

112387



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON
INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EN ENFERMEDAD
DE KAWASAKI EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
DE 1995-2001.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE
INFECTOLOGIA PEDIATRICA
PRESENTA:

DRA. VICTORIA CERVANTES PARRA

ASESOR: 
DR. JESUS CORIA LORENZO

MEXICO D.F. MARZO DE 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Victoria Cervantes

Para

FECHA: 23 Enero 2004

FIRMA: [Firma]

DEDICATORIA:

A mi hija *Ana Victoria* por ser la mayor motivación en mi vida y en la realización de este trabajo.

A David por ser una parte importante en mi vida.

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a Dios y a mis padres por darme la vida y por permitirme llegar hasta esta etapa de mi formación profesional.

A mis compañeros y maestros por apoyarme durante estos dos años difíciles en mi formación.

A todas aquellas personas que colaboraron para que este trabajo fuera posible en especial a mi suegra.

INDICE

Introducción.....	1
Planteamiento del problema, Hipótesis y Objetivos.....	5
Material y Métodos	6
Resultados	8
Discusión	11
Conclusión	14
Bibliografía	15
Anexo	17

RESUMEN.

Introducción. La enfermedad de Kawasaki es un padecimiento febril agudo de etiología desconocida, que afecta a niños menores de 5 años, la cual cursa con lesión cardiovascular en un 20 a 25% de los que la padecen, el diagnóstico se establece por las manifestaciones clínicas así como con la realización de un ecocardiograma, gammagrama, o arteriografía coronaria para determinar el grado de afectación cardíaca, el tratamiento que se emplea es mediante el uso de inmunoglobulina intravenosa, Acido acetil salicílico (ASA) para disminuir el riesgo de lesión coronaria.

El objetivo del estudio es evaluar la respuesta al tratamiento con el uso de Inmunoglobulina IV, así como determinar la incidencia de la Enfermedad en nuestro medio.

Material y métodos. Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en el periodo comprendido de enero de 1995 a diciembre del 2001 en el Hospital Infantil de México, se registraron datos acerca del cuadro clínico tomando en cuenta las anomalías cardiovasculares, así como la evolución de la fiebre posterior al uso de inmunoglobulina, se determinaron promedios, porcentajes y medianas.

Resultados. Se registraron 32 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki entre 1995 al 2001, se observó mayor incidencia en los menores de 5 años de edad, y la proporción fue mayor en el sexo masculino de 3.5:1, el síntoma que se presentó en el 100% fue la fiebre, y las manifestaciones cardíacas se presentaron en 15 pacientes lo que equivale a 46.8%, siendo las lesiones coronarias las que predominaron en un 40%. De las alteraciones en otros aparatos y sistemas se reportaron en mayor porcentaje las gastrointestinales, y dentro de los hallazgos de laboratorio predominó la leucocitosis en 63% así como el incremento de la Velocidad de sedimentación globular (VSG) y la Proteína C reactiva (PCR), las plaquetas se elevaron en 10 pacientes (31%) coincidiendo esta última con el tiempo de inicio del cuadro clínico.

Discusión. Del total de los pacientes con enfermedad de Kawasaki se presentó un 18.7% de lesiones coronarias. Se utilizó inmunoglobulina en todos los pacientes diagnosticados con enfermedad de Kawasaki en donde se observó que de los pacientes sin lesión cardíaca a su ingreso solo 1 presentó ectasia coronaria derecha 2 meses después lo que equivale al 3.1%, con lo que podemos corroborar los beneficios del uso de inmunoglobulina intravenosa en esta enfermedad.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EN ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO DE 1995-2001.

INTRODUCCIÓN.

La primera descripción de la enfermedad se realizó en 1967 por Tomisaku Kawasaki en Tokio, cuando describió 50 casos de niños en un periodo de 1961 a 1967 con cuadro clínico caracterizado por fiebre, rash, inyección conjuntival, exantema, edema de pies y manos y adenitis cervical¹. En los pacientes afectados gravemente que evolucionaron hacia la muerte se realizaron autopsias en donde se observó compromiso coronario con presencia de aneurismas e infarto al miocardio. Esta entidad recibió también el nombre de Síndrome nodolinfo-muco cutáneo y se definió como una afección multisistémica, febril, exantemática, con una fase aguda autolimitada asociada a vasculitis de las coronarias.

Constituye una enfermedad mundial siendo las regiones de mayor incidencia Norte América y Japón². La incidencia es mayor en niños menores de 5 años con un pico a la edad de 1 a 2 años siendo muy raro en niños mayores y adultos, y con menor incidencia en los menores de 3 meses lo cual, se ha considerado por una cierta protección establecida por inmunidad pasiva a través del paso de anticuerpos maternos. Predomina el sexo masculino con un rango de 1.5:1³.

La etiología aun no es clara, sin embargo se ha relacionado a causas infecciosas e inmunológicas. Dentro de las infecciosas se mencionan de tipo viral relacionando a Parvovirus B19, HIV, Virus Epstein-Barr, Herpes virus, Virus del Sarampión principalmente, de tipo bacteriano relacionando la toxina (TSST-1) del Choque tóxico por *Staphylococcus aureus* y por *Streptococcus pyogenes* asociándose en la actualidad la presencia de superantígenos basados en la expresión de receptores β ($V\beta 2$ y $V\beta 8$) de las familias de células T en el suero de los pacientes con Kawasaki, además de encontrarse complejos inmunes circulantes y niveles de citocinas altas entre ellas γ -interferón, factor de necrosis tumoral, IL-6, IL-4, IL-10, IL-8. La fiebre reumática también se ha relacionado⁴⁻⁷.

El CDC define los casos típicos de Síndrome de Kawasaki⁸ a todos aquellos que presentan fiebre por 5 días o más de difícil control, con 4 de los siguientes 5 criterios: (1) inyección conjuntival no supurativa, (2) cambios en la mucosa oral tales como lengua en fresa, hiperemia faríngea, labios fisurados, (3) Edema de extremidades o descamación, (4) rash polimorfo, (5) linfadenopatía cervical.

El término atípico es definido por algunos autores como aquellos pacientes que presentan anomalías coronarias patognomónicas de Síndrome de Kawasaki sin presentar 4 de los criterios anteriormente mencionados⁹. Se refieren los hallazgos comúnmente relacionados en este grupo la fiebre, rash, eritema conjuntival y eritema faríngeo principalmente, siendo esta forma de presentación la de mayor riesgo por las manifestaciones cardiovasculares.

Las alteraciones registradas en el sistema vascular implican el involucro de otros sistemas presentándose, diarrea, vómito, dolor abdominal que puede ser agudo y severo cuando se asocia a hidrops vesicular, registrándose estos datos en la fase aguda de la enfermedad los cuales revierten en forma espontánea. A nivel de sistema nervioso central la irritabilidad es una de las manifestaciones principalmente relacionadas, La meningitis aséptica se presenta en 24 a 40% de los pacientes, encefalopatía y coma también se registran, siendo usualmente transitorios. En el sistema músculo-esquelético se reportan artralgias, principalmente en la primera semana y posteriormente en la 2ª y 3ª semana artritis de muñeca, cadera y rodilla predominantemente. En el tracto urinario se observan anomalías que incluyen uretritis, orquitis y muy raramente falla renal¹⁰⁻¹⁵.

Las anomalías cardíacas registradas son miocarditis que se presenta en un tercio de los pacientes manifestándose por taquicardia, ritmo de galope, extremidades frías con cianosis. En la radiografía de tórax se observa cardiomegalia con o sin edema pulmonar, el electrocardiograma (ECG) muestra intervalo PR o QT prolongado, disminución en la amplitud del QRS y en ocasiones arritmias. Puede haber pericarditis con o sin derrame, insuficiencia mitral y/o aortica. El ecocardiograma puede presentar incremento en el diámetro interno del ventrículo izquierdo y puede reducirse la fracción de expulsión por debajo de 29%. En algunos casos existe hipotensión. Las anomalías coronarias se registran en los primeros 10 a 14 días de la enfermedad en un 20% a 25% de los pacientes no tratados y un 5% en los tratados con inmunoglobulina¹⁶. El primer signo de daño coronario puede ser un incremento en la ecogenicidad con o sin dilatación del diámetro del lumen arterial. Hirose et al mostró que la dilatación de coronarias era la primera alteración coronaria detectada en los primeros 10 días de la enfermedad¹⁷, los aneurismas coronarios, la oclusión y estenosis pueden ser otras manifestaciones y la complicación más grave infarto agudo del miocardio hasta en un 20%^{18,19} incluso puede presentarse hasta un año después de la enfermedad en un 27% de los pacientes. Las anomalías coronarias pueden resolverse o persistir. Existen reportes de Kato et al quien encontró 1 a 3 meses después de la enfermedad que el 15% de los pacientes presentaban aneurismas coronarios, realizándose una nueva angiografía donde se observó resolución de los aneurismas 5 a 18 meses después. Se han reportado 0.8% de aneurismas arteriales sistémicos y 0.4% tenían estenosis de otras arterias, las principalmente involucradas son la renal paraovárica o paratesticular, mesentérica, pancreática, iliaca, hepática, esplénica y axilar.

El curso clínico se divide en 3 fases, La fase febril aguda con duración usualmente de 1 a 2 semanas caracterizado por fiebre, inyección conjuntival, eritema de la mucosa oral, eritema de palmas y plantas, rash, adenopatía cervical, meningitis aséptica, diarrea y disfunción hepática, en este tiempo es común la miocarditis y el derrame pericardico, La fase subaguda se presenta 1 a 2 semanas después del inicio de la fiebre, persistiendo irritabilidad, anorexia e inyección conjuntival siendo la descamación digital y la trombocitosis la característica de esta etapa al igual que los aneurismas coronarios registrándose el riesgo de muerte súbita que generalmente se presenta a la 4ª semana del inicio de la fiebre y existen reportes que establecen el rango desde la 2ª semana hasta la semana 12. En el periodo de convalecencia los datos clínicos desaparecen y continua hasta que la velocidad de sedimentación globular (VSG) retorna a la normalidad, presentándose 6 a 8 semanas después del inicio de la enfermedad²⁰.

El diagnóstico se realiza por exclusión con otras enfermedades que cursan con cuadro clínico similar (Síndrome de piel escaldada, Steven Johnson, reacciones medicamentosas, Fiebre de las montañas rocallosas, Choque tóxico, Leptospirosis, Artritis reumatoide juvenil y sarampión) y con los datos de laboratorio y radiológicos como son la biometría hemática (BH), VSG, proteína C reactiva (PCR), Rx. de tórax, ECG y los estudios que ayudan a la evaluación del daño coronario como son el ecocardiograma, la arteriografía coronaria, con mayor sensibilidad y el gammagrama.

Se ha establecido el tratamiento en la enfermedad aguda con el empleo de Inmunoglobulina y ácido acetil salicílico (ASA). El uso de ASA se ha empleado con efectos antiinflamatorios y antitromboticos, esta no reduce la incidencia de dilatación coronaria pero si disminuye la incidencia de infarto agudo al miocardio al reducir la trombosis recomendándose un régimen inicial de 80 a 100mg/kg/di en 4 dosis para reducir la fiebre y los signos mucocutáneos y posteriormente continuar con dosis antitrombosis de 3 a 5mg/kg/di diariamente prolongándose el tratamiento hasta la fase de convalecencia 6 a 8 semanas después si no existiera daño coronario.

