

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

REVISIÓN DE NIÑOS CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL
HOSPITAL INFANTIL PRIVADO EN UN PERIODO DE 10 AÑOS

T E S I S

Para obtener el título de especialista en:

PEDIATRÍA MÉDICA

Presenta la

Dra. Renata Ivonne Alcántara García

Tutores:

Dra. Patricia Saltigeral Simental
Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Francisco Javier Fernández C
Subjefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Juan Manuel Zaragoza
Maestro en Ciencias Médicas

Dr. Héctor Vera García
Director Médico

Hospital Infantil Privado Viaducto Río Becerra 97 Colonia
Nápoles Delegación Benito Juárez México D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

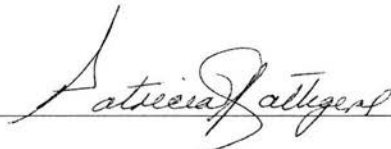
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

ET TIBIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ASESORES DE TESIS



Dra. Patricia Saltigeral Simental
Jefe de enseñanza y de Investigación
Hospital Infantil Privado



Dr. Juan Manuel Zaragoza
Maestro en Ciencias Médicas

ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



Dr. Francisco Javier Fernández Clamont
Subjefe de Enseñanza e Investigación
Hospital Infantil Privado

DIRECCIÓN MEDICA



Dr. Héctor David Vera García
Director Médico
Hospital Infantil Privado



INDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCION.....	01
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
OBJETIVOS.....	11
HIPÓTESIS.....	12
TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
MATERIAL Y METODOS.....	14
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23
ANEXOS.....	26

DEDICATORIAS

A Dios:

Por prestarme la vida para llevar
A cabo esta misión tan grande que
Es la SALUD DE UN NIÑO.

A mis padres:

Por estar conmigo siempre,
Su gran apoyo incondicional;
Porque a ustedes les debo lo que soy.

A mi esposo:

Por su amor, apoyo, confianza,
Paciencia al saber que hacer en
todos esos momentos, durante este camino.

A mi Hija:

Por su comprensión al compartir
Su tiempo con todos esos pacientitos.

A mi Familia:

De sangre y política
Hermanos, Abuelos, tíos, amigos
que estuvieron siempre a mi lado,
Con cariño y respeto

A mis maestros:

Por su enseñanza, entrega y dedicación
en nuestra formación.

RENATA

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis febril aguda de mucosas, de etiología desconocida que afecta principalmente a lactantes y preescolares, la cual se caracteriza por lesiones en la piel, ganglios linfáticos, articulaciones y arterias de mediano calibre y corazón.

Objetivos: Conocer la frecuencia, curso clínico de la Enfermedad de Kawasaki así como las variables demográficas donde se presenta más frecuentemente, los criterios diagnósticos tomados para su diagnóstico, la terapéutica empleada y el porcentaje de recurrencia de esta, en pacientes internados con esta enfermedad, en el Hospital Infantil Privado en un periodo de 10 años.

Hipótesis: La frecuencia de Enfermedad de Kawasaki es de 1 en 3000 habitantes en Estados Unidos aumentando hasta 6 veces su incidencia en Asia, es una enfermedad exclusiva de lactantes y preescolares con relación en género masculino: femenino 1.3:1, y la época más frecuente es invierno-primavera. Las manifestaciones asociadas son diarrea, vómito, dolor abdominal, irritabilidad, hepatitis y cardíacas, las cuales son las más importantes. No existen exámenes de laboratorios patognomónicos, pero los más característicos son leucocitosis con neutrofilia, aumento de VSG y PCR, trombocitosis en la 2da semana, piuria y proteinuria. El tratamiento es a base de gammaglobulina y ácido acetil salicílico. La recurrencia es de .5/3% antes del tratamiento.

Material y Métodos: Ingresaron al estudio los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en un periodo de 10 años que abarco de 1992- 2002 incluyéndose ambos sexos, así como la edad entre 0-17 años y que cumplieran con los criterios de American Heart Association.

Análisis Estadístico: Se utilizó para la distribución de variables la prueba de Kolmogorov, como no fue distribución normal se aplicó prueba no paramétrica. Además de prueba U Mann-Whitney para comparar las variables cuantitativas entre grupos, prueba χ^2 o prueba exacta de Fisher para variables cuantitativas Kaplan Meier y logaritmo de rango para análisis de sobrevivencia.

Resultados: Se ingresaron 10 pacientes de los cuales 6 fueron hombres y 4 mujeres relación 1.3:1, la edad fue entre 9 meses y 4 años 2 meses su presentación por estación fue: 4 primavera, 3 invierno, 2 otoño y 1 en verano. Todos cumplieron por lo menos con 4 criterios del American Heart Association. Seis [pacientes recibieron medicamentos previos tipo antibiótico por el proceso febril. El tratamiento recibido fue dentro de los primeros 10 días 9 de ellos recibieron gammaglobulina IV y 9 ASA. El tiempo promedio en remitir la fiebre fue de 2 días; y solo 2 presentaron recurrencia.

