

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MEDICAS



**FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ANEURISMA
CORONARIO EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS CON ENFERMEDAD DE
KAWASAKI DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, EN
EL PERIODO ENERO 2011 A ENERO 2016**

Presentado Por:

Dra. Rosibel Salguero Ramirez

Para Optar al Titulo de Especialista en Medicina Pediatrica

Asesor de tesis

Dr. Mario Moreno Retana

SAN SALVADOR, NOVIEMBRE 2019

INDICE

Contenido

1. RESUMEN.....	1
2.INTRODUCCION.....	2
3.PLANTIAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
4.JUSTIFICACION.....	5
5.OBJETIVOS.....	6
5.1 OBJETIVO GENERAL.....	6
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICO.....	6
6. MARCO TEORICO.....	7
6.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	7
6.2 ETIOLOGÍA.....	7
6.3 PATOGÉNESIS.....	8
6.4 DIAGNÓSTICO Y PRESENTACION CLINICA.....	10
6.5 TRATAMIENTO.....	15
6.6 COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES.....	17
7 DISEÑO METODOLICO.....	19
7.2 UNIDADES DE ANALISIS.....	19
7.3 TIPO DE INVESTIGACION.....	19
7.4UNIVERSO Y MUESTRA.....	20
7.5 CRITERIOS PARA ESTUDIO DE PACIENTES.....	20
7.6.1 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN.....	20
7.6.2 TECNICAS DE INVESTIGACION.....	21
7.6.3 INSTRUMENTO DE INVESTIGACION.....	21
8. PROCEDIMIENTO DE INVESTIGACIÓN.....	21
8.1PLANIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	21
8.2 EJECUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	21
8.3PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	21
8.4 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS.....	22
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	22
10.PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO.....	22
11. RESULTADOS.....	26
12. DISCUSION.....	32

13. CONCLUSIONES	33
14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	35
Anexos.....	38

GLOSARIO

EK. Enfermedad de Kawasaki

HNNBB. Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom

PCR. Proteína C Reactiva.

AST. Aspartato transferasa

IGIV. Inmunoglobulina intravenosa

VSG. Velocidad de sedimentación globular

IGM. Inmunoglobulina M

IGA. Inmunoglobulina A

HCov. Coronavirus humano

GGT. Glutamil glutamato transferasa

AAS. Ácido Acetil Salicílico

1. RESUMEN

La Enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda, sistémica y auto limitada, que ocurre más comúnmente en niños entre 3 y 5 años, su etiología es desconocida; las dos secuelas más comunes son: los aneurismas coronarios y el infarto del miocardio. La formación de aneurismas coronarios pueden complicarse con trombosis, enfermedad cardíaca isquémica, aterosclerosis precoz y muerte súbita, estos ocurren del 20 al 25 % en todos los pacientes que no reciben tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, pero además existen factores demográficos, clínicos y de laboratorio que predisponen a desarrollar aneurisma coronario, por lo que el presente estudio tiene como objetivo identificar estos factores de riesgo en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki que desarrollaron aneurisma coronario. De esta manera se pretende generar recomendaciones que permitan un diagnóstico más oportuno y de esta manera disminuir las complicaciones. En este estudio se tomó como universo a todos los pacientes menores de 5 años con Enfermedad de Kawasaki que desarrollaron aneurisma coronario en el periodo enero 2011-enero2016 del HNNBB. Se identificaron 118 pacientes con Enfermedad de Kawasaki, de estos 52 pacientes desarrollaron aneurisma coronario lo cual corresponde al 44%, por tanto, los 52 pacientes conforman el universo del estudio. Los datos fueron procesados con el programa estadístico PSPP 1.0.1 y trasladados a Microsoft Excel para la elaboración y personificación de tablas y gráficos de los resultados

En los resultados se determinaron factores demográficos para desarrollar aneurisma coronario como: sexo masculino el cual predominó en un 65%, edad entre 1-3 años presentándose en un 75%. Un factor clínico muy importante fue el día en que se diagnosticó la enfermedad ya que el 98% de los pacientes se diagnosticaron después del día 5 de enfermedad y es importante mencionar que el 90% de estos pacientes habían recibido inmunoglobulina humana. Entre los exámenes de laboratorio los más asociados a desarrollo de aneurisma fueron hipoalbuminemia que se presentó en el 97.9% de los pacientes, y plaquetosis en el 63.5% de los pacientes. No se pudo evaluar el sodio ya que solo 5 pacientes contaban con electrolitos en los exámenes. Los resultados de este estudio permitirán brindar un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno a los pacientes con esta enfermedad.

Palabras Claves Aneurisma coronario, Enfermedad de Kawasaki, factores demográficos, factores clínicos, valores de laboratorio, atención más integral.

2.INTRODUCCION

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda sistémica autolimitada que ocurre más comúnmente en niños entre 3 y 5 años, la cual fue descrita por primera vez en Japón por el Dr. Tomosaku Kawasaki en 1967 ⁽¹⁰⁾. Su etiología es desconocida. No existe un examen diagnóstico específico, pero hallazgos clínicos y de laboratorio pueden ayudar a un reconocimiento precoz y oportuno de la enfermedad ⁽¹⁰⁾. Es la mayor causa de anomalías cardíacas adquiridas en los países occidentales (10241).

La mayor prevalencia se reporta en Japón, que corresponde a 134 casos por 100 000 niños menores de cinco años ⁽¹³⁾. Se ha demostrado que es 1,5 veces mayor en hombres que en mujeres. En Japón, el 85 % de los casos ocurren en menores de cinco años. Las complicaciones cardiológicas han ido disminuyendo, siendo actualmente menores del 5 %. La tasa de mortalidad por enfermedad de Kawasaki en Japón es 0,08 %. La incidencia en Estados Unidos es de 17,1 casos por 100 000 niños menores de cinco años ⁽¹³⁾. También se ha observado que la enfermedad tiene cierto comportamiento estacional, aumentando el número de casos y de hospitalizaciones en invierno y primavera ⁽¹³⁾. La etiología de la EK, desde la manifestación del primer caso reportado en Japón y luego de más de 40 años de investigación, permanece siendo desconocida. Se cree, por sus características clínicas, componente estacional, síntomas, edad de prevalencia, bajo porcentaje de recurrencias, inicio de las epidemias con un epicentro claro, que sea de origen infeccioso ^(9, 10, 11,13)

Las lesiones arteriales que presentan los pacientes con Enfermedad de Kawasaki tienen una progresión característica según la duración de la misma. Se clasifican en varios estadios, en los que según el tiempo transcurrido se produce una respuesta inflamatoria en las arterias coronarias y en los tejidos adyacentes ⁽¹¹⁾

El diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki es clínico y no existe un examen específico ^(10,11). Desde su descripción se establecieron criterios clínicos, posteriormente modificados, para ayudar al clínico en su diagnóstico. Los criterios clínicos no han permitido diagnosticar a todos los niños que podrían beneficiarse del tratamiento con inmunoglobulinas para evitar la aparición de aneurismas coronarios. La falta de una definición más sensible y específica sigue siendo uno de los problemas fundamentales para el clínico. Otros hallazgos clínicos y de laboratorio descritos pueden ayudar al diagnóstico, sobre todo en las formas incompletas o atípicas. Actualmente se utiliza la definición de un caso clínico creado por un sondeo epidemiológico en Japón para hacer el diagnóstico de la enfermedad ⁽¹³⁾.

La EK es la primera causa de cardiopatía adquirida en niños en Norteamérica y Japón ⁽¹³⁾. Las dos secuelas más comunes son los aneurismas coronarios y el infarto del miocardio. Otras complicaciones incluyen miocarditis, derrame pericárdico con pericarditis, valvulitis mitral y estenosis de las arterias coronarias ^(13,18). Los aneurismas coronarios ocurren del 20 al 25 % en todos los pacientes que no reciben tratamiento con inmunoglobulina intravenosa ⁽¹⁸⁾.

Existen además una serie de factores de riesgo para desarrollar aneurisma coronario. Harada y colaboradores establecieron unos criterios para determinar el riesgo de lesión coronaria en pacientes con Enfermedad de Kawasaki, basados en una leucocitosis mayor de 12 000/ mm³, plaquetas menores de 350 000/mm³, PCR mayor de 3 mg/dl, hematocrito menor de 35 %, albúmina menor de 3,5 g/dl, edad menor de 12 meses y sexo masculino.

Para otros autores la elevación de las transaminasas también sería un factor de riesgo. Kobayashi y cols. observaron que los pacientes menores de 12 meses, con cuatro días de fiebre o menos al diagnóstico, neutrofilia mayor de 80%, hiponatremia menor de 134, PCR mayor de 10 mg/dl, AST mayor de 100 UI/L o conteo de plaquetas menor de 300 000/mm³, al momento del diagnóstico tenían mayor riesgo de no respuesta inicial al tratamiento con IGIV.

El presente estudio tiene por objetivo identificar factores de riesgo como sexo, edad, proteína c reactiva elevada, hipoalbuminemia, leucocitosis, plaquetopenia e hiponatremia en pacientes con Enfermedad de Kawasaki que desarrollaron aneurisma coronario y de esta manera actuar con un tratamiento oportuno tomando en cuenta esos factores de riesgo.

3.PLANTIAMIENTO DEL PROBLEMA

Identificación: factores de riesgo para el desarrollo de aneurisma coronario en niños menores de 5 años con Enfermedad de Kawasaki del hospital nacional de niños Benjamín Bloom, en el periodo enero 2011 a enero 2016

Delimitación

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda de origen desconocido, ⁽⁵⁾ cuya manifestación cardiovascular más importante es la formación de aneurismas coronarios que pueden complicarse con trombosis, enfermedad cardíaca isquémica, aterosclerosis precoz y muerte súbita. Es actualmente la principal causa de cardiopatía adquirida durante la infancia. ⁽⁶⁾ El porcentaje de afectación coronaria en niños no tratados asciende al 25%. ⁽⁷⁾ Por lo tanto, es importante determinar qué factores incrementan la probabilidad de desarrollar aneurisma coronario en un paciente con Enfermedad de Kawasaki; que nos permitan actuar de manera oportuna y reducir el riesgo de aneurisma y sus consiguientes complicaciones como trombosis, estenosis, isquemia muerte súbita.

Definición:

¿Cuáles son los factores de riesgo que predisponen a niños con Enfermedad de Kawasaki a desarrollar aneurisma coronario?

4.JUSTIFICACION

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es actualmente una de las vasculitis más frecuentes de la edad pediátrica, y toma importancia no solo por la singular presentación clínica sino por la complicación más temida, como es la formación de aneurismas coronarios. Aún permanece oscura su etiología y por ello no se cuenta con un tratamiento específico.

La incidencia varía en cada país, siendo más frecuente en Japón con 108/100,000 en menores de 5 años de edad ⁽¹⁾. EL 85% se presenta en niños menores de 5 años con un promedio de 3años ⁽²⁾ Poco se conoce de EK en el país. Se reporta un estudio preliminar descriptivo de 40 casos diagnosticados en el Hospital de Niños Benjamín Bloom (HNBB), realizado entre enero de 2002 a Julio de 2005, con un 100% de casos urbanos, siendo más frecuentes en la estación de invierno, con un aparente brote de la enfermedad en el año 2005, que podría corresponder a los brotes epidémicos relacionados descritos en la literatura ⁽³⁾

Se ha estudiado el riesgo de desarrollar aneurismas coronarios, ya que es la principal complicación de la Enfermedad de Kawasaki. Un estudio reciente en Tokio determino que la edad < 27 meses, la fiebre prolongada de más de 8 días, la VSG > 70 mm y la pancarditis fueron factores de riesgo para aneurismas coronarios (4), sin embargo, en el país no existen estudios recientes que determinen los factores de riesgo en nuestra población infantil. El presente estudio identifico los principales factores de riesgo para desarrollar aneurisma coronario en los niños con Enfermedad de Kawasaki del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, que permitió generar recomendaciones para un tratamiento oportuno y seguimiento pertinente con estudios ecocardiograficos a estos pacientes.

5.OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

- Describir los principales factores de riesgo asociados con el desarrollo de aneurisma coronario en los niños menores de 5 años con Enfermedad de Kawasaki del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo enero 2011 a enero 2016

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICO

1. Identificar los pacientes menores de 5 años con Enfermedad de Kawasaki que desarrollaron aneurisma coronario diagnosticado por ecocardiograma.
2. Determinar factores sociodemográficos y clínicos como: edad, sexo, y día de enfermedad al momento del diagnóstico, en pacientes con Enfermedad de Kawasaki que desarrollaron aneurisma coronario
3. Identificar valores de laboratorio como: proteína C reactiva, numero de leucocitos y numero de plaquetas y albumina en pacientes con Enfermedad de Kawasaki que desarrollaron aneurisma coronario.

6. MARCO TEORICO

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda de origen desconocido, ⁽⁵⁾ cuya manifestación cardiovascular más importante es la formación de aneurismas coronarios que pueden complicarse con trombosis, enfermedad cardíaca isquémica, aterosclerosis precoz y muerte súbita

6.1 EPIDEMIOLOGÍA

La mayor prevalencia se reporta en Japón, que corresponde a 134 casos por 100 000 niños menores de cinco años ⁽³⁾. Se ha demostrado que es 1,5 veces mayor en hombres que en mujeres ⁽¹¹⁾. En Japón, el 85 % de los casos ocurren en menores de cinco años. Las complicaciones cardiológicas han ido disminuyendo, siendo actualmente menores del 5 %. La tasa de mortalidad por enfermedad de Kawasaki en Japón es 0,08 %. La incidencia en Estados Unidos es de 17,1 casos por 100 000 niños menores de cinco años ⁽¹³⁾. También se ha observado que la enfermedad tiene cierto comportamiento estacional, aumentando el número de casos y de hospitalizaciones en invierno y primavera ⁽¹³⁾.

6.2 ETIOLOGÍA

La etiología de la EK, desde la manifestación del primer caso reportado en Japón y luego de más de 40 años de investigación, permanece siendo desconocida. Se cree, por sus características clínicas, componente estacional, síntomas, edad de prevalencia, bajo porcentaje de recurrencias, inicio de las epidemias con un epicentro claro, que sea de origen infeccioso ^(10, 11, 12,13). Se ha encontrado que existe cierta similitud con el cuadro clínico de acrodinia (hipersensibilidad al mercurio) por lo que se han investigado etiologías por exposición a medicamentos, toxinas, pesticidas, químicos y metales pesados, sin encontrar aun relación entre la exposición de estos químicos con la enfermedad ⁽⁸⁾.

Se ha tratado de cultivar los posibles agentes infecciosos, ya sean bacterianos o virales, tanto en humanos como en animales y los esfuerzos han sido infructuosos. Bacterias como *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* han sido esporádicamente relacionadas con la enfermedad de Kawasaki. Virus como adenovirus, VEB, parvovirus B19, herpes virus 6, virus parainfluenza tipo 3, VIH, sarampión, rotavirus, dengue, VZV, han sido relacionados con la enfermedad. También se ha descrito la relación con el

aumento de los anticuerpos IgM contra enterotoxinas A de *Estafilococos*, la exotoxina pirogénica A del *Streptococo* y la respuesta a anticuerpos oligoclonales⁽¹³⁾.

También existe la hipótesis del Coronavirus NL- 63, en la cual en febrero de 2005, se detectó un nuevo Coronavirus humano (HCoV) llamado 'New Haven HCoV' en ocho de las 11 muestras respiratorias de pacientes con Enfermedad de Kawasaki y en uno de 22 controles por la reacción en cadena reversa de la transcripción de la polimerasa (RT-PCR); pero ahora se cree que este virus es el mismo que el virus reportado como HCoV NL-63 y su relación con Enfermedad de Kawasaki no ha mostrado resultados concluyentes ⁽⁹⁾. Por su tendencia a predominar en la población asiática, se ha estudiado la posibilidad de que esta enfermedad sea de carácter genético. Se han aislado 67 genes asociados con la EK que se relacionan con el funcionamiento de células endoteliales, metabolismo de los lípidos, adhesión de plaquetas y activación de la inmunidad y no se han encontrado relaciones directas y claras con la entidad ⁽¹³⁾.

También se han asociado el polimorfismo del codón 54 de la lecitina unidora a manosa humana (MBL) y el polimorfismo del gen IL-1Ra, como posibles fuentes etiológicas, sin encontrar resultados claros ⁽¹³⁾; además, polimorfismo del receptor 1166A/C tipo 1 de la angiotensina tipo II y la delección polimórfica de la enzima convertidora de angiotensina I están asociados a la severidad de la estenosis de las arterias coronarias y a la isquemia miocárdica. Los superantígenos han sido implicados en la inmunopatogénesis de la enfermedad de Kawasaki. Los superantígenos son proteínas microbianas que se unen a los linfocitos y células presentadoras de antígeno y disparan una desproporcionada respuesta inmune no específica. Se ha observado una expansión selectiva de células T Vb2 y Vb8 a causa de la estimulación de un supe antígeno, como las toxinas estafilocócicas y estreptocócicas ⁽⁸⁾.

6.3 PATOGÉNESIS

Un estímulo desconocido provoca en individuos genéticamente predispuestos una reacción inflamatoria que se inicia con la activación de células mononucleares y plaquetas que interaccionan con las células endoteliales, con la subsiguiente expresión de moléculas de adhesión. La célula endotelial también produce MCP1 (proteína quimiotrayente del monocito) que los une a la pared. Las plaquetas se irán uniendo progresivamente a la pared del vaso. Las células inflamatorias atravesarán hasta la íntima del vaso donde liberarán moléculas proinflamatorias: IL 1, 6 y 8, TNF-alfa y metaloproteasas de la matriz (que producen daño en la pared arterial y por tanto favorecen la formación de aneurismas). Los neutrófilos liberan elastasa que daña la lámina elástica interna.

Los macrófagos activados liberan la sintetasa inducida de NO (iNOS), con producción de NO

Cuadro 1 Lesiones arteriales de la enfermedad de Kawasaki

Estadio	Duración	Enfermedades asociadas
I	0-9días	-Perivasculitis en las arterias de pequeño calibre -Pericarditis -Miocarditis -Inflamación del sistema de conducción atrioventricular -Endocarditis -Valvulitis
II	15-25días	-Panvasculitis característica de los vasos de mediano calibre -Formación de aneurismas -trombosis de arterias musculares -Miocarditis -Pericarditis -Endocarditis con vasculitis
III	28-31 días	Proliferación miointimal en las arterias coronarias y en otras arterias de mediano calibre -Desaparición de inflamación en la microvasculatura
IV	Más de 40 días	-Cicatrización de arterias estenosadas

Fuente: Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, Turner CL, et al. Kawasaki disease: A brief history. Pediatrics 2000; 106: E27.

Las células plasmáticas infiltran la media y liberan IgA oligoclonal. La infiltración y proliferación de células musculares lisas engrosan la íntima ⁽¹¹⁾. Las lesiones

arteriales que presentan los pacientes con enfermedad de Kawasaki tienen una progresión característica según la duración de la misma. Se clasifican en varios estadios, en los que según el tiempo transcurrido se produce una respuesta inflamatoria en las arterias coronarias y en los tejidos adyacentes ⁽¹¹⁾ (ver cuadro 1). Por la predilección de la enfermedad de Kawasaki en la formación de aneurismas y cambios 264 Revista CES MEDICINA Volumen 26 No. 2 Julio - Diciembre / 2012 histopatológicos en la circulación coronaria, se considera esta enfermedad como la primera causa de cardiopatía adquirida en niños en los países en vía de desarrollo ⁽⁹⁾.

6.4 DIAGNÓSTICO Y PRESENTACION CLINICA

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki es clínico y no existe un examen específico ^(9, 10,11). Desde su descripción se establecieron criterios clínicos, posteriormente modificados, para ayudar al clínico en su diagnóstico. Los criterios clínicos no han permitido diagnosticar a todos los niños que podrían beneficiarse del tratamiento con inmunoglobulinas para evitar la aparición de aneurismas coronarios. La falta de una definición más sensible y específica sigue siendo uno de los problemas fundamentales para el clínico. Otros hallazgos clínicos y de laboratorio descritos pueden ayudar al diagnóstico, sobre todo en las formas incompletas o atípicas.

Actualmente se utiliza la definición de un caso clínico creado por un sondeo epidemiológico en Japón para hacer el diagnóstico de la enfermedad ⁽¹³⁾. El diagnóstico de la enfermedad típica o completa se realiza si el paciente presenta fiebre de al menos cinco días de duración y además tiene cuatro de los siguientes síntomas: 1. inyección conjuntival, 2. exantema polimorfo generalizado, 3. descamación, eritema y edema de palmas y plantas, 4. eritema orofaríngeo con grietas en labios, lengua en frambuesa 5. Linfadenopatías cervicales. El diagnóstico se debe realizar en el día cuatro de la enfermedad (ver cuadro 2) ^(9, 10,13). Usualmente estos hallazgos clínicos no aparecen al mismo tiempo. Se ha observado que durante la fase aguda (primeros 7 a 10 días) aparecen la mayoría de síntomas ^(10,14). La fase de convalecencia dura aproximadamente de 6-8 semanas, en la cual se da una resolución de los síntomas y normalización de los exámenes de laboratorio ^(9,14). La enfermedad de Kawasaki es auto limitada. Los signos y síntomas evolucionan en los primeros 10 días de enfermedad, para desaparecer progresivamente en la mayoría de los niños, incluso en ausencia de tratamiento ^(9, 10,18). También existen unos criterios diagnósticos para una forma atípica de EK, también llamada incompleta ⁽¹³⁾ (ver cuadro 3). Las formas de enfermedad incompleta engloban a pacientes con fiebre de cinco días de evolución, al menos dos de los criterios clásicos de enfermedad de Kawasaki, sin

otra explicación posible para la enfermedad, y hallazgos de laboratorio consistentes con inflamación sistémica

Cuadro 2 Criterios diagnósticos de Enfermedad de Kawasaki completa o atípica

Criterio	Características
Inyección conjuntival	Bilateral, bulbar, no purulenta , poco después de la aparición de fiebre y se resuelve rápidamente
Exantema generalizado polimorfo	-Aparece usualmente el día 5 de la fiebre , el rash toma varias formas , usualmente maculopapular difuso - En un estudio temprano se encuentra en la ingle -En estadios más avanzados se encuentra en el tronco y las extremidades
Descamación eritema y edema de palmas y plantas	Puede ser doloroso , ocurre en la fase aguda , puede ir acompañado de induración
Eritema orofaríngeo	-Excoriaciones en los labios -lengua en frambuesa -Eritema difuso
Linfadenopatías cervicales	-Unilateral -mayor mas de 5cm

Fuente Pinna GS, Kafetzis DA, Tselkas OI, Skevaki CL. Kawasaki disease: an overview. Curr Opin Infect Dis 2008; 21: 263-270

Las formas incompletas de la enfermedad parecen ser más frecuentes en los niños más pequeños. La American Heart Association (AHA) establece que los pacientes con fiebre de cinco o más días de evolución y menos de cuatro criterios clínicos, pueden ser diagnosticados de enfermedad de Kawasaki cuando la alteración coronaria es detectada en la ecografía bidimensional o en la angiografía coronaria. La AHA estableció un algoritmo diagnóstico, basado en opinión de expertos, para el manejo de la enfermedad de Kawasaki incompleta (ver cuadro 3 Los exámenes de laboratorio son considerados no solamente como buenas herramientas para el diagnóstico ⁽¹⁴⁾. Es común encontrar leucocitosis,

anemia, sedimentación y proteína C reactiva aumentadas ⁽¹⁰⁾. La bilirrubina sérica puede estar ligeramente aumentada ⁽⁷⁾. La leucocitosis es frecuente, con predominio de granulocitos y con formas inmaduras. Aproximadamente el 50 % de los pacientes tienen recuentos superiores a 15 000 /mm³. La leucopenia es rara. La anemia normocítica normocrómica es frecuente. La trombocitopenia raramente se observa en la fase aguda de la enfermedad y puede ser un signo de una forma de presentación grave de la enfermedad. La trombocitosis aparece habitualmente en la segunda semana de la enfermedad, llegando a su pico en la tercera semana, con normalización progresiva en 4 a 8 semanas. La elevación de la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva es casi una constante de la enfermedad.

Existe una elevación leve a moderada de las transaminasas en el 40 % de los pacientes. Se observa leve hiperbilirrubinemia en el 10 %. La elevación de la GGT se ha observado en aproximadamente el 67 % de los pacientes. La hipoalbuminemia es frecuente y se asocia a un curso más grave de la enfermedad. En el 50 % de los niños con enfermedad de Kawasaki a los que se realizó una punción lumbar, se observó pleocitosis con predominio de mononucleares ⁽¹⁵⁾.

Han sido cuantificados algunos marcadores inflamatorios que miden la severidad del cuadro clínico, pero no sirven como pruebas diagnósticas diferenciales, como la procalcitonina sérica, la interleuquina 18, el recuento total de leucocitos y la proteína C reactiva ^(11,16). Estos dos últimos suelen tener su pico en el sexto día desde la aparición de la fiebre ⁽¹³⁾.

Los niveles de transaminasas séricas pueden estar elevadas, contrario a la albúmina sérica que suele estar disminuida ⁽¹⁴⁾. En el citoquímico de orina se puede encontrar piuria estéril, hasta el 33%, probablemente por uretritis ⁽¹⁴⁾. Otros exámenes diagnósticos predictores de las lesiones en las arterias coronarias y de aterosclerosis prematura están asociados a la activación prolongada de neutrófilos, como la elastasa neutrófila humana sérica, metaloproteinasas 2 y 9, gelatinasaneutrófila asociada a lipocalina, neopterinanetrófila y PCR ⁽¹⁴⁾. La ecocardiografía es el examen ideal para el diagnóstico cardiovascular y las posibles complicaciones cardíacas subsecuentes ⁽¹⁴⁾. Se han utilizado otros exámenes como la radiografía simple de tórax, que comúnmente no muestra anormalidades, y el electrocardiograma, que puede ser normal o demostrar taquicardia sinusal y cambios inespecíficos de las ondas T ⁽¹⁴⁾.

También sirven la angiografía, resonancia magnética y tomografía para hacer un adecuado estudio de las complicaciones cardíacas ⁽¹¹⁾. La angioresonancia ha probado ser una buena alternativa no invasiva, cuando la ecocardiografía transtorácica no es eficiente ⁽¹⁶⁾. La EK se ha convertido en un dilema diagnóstico. La presentación clínica varía constantemente y también se ha podido observar que los síntomas se expresan en un amplio rango de tiempo y no se manifiestan todos juntos en un solo día. Otra de las razones para no elaborar un diagnóstico

temprano reside en que no hay un examen de laboratorio específico para identificar los pacientes afectados. Al realizarse un diagnóstico tardío existe un riesgo importante de cardiopatía adquirida o muerte, si no se administra el tratamiento apropiado en el curso temprano de la enfermedad ⁽¹²⁾.

En un estudio realizado en ocho clínicas de Norteamérica (siete en Estados Unidos y una en 267 Revista CES MEDICINA Volumen 26 No. 2 Julio - Diciembre / 2012 Canadá), se recolectaron varios datos de niños que durante dos años (diciembre del 2002 a diciembre del 2004) fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa en estos hospitales ⁽¹⁷⁾.

Los pacientes que cumplieron menos de cuatro criterios diagnósticos fueron tratados en un periodo de tiempo de $9,5 \pm 4,7$ días, los que cumplieron más de cuatro criterios en $7,3 \pm 3,3$ días, y los que cumplieron con criterios para una enfermedad de Kawasaki incompleta recibieron tratamiento después de 10 días. Se concluyó que los predictores para un diagnóstico tardío fueron: ser menor de seis meses de edad, completar menos de cuatro criterios diagnósticos principales y la distancia entre el lugar de residencia del paciente y el hospital tratante ⁽¹⁷⁾. En otro estudio realizado en San Diego (California) se recolectaron todos los pacientes tratados en el Hospital Infantil de Rady en un período de 10 años (1991-2000). Los pacientes que tuvieron diagnóstico de aneurismas de las arterias coronarias fueron en total 21. Se demostró que la principal razón para desarrollar esta enfermedad fue la realización de un diagnóstico tardío, por las siguientes causas: falta de experiencia y de información del médico, que se ha asociado a múltiples visitas al centro médico y a manifestaciones incompletas de la enfermedad ⁽¹³⁾

PRESENTACION CLINICA

Por lo general, todas las características clínicas de la enfermedad de Kawasaki no están presentes en el mismo momento; por esto, es necesario la vigilancia de signos y síntomas de aparición progresivo para realizar el diagnóstico. La fiebre se eleva rápidamente y es de patrón intermitente, con picos de temperatura mayores de 39 °C y en muchas ocasiones mayor de 40 °C. En ausencia de un tratamiento adecuado, la fiebre persiste durante aproximadamente 11 días, pero puede continuar durante tres a cuatro semanas y, en raras ocasiones, durante más tiempo, Con el tratamiento apropiado la fiebre se resuelve usualmente en dos días ⁽²⁴⁾.

Aparte de los criterios diagnósticos de la enfermedad, los pacientes suelen presentar otros síntomas asociados: paciente con fiebre de al menos cinco días

y menos de 4 criterios principales más alteración coronaria detectada en la ecocardiografía 2-D o angiografía o

- Fiebre de al menos de cinco días con cuatro o más criterios principales (El diagnóstico de debe realizar en el día cuatro de la enfermedad, clínicos con experiencia lo deben realizar antes de día cuatro de la enfermedad)

- Presencia de al menos cuatro criterios principales:

- * Cambios en las extremidades - Agudo: eritema de palmas, plantas, edema de manos, pies - Subagudo: descamación periungual en los dedos de las manos, en los dedos de los pies en las semanas 2 y 3 de la enfermedad

- * Exantema polimorfo * Inyección de conjuntival bilateral sin exudado * Alteración en los labios (eritema, grietas) y la cavidad oral: lengua en fresa eritema difuso de la mucosa oral y faríngea

- * Linfadenopatía cervical (> 1,5 cm de diámetro), suele ser unilateral Descartar diagnósticos diferenciales Otros hallazgos • Cardiovasculares: ICC, miocarditis, pericarditis, insuficiencia valvular, anomalías de las arterias coronarias, aneurismas de las arterias de tamaño mediano no coronarias. El fenómeno de Raynaud periférico gangrena sistema. • Músculo esquelético: artritis, artralgia.

- Tracto gastrointestinal: diarrea, vómitos, dolor abdominal, disfunción hepática, Hidrops de la vesícula biliar. • Sistema nervioso central: irritabilidad extrema, meningitis aséptica, pérdida auditiva neurosensorial. 268 Revista CES MEDICINA Volumen 26 No. 2 Julio - Diciembre / 2012

- Sistema genitourinario: uretritis / meatitis • Otros: eritema, induración en sitio de inoculación del bacilo de Calmette-Guerin (BCG), uveítis anterior (leve), descamación en la ingle. Hallazgos de laboratorio en EK aguda:

- Leucocitosis con neutrofilia y formas inmaduras

- Aumento de la velocidad de sedimentación globular

- Aumento de la proteína C reactiva

- Anemia

- Alteraciones de los lípidos plasmáticos

- Hipoalbuminemia

- Hiponatremia

- Trombocitosis después de la semana uno (ocasionalmente trombocitopenia, PTI)

- Piuria estéril

- Elevación de transaminasas sérica

- Elevación de gamma glutamiltranspeptidasa sérica
- Pleocitosis en LCR
- Leucocitosis en el líquido sinovial

En el sistema nervioso central pueden presentar meningismo, importante irritabilidad, hipoacusia neurosensorial transitoria, meningitis aséptica (encontrada en 25 % de los pacientes) y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (7). Algunos pacientes presentaron uveítis anterior (10). Puede haber complicaciones neurológicas en menos del 1 % de los pacientes que incluyen, parálisis del séptimo par craneano, convulsiones, ataxia, encefalopatía, hemiplejía e infarto cerebral (18). Las manifestaciones cardiovasculares son predominantes en la fase aguda de la enfermedad y son la principal causa de morbilidad y mortalidad a largo plazo de la Enfermedad de Kawasaki (24). Se caracteriza por haber taquicardia, ritmo en galope, miocarditis, derrame pericárdico, insuficiencia aórtica, insuficiencia mitral, anormalidades en la conducción, ectasia de las arterias coronarias e infarto miocárdico (9). En el sistema gastrointestinal son característicos el vómito, la diarrea, pancreatitis, infarto esplénico, obstrucción intestinal, intususcepción, pseudo-obstrucción intestinal, ascitis, colangitis, hydrops e hiperbilirrubinemia (10,19). En el sistema genitourinario se presenta priapismo, epididimitis, orquitis, cistitis, prostatitis, falla renal aguda, nefritis intersticial y síndrome nefrótico (18). En el sistema músculo esquelético puede haber artritis aséptica, sacroileitis, miositis y necrosis avascular de la cabeza del fémur y artralgias (9,18). Los cambios en las extremidades aparecen del primer al quinto día del inicio de la fiebre, pueden ser agudos: eritema de palmas y plantas; edema de pies y manos, que pueden ser dolorosos; o subagudos: descamación periungueal de dedos de las manos y de los pies en segunda y tercera semana, que puede extenderse a las palmas y las plantas. Aproximadamente de uno a dos meses tras iniciarse la fiebre aparecen surcos transversos profundos en las uñas (líneas de Beau) (10, 11,19).

6.5 TRATAMIENTO

La terapia principal en la enfermedad es la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) (13). Se ha demostrado que, junto con la administración de ácido acetil salicílico (AAS), disminuye la duración total de los síntomas clínicos y la frecuencia de aneurismas coronarios. Los pacientes que reciben tratamiento en los primeros siete días de la enfermedad tienen una respuesta favorable, y la no respuesta al tratamiento debe considerarse de mal pronóstico y de aumento en la posibilidad de formación de aneurismas coronarios (13). El mecanismo de acción de la inmunoglobulina intravenosa es desconocido, pero se ha asociado a la supresión de la activación de monocitos y macrófagos, estimulación de las receptores de inhibición de la respuesta inmune y el bloqueo de la interacción entre el endotelio

y las células T natural killers⁽¹³⁾. En un estudio realizado en Japón se demostró que la inmunoglobulina intravenosa reduce el estrés oxidativo que se produce en los vasos sanguíneos en la fase aguda de la EK ⁽¹⁹⁾.

El estrés oxidativo se cuantificó con la medición de isoprostaglandina-8 F2 α (8-iso-PG) en orina, que es un conocido marcador de la peroxidación de lípidos y un marcador específico de injuria oxidativa en vasculitis. Se encontró que los niveles de 8-iso-PG estaban elevados en los pacientes con EK con respecto a los pacientes sanos y se observó una disminución de estos niveles después de la administración de IVIG, que demuestra su función anti-oxidativa ⁽¹⁹⁾. La terapia administrada de inmunoglobulina intravenosa es una dosis única de 2 g/kg en infusión durante 10 a 12 horas; otras pautas de administración no son actualmente recomendadas ⁽¹³⁾. Se recomienda administrar la dosis entre el quinto y séptimo día de enfermedad, preferiblemente siempre antes del décimo día. Se recomienda administrar la IGIV pasados los 10 días de enfermedad si persiste la fiebre o hay evidencia de inflamación sistémica. Una segunda dosis de IVIG debe ser administrada a las 36-48 horas en pacientes que no muestran una mejoría clínica ⁽¹⁰⁾. Si la segunda dosis muestra ser inefectiva, se debe considerar administrar una tercera dosis junto con metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg una vez al día por 1 - 3 días (1-3). Un reciente estudio muestra buenos resultados en los pacientes con enfermedad de Kawasaki con alto riesgo de lesión coronaria, cuando se combina la IGIV con prednisolona a 2 mg/kg mantenida hasta que la PCR se normalizase ⁽²⁰⁾.

En casos refractarios se ha administrado ciclofosfamida, metotrexate, ciclosporinas, plasmaferesis, anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral A ⁽¹³⁾.

Estos últimos se han utilizado como terapia adicional y han logrado disminuir la duración de la fiebre, mejorar los parámetros inflamatorios de los exámenes de laboratorio y disminuir las citoquinas proinflamatorias ^(13,19). El ácido acético salicílico se recomienda habitualmente en asociación a la IGIV, y a demostrado mejorar los síntomas en la enfermedad de Kawasaki, pues suprime la inflamación e inhibe la agregación plaquetaria. Inicialmente se administra a 80-100 mg/kg/día, dividido en cuatro dosis, y se mantiene esta pauta hasta que el paciente permanece, al menos, 48h afebril. Entonces se cambia a dosis antitrombóticas a 3-5 mg/kg una vez en el día y se mantiene hasta resolverse los aneurismas ⁽¹⁹⁾. 271 Revista CES MEDICINA Volumen 26 No. 2 Julio - Diciembre / 2012 La terapia en las enfermedades cardiovasculares debe ser enfocada en la prevención de trombosis y estenosis. Como ya se mencionó, el uso de AAS a bajas dosis es la terapia ideal para los aneurismas en los vasos de pequeño y medio calibre, junto con clopidogrel o ticlopidina ^(11, 13,18). Cuando los aneurismas son grandes y de expansión rápida puede haber un alto riesgo de trombosis, por lo que deben ser manejados con heparina intravenosa y para el tratamiento a largo plazo deben ser manejados con warfarina ⁽²¹⁻²²⁾.

6.6 COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

La EK es la primera causa de cardiopatía adquirida en niños en Norteamérica y Japón ⁽¹³⁾. Las dos secuelas más comunes son los aneurismas coronarios y el infarto del miocardio. Otras complicaciones incluyen miocarditis, derrame pericárdico con pericarditis, valvulitis mitral y estenosis de las arterias coronarias (13,18). Los aneurismas coronarios ocurren del 20 al 25 % en todos los pacientes que no reciben tratamiento con inmunoglobulina intravenosa ⁽¹⁹⁾. 269 Revista CES MEDICINA Volumen 26 No. 2 Julio - Diciembre / 2012 Se han descrito casos donde hay manifestaciones cardíacas tardías de la enfermedad en algunos adultos jóvenes sin factores de riesgo de importancia y con diagnóstico de aneurismas en las arterias coronarias, quienes han tenido antecedentes personales de hospitalización por fiebre, rash y linfadenopatía, lo cual podría estar asociado a EK o a su forma incompleta ^(13, 18,23).

Existen numerosos factores de riesgo relacionados con la formación de aneurismas coronarios que determinan el pronóstico de los pacientes que los reportan ⁽¹³⁾ (ver cuadro 4). La duración de la fiebre, que posiblemente refleje la instauración de la vasculitis, se ha asociado con lesión coronaria. Los autores, generalmente, observan mayores complicaciones coronarias cuando la fiebre sobrepasa los siete días. Harada y colaboradores establecieron unos criterios para determinar el riesgo de lesión coronaria en pacientes con enfermedad de Kawasaki, basados en una leucocitosis mayor de 12 000/ mm³, plaquetas menor de 350 000/mm³, PCR mayor de 3 mg/dl, hematocrito menor de 35 %, albúmina menor de 3,5 g/dl, edad menor de 12 meses y sexo masculino. Para otros autores la elevación de las transaminasas también sería un factor de riesgo. Kobayashi y cols observaron que los pacientes menores de 12 meses, con cuatro días de fiebre o menos al diagnóstico, neutrofilia mayor de 80%, hiponatremia menor de 134, PCR mayor de 10 mg/dl, AST mayor de 100 UI/L o conteo de plaquetas menor de 300 000/mm³, al momento del diagnóstico tenían mayor riesgo de no respuesta inicial al tratamiento con IGIV. Cuadro 4.

Cuadro 3 Factores de riesgo para el desarrollo de aneurisma coronario

Factor de riesgo
Fiebre refractaria a pesar de la administración con inmunoglobulina intravenosa
Altas concentraciones de proteína C reactiva
Leucocitos con predominio de neutrófilos o de bandas
Trombocitopenia
Hemoglobina sérica disminuida
Albumina sérica disminuida
Hipokalemia
Hiponatremia
Aumento de los niveles séricos de interleucina 6 y 8
Disminución de los niveles de Ig M
Aumento en la relación entre el factor de crecimiento endotelial , vascular y la endostatina
No haber recibido un tratamiento oportuno
Pacientes menores de 1 año
Sexo masculino

Fuente Rozo JC, Jefferies JL, Eidem BW, Cook PJ. Kawasaki disease in the adult: a case report and review of the literature. Tex HeartInst J 2004; 31: 160-164.

Factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios: Fiebre refractaria a pesar de la administración de inmunoglobulina intravenosa, altas concentraciones de proteína C reactiva, leucocitosis con predominio de neutrófilos o de bandas, trombocitopenia, Hemoglobina sérica disminuida, albúmina sérica disminuida, hipokalemia, hiponatremia, aumento de los niveles séricos de interleucina 6 y 8, disminución en los niveles de Ig M, aumento en la relación entre el factor de crecimiento endotelial vascular y la endostatina, no haber recibido un tratamiento oportuno. Pacientes menores de un año Sexo masculino Los métodos diagnósticos que se utilizan para evidenciar enfermedad cardiaca incluyen ecocardiografía, angiografía, resonancia magnética y tomografía ⁽¹³⁾.

La ecocardiografía es el examen ideal para el diagnóstico de anomalías cardíacas y debe ser realizado al momento del diagnóstico y después de dos a seis semanas, pues la mayoría de aneurismas coronarios aparecen entre la semana tres a la seis de la fase aguda de la enfermedad ^(13,18). Por medio de estos métodos diagnósticos se ha podido observar el compromiso de las arterias coronarias. Éste es mayor en la arteria corona- 270 Revista CES MEDICINA Volumen 26 No. 2 Julio - Diciembre / 2012 arteria izquierda, que, en la derecha, aunque el compromiso de ambas arterias también es común ⁽¹⁸⁾. Actualmente se utiliza la clasificación Z- score para clasificar el tamaño de los aneurismas coronarios, pues evalúa las dimensiones de las arterias coronarias, ajustada por superficie corporal, para proporcionar una evaluación más precisa del tamaño de la arteria coronaria proximal derecha y la arteria coronaria descendente anterior, en comparación con la población ⁽²³⁾.

7 DISEÑO METODOLICO

7.1 VARIABLES

V1 Enfermedad de Kawasaki con aneurisma coronario

V2 factores de riesgo para desarrollar aneurisma coronario

7.2 UNIDADES DE ANALISIS

Pacientes menores de 5 años con enfermedad de Kawasaki que desarrollaron aneurisma coronario en el periodo 2011-2016 en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

7.3 TIPO DE INVESTIGACION

El tipo de investigación que se realizó fue retrospectivo, transversal de enlace analítico. Retrospectivo porque se tomaron en cuenta pacientes con EK en el periodo enero 2011 a enero 2016. Analítico porque se pretendió investigar factores de riesgo asociados a desarrollo de aneurisma coronario en pacientes con enfermedad de Kawasaki. Transversal porque se estudiaron las variables en un periodo determinado de tiempo.

7.4 UNIVERSO Y MUESTRA

Universo: Se identificaron según el CIE10 30.3 Síndrome mucocutáneo linfonodular, 118 pacientes menores de 5 años en el periodo establecido, se solicitaron los expedientes a Esdomed, y se paso el instrumento de recolección de datos, solamente 52 pacientes desarrollaron aneurisma coronario, por lo que constituyeron el universo del estudio.

66 pacientes no se incluyeron ya que no desarrollaron aneurisma coronario

Muestra : no se realizo ya que el 100% del universo es observable

7.5 CRITERIOS PARA ESTUDIO DE PACIENTES

7.5.1 CRITERIOS DE INCLUSION

-Pacientes con enfermedad de Kawasaki menores de 5 años que desarrollaron aneurisma coronario diagnosticado por ecocardiograma del HNNBB en el periodo enero 2011 a enero 2016

-Pacientes referidos de Hospital periférico como enfermedad de Kawasaki y que desarrollaron aneurisma coronario

-Pacientes que desarrollaron aneurisma coronario por enfermedad de Kawasaki y que fallecieron por esa causa u otra distinta

7.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

-Pacientes con enfermedad de Kawasaki que no desarrollaron aneurisma coronario

-Pacientes con enfermedad de Kawasaki que desarrollaron aneurisma coronario pero que son mayores de 5 años y no fueron diagnosticados en el periodo comprendido del estudio

7.6 TECNICAS DE RECOLECCION DE INFORMACION

7.6.1 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

Se utilizó el método científico fundamentado en sus componentes, se realizó la selección de un problema de estudio con connotación social a fin de plantear las conclusiones con sus respectivas recomendaciones en torno a la problemática en estudio.

7.6.2 TECNICAS DE INVESTIGACION

El estudio comprendió las técnicas de investigación documental bibliográfica dado que su objetivo se orienta a identificar factores de riesgo para desarrollar aneurisma coronario en paciente con enfermedad de Kawasaki, y documental escrita ya que se realizó la revisión de los expedientes clínicos de todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

7.6.3 INSTRUMENTO DE INVESTIGACION

Para la recopilación de la información se aplicó un Instrumento de investigación en el cual se investigaron factores de riesgo como sexo, edad y día de enfermedad al momento del diagnóstico en pacientes que desarrollaron aneurisma coronario, así como también valores de laboratorio que también pueden predisponer a desarrollar aneurisma coronario.

8. PROCEDIMIENTO DE INVESTIGACIÓN

8.1 PLANIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El tema de investigación surgió al observar la incidencia de pacientes con enfermedad de Kawasaki que desarrollaron aneurisma coronario en HNNBB, tomando en cuenta que la EK es la primera causa de cardiopatía adquirida en niños en Norteamérica y Japón y las dos secuelas más comunes son los aneurismas coronarios y el infarto del miocardio, sin embargo hay un gran número de pacientes con EK que no desarrollan aneurisma coronario, por lo que se determinaron los factores son de riesgo para desarrollar aneurisma coronario en nuestros pacientes basado en bibliografía documentada.

8.2 EJECUCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

El estudio se llevó a cabo en base a pacientes con Enfermedad de Kawasaki que desarrollaron aneurisma en los años enero 2011 a enero 2016, menores de 5 años del HNNBB, la planeación de dicha investigación se llevó a cabo desde el mes de febrero del 2017, lo cual se plasma en el cronograma de actividades. (Ver Anexo n° 2).

8.3 PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La obtención de datos se basó en la información recolectada a través del instrumento de investigación (ver Anexo n°1), mediante la revisión de expedientes clínicos de cada uno de los pacientes que desarrollaron aneurisma coronario del HNBB.

8.4 PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Con el fin de obtener resultados determinantes de los datos recabados, se utilizó el software estadístico llamado PSPP 1.0.1 edición mediante el cual se obtuvieron estadísticos descriptivos que se expresarán mediante medidas de tendencia central tales como moda, mediana y media, así como también relaciones y proporciones, construyendo una serie de tablas que simplificaron el contenido de los datos, dando como resultado información necesaria para el estudio, posteriormente estas tablas se trasladaron a Microsoft Excel, para ser personalizadas en sus respectivos gráficos con el fin de analizar la información adecuadamente.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con los principios establecidos la Declaración de Helsinki, este estudio se desarrolló conforme a los siguientes criterios:

BENEFICIOS: Se brindaron a la institución información actualizada sobre dicha enfermedad. Se determinarán los factores que podrían predisponer a pacientes con enfermedad de Kawasaki a desarrollar aneurisma coronario, de esta manera permitirá medidas preventivas y de tratamiento precoz a fin de disminuir la incidencia de esta secuela, producto de la enfermedad en nuestros pacientes, por consiguiente, reducirá la morbimortalidad a causa de dicha entidad en la institución.

RIESGOS: No se sometieron a ningún riesgo ya que no se realizó una intervención médica, sino una relación entre los diferentes factores demográficos y de laboratorio observados en estos pacientes con respecto al desarrollo de aneurisma coronario

CONFIDENCIALIDAD El manejo de los datos obtenidos, respetando el derecho a la privacidad tanto de los pacientes como de sus personas encargadas, mediante la recolección de datos de fue de forma anónima

CONSENTIMIENTO INFORMADO: En el estudio no se obtuvo consentimiento informado de los padres del paciente ya que fue un estudio retrospectivo, y los pacientes no están hospitalizados al momento.

10.PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

Se ha estimado que para la realización del presente protocolo de investigación se necesitó un presupuesto de aproximadamente **dos mil ochocientos diecisiete**

dólares con ochenta centavos, los cuales fueron autofinanciados por el investigador a fin de poder concluir adecuadamente este proceso de investigación.

Cantidad	Caracterización	Precio Unitario	Precio Total
10	Resmas de Papel Bond tamaño carta	\$ 4,00	\$ 40,00
4	Cartuchos de Tinta para impresión:		
	Blanco y Negro PG30	\$ 15,00	\$ 60,00
4	Color PG31	\$ 17,00	\$ 65,00
6	Anillado de avances	\$ 2,00	\$ 12,00
4	Empastado del trabajo	\$ 8,00	\$ 32,00
1	Presentación de Informe Final: Refrigerios para Jurado e Invitados, Arreglos Florales, Decoración de mesas, Vestimenta	\$ 300,00	\$ 300,00
1	Computadora Portátil HP ENVY 15	\$ 2.000,00	\$ 2.000,00
1	Mouse inalámbrico Logitech M317	\$ 18,00	\$ 18,00
1	Impresora Canon IP1800	\$ 28,00	\$ 28,00
12	Lapiceros BIC color negro	\$ 0,20	\$ 2,40
1	Memoria USB Kingston 8 GB	\$ 4,50	\$ 4,50
20	Folder de papel T/Carta	\$ 0,10	\$ 2,00
500	Fotocopias	\$ 0,02	\$ 10,00
10	Unidades de disco Regrabable Maxell	\$ 0,75	\$ 7,50
1	Transporte	\$ 200,00	\$ 200,00
5%	Imprevistos		\$ 136,40
TOTAL ESTIMADO			\$ 2.817,80

Operacionalización de variables

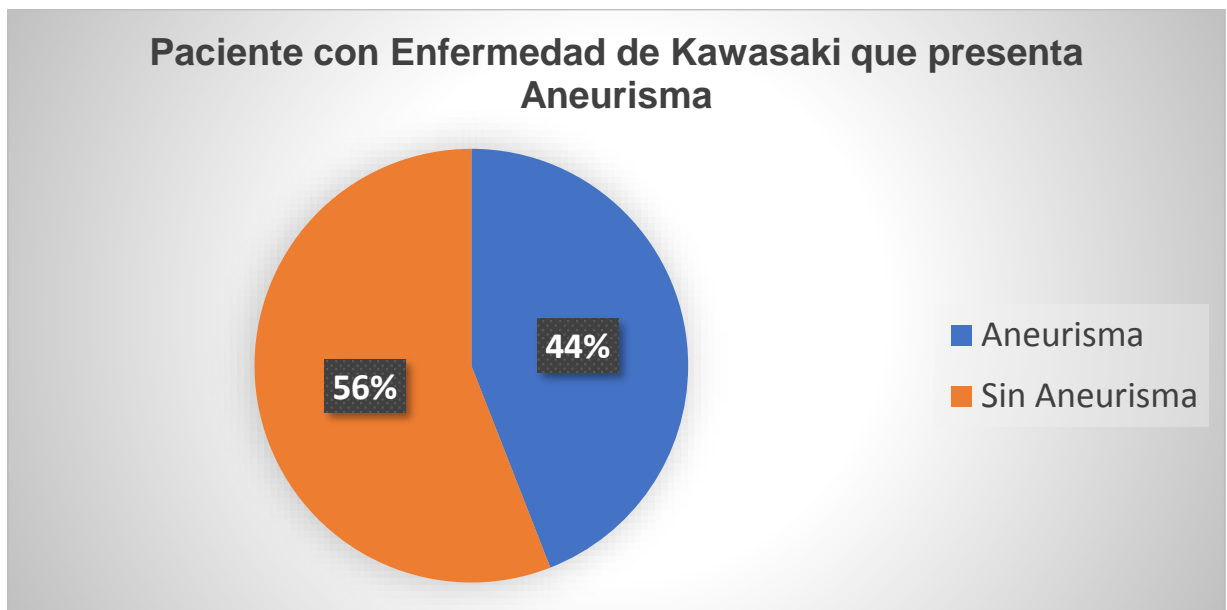
Objetivo	Variables	Definición conceptual	Indicador	Escala
1. Identificar los pacientes con enfermedad de Kawasaki que desarrollaron aneurisma coronario	Enfermedad de Kawasaki Aneurisma coronario	Enfermedad de Kawasaki: vasculitis de vasos medianos como arterias coronarias Aneurisma coronario: dilatación localizada y permanente en la pared de la arteria coronaria	-pacientes que padecen enfermedad de Kawasaki -pacientes que desarrollan aneurisma coronario	-fase aguda (hasta que cae fiebre) -fase subaguda(2-3semanas) -fase de convalecencia(4-6semanas)
2.Determinar factores como: edad, sexo, y día de enfermedad al momento del diagnóstico, en pacientes con enfermedad de Kawasaki que desarrollaron aneurisma coronario	Edad, sexo y día de enfermedad en el momento del diagnóstico Aneurisma coronario	Edad: tiempo que ha vivido una persona Sexo: características biológicas que definen al hombre y mujer Día de enfermedad: día en que se presenta la enfermedad Aneurisma coronario: dilatación localizada y permanente en la pared de la arteria coronaria.	-edad del paciente -sexo del paciente -día de la enfermedad en que se hace el diagnóstico	-menor 1 año (de 0-11meses) -1-3 años -4-5años -Sexo femenino -sexo masculino -menor de 5 días (de 1-4días) -de 5-10 días (de 5-9días) -más de 10 días
3.Identificar valores de laboratorio como:	Exámenes de laboratorio	Exámenes de laboratorio:	-valor de proteína C reactiva	PCR 0-4mg/dl -PCR de 4-50mg/L

<p>proteína C reactiva, numero de leucocitos y numero de plaquetas y albumina en pacientes con enfermedad de Kawasaki que desarrollaron aneurisma coronario.</p>	<p>Paciente con aneurisma coronario</p>	<p>pruebas que ayudan a determinar un diagnóstico, planificar el tratamiento o vigilar la enfermedad en el transcurso del tiempo</p> <p>Paciente con aneurisma coronario persona que desarrolla aneurisma de la arteria coronaria</p>	<p>-valor de leucocitos -valor de</p> <p>-valor de plaquetas</p> <p>-albumina</p>	<p>-PCR más de 50mg/L</p> <p>-leucocitos 5000-10000 -leucocitosis de 10,000-20000 -leucocitosis mayor de 20,000</p> <p>-plaquetopenia menor 150000 -plaquetopenia de 150,000-300,000 -plaquetopenia 300,000-450,000 -plaquetas mayor de 450,000</p> <p>-menor 2.5g/dl -2.5-3.5g/dl -mayor de 3.5mg/dl</p>
--	---	---	--	--

11. RESULTADOS

Objetivo 1.

Identificar los pacientes menores de 5 años con Enfermedad de Kawasaki que desarrollaron aneurisma coronario diagnosticado por ecocardiograma.



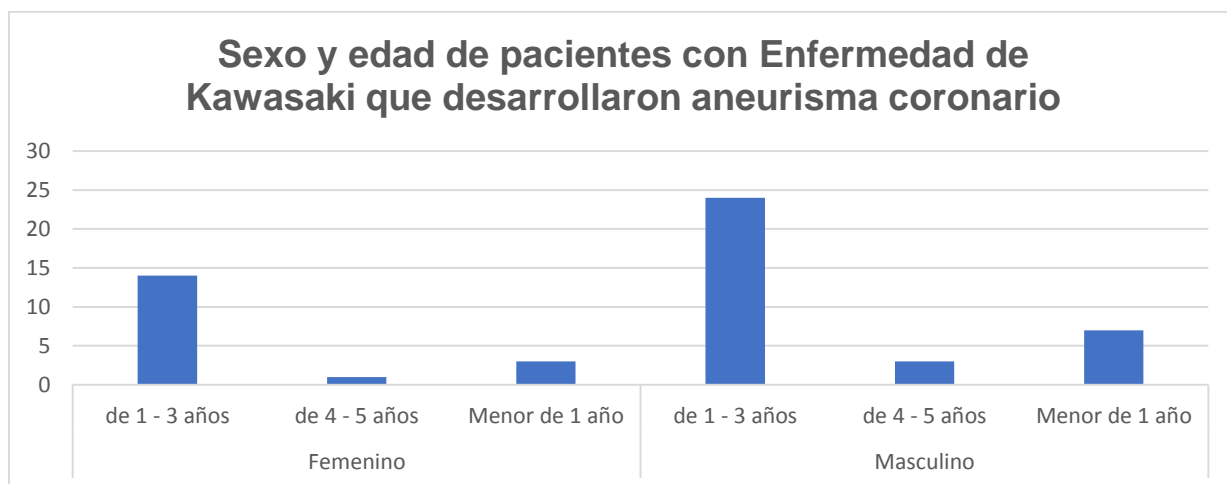
Fuente de datos: instrumento de recolección de información y revisión documental del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de Kawasaki del HNNBB de enero de 2011 a enero 2016

Gráfico 1, N=118

Un 44% de los pacientes menores de 5 años con enfermedad de Kawasaki desarrollaron aneurisma coronario.

Objetivo 2

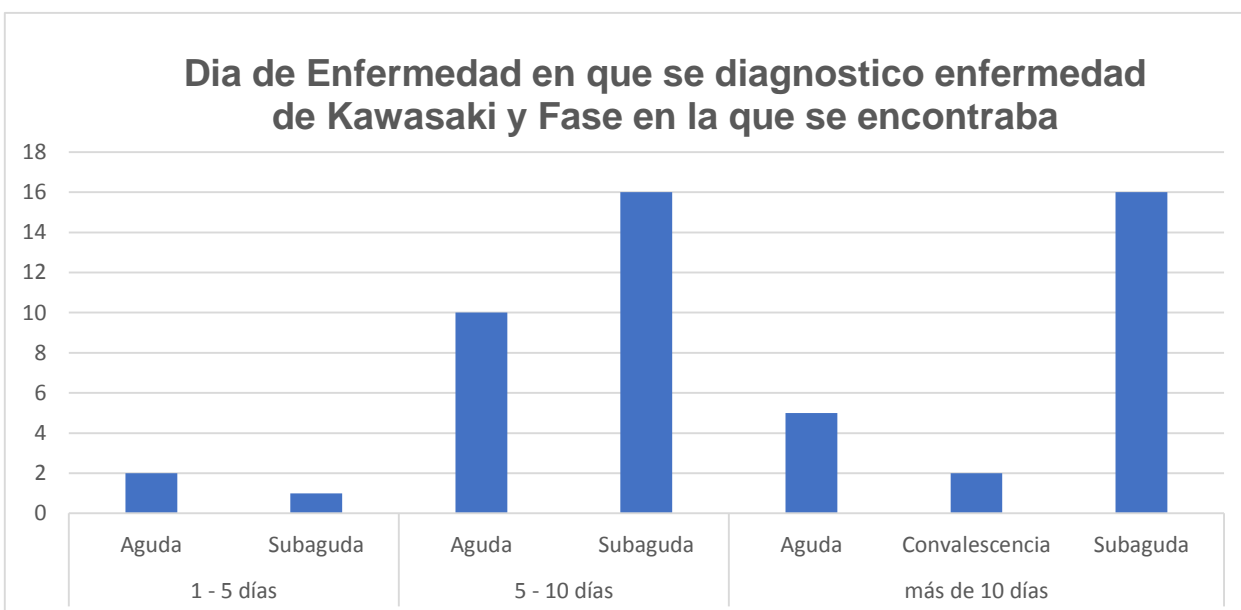
Determinar factores como edad, sexo y día de enfermedad al momento del diagnóstico en pacientes con Enfermedad que de Kawasaki que desarrollaron aneurisma coronario



Fuente de datos: instrumento de recolección de información y revisión documental del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de Kawasaki del HNNBB de enero de 2011 a enero 2016

Grafico 2, N=52

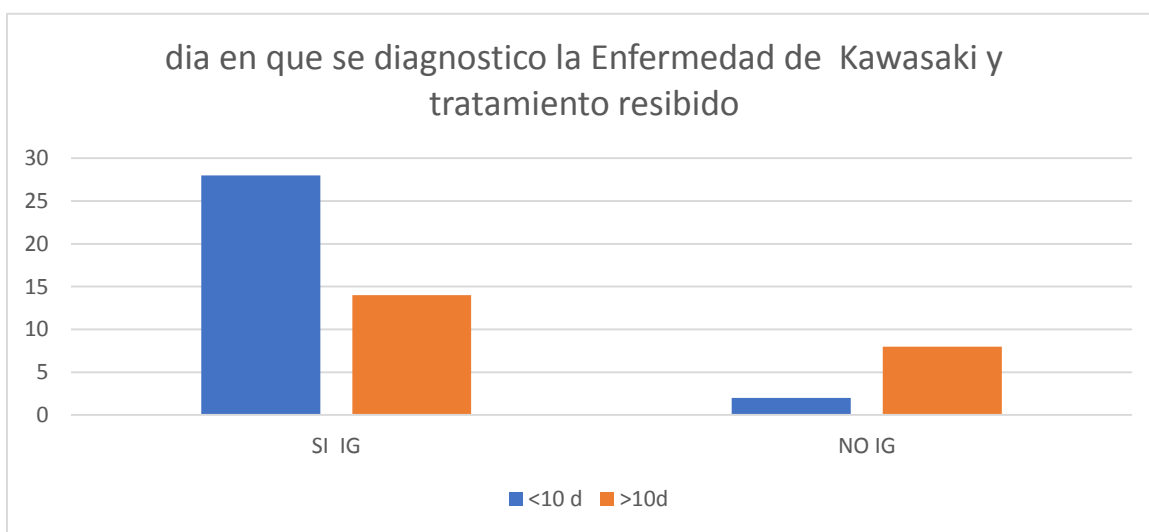
Se observó, que predominó el sexo masculino con 65%, con una razón M:F de 1.5:1 y la edad entre 1-3años en el desarrollo de Aneurisma Coronario con un 75%.



Fuente de datos: instrumento de recolección de información y revisión documental del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de Kawasaki del HNNBB de enero de 2011 a enero 2016

Grafico 3, N=52

El 50% fue diagnosticado entre el día 5-10 y el 48% después del día 10 de la enfermedad, esto significa que el 98% de todos los pacientes se diagnosticaron después del día 5 de enfermedad, y solo una minoría del 2% se diagnosticó en los primeros 5 días. El 63% de los pacientes se diagnostica en la fase subaguda y solamente un 32% en la fase aguda.