El empleo de Inmunoglobulina IV se estableció por Furusho en 1984, quién menciona los efectos benéficos de su uso, utilizándose en los primeros 10 días de la enfermedad, o ante la presencia de datos clínicos de actividad del proceso inflamatorio fuera de este periodo. Se ha visto que reduce la incidencia de aneurismas coronarios 2 a 7 semanas después del tratamiento y se ha reportado que el empleo de inmunoglobulina a dosis de 2gr/kg/di IV reduce más rápido la sintomatología comparada con los grupos en los que se emplea la dosis fraccionada cada 6hrs¹⁶. El mecanismo aún no es claro pero se ha establecido que actúa mediante el bloqueo de la respuesta inflamatoria sobre la superficie vascular, además de proveer anticuerpos específicos para los posibles agentes infecciosos causales de la enfermedad²¹. Aproximadamente de un 10% a un 30% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki persisten con fiebre 48 o 72hrs después de la aplicación de inmunoglobulina, en estos casos se ha establecido

una dosis adicional, para disminuir el riesgo de alteración coronaria que generalmente se presenta en estos casos con buenos resultados.

Se menciona también el uso de esteroides sin embargo se ha visto que estos incrementan el riesgo de aneurisma coronario, Russell en Nueva Inglaterra en donde corroboró la nula respuesta al uso de esteroides. Sin embargo reporta por otro lado que este tipo de terapia es satisfactoria en aquellos pacientes que no mejoran con el uso de Inmunoglobulina.²²⁻²³

La duración y el costo de la hospitalización disminuyen ya que 24hrs después del manejo con inmunoglobulina mejoran clínicamente²¹.

A continuación presentamos nuestra experiencia en el Hospital Infantil de México en cuanto a casuística de 1995 al 2001, así como la evolución con el uso de Inmunoglobulina intravenosa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es el comportamiento de la enfermedad de Kawasaki con el uso de Inmunoglobulina IV?

¿Cuál es la incidencia de la enfermedad de Kawasaki en nuestro hospital?

HIPÓTESIS.

El uso de una dosis de Inmunoglobulina IV disminuye los síntomas de la enfermedad así como el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria.

OBJETIVOS.

- Evaluar la respuesta al tratamiento con el empleo de Inmunoglobulina IV.
- Determinar la incidencia de la enfermedad de Kawasaki en el Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de enero de 1995 a diciembre del 2001.

MATERIALY METODOS.

Se trata de un estudio retrolectivo de serie de casos.

Universo de trabajo. Se revisaron los expedientes de los pacientes con diagnostico de Enfermedad de Kawasaki en el periodo comprendido de enero de 1995 a diciembre del 2001 ingresados en los servicios de Infectología, Medicina Interna y Cardiología del Hospital Infantil de México.

Criterios de selección.

Criterios de inclusión: Se incluyeron todos los pacientes que cumplieran con los criterios de diagnostico para enfermedad de Kawasaki, de todas las edades desde RN hasta 18 años y de ambos sexos que se hospitalizaron en los servicios de Infectología, Medicina interna y Cardiología.

Criterios de exclusión: Se excluyeron aquellos pacientes que tenían expedientes incompletos, así como aquellos a los cuales no se les aplico gammaglobulina.

Variables.

Universales.

- Edad: Registrada en años y agrupadas en los siguientes intervalos: 0-2años, +2-4años, +4-6años, +6 años.
- Genero: masculino y femenino.
- Lugar de procedencia: Se consideró dividirlos a los provenientes del D.F., Estado de México y otros lugares del interior de la Republica Mexicana independientemente del estado de procedencia.

Otras variables.

*Variables dicotómicas: Cuadro clínico si o no se presentaba

Manifestaciones no cardiovasculares si o no se presentaban

Manifestaciones cardiovasculares si o no se presentaban

*Se registraron las principales manifestaciones clínicas de acuerdo a los criterios de diagnostico para enfermedad de Kawasaki considerando la presencia de:

- Fiebre
- Inyección conjuntival bilateral
- Lesiones en mucosa oral (lengua en fresa, labios fisurados, eritema faríngeo)
- Alteraciones de manos y pies (edema de manos y pies, dolor en dedos, descamación de palmas y plantas)
- Presencia de rash (eritematoso, eritema multiforme, maculopapular, escarlatiniforme)
- Localización del Rash (cara, tronco, extremidades)
- Linfadenopatía cervical.

*La duración del cuadro clínico se basará únicamente en el tiempo de evolución de la fiebre y se registrará en los siguientes intervalos:

0 a 5 días

5 a 10 días

10 días

+ de 10 días

*Hallazgos de laboratorio: se tomara en cuenta la Biometría hemática haciendo énfasis en los parámetros de leucocitos y plaquetas, VSG, PCR.

*Tiempo de inicio de Gammaglobulina agrupándose en los siguientes grupos por tiempo:

4 a 5 días del inicio de los síntomas (fiebre)

6 a 8

9 a 10

+ de 10 días

*Duración en horas de la fiebre posterior al inicio de la inmunoglobulina IV agrupándose en intervalos de:

12 a 24hrs

+ 24 a 48hrs

48 a 72hrs

+72hrs

Se revisaron los expedientes de los pacientes con Dx. de Enfermedad de Kawasaki comprendidos desde enero de 1995 a diciembre del 2001, se extrajo información acerca de los pacientes con Dx. de Enfermedad de Kawasaki contemplándose las variables antes mencionadas, se realizó el vaciado en la hoja de registro, estableciéndose por parte del servicio de cardiología un seguimiento mediante la realización de un ecocardiograma y gamagrama que se llevaron a cabo tanto al ingreso como a los 15 días, 2 meses y 6 meses después para determinar las lesiones cardíacas así como su evolución, de igual forma se registraron datos de la evolución de los servicios de Medicina Interna e Infectología por consulta externa. Para el análisis estadístico se utilizaron porcentajes, promedios, medianas.

RESULTADOS.

Se registraron 32 pacientes con Dx. de Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Infantil de México en el periodo comprendido de enero de 1995 a diciembre del 2001, ubicándose en los diferentes servicios del hospital en Infectología, Medicina Interna, y Cardiología con mayor índice de hospitalización en Infectología. Observándose mayor frecuencia para el sexo masculino con 25 pacientes lo que representa un 78.2%, y el sexo femenino con 7 pacientes lo que corresponde a un 21.89% (Gráfica 1). En cuanto a la edad predominó el grupo de +2 a 4 años con 14 pacientes lo que equivale a un 43.7% y le siguió por orden de frecuencia el grupo de 0-2 años con 8 pacientes y con un porcentaje de 25%, posteriormente 6 pacientes mayores de 6 años con 18.7% y para el grupo de +4 a 6 años 4 pacientes con 12.5% (Gráfica 2). La mayor afluencia de pacientes fue del D.F. y Estado de México con 14 y 13 pacientes respectivamente (43.7% y 40.6%) y con menor incidencia 5 pacientes del interior de la Republica Mexicana llamando la atención 3 pacientes de los 5 de este grupo provenientes del Estado de Michoacán. Con respecto al cuadro clínico (Tabla 1) todos los pacientes lo presentaron lo cual sugirió el diagnóstico, la fiebre fue el dato clínico clave ya que se registro en el 100% de los pacientes principalmente en el intervalo de tiempo de 5 a 10 días del cuadro clínico con un porcentaje de 40.6%, la intensidad fue variable pero se registraba diariamente y en horarios diferentes, la inyección conjuntival se registro en 24 pacientes (75%), las lesiones de mucosa oral las presentaron de 17 a 24 pacientes con mayor frecuencia la presencia de labios fisurados en 24 pacientes (75%) y le siguió en frecuencia lengua en fresa en 21 pacientes (65%) y el eritema faringeo se presento en 17 pacientes (53%). De los 32 pacientes 17 presentaron edema de manos y pies (53%) y dolor en dedos 4 (13%), la descamación de palmas y plantas se registro en 15 pacientes (47%). El rash se presentó en todos los pacientes pero en algunos tuvo un curso diverso ya que se registraron en un mismo paciente diferentes tipos de lesiones a la vez predominando las lesiones eritematosas, maculopapulares con un 31 % y 47% respectivamente, la localización del Rash fue generalizada en la mayoría de los casos (cara, tronco y extremidades), la linfadenopatía cervical se registro en 20 pacientes (63%).

Las manifestaciones cardiacas se presentaron en 15 de los 32 pacientes lo que corresponde a un 46.8% detectándose en la valoración cardiológica de su ingreso previo a la aplicación de gamaglobulina siendo la forma de presentación más frecuente la ectasia de coronaria izquierda en 6 pacientes (40%) uno de los pacientes con ectasia de coronaria izquierda la desarrollo 2 meses después del cuadro clínico, se registro un paciente con síndrome isquémico agudo además de ectasia de coronaria derecha y dilatación de coronaria izquierda el cual fue el de menor edad registrado en nuestra serie 2 meses, a su ingreso se reporto en un paciente hipotensión la cual requirió manejo con volumen con buena evolución, otro paciente desarrollo insuficiencia tricuspidea leve y ectasia coronaria en el organ izquierdo, y se reporto en otro las mismas alteraciones mas insuficiencia

mitral. Se presento en uno a demás de dilatación coronaria izquierda disminución en la perfusión relativa del septum interventricular y región apical con zonas de hipoperfusión, la dilatación de cavidades como el ventrículo izquierdo así como a demás zonas de hipoperfusión arrosariadas en la pared anterolateral se registraron en otro paciente y en este mismo 6 meses después persistió con una dilatación de ventrículo izquierdo y con datos de disminución en la perfusión sugerentes de isquemia. La hipoperfusión del territorio de la coronaria descendente anterior y la miocarditis fueron datos reportados de otro paciente y en otro se observo aumento en el tamaño del ventriculo y 2 años después dilatación de coronario izquierda.

Dentro de las manifestaciones asociadas no cardiovasculares la que predomino fue el vómito en 10 pacientes (31.2%) y le siguió por orden de frecuencia la hepatitis en 9 (28.1%) caracterizado por aumento en las transaminasas y bilirrubinas, de igual importancia las manifestaciones articulares se presentaron en 9 pacientes (28.1%) caracterizadas por artralgias, la otitis media y la irritabilidad en 4 pacientes, la presencia de hidrops de vías biliares en 3 pacientes, la cual se documento por ultrasonografía, la presencia de artritis y parálisis Bell en 2 pacientes y en uno se registro uveitis y coma (Gráfica 3), se obtuvo un reporte de meningitis siendo las características del LCR no concluyentes puesto que resultado traumática y los valores registrados orientaban a una meningitis aséptica, sin embargo se obtuvo el cultivo de LCR positivo para *Escherichia . coli* siendo este el diagnostico inicial del paciente en el cual no se sospecho de Enfermedad de Kawasaki hasta realizar el Ecocardiograma que revelo dilatación de ambas coronarias y síndrome isquémico agudo, considerándose este nuestro único paciente con cuadro atípico en nuestra serie.

Los hallazgos de laboratorio se registran en la Tabla 2, se solicitó Biometría Hemática (BH), Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y Proteína C Reactiva (PCR) al ingreso de los pacientes al hospital, haciendo énfasis en la cuenta leucocitaria, si se encontraba elevada o disminuida, así como la cifra de plaquetas considerándose elevada o disminuida, al igual que la VSG y la PCR. Se encontró leucocitosis en 20 pacientes (62.5%), leucopenia en 3 pacientes (9.3%) y cuenta normal en 9 pacientes (28.1%) siendo la mayor cifra de leucocitos reportada de 53,400/mm³ con una mediana de 18,950 y leucopenia de 2,300/mm³ con una mediana de 4,200, las plaquetas se encontraron aumentadas en 10 pacientes (31.2%) con una mediana de 687,000 y disminuidas en 4 (12.5%) mediana de , 18 se reportaron normales mediana de 244,500 y la cifra mas alta que se registro fue de 1,100,000 plaquetas y la menor de 21,000, la VSG y la PCR no fue posible tomarla en todos los pacientes se tomo VSG en 26 de los 32 pacientes encontrándose aumentada en 16 (61.5%) y normal en 10 (38.4%), la PCR se tomo en 30 de los 32 pacientes siendo elevada en 23 (76.6%) y normal en 7 (23.3) registrándose la cifra más alta de 28.1.

La Inmunoglobulina se inició en la mayoría de los pacientes entre sexto al octavo día del inicio del cuadro clínico con 11 pacientes (34.3%) y entre el 4 a 5 día en 10 pacientes (31.2%) observándose en 4 pacientes el rango de 9 a 10 días y más de 10 días en 7 pacientes (21.8%).

El parámetro clave para valorar evolución y respuesta al tratamiento fue la fiebre que se registro desde su ingreso así como después de la aplicación de gammaglobulina y durante su estancia hospitalaria. Observándose una disminución de esta hasta mantenerse en cifras normales después de 12 a 24hrs del inicio de Inmunoglobulina en 23 pacientes (71.8%) seguido en el tiempo de +24 a 48hrs para 6 pacientes (18.7%) y uno dentro de as 48 a 72hrs posteriores al inicio de la gammaglobulina y solo 2 pacientes en los que remitió posterior a las 72hrs. (Gráfica 4), se requirió en 2 pacientes una 2da. dosis de gammaglobulina por persistir con fiebre. No se realizo búsqueda intencionada acerca de la etiología sin embargo en 7 se encontró etiología infecciosa y se realizo la posible correlación, 4 pacientes cursaron con elevación de Antiestreptolisinas y en uno de estos se encontró hemocultivo positivo y exudado faringeo positivo para *Streptococcus* β hemolítico del grupo A, en 1 se obtuvo IgM positiva para Parvovirus B19 y en este mismo se asocio la posibilidad de reacción medicamentosa ya que se documentó por biopsias de piel (no se estableció con exactitud cual fue el fármaco relacionado) en otro se encontró IgM positiva para virus Epstein Barr y en otro IgM positiva para ECHO virus. El promedio en días de hospitalización fue de 6.5 días, es importante mencionar que a todos los pacientes se les dio manejo con inmunoglobulina IV 2grkg dosis única así como el empleo de ASA 100mg/kg/día en forma simultanea, con dosis de reducción 5mg/kg/día una vez desaparecidos los síntomas siendo el tiempo de duración diverso de acuerdo a la presencia de manifestaciones cardiovasculares.

DISCUSIÓN.

La incidencia de la enfermedad en el mundo principalmente en Japón es de 90 casos por 100,000 niños menores de 5 años y de 10 casos por 100,000 niños menores de 5 años en otras ciudades. En nuestro país se publicó en 1977 el primer caso documentado de probable enfermedad de Kawasaki en una niña de 9 años con fiebre, exantema y miocarditis, existen reportes posteriores ya diagnosticados como esta entidad realizados en nuestro hospital y en otras instituciones en 1991 publicados en el Boletín Médico del hospital Infantil de México²⁴. Actualmente revisamos la casuística en los últimos 7 años en donde se reportan 32 casos observándose una mayor incidencia en el año 2001 con 13 casos, siendo debido probablemente al mejor conocimiento de esta enfermedad y los recursos diagnósticos con los que se cuenta, así como la importancia que se establece por el riesgo de lesiones cardiovasculares, siendo la aparición de lesiones coronarias mayor en los niños menores de 1 año en los que no se presenta un curso habitual y pocas veces se sospecha del diagnóstico, en nuestra serie se presentó un caso considerado como atípico en un niño de 40 días de edad que curso con datos clínicos de meningitis y una probable farmacodermia sospechándose de la enfermedad al persistir con fiebre y presentar posterior a su ingreso datos clínicos sugestivos de esta, confirmándose dilatación coronaria así como datos de isquemia, lo cual confirma lo reportado en la literatura con respecto a la gravedad de estos casos. Observamos mayor incidencia en el sexo masculino como se ha mencionado con una proporción de 3.5:1 con respecto al femenino, el grupo de edad más afectado se registró en los menores de 5 años abarcando principalmente el grupo de edad de +2 a 4 años, La mayoría de los casos se registraron en el centro del País (D.F. y Edo. de México) incluyendo el grupo del interior de la República que contemplo principalmente el Estado de Michoacán lo cual confirma su presentación endémica. Todos los pacientes presentaron sintomatología al inicio o durante su hospitalización que hizo sospechar del diagnóstico, en todos se registró fiebre como manifestación clínica constante y con la cual pudimos evaluar la evolución, además de presentarse en la mayoría de los casos dentro los primeros 10 días de la enfermedad, habiendo registros incluso de un mes de evolución por lo que hay autores que la catalogan como una enfermedad a considerar dentro de las que provocan fiebre de larga evolución, la presencia de inyección conjuntival se registró en 75% la cual se reporta en aproximadamente en 90% de los pacientes, del mismo modo la adenopatía cervical se registró en 62% con registros ya referidos de 50 a 70% de frecuencia, el rash se presenta de diversas formas incluyendo tipo urticaria, morbiliforme maculopapular, polimorfo, escarlatiniforme, tipo eritrodermia y en raras ocasiones micropustular además de presentarse más frecuentemente en la región del tronco y extremidades siendo la forma de presentación en este grupo de pacientes el de tipo maculopapular y polimorfo, así como la presentación generalizada^{25,26}, además de que en algunos se presentaron lesiones en la región perianal, las lesiones de mucosa oral ocuparon un papel importante ya que todos los pacientes cursaban con alguna de las manifestaciones clínicas (lengua en fresa, labios fisurados,

eritema faríngeo). Se ha relacionado la presencia de hiperpigmentación de la cicatriz de la BCG la cual fue vista en 3 pacientes. Las manifestaciones asociadas no cardiovasculares se presentaron dentro de las ya reportadas, corroborando la presencia de alteraciones de vías biliares en la fase aguda, así como las manifestaciones gastrointestinales que se han reportado en el inicio de la enfermedad, a diferencia de lo reportado las alteraciones oculares se presentaron en bajo porcentaje solo un paciente curso con uveítis cuando se han reportado hasta el 80% de incidencia¹³. Llama la atención el reporte de la meningitis secundaria a *Escherichia coli* sin reportarse en forma concluyente alguna correlación con enfermedad de Kawasaki sin embargo algunos autores han mencionado cierta asociación con los pacientes portadores de enfermedad diarreica relacionados a este germen.

Con respecto a las alteraciones cardíacas, Suzuki et al. reportaron una serie de 1,100 casos en donde encontraron que 23.8% de sus pacientes eran portadores de lesión coronaria incluyendo aneurismas, dilatación, oclusión y estenosis⁴, Takahashi M, Mason W. reportan cerca del 20% de daño coronario, publicaciones mexicanas de Vizcaíno y González reportan porcentajes mas altos acerca del daño coronario de 60 a 70% respectivamente, en nuestra revisión se presentaron 6 casos constituyendo un 18.7% del total de pacientes (Gráfica 5) y un 40% de los pacientes que desarrollaron alguna cardiopatía, siendo la lesión coronaria la más frecuente. El porcentaje de lesión cardíaca fue alto de 46.8% ya que se presentaron otras lesiones además del daño coronario como isquemia, hipoperfusión y lesión valvular posiblemente por el tiempo de evolución del cuadro clínico con el que acudieron ya que solo 9 pacientes se registraron en el grupo de 0 a 5 días, lo que aumenta el riesgo de aparición de lesiones cardíacas considerado a partir de la 2da. semana. Las lesiones valvulares se han reportado en 1% a 2% de los pacientes que no reciben tratamiento siendo las válvulas implicadas la mitral y aórtica²⁷, en nuestro caso se registraron 2 pacientes con alteraciones valvulares principalmente de la tricúspide y mitral constituyendo 6.2% del total sin presentar durante el seguimiento ninguna complicación secundaria. Se ha establecido que con el uso de Inmunoglobulina se reduce el porcentaje de anomalías coronarias de un 20 a 25% a 2 a 4%²⁸, de los pacientes que ingresaron sin lesión cardíaca con ecocardiograma normal y a los cuales se les aplicó gammaglobulina solo uno desarrollo 2 meses después ectasia de coronaria izquierda lo que corresponde al 3.1%, así como lo referido en el meta-análisis realizado por Durongpitsikul K. en 1995 donde encontró que el empleo de Inmunoglobulina y ASA disminuye el riesgo de enfermedad coronaria de 22.8% a 2.3%²⁹ (Gráfica 6), lo cual con el estudio afirma la protección que se establece con el uso de Inmunoglobulina. De los pacientes restantes 2 en los cuales se realizó ecocardiograma al ingreso que fueron normales se les realizó a uno 2 meses después y al otro 15 días después del inicio de la enfermedad un gamagrama reportando presencia de hipoperfusión y en el último se diagnóstico probable miocarditis. De los pacientes con lesiones cardíacas solo 2 persistieron con lesiones uno con datos de isquemia y otro 2 años después desarrollo dilatación de coronarias, del resto de los pacientes se reportan tanto ecocardiograma de control como gamagrama sin datos de lesión. En nuestra serie

hasta el momento no se reporto ninguna muerte por infarto del miocardio, ni efectos colaterales por el uso de la Inmunoglobulina.

Los exámenes de laboratorio son inespecíficos y no son diagnósticos sin embargo cuentan con características que pueden apoyar para el diagnóstico. De los exámenes de laboratorio la cuenta de leucocitos generalmente se eleva durante la primera semana a expensas de neutrófilos en nuestros pacientes en la mayoría se observo leucocitosis, y la cuenta plaquetaria generalmente se presenta normal en la primera semana y durante la segunda y tercera semana se incrementa incluso más de un millón/ mm^3 con una media de $800,000/\text{mm}^3$ ³⁰, lo cual se observo en los registros de los pacientes ya que a pesar del reporte de algunas determinaciones como normales coincidió que los pacientes se encontraban en los primeros 5 días de evolución, presentando en los que cursaron en el grupo de 5 a 10d días o + de 10 días trombocitosis con una mediana de $687,000/\text{mm}^3$ y con una determinación máxima de $1,100,000/\text{mm}^3$. La Trombocitopenia se acompaña de arteropatía coronaria grave e Infarto agudo del miocardio³¹ sin embargo en nuestra serie solo 4 pacientes la presentaron sin asociarse patología cardiovascular. En los registros de VSG y PCR se observo incremento, con una disminución franca posterior al inicio de gammaglobulina aproximadamente entre el 2do. y 4to. día.

La fiebre que fue el parámetro que se utilizo para observar evolución remitió en las primeras 24hrs. además de presentar mejoría de los síntomas, solo en 2 pacientes se requirió de una segunda dosis, en los dos por persistir con fiebre 48hrs posterior a la dosis inicial siendo uno de ellos el paciente de 40 días.

CONCLUSIONES.

Se analizaron los expedientes de los pacientes con enfermedad de Kawasaki encontrándose una correlación de los síntomas con respecto a lo ya reportado en la mayoría de las series, las manifestaciones cardiovasculares fueron las complicaciones más importantes y se observó que con el uso de Inmunoglobulina se disminuye el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria ya que solo un paciente de los cuales habían ingresado sin lesión coronaria la desarrollo posteriormente, además de observarse una franca mejoría de los síntomas. Sin embargo es importante recalcar que dada la incidencia de la enfermedad se requiere de la realización de estudios para determinar la etiología y tratar de prevenir al máximo el daño cardiovascular, así pues deberá considerarse un seguimiento a largo plazo ya que las complicaciones pueden aparecer durante el primer año posterior a la enfermedad y en algunos casos en la edad adulta en donde la forma de presentación es con datos de miocarditis e infarto agudo del miocardio.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Kawasaki T., Kousaki F. Febrile oculo-oro-cutaneo-acrodesquamatos syndrome with or without acute non supurative cervical lymphadenitis in infancy and childhood:clinical observations of 50 cases. *Allergy* 1967;16:178-222.
2. David E., Bronstein, BS, Amy N. Dille, BS, Jared P. Relationship of climate, ethnicity and socioeconomic status to Kawasaki disease in San Diego County, 1994 through 1998. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1087-91.
3. Marian E. Melish, MD. Kawasaki Syndrome. *Pediatr in Rev* 1996;17:153-162.
4. K.B. Laupland,H. Dele Davies. Epidemiology, Etiology, and Management of Kawasaki Disease : State of the Art. *Pediatr Cardiology* 1999;20:177-183.
5. H. Cody Meissner, MD and Donald Y.M. Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:91-94.
6. T. Asano & S. Ogawa. Expresión of IL-8 in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol* 2000;122:514-519.
7. Annett. Rowley, MD. The Etiology of Kawasaki Disease: Superantigen or Conventional Antigen? *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:67-70.
8. Centers for Disease Control Kawasaki Disease. *MMWR* 1980;29:61-3.
9. Maurice Levy, MD and Gideon koren, MD, ABMTK. Atypical Kawasaki disease:analysis of clinical presentation and diagnostic clues. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:122-126.
10. Suddleson EA. Reid B. Hydrops ofthe gallblader associate with Kawasaki syndrome. *J Pediatr Surg* 1987;22:956-9.
11. Morens DM, Anderson LJ. National surveillance of Kawasaki disease. *Pediatrics* 1980;65:21-5.
12. Dengler LD, Capparelli EV. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:478-81.
13. Smith LBIH, Newbarger JW,Burns JC. Kawasaki syndrome and the eye.. *Pediatric Infect Dis J*1989;8:116-8.
14. Melish ME. Kawasaki syndrome: a 1986 perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1987;13:341-7.
15. Melish ME. Kawasaki syndrome: a new infectious disease? *J Infect Dis* 1981;143:317-24.
16. Wilbert H, Mason and Masato Takahashi. Kawasaki Syndrome. *C I D* 1999;28:169-87.
17. Hirose O, Misawa H, Kima Y, et.al: Two dimensional echocardiography of coronary artery in Kawasaki disease (MILS): Detection, changes in acute phase, and follow-up observation of the aneurysm. *J Cardiology* 1981;11:89-104.

19. Kato H, Sujimura T, Akasi, et.al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A10-to 21-year follow-up study of 549 patients *Circulation* 1996;94:1379-1385.
20. Kato H, Ichimura E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease: clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr* 1998;108:923-27.
21. Annett H. Rowley MD. Síndrome de Kawasaki. *Clínicas Pediátricas de Norte América* 1999;2:341-359.
22. Sujatha Ramesh, MD y Stanley A. Schwartz, MD. Therapeutic Uses of Intravenous Immunglobulin (IVIG) in Children. *Pediatr in Rev* 1995;16:403-410.
23. Annett H. Rowley, MD. Controversies in Kawasaki Syndrome. *Advances in Pediatr Infect Dis*1998;10:127-137.
24. Russell C. Dale, MB ChB, MRCP. Treatment of severe complicated Kawasaki disease with oral prednisolone and aspirin. *J Pediatr* 2000;137:
25. A. Vizcaíno, Alarcón. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:398-408.
26. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki Syndrome. *Pediatr Clinic North Amer* 1999;46:313-329.
27. Singh GK. Kawasaki Disease: *Indian J Pediatr* 1998;65:231-241.
28. Akagi T, Kato H. Valvular heart disease in Kawasaki syndrome: incidence and natural history. *Am Heart J* 1990;120:366-372.
29. Newberger JW, Takahashi M, Beiser AS, et al: A single intravenous infusion of gammaglobulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-1639
30. Durongpisitkul K, Gururaj VJ. The prevention of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease: a meta-analysis on the efficacy of aspirin and immunoglobulin treatment. *Pediatrics* 1995;96:1057-1061.
31. Devendra Mishra. Kawasaki Disease-Atypical Presentation. *Indian J Pediatr* 2001;68 (3):291-296.
32. Niwa K, Aotsuka H, Hamada H, et al: Thrombocytopenia: A risk factor for acute myocardial infarction during the acute phase of Kawasaki disease. *Coron Artery Dis*1995;6:857-864.

ANEXO.

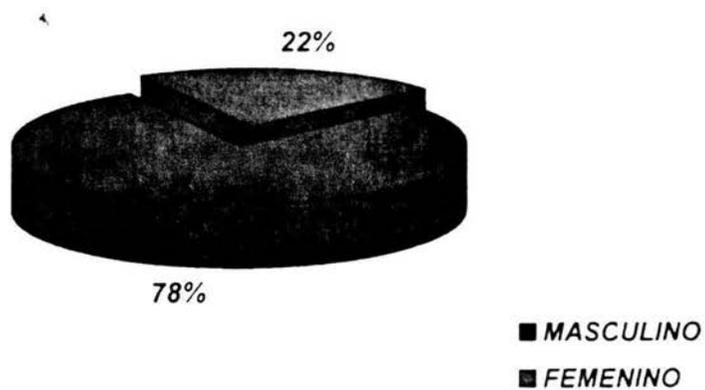
TABLA 1.