Conclusión: La enfermedad de Kawasaki se presenta en niños menores de 5 años, y en los últimos años su incidencia es mayor pues de los 10 casos reportados los últimos 6 han sido en los últimos 2 años, la época estacional más frecuente es primavera y el género de mayor frecuencia es el masculino 1.3:1. El riesgo de complicaciones cardiovasculares disminuye considerablemente si se administra el tratamiento basado en gammaglobulina y ácido acetil salicílico dentro de los primeros 10 días.

INTRODUCCION

La Enfermedad de Kawasaki es una vasculitis febril aguda de etiología desconocida que afecta principalmente a lactantes y preescolares que se caracteriza por lesiones en la piel, mucosas, ganglios linfáticos, articulaciones, arterias de mediano calibre y corazón. En 1967 un pediatra japonés Tomisako Kawasaki reportó los hallazgos que observó en un período de 7 años, 50 niños que presentaron enfermedad febril aguda con cambios mucocutáneos y linfadenopatías; durante los siguientes años esta enfermedad fue conocida como Enfermedad de Kawasaki alrededor del mundo reconociendo sus potenciales secuelas al sistema cardiovascular sobrepasando a la fiebre reumática como la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en niños en Estados Unidos y Japón. Antes del reporte clínico de Kawasaki, la Enfermedad de Kawasaki había sido identificada postmortem y llamada en ese entonces periarteritis nodosa infantil (5). Esta entidad ocurre casi exclusivamente en niños, el 80% se presenta en menores de 4 años y 90% en menores de 8 años, con un pico de edad entre 18 a 24 meses en Estados Unidos y de 6 a 11 meses en Japón es poco frecuente en menores de 3 meses de edad describiéndose incluso en menores de 20 días de vida también se han reportado casos en adultos. (1, 2, 4, 5,7,10, 13).

En Estados Unidos se diagnostican 3000 casos por año, en Asia la incidencia es substancialmente mayor en comparación con otros grupos raciales siendo 6 veces más frecuente esta entidad en asiáticos. En Japón se han reportado más de 150,000 casos desde 1970, con una incidencia anual de 5500 casos; El Comité de vigilancia de la Enfermedad de Kawasaki en Japón reporta una incidencia de 111.7 casos por 100,000 niños menores de 5 años, con un pico entre 1-2 años de edad; con una relación de género masculino, femenino 1.3:1, mostrando un incremento en la incidencia desde 1987. La distribución estacional no es clara pero existe una menor incidencia en otoño y es mayor en invierno y primavera. En cuanto al estado socioeconómico se ha encontrado mas frecuente en el medio-alto (1, 3, 5, 6, 7, 9,26).

La causa de la Enfermedad de Kawasaki es desconocida sin embargo, los hallazgos clínicos y epidemiológicos sugieren fuertemente una etiología infecciosa pero los cultivos convencionales para bacterias y virus, así como investigaciones serológicas no han mostrado una causa infecciosa. Se ha encontrado el antecedente de infecciones respiratorias mas frecuentemente en relación con los controles, así como la exposición a shampoo de alfombras, se ha asociado con esta entidad como un factor de riesgo como el uso de medicamentos, exposición a mascotas e inmunizaciones sin llegar a documentarse. La poca frecuencia de esta enfermedad en los primeros meses de vida y en los niños mayores sugiere que es causado por un agente infeccioso al cual los adultos son inmunes y los recién nacidos están protegidos por anticuerpos maternos. Los factores genéticos que confieren mayor susceptibilidad se desconocen. Se han postulado hipótesis que sugieren a los virus, Epstein-Barr, toxina de *Propionibacterium acnes*, Herpes virus, parvovirus humano, *Yersinia* o bacterias productoras de superantígenos como agentes causales de la enfermedad dada la similitud de la entidad con el choque toxico por estafilococo pero esto no se ha confirmado. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 14, 16,19).

La fisiopatología esta dada por una vasculitis severa que afecta predominantemente los vasos de mediano calibre con predilección de las arterias coronarias observándose también lesiones en arteriolas pequeñas, grandes arterias, capilares y venas con una menor extensión. El examen patológico en el estado agudo y subagudo revela edema e infiltración de células inflamatorias del endotelio y músculo liso de la pared vascular inicialmente por polimorfonucleares que rápidamente cambian a células mononucleares, linfocitos y células plasmáticas. La IgA predomina en el infiltrado inflamatorio. La inflamación involucra las 3 capas de la pared vascular con destrucción de la lámina elástica interna. El desdoblamiento y la fragmentación de la lámina interna y externa se observa en los vasos severamente afectados llevando a que el vaso pierda su integridad estructural y se debilite produciendo una dilatación y aneurisma, se puede formar un trombo en el lumen y obstruir el flujo sanguíneo.

En los vasos más severamente afectados como las coronarias la media desarrