alteraciones del sistema nervioso central en 55 casos (16.3%), manifestaciones gastrointestinales en 31 casos (9.2%) insuficiencia cardiaca en 27 casos (8.0%) y reactivación de la vacuna de BCG en 72 casos (21.3%).

Del total de casos, se presentaron 60 con Enfermedad de Kawasaki incompleto (17.8%) y 32 casos de Enfermedad de Kawasaki atípico (9.5%). Cuadro 7.

	Media	Rango
Edad (meses)	38.9 ± 36.5	2 a 200
Días de fiebre	9.29 ± 5.7	3 a 40
Días al diagnóstico	9.62 ± 5.8	3 a 40

Variable	Frecuencia	%	
Sexo	Femenino	112	33.1
	Masculino	226	66.9
Fiebre	338	100	
Conjuntivitis	297	87.9	
Exantema	293	86.7	
Lesiones Palmares	254	75.1	
Lesiones Plantares	245	72.5	
Lesiones Orales	322	95.3	
Adenopatías	241	71.3	
Sistema Nervioso Central Irritabilidad	55	16.3	
	45	13.3	
Insuficiencia Cardiaca Choque	27	8	
	12	3.6	
Alteraciones Gastrointestinales	31	9.2	

Alteraciones en la BCG	72	21.3
Artralgias	47	13.9
Incompleto	60	17.8
Atípico	32	9.5

Se tomaron exámenes de laboratorio al diagnóstico tanto para evaluar el estado inflamatorio de los pacientes, descartar otras patologías y también como determinantes de factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias. (Harada).

La media de hemoglobina fue de 11.60 gr/dl \pm 1.71, con leucocitos de 14,596.16 mm³ \pm 7181.32, con porcentaje de neutrófilos de 63.7% \pm 17.47, con porcentaje de bandas de 1.39% \pm 4.36, la media en la cifra de plaquetas fue de 407,689.73 mm³ \pm 222,471.29. La media en la velocidad de sedimentación globular fue de 45.02 mm/hr \pm 15.73, la media de proteína-C reactiva fue de 10.46 mg/dl \pm 21.76. La media de albumina fue de 2.95 mg/dl \pm 0.70. La media de sodio fue de 135.45 mEq/l \pm 6.75. En cuanto a las pruebas funcionales hepáticas, la AST fue de 64.12 UI/l \pm 62.48, la ALT de 74.78 UI/l, la media de bilirubina total de 1.15 mg/dl \pm 1.58, la media de bilirubina directa fue de 0.55 \pm 1.04, la media de bilirubina indirecta de 0.62 mg/dl \pm 0.88 y la media en los niveles de deshidrogenasa láctica fue de 769 UI/dl \pm 105.37. El resumen de los valores de laboratorio al diagnóstico de la EK se muestra en el Cuadro 8.

Cuadro 8. Valores de Laboratorio al diagnóstico de la EK		
	Media	Rango
Hemoglobina (gr/dl)	11.60 \pm 1.71	3.5 a 16.1
Leucocitos (mm ³)	14,596.16 \pm 7,181.32	1,900 a 48,400
Neutrófilos (%)	63.7 \pm 17.47	0 a 96
Bandas (%)	1.39 \pm 4.36	0 a 44
Plaquetas (mm ³)	407,689.73 \pm 222,471.22	1,700 a 1,354,000
VSG (mm/hr)	45.02 \pm 15.735	4 a 125
PCR mg/dl	10.46 \pm 21.76	0.1 a 320
Albumina (mg/dl)	2.96 \pm 0.70	1.1 a 7.6
Sodio (mEq/l)	135.84 \pm 3.62	122 a 151
AST (UI/l)	64.12 \pm 62.48	13 a 489
ALT (UI/l)	74.78 \pm 131.76	9 a 1890
Bilirubinas totales (mg/dl)	1.16 \pm 1.59	0 a 6.75
Bilirubina directa (mg/dl)	0.55 \pm 1.04	0 a 9.33
Bilirubina indirecta (mg/dl)	0.63 \pm 0.88	0 a 9.33
DHL (UI/dl)	284.58 \pm 100.83	110 a 769

Desde el punto de vista cardiológico, se demostró arritmias en el electrocardiograma en 9 casos (2.7%), alteraciones en la repolarización en 23 casos (6.8%) y datos francos de isquemia miocárdica en solo 5 casos (1.5%).

Se realizó ecocardiograma al diagnóstico que demostró miocarditis en 29 casos (8.6%), pericarditis en 26 casos (8.3%), derrame pericárdico en 28 casos (7.7%) y alteraciones en la movilidad miocárdica en 5 casos (1.5%). Se diagnosticaron aneurismas coronarios en 133 casos (39.3%). El resumen de los hallazgos en los estudios cardiológicos se muestra en la Cuadro 9

Cuadro 9. Hallazgos en electrocardiograma y ecocardiograma la diagnóstico de la EK		
Variable	Frecuencia	Porcentaje
Electrocardiograma		
Arritmias	9	2.7
Alteración de la repolarización	23	6.8
Isquemia	5	1.5
Ecocardiograma		
Aneurismas Coronarios	133	39.3
Miocarditis	29	8.6
Derrame	26	7.7
Pericarditis	28	8.3
Hipocinesia	5	1.5

Los pacientes fueron tratados con ácido acetilsalicílico en un 100% de los casos, con gammaglobulina endovenosa en 298 casos (88.2%). Los pacientes que no recibieron GGIV fueron aquellos que al ingreso al Instituto ya no presentaron fiebre. Al inicio de la serie la dosis de GGIV fue de 400 mg/kg/día por 5 días en 10 casos, 1 gr/kg en 3 casos y a partir de 1999 se administró la GGIV a dosis de 2 gr/kg (286 casos). La evolución de la mayoría de los pacientes fue satisfactoria desapareciendo la fiebre en las primeras 72 horas posterior a la administración de GGIV en 287 casos (95.98%) y en solo 12 casos se requirió una segunda dosis de GGIV (4%). Se administró esteroides al diagnóstico de la enfermedad en 167 casos. (49.4%).

En cuanto a la evolución 4 pacientes fallecieron en la etapa aguda de la enfermedad por choque cardiogénico. (1.18%).

Análisis Univariado

La variable de desenlace en nuestro estudio fue el desarrollo de lesiones coronarias, por lo que se realizó una prueba de T para muestras independientes para evaluar las características de las variables numéricas y prueba de correlación de Pearson para las variables categóricas.

Las variables que tuvieron significancia para el desarrollo de lesiones coronarias de los datos clínicos únicamente fue la presencia de lesiones palmares y plantares. Dentro de los cambios electrocardiográficos, las alteraciones en la repolarización y los datos francos de isquemia tuvieron significancia estadística para el desarrollo de lesiones coronarias. En el ecocardiograma, la presencia de miocarditis, pericarditis y la hipocinesia ventricular se asociaron significativamente al desarrollo de aneurismas coronarios. De las variables numéricas, una mayor duración de la fiebre y con más días desde el inicio de los síntomas al diagnóstico tuvieron significancia estadística y una edad menor de 33 meses y un peso menor de 14 kg mostraron tendencia estadística. En cuanto a los exámenes de laboratorio, los valores que estadísticamente se asociaron a

aneurismas coronarios fueron niveles más bajos de hemoglobina, mayor número de leucocitos y niveles más bajos de albumina. Y con tendencia estadística valores más elevados de PCR. Los datos completos de las variables comparadas, se muestran en los Cuadro 10 y 11.

Cuadro 10. Análisis Univariado para el desarrollo de lesiones coronarias de variables categóricas			
Variable	AC	Sin AC	p
Masculino	93	131	0.345
Hiperemia conjuntival no purulenta	115	180	0.494
Exantema	116	176	0.926
Lesiones palmares	111	142	0.006*
Lesiones plantares	109	135	0.003*
Alteraciones orales	130	190	0.175
Adenopatías	88	151	0.108
Artralgias	19	28	0.913
Insuficiencia cardíac	11	15	0.836
Alteraciones en el sistema nervioso central	30	25	0.016*
Reactivación de la BCG	26	45	0.588
Manifestaciones gastrointestinales	14	17	0.565
Enfermedad de Kawasaki atípico	12	20	0.712
Enfermedad de Kawasaki incompleta	21	39	0.468
Electrocardiograma			
Arritmias	6	3	0.181
Alteraciones en la repolarización	16	7	0.003*
Isquemia	5	0	0.009*
Ecocardiograma			
Miocarditis	18	11	0.016*
Derrame pericárdico	14	12	0.147
Pericarditis	17	11	0.025*
Hipocinesia	5	0	0.010*
Tratamiento			
Administración de GGIV	116	180	0.606
Uso de esteroides	72	94	0.182
Administración de 2da dosis de GGIV	6	6	0.552