MANIFESTACIONES CLINICAS	%(n=32)
Fiebre	100
Inyección conjuntival	75
<i>Lesiones en mucosa oral</i>	
Lengua en fresa	65
Labios fisurados	75
Eritema faringeo	53
<i>Alteraciones en manos y pies</i>	
Edema de manos y pies	53
Dolor en dedos	13
Descamación de piel en manos y pies	47
<i>Presencia de Rash</i>	
Eritematoso	31
Eritema multiforme	35
Maculopapular	47
Escarlatiniforme	16
<i>Localización del Rash</i>	
Cara	70
Tronco	84
Extremidades	78
Linfadenopatía cervical	63

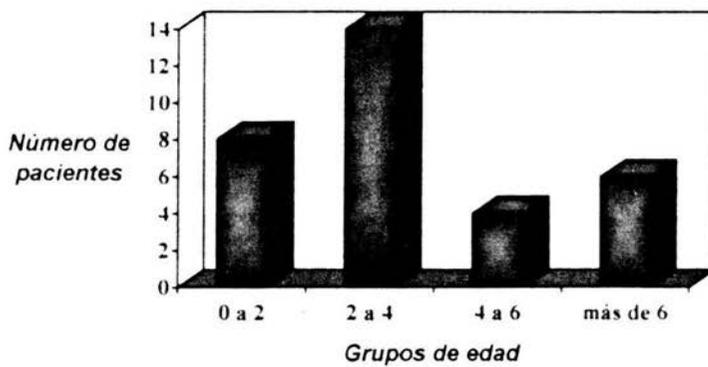
TABLA 2.

RESULTADOS DE LABORATORIO	%
Leucocitosis	62.5/32
Leucopenia	9.3/32
Leucocitos normales	28.1/32
Trombocitosis	31.2/32
Trombocitopenia	12.5/32
Plaquetas normales	56.2/32
PCR normal	23.3/30
PCR aumentada	76.6/30
VSG aumentada	65/26
VSG disminuida	35/26

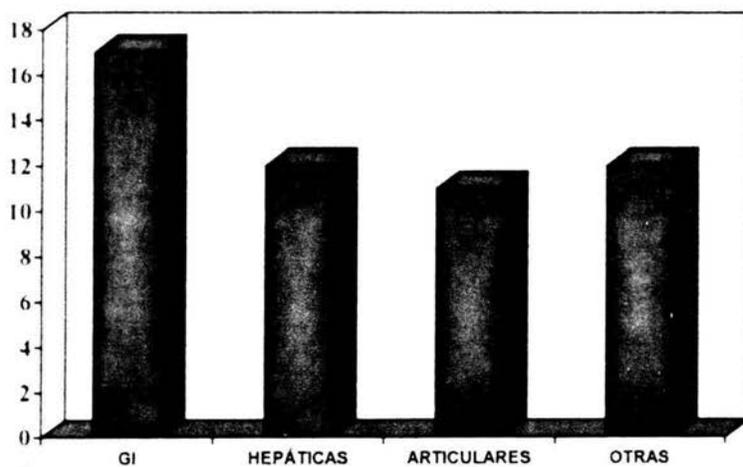
**Gráfica 1.
GÉNERO**



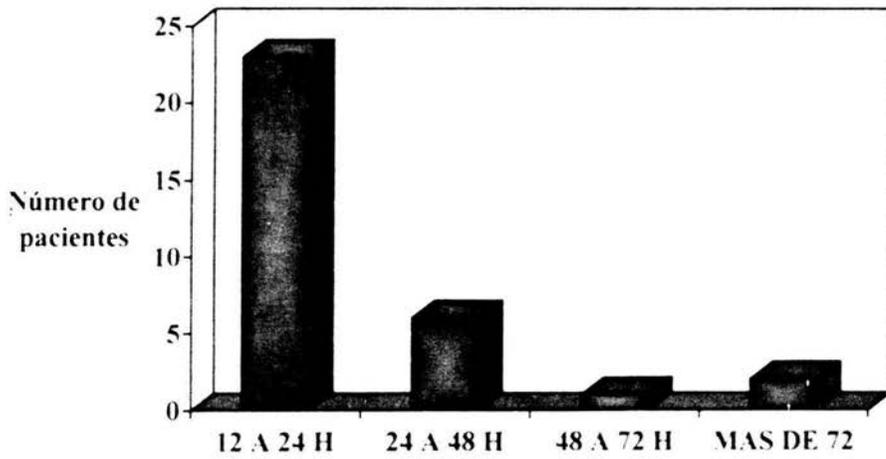
Gráfica 2.
EDAD



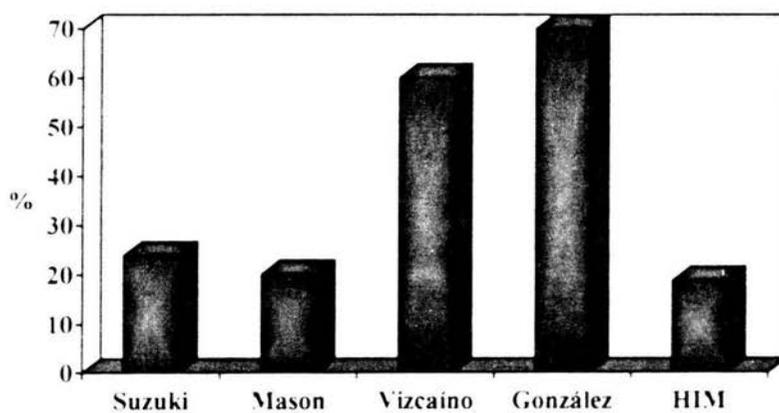
Gráfica 3.
MANIFESTACIONES NO
CARDIOVASCULARES



Gráfica 4.
EVOLUCIÓN DE LA FIEBRE



Gráfica 5.
MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES
LESION CORONARIA



Gráfica 6.
EVOLUCIÓN DE LAS MANIFESTACIONES
CARDIOVASCULARES CON EL USO DE
INMUNOGLOBULINA