Fuente de datos: instrumento de recolección de información y revisión documental del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de Kawasaki del HNNBB de enero de 2011 a enero 2016

Gráfico 4, N=52

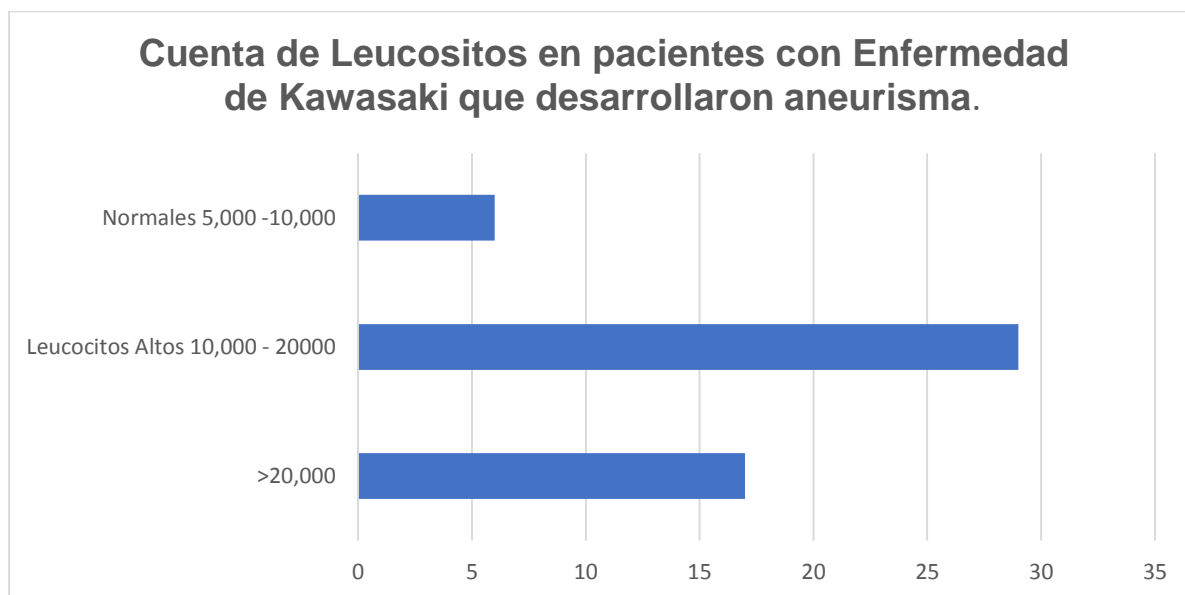
Factor evaluado	Grados de libertad	Margen de error	Chi calculado	Chi de tabla	Resultado Chi
Tratamiento con IGIV antes y después del día 10 de enfermedad	1	0.01-0.005	7.2	3.8	Si hay relación

Tabla 1, N=52

Podemos observar que el χ^2 calculado es de 7.2 y el χ^2 de tabla es de 3.8 por tanto existe una relación directa entre el inicio de inmunoglobulina en los primeros 10 días como factor protector en el desarrollo de aneurisma coronario, esto con un margen de error del 1-0.5%.

Objetivo 3

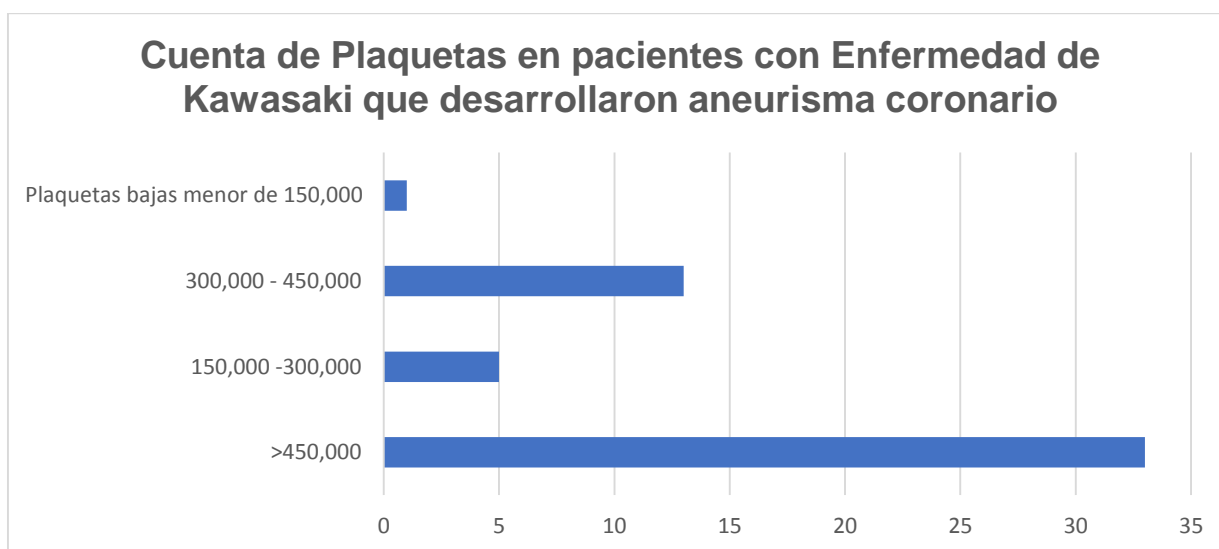
Establecer valores de exámenes de laboratorio: PCR, leucocitos, plaquetas y albumina en pacientes con Kawasaki que desarrollaron aneurisma coronario



Fuente de datos: instrumento de recolección de información y revisión documental del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de Kawasaki del HNNBB de enero de 2011 a enero 2016

Gráfico 5, N=52

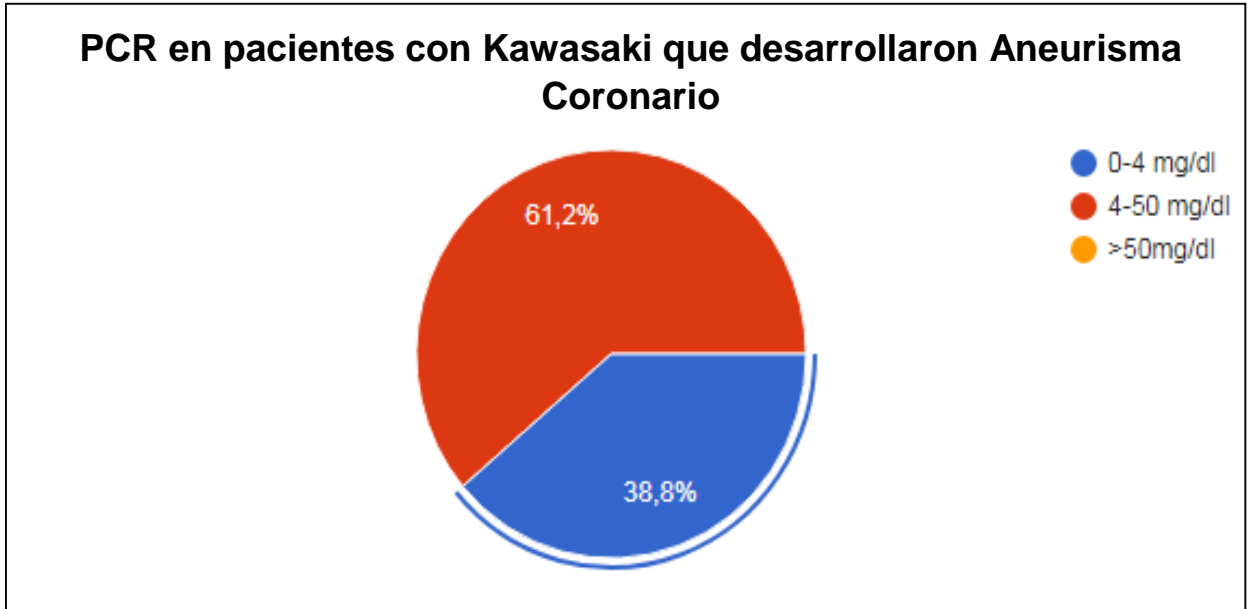
La leucocitosis de 10-20 se presentaron en un 55.7% y >20,000 en un 32.7%, es decir que el 88% presento leucocitosis >10,000.



Fuente de datos: instrumento de recolección de información y revisión documental del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de Kawasaki del HNNBB de enero de 2011 a enero 2016

Gráfico 6, N=52

El 25% presenta plaquetas de 300,000-450,000 y 63.4%>450,000, por lo que un total de 88.4% presenta plaquetas>3000,000.

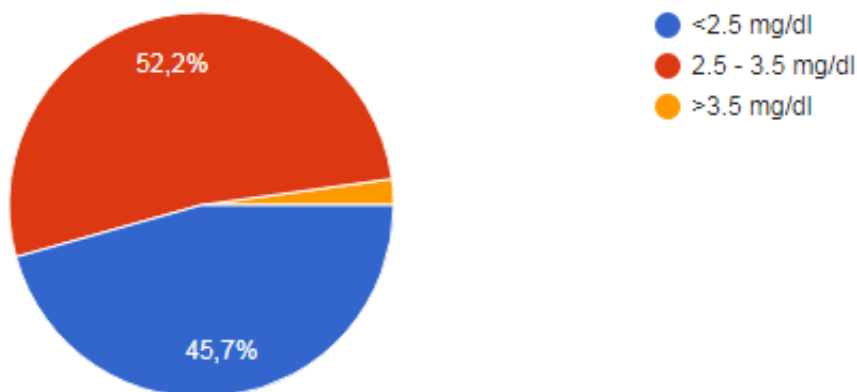


Fuente de datos: instrumento de recolección de información y revisión documental del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de Kawasaki del HNNBB de enero de 2011 a enero 2016

Grafico 7, N=52

El 61.2% presento PCR >4mg/dl

Albumina en pacientes con Kawasaki que desarrollaron Aneurisma Coronario



Fuente de datos: instrumento de recolección de información y revisión documental del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de Kawasaki del HNNBB de enero de 2011 a enero 2016

Grafico 8, N=52

El 52.2% presento albumina de 2.5 mg/dl y 45.7% en un rango de 2.5 a 3.5 mg/dl. Por lo tanto, el 97.9% casi la totalidad de los pacientes que desarrollaron aneurisma coronario tienen albumina <3.5mg/dl.

Pacientes	Valor de sodio sérico
47 pacientes	No tenían electrolitos
5 pacientes	Tenían valor

Fuente de datos: instrumento de recolección de información y revisión documental del expediente clínico de pacientes con diagnóstico de Kawasaki del HNNBB de enero de 2011 a enero 2016

Tabla 2, N=52

EL valor de sodio no se tomó en cuenta, porque solamente 5 pacientes tenían sodio sérico.

12. DISCUSION

Con el presente estudio, se lograron investigar los objetivos planteados, ya que se identificó el porcentaje de pacientes menores de 5 años con enfermedad de Kawasaki en el periodo de tiempo establecido que desarrollaron aneurisma coronario, que corresponde a un 44%, es importante mencionar que el 81% de los pacientes había recibido IGIV, la mayoría de estudios establecen entre 20-25% de incidencia de aneurisma en paciente que no recibieron tratamiento con IGIV ⁽¹⁸⁾.

Luego de identificar los pacientes que desarrollaron aneurisma coronario se determinaron factores de riesgo para desarrollar aneurisma como: Sexo masculino el cual predominó con una razón 1.5:1 con respecto al femenino, se presentaron más en la edad de 1-3 años. En un estudio de F.J. Caballero-Mora, B. Alonso-Martín con 74 pacientes determinaron que sexo masculino predominó con una razón 1.5:1 con respecto al femenino y un promedio de edad de 3 años ⁽²⁴⁾

En cuanto al diagnóstico y tratamiento, el riesgo incrementa después del día 5 de enfermedad según un estudio de casos de Sandra Matiz Mejía, Carolina Ariza Corea, en junio 2017⁽²⁵⁾. En el presente estudio el 50% se diagnosticó antes del día 10 y el 48% después del día 10; se estableció una relación entre el tiempo de diagnóstico y tratamiento con IGIV, obteniendo un chi cuadrado de 7.2, mucho mayor en comparación con el chi de tabla de 3.8, por tanto el diagnóstico precoz, lo más cercano al día 5 y su tratamiento con IGIV es un factor protector para desarrollar aneurisma coronario, el resultado es con un margen de error de 0.5-1%.