* Significancia estadística $p < 0.05$

** Tendencia $p > 0.05$, < 0.09

Cuadro 11. Análisis Univariado para las variables Numéricas para el desarrollo de lesiones coronarias			
	AC	Sin AC	p
Edad	34.37 ± 33.37	42.33 ± 38.40	0.062**
Peso	13.92 ± 8.80	15.88 ± 10.58	0.081**
Inicio de manifestaciones al diagnóstico	10.80 ± 6.20	8.86 ± 5.40	0.003*
Días de fiebre	10.41 ± 6.58	8.35 ± 4.72	0.001*
Niveles de Hemoglobina	11.26 ± 1.86	11.83 ± 1.56	0.003*
Leucocitosis	15,934.36 ± 8,596.28	13,710.51 ± 5,930.95	0.006*
Neutrofilia	64.61 ± 16.27	63.21 ± 18.15	0.485

Bandas	1.53 ± 4.06	1.28 ± 4.59	0.643
Plaquetas	428,714.29 ± 241,734.88	394,271.94 ± 208,806.30	0.170
VSG	45.94 ± 16.90	44.51 ± 14.93	0.438
PCR	13.39 ± 31.44	8.25 ± 8.85	0.065**
Albumina	2.77 ± 0.67	3.08 ± 0.70	0.0001*
Na	135.42 ± 3.59	136.13 ± 3.65	0.130
AST	63.75 ± 72.98	64.02 ± 55.10	0.972
ALT	59.71 ± 69.74	83.32 ± 158.84	0.147
Bilirrubinas totales	1.22 ± 1.65	1.11 ± 1.54	0.635
Bilirrubina directa	0.57 ± 1.07	0.54 ± 1.02	0.823
Bilirrubina indirecta	0.59 ± 0.62	0.65 ± 1.02	0.674
DHL	284.43 ± 116.26	284.45 ± 90.41	0.999

* Significancia estadística $p < 0.05$

** Tendencia $p > 0.05, < 0.09$

Análisis Multivariado

Las variables con significancia estadística en el análisis univariado, fueron sometidas a un análisis de regresión logística múltiple para evaluar la intención de estas para el desarrollo de lesiones coronarias. El resumen de los hallazgos, se muestran en el Cuadro 12.

Cuadro 12. Resultados del Análisis de Regresión Logística Múltiple para el Desarrollo de Lesiones Coronarias en la Etapa Aguda de la Enfermedad de Kawasaki (n= 338)			
	Multivariado		
	OR Ajustado	(IC 95%)	p
Características Generales			
Tiempo al diagnóstico	1.06	(1.02 – 1.10)	0.001
Eritema palmar	1.85	(1.11 – 3.07)	0.02
Eritema plantar	2.18	(1.32 - 3.62)	0.002
Manifestaciones SNC	2.14	(1.22 – 3.75)	0.008
Laboratorio			
Hemoglobina	0.80	(0.69 – 0.90)	0.001
Leucocitos	1.00	(0.99 – 1.00)	0.005
Albumina	0.47	(0.32 – 0.69)	0.0001
Electrocardiograma			
Alteración en el segmento ST	3.45	(1.43 – 8.28)	0.006
Ecocardiograma			
Miocarditis	1.93	(0.92 – 1.03)	0.08
Pericarditis	1.78	(0.75 – 3.23)	0.11
Derrame pericárdico	1.56	(0.88 – 3.63)	0.23

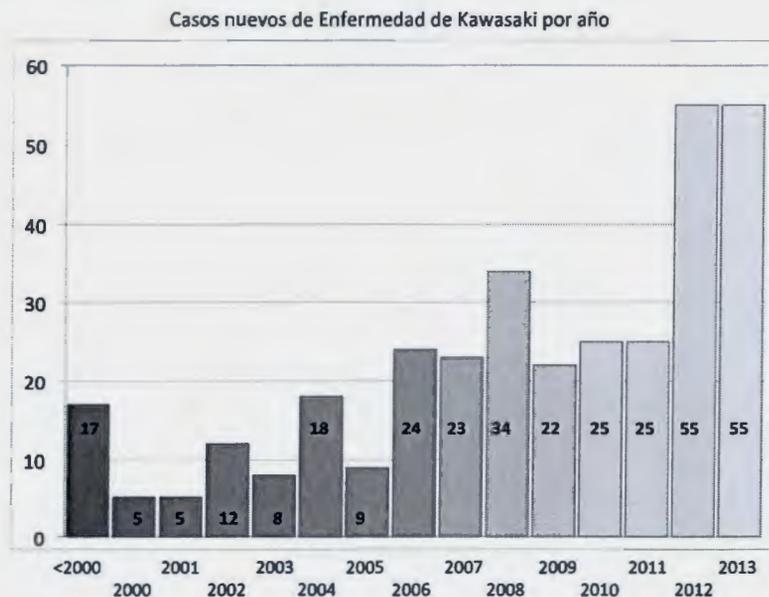
20. DISCUSION

La EK se ha convertido en la principal cardiopatía adquirida en la edad pediátrica, en los países donde se ha abatido la incidencia de fiebre reumática, sin embargo en nuestro país no existe registro de esta enfermedad, lo que impide conocer el comportamiento de esta patología en población mexicana.^{1,2,3}

La EK ocurre mayoritariamente en niños menores de 5 años (80 %) con un pico de presentación de los 9 a 11 meses según lo reportado por Makino en el 22avo Censo de Enfermedad de Kawasaki en Japón. En este estudio la incidencia anual de EK en Japón fue de 264.8 casos/100,000 niños menores de 5 años.⁴ En Corea se reporta una incidencia de 113.1 casos/100,000 niños menores de 5 años y en Estados Unidos se reporta una incidencia de 19.6 casos/100,000 niños menores de 5 años.⁵

El diagnóstico de la EK ha ido incrementándose a través de los años en nuestro país, El primer caso de EK en México fue publicado en 1977, donde se reportó el caso de un paciente femenino de 9 años de edad.²⁸ En 1984, se publicaron 2 casos más²⁹ y hasta 1988 se publicó otro caso de EK por Castañeda.³⁰ De tal manera que en un periodo de más de 10 años únicamente se habían reportado cuatro casos. Vizcaino-Alarcón en 1991 reportó 16 casos de EK atendidos en el Hospital Infantil de México entre mayo de 1986 a febrero de 1990, de ellos la edad promedio fue de tres años de edad.³¹ González-Galnares en 1991 también reportó otra serie mexicana de 13 niños con EK en un periodo comprendido entre octubre de 1983 a octubre de 1988, la edad media también fue de tres años.³² El doctor Rodríguez-Herrera, publicó 10 casos atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Instituto Nacional de Pediatría.³³ En 2013, Gámez, publicó un trabajo sobre síndrome de choque asociado a EK utilizando como base 214 pacientes con diagnóstico de EK del Instituto Nacional de Pediatría³⁴. También en 2013, Sotelo realizó una revisión de todas las publicaciones hechas en México de casos de EK desde enero 1977 hasta mayo del 2012 encontrando únicamente 250 casos de EK publicados³⁵. En nuestro estudio reportamos 338 casos de EK atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo del año 1995 a diciembre del 2013 con un incremento significativo en el número de casos nuevos a partir del año de 2008 como se muestra en la Figura 3. Y en nuestro conocimiento representa la serie más grande de EK en el país.

Figura No 3. Casos Nuevos de EK por año en el Instituto Nacional de Pediatría



Aunque en general se trata de una enfermedad con buen pronóstico, su importancia se debe a la afectación cardíaca y en especial coronaria que puede provocar. Se sabe que en Japón, la EK es la causa de enfermedad coronaria en aproximadamente 1,250 niños cada año⁴. El objetivo del tratamiento en la EK es la prevención de lesiones coronarias con el inicio de GGIV tempranamente.³⁶ De acuerdo al último Censo Nacional de Enfermedad de Kawasaki, en Japón se inició el tratamiento con GGIV antes del día 6 del inicio de los síntomas en un 86.1% de los casos, lo que ha logrado disminuir la incidencia de lesiones coronarias a un 4.6%.⁴ Es fundamental por tanto, tener un alto índice de sospecha diagnóstica para el inicio del tratamiento oportuno y poder disminuir el riesgo de lesiones coronarias.

Harada en 1991, describió criterios clínicos y de laboratorio para evaluar que pacientes eran candidatos a recibir GGIV y posteriormente a que se estableció que todos los pacientes con EK debían recibir el tratamiento, estos criterios fueron adaptados y han sido utilizados para determinar factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias. Los datos inicialmente descritos fueron: sexo masculino, una edad menor de 1 año, anemia, leucocitosis, plaquetopenia, hipoalbuminemia y elevación de la PCR³⁷. Posteriormente se han estudiado más variables que se han asociado como factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias, como son: elevación de la velocidad de sedimentación globular, elevación de las transaminasas, elevación del factor de necrosis tumoral alfa o de las interleucinas 6 y 8 e hiponatremia.^{38,39,40} Koyanagi en

1998, describió como factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios gigantes (> 8 mm de diámetro) la elevación de la PCR y niveles bajos de potasio sérico.⁴¹ El aumento de la PCR y la edad menor de 12 meses también se han relacionado con una mala respuesta al tratamiento con GGIV y la aparición de aneurismas coronarios en una serie de 32 casos de niños de Italia publicada en 2010⁴².

Debido a que aún no se conoce la etiología de la EK y no existe posibilidad de prevención de la enfermedad, los esfuerzos del tratamiento, se han dirigido hacia la disminución de lesiones coronarias en los pacientes con EK. En nuestra serie, se realizó un análisis de todas las variables clínicas y paraclínicas descritas en la literatura como factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios, y también se incluyeron estudios cardiológicos como el electrocardiograma al ingreso y los hallazgos generales del ecocardiograma realizados al diagnóstico de la enfermedad para tratar de identificar los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en niños mexicanos con EK.

Kitano, publicó como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de lesiones significativas extremas en la edad de presentación, con una curva en forma de U; con edades entre 11 a 48 meses (3.0, 95% IC 1.4-6.6) para menores de 11 meses y (3.1, 95% IC 1.5-6.6) para mayores de 48 meses.⁴³ En nuestro estudio se mostró que a pesar de que hubo mayor incidencia de lesiones coronarias en pacientes de menor edad (34.37 ± 33.37 vs 42.33 ± 38.49) en el análisis estadístico solo se mostró tendencia significativa con una $p < 0.062$.

Al igual que en la mayoría de las series, en nuestros pacientes, un mayor tiempo al diagnóstico tanto en el análisis univariado como multivariado fue un factor de riesgo significativo para el desarrollo de lesiones coronarias, siendo además importante señalar que en nuestro estudio existe un mayor tiempo al diagnóstico (9.62 ± 5.8 días) que lo reportado en las diferentes series de EK sobre todo en las series japonesas.^{4,44}

En el presente estudio, encontramos que la presencia de algunos de los datos clínicos clásicos como lesiones plantares ($p < 0.003$) y lesiones palmares ($p < 0.006$) también se relacionaron con la aparición de aneurismas, este hallazgo también fue encontrado en el estudio de Giannouli, en donde de los datos clínicos clásicos de EK, la hiperemia conjuntival ($p < 0.000$), cambios en la cavidad oral ($p < 0.005$) y cambios en extremidades ($p < 0.000$) fueron factores asociados a lesiones coronarias, aunque dentro de un contexto de presentación incompleta de la EK.⁴⁵

En relación a una presentación clínica incompleta o atípica en nuestra serie tampoco se relacionó con anomalías coronarias ($p < 0.468$) a diferencia de la mayoría de los reportes en la literatura. La asociación de lesiones coronarias asociadas a presentaciones incompletas ha sido corroborado recientemente en un meta-análisis publicado por Ha en 2013 en donde evaluó 20 estudios con 4,504 casos de EK en donde una presentación incompleta tuvo un ODD ratio para el desarrollo de lesiones coronarias de 1.447 (IC 95% 1.158 – 1.808) con una $p < 0.001$.⁴⁶

Tewelde en un estudio retrospectivo de 10 años en 105 pacientes, utilizó los criterios de Harada para predecir el desarrollo de lesiones coronarias y encontró que los pacientes con una presentación incompleta tuvieron mayor riesgo de presentar lesiones coronarias ($p < 0.03$).⁴⁷