El mismo estudio establece que la leucocitosis >10,000, plaquetosis >300,000, e hipoalbuminemia son factores de riesgo para desarrollar aneurisma, en el presente trabajo el 88% presentó leucocitosis >10,000, el 88% trombocitos >300,000, y 97.9% albumina <3.5mg/dl, por lo tanto, estos exámenes de laboratorio nos pueden ayudar a detectar el riesgo de desarrollar aneurisma coronario.

En cuanto al sodio no se pudo establecer una relación ya que solo 5 pacientes de 52 tenían electrolitos. La anemia se presenta, pero en menor porcentaje y no se considera tan importante como predictor para el desarrollo de aneurisma coronario según un estudio publicado recientemente Ana Barrios Tascón, Fernando Centeno Malfaz, Henar Rojo Sombrero septiembre 2018⁽²⁶⁾, por lo que no lo incluimos en el presente estudio.

Por lo tanto, es importante mencionar que, si correlacionamos este estudio con la literatura en la cual define Kawasaki como fiebre mayor a 5 días, estamos obligados a diagnosticar y tratar a los pacientes lo más cercano al día 5 de enfermedad para prevenir el desarrollo de aneurisma coronario.

13. CONCLUSIONES

- Un 44% de los pacientes menores de 5 años con enfermedad de Kawasaki desarrollaron aneurisma coronario, lo cual es alarmante ya que casi la mitad desarrollo aneurisma coronario, y de estos el 81% había recibido tratamiento con inmunoglobulina.
- Con respecto a los datos demográficos, predominó el sexo masculino con 65%, con una razón M.F de 1.5:1 y la edad entre 1-3años en el desarrollo de Aneurisma Coronario en un 75%
- El 50% se diagnosticó entre el día 5-10, y el 48% después del día 10, estamos ante
- El 88% presento leucocitosis >10,000 y el 88% plaquetas >300,000.
- La PCR de 4-50 mg/dl predomino en un 61.2%
- La albumina predomino con un porcentaje de 52.2% < 2.5 mg/dl y 45.7% en un rango de 2.5 - 3.5 mg/dl. Por lo tanto, el 97.9% casi la totalidad de los pacientes que desarrollaron aneurisma coronario están hipoalbuminemicos <3.5mg/dl.
- El χ^2 calculado de las variables: cumplimiento de inmunoglobulina antes o después del día 10 de enfermedad es de 7.2 mayor que el χ^2 de tabla el cual es de 3.8. Por tanto, existe una relación directa entre las variables, y el tratamiento temprano lo más cercano al día 5 de enfermedad puede prevenir el desarrollo de aneurisma coronario.

RECOMENDACIONES

- Se recomienda al MINSAL y ASOPEDES informar a los médicos sobre la importancia de diagnosticar la enfermedad de Kawasaki e iniciar tratamiento temprano con inmunoglobulina humana lo más cercano al día 5 de enfermedad para prevenir el desarrollo de aneurisma coronario.
- Se sugiere a los médicos del HNNBB tomar siempre albumina y electrolitos en pacientes con Kawasaki para detectar la hipoalbuminemia como un factor de riesgo trascendental en el desarrollo de aneurisma coronario, y de esta manera iniciar tratamiento con IGIV antes del día 10 de enfermedad.
- Se recomienda a los pediatras considerar la enfermedad de Kawasaki en pacientes con fiebre de 5 días y además realizar una correlación clínica con exámenes de laboratorio que muestren leucocitosis, plaquetosis e hipoalbuminemia para prevenir el desarrollo de Aneurisma Coronario.
- Se sugiere al HNNBB realizar un diagnóstico diferencial entre las enfermedades febriles agudas que corresponden a virosis conocidas, con Enfermedad de Kawasaki, haciendo un análisis clínico y relacionándolo con los exámenes de laboratorio

14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, et al: Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Japan: From the nationwide survey in 1991 and 1992 *Pediatrics* 1995; 95:475-79
2. Nelson. Tratado de Pediatría (20.^a ed.) Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Barcelona: Elsevier, 2008. 3.376 páginas. 2 volúmenes*
3. Alegría M. Kawasaki Disease in El Salvador. *J.Clin RHEUM* 2006;12(4): S73.
4. Kawasaki T, Kosaki, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A new infatible febrile mucocutaneous lymph node syndrome prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974;54:271-6.
5. Taubert KA, Rowley AH, Shulman ST. Nationwide survey of Kawasaki disease and acute rheumatic fever. *J Pediatr* 1991;119:279-82. <http://doi.org/bpqt4z>
6. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tanl LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on rheumatic fever, endocarditis, and Kawasaki disease 13 council on cardiovascular disease in the Young, American Heart Association *Pediatrics* 2004;114:1708-33. <http://doi.org/dh8w23>
7. Heaton P, Wilson N, Nicholson R, Doran J, Parsons A, Aiken J. Kawasaki disease in New Zeland. *JPediatr Child Health* 2006;v.42.184-90.
8. Rowley AH, Shulman ST. New developments in the search for the etiologic agent of Kawasaki disease. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19:71-74.
9. Bradley DJ, Glode MP. Kawasaki disease. The mystery continues. *West J Med* 1998;168:23-29
10. Satou Gm, Giamelli J, Gewitz MH. Kawaalidisease. Diagnosis management, and longtermimplications. *CardiolRev* 2007;15:163-169
11. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, Turner CL, et al. Kawasaki disease: A brief history. *Pediatrics* 2000;106:E27

12. Wilder MS, Palinkas LA, Bastian JF, Turner CL, Burns JC. Delayed diagnosis by physicians contributes to the development of coronary artery aneurysms in children with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:256-260
13. Pinna GS, Kafetzis DA, Tselkas OI, Skevaki CL. Kawasaki disease in the adult: a case report and review of the literature. *Tex Heart Inst J* 2004; 31:160-164
14. Roza JC, Jefferies JL, Eidem BW, Cook PJ. Kawasaki disease in the adult: a case report and review of the literature. *Tex Heart Inst J* 2004;31:160-164
15. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2004;110:2747-2771
16. Greil GF, Stuber M, Botnar RM, Kissinger KV, Geva T, Newburger JW, et al. Coronary magnetic resonance angiography in adolescents and young adults with Kawasaki disease. *Circulation* 2002;105:908-911
17. Minich LL, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, Lu M, Colan SD, et al. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: what are the risk factors? *Pediatrics* 2007; 120:e1434-40
18. Chung CJ, Stein L. Kawasaki disease: a review. *Radiology* 1998;208:25-33
19. Takatsuki S, Ito Y, Takeuchi D, Hoshida H, Nakayama T, Matsuura H, et al. IVIG reduced vascular oxidative stress in patients with Kawasaki disease. *Circ J* 2009;73:1315-1318
20. Kobayashi T, Saij T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, Kato T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomized, open-label, blinded-endpoints trial.
21. Wolff AE, Hansen KE, Zakowski L. Acute Kawasaki disease: not just for kids. *J Gen Intern Med* 2007;22:681-684
22. Burgner D, Carter K, Webster R, Kuijpers TW. Kawasaki disease childhood allergy and the hygiene hypothesis. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:751
23. Sivalingam SK, Parthasarathy HK, Choong CK, Freeman LJ. Severe triple vessel coronary artery disease and aneurysms in a young white man

progression of childhood Kawasaki disease. J Cardiovasc Med (Hagerstown)2009;10:170-173

24. F.J. Caballero-Mora , B. Alonso-Martín, A. Tamariz-Martel-Moreno, J. Cano-Fernández, M. Sánchez-Bayle Kawasaki disease in 76 patients. Risk factors for coronary artery aneurysms abril 2011
25. Sandra Matiz Mejía· Carolina Ariza Correa, Carolina Salinas Suárez, Manuel Huertas Quiñones, Roy Sanguino Lobo Enfermedad de Kawasaki, presentación de casos, mayo-junio 2017
26. Ana Barrios Tascón, Fernando Centeno Malfaz, Henar Rojo Sombrero, Elisa Fernández-Cooke, Judith Sánchez-Manubens, Javier Pérez-Lescure Picarzo National consensus on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease septiembre 2018.

Anexos



ANEXO 1

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ANEURISMA CORONARIO EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM, ENERO 2011-ENERO 2016

Expediente: _____

1. Datos demográficos:

Sexo: masculino_____ femenino_____

Edad: menor de 1 año _____ de 1-3años_____de 4-5años_____

2. Datos clínicos

Día de enfermedad en que se diagnosticó enfermedad de Kawasaki

1-5 días____ 5-10____mas de 10días_____

Paciente desarrollo aneurisma coronario diagnosticado por ecocardiograma si_____ no_____

En qué fase de la enfermedad se encuentra:

Aguda_____subaguda_____convalecencia_____

3. Datos de laboratorio

Paciente con aneurisma coronario con los siguientes exámenes de laboratorio

PCR 0-4mg/dl____ 4-50mg/dl____>50mg/dl_

Leucocitos normales 5,000-10,000____leucocitos altos 10,000-20,000____>20,000_____

Plaqueta bajas menor de 150,000 ____ 150,000-300,000 ____ 300,000-450,000 ____ >450,000 ____

Albumina baja <2.5mg/dl ____ 2.5-3.5mg/dl ____ >3.5mg/dl ____

ANEXO 2

Cronograma de actividades

ACTIVIDAD / MES	2017												2018												2019											
	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
1. Reuniones Generales con la coordinación del Proceso de investigación		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
2. Selección de tema de Investigación y Médico asesor		■																																		
3. Determinar Objetivos de Investigación y Planteamiento del problema			■																																	
4. Elaboración de Marco teórico y presentación escrita de primer esquema de protocolo				■																																
5. Entrega de observaciones de primer esquema de protocolo por parte la coordinación del proceso de investigación					■																															

6. Elaboración de Diseño metodológico y presentación escrita de segundo esquema de protocolo de investigación																																					
7, Entrega de Observaciones de diseño metodológico de protocolo de investigación																																					

ACTIVIDAD/ MES	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	
8. Elaboración de Instrumento de investigación y reunión con asesor estadístico																																					
9. Entrega de tercer esquema de protocolo con Referencias bibliográficas																																					
7, Entrega de Observaciones de protocolo de investigación																																					
8. Presentación escrita del Protocolo final de Investigación																																					
9, Revisión de protocolo de investigación por parte de comité de ética																																					