A diferencia de las principales series en el mundo, en donde la falta de administración de GGIV es un factor altamente relacionado con el desarrollo de lesiones coronarias, y donde la administración temprana de GGIV ha disminuido significativamente el desarrollo de lesiones coronarias a menos de un 5%, en nuestro estudio la falta de administración de GGIV no resultó ser un factor estadísticamente significativo para la presentación de lesiones coronarias. La mayoría de los pacientes de nuestra serie recibieron GGIV (88.2%), esta se administró cerca de los 10 días de inicio de la fiebre. Es bien reconocido que el riesgo de lesiones coronarias se incrementa cuando la GGIV se administra posterior a 10 días del inicio de la fiebre, por lo que creemos que el desarrollo de lesiones coronarias en nuestros pacientes está más relacionado con un diagnóstico tardío de la EK que con la administración o no de la GGIV.

En cuanto a los parámetros de laboratorio, en nuestros pacientes los niveles bajos de albumina y hemoglobina al igual que la leucocitosis fueron factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias. Estos hallazgos han sido reconocidos como factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias desde el estudio de Harada y han persistido hasta nuestros días.^{37,47,48}

Recientemente Kuwabara publicó un artículo basado en los últimos datos epidemiológicos de Japón donde correlacionó lesiones coronarias, con los resultados de laboratorio y encontró que el sexo masculino, mayor edad al diagnóstico, plaquetosis, hipoalbuminemia y elevación de la PCR son los factores de riesgo actuales en Japón para el desarrollo de lesiones coronarias.⁴⁸

En el presente trabajo, además de los datos clínicos y de laboratorio asociados a EK se estudiaron los hallazgos electrocardiográficos y del ecocardiograma no relacionados con la anatomía coronaria al ingreso de los pacientes y se realizó la relación de estos para el desarrollo de lesiones coronarias.

Existen muy pocos reportes en la literatura en donde se estudie la relación que existe entre los hallazgos electrocardiográficos al diagnóstico de la EK con anomalías coronarias. En nuestro estudio, de los hallazgos electrocardiográficos encontramos que las alteraciones en el segmento ST tuvieron una relación significativa con el desarrollo de lesiones coronarias ($p < 0.003$). Esto a diferencia de algunos estudios que trataron de correlacionar las alteraciones electrocardiográficas con lesiones coronarias y que no encontraron diferencias significativas.⁴⁹ Y aunque de nuestros pacientes solo 5 pacientes presentaron isquemia miocárdica, también resultó ser un factor importante para el desarrollo de anomalías coronarias. ($p < 0.009$).

Finalmente analizamos los hallazgos ecocardiográficos presentes en la etapa aguda de la enfermedad no relacionados con la morfología coronaria como miocarditis, pericarditis e hipocinesia miocárdica, siendo la miocarditis un factor que mostró tendencia estadística para el desarrollo aneurismas coronarios. ($p > 0.08$)

21. CONCLUSIONES

La Enfermedad de Kawasaki es una enfermedad con una baja incidencia de diagnóstico en México y en nuestros pacientes, existe una mayor número de lesiones coronarias respecto a lo reportado en la literatura mundial, lo cual principalmente está relacionado con un retraso en el diagnóstico. El conocer el comportamiento de esta patología y los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones en nuestra población, son de fundamental importancia, pues podrían orientarnos sobre los pacientes que tendrán un curso complicado de esta patología y lo que en un futuro permitirá generar programas de atención oportunos, con mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

Las alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas presentes en la etapa aguda de la enfermedad tradicionalmente no se han tomado en cuenta como factores de riesgo, sin embargo es importante considerarlos, ya que cuando se encontraron alteraciones en dichos estudios fueron factores predictores significativos para el desarrollo de aneurismas coronarios.

22. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC et al; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. *Circulation* 2004;110:2747-2771.
2. Kim DO. Kawasaki Disease. *Yonsei Medical Journal* 2006; 47:759-772.
3. Laupland KB, Dele Davies H. Epidemiology, Etiology, and Management of Kawasaki Disease: State of the Art. *Pediatr Cardiol* 1999;20:177-83.
4. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan 2011-2012; From the Result of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2015. doi:10.2188/jea.JE20140089
5. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012;22:79-85
6. Burns JC, Glode MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004; 364: 533-44
7. Sotelo N, González LA. Kawasaki Disease: A Rare Pediatric Pathology in Mexico. Twenty Cases Report from the Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Arch Cardiol Mex* 2007;77:299-307
8. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T. Incidence Survey of Kawasaki Disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001;10:e33.
9. Freeman A, Shulman S. Kawasaki Disease: Summary of the American Heart Association Guidelines. *Am Fam Physician* 2006;74:1141-8,
10. Rodríguez HR, Carbajal RL, Reynes MJ, Barrios RF, Zarco JR. Abordaje Diagnóstico y Terapéutico de la Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2006;27:36
11. Coria LJ, Cervantes PV, Urtiz JF, Reyes LA, Coria GJA. Características Clínicas de Niños con Kawasaki Atípico en un Hospital de Alta Especialización. *Rev Mex Pediatr* 2007;74:9-15
12. Tabarki B., Mahdhaoui A, Habib S, Moncef Y, Ahmed S. Kawasaki Disease with Predominant Central Nervous System Involvement. *Pediatr Neurol* 2001;25:239-241.
13. Research Committee on Kawasaki Disease. Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. Tokyo: Ministry of Health and Welfare; 1984.
14. Harada K, Yamaguchi H, Kato H, Nishibayashi Y, Ichiro S, Okazaki T, Sato Y, Furusho K, Okawa S, Kawasaki T. Indications for Intravenous Gamma-Globulin Treatment for Kawasaki Disease. In: Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki Disease. Takahashi M, Taubert K, Editor. Dallas, Tex: American Heart Association; 1993:459-462.
15. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, Romano A, Bierman FZ. Prevalence of Coronary Lesions in the First Echocardiogram in Kawasaki Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:686-690
16. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a Novel Therapy for Refractory Kawasaki Disease. *Rheumatol* 2004;31:808-10
17. Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T. Response of Refractory Kawasaki disease to Pulse Steroid and Cyclosporin Therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001;6:635-7.

18. De Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary Artery Dimensions may be Misclassified as Normal in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 1998;133:254-258.
19. Zhang T, Yanagawa H, Oki I, Nakamura Y. Factors Relating to the Cardiac Sequelae of Kawasaki Disease one Month After Initial Onset. *Acta Paediatr* 2002;91:517-520.
20. Honkaen VE, McCrindle BW, Laxer RM, Feldman BM, Schneider R, Silverman ED. Clinical Relevance of the Risk Factors for Coronary Artery Inflammation in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:122-126.
21. Koyanagi H, Nakamura Y, Yanagawa H. Lower level of Serum Potassium and Higher Level of C-reactive Protein as an Independent Risk Factor for Giant Aneurysm in Kawasaki Disease. *Acta Paediatr* 1998;87:32-6
22. Prieto-Patrón A, Espinosa-Rosales F, Garrido-García LM, Gutiérrez-Castrellón P. Factores De Riesgo en Niños Mexicanos con Enfermedad de Kawasaki para el Desarrollo de Aneurismas Coronarios. Tesis de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría. UNAM. 2005
23. Soto-Blanquel JL, Garrido-García LM, Gonzalez-Garay A. Estudio De Asociación Entre Los Factores de Riesgo Para el Desarrollo de Lesiones Coronarias en Etapa Aguda y Subaguda de la Enfermedad de Kawasaki. Tesis de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría. UNAM. 2009
24. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Newburger JW. Coronary Artery Involvement in Children with Kawasaki Disease: Risk factors from Analysis of Serial Normalized Measurements. *Circulation* 2007;116:174-179.
25. Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W. Risk Factors for Nonresponse to Therapy in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2008;153:365-8.
26. Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of Coronary Artery Lesions after Intravenous γ -globulin Treatment in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2000;137:177-180
27. Dallaire F, Dahdah N. New Equations and a Critical Appraisal of Coronary Artery Z-scores in Healthy Children. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:60-74
28. Rodríguez RS. Síndrome Linfo-Nodo-Mucocutáneo. Reporte de un caso. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1977;34:53-7
29. Hernández-Porras M. Enfermedad de Kawazaki. *Acta Pediatrica Mex* 1984;5:88-92
30. Castañeda-Narváez JL, Rojas-Capriles C, Hernández-Porras M, Hernández-Tepichin G. Enfermedad de Kawasaki: Evolución clínica cambiante que hace dudar al clínico. *Rev Enf Infect Pediatr Mex* 1988;1:103-5
31. Vizcaíno-Alarcón A, Arévalo-Salas A, Rodríguez-López AM, Sadowinski-Pine S. Enfermedad de Kawasaki en Niños Mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48: 398-408
32. González-Galnares M y cols. Enfermedad de Kawasaki en México: análisis de 13 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:409-416
33. Rodríguez-Herrera R, Carabjal-Rodríguez L, Reynes-Manzur JN, García-Piña C, Barrios-Fuentes R, et al. Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2001;22:97-103
34. Gámez-Gonzalez LB, Murata C, Muñoz-Ramírez M, Yamazaki-Nakashimada M. Clinical Manifestations Associated with Kawasaki Disease Shock Syndrome in Mexican Children. *Eur J Pediatr* 2013;172:337-342
35. Sotelo N. Revisión de la enfermedad de Kawasaki en Mexico desde la perspectiva de las publicaciones médicas (Enero de 1977-Mayo 2012). *Arch Cardiol Mex* 2013;83:214-222

36. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, Flynn I. Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Kawasaki Disease in Children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD004000.
37. Harada K. Intravenous Gamma-globulin Treatment in Kawasaki Disease. *Acta Paediatr Jpn.* 1991;33:805-810
38. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW, US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. A Predictive Instrument for Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease. *Am J Cardiol* 1998;81:1116-20.
39. Honkanen VE, McCrindle BW, Laxer RM, Feldman BM, Schneider R, Silverman ED. Clinical Relevance of the Risk Factors for Coronary Artery Inflammation in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:122-126.
40. Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: Review of Risk Factors for Coronary Aneurysms. *J Pediatr* 1986;108:388-392.
41. Koyanagi H, Nakamura Y, Yanagawa H. Lower level of Serum Potassium and Higher Level of C-Reactive Protein as an Independent Risk Factor for Giant Aneurysms in Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 1998;87:32-36.
42. Rigante D, Valentini P, Rizzo D, Leo A, De Rosa G, Onesimo R, et al. Responsiveness to Intravenous Immunoglobulins and Occurrence of Coronary Artery Abnormalities in a Single-center Cohort of Italian Patients with Kawasaki Syndrome. *Rheumatol Int* 2010;30:816-841.
43. Kitano N, Suzuki H, Takeuchi T, Suenaga T, Kakimoto N. Wakayama Kawasaki Disease Study Group. Epidemiologic Features and Prognostic Factors of Coronary Artery Lesions Associated with Kawasaki Disease based on a 13-year Cohort of Consecutive Patients Identified by Complete Enumeration Surveys in Wakayama, Japan. *J Epidemiol* 2014;24: 427-434
44. Krishna R, Sundaram B, Dhanalakshmi K. Predictors of Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2014;53:561-5
45. Giannouli G, Tzoumaka-Bakula C, Kopsidas I, Papadegergu P, Chrosus GP, Michos A. Epidemiology and Risk Factors for Coronary Artery Abnormalities in Children With Complete and Incomplete Kawasaki Disease During a 10-Year Period. *Pediatr Cardiol* 2013,34:1476-1481
46. Ha KS, Jang G, Lee J, Lee K, Hong Y, Son C, Lee J. Incomplete Clinical Manifestation as a Risk Factor for Coronary Artery Abnormalities in Kawasaki Disease: A Meta-Analysis. *Eur J Pediatr* 2013;172:343-349
47. Tewelde H, Yoon J, Van Ittersum W, Worley S, Preminger T, Golfdarb J. The Harada Score in the US Population of Children with Kawasaki Disease. *Hosp Pediatr* 2014;4:233-238.
48. Kuwabara M, Yahiro M, Kotani K, Tsuboi S, Ae R, Nakamura Y, Yanagawa H, Kawasaki T. Cardiac Lesions and Initial Laboratory Data in Kawasaki Disease: A Nationwide Survey in Japan. *J Epidemiol* 2015 doi:10.2188/jea.JE20140128
49. Gorczyca D, Pstępski J, Oleńska E, Lubieniecka M, Lachor-Motyka I, Opoka-Winiarska V, Gruenpeter A. The Clinical Profile of Kawasaki Disease of Children from Three Polish Centers: A Retrospective Study. *Rheumatol Int* 2014;34:875-880.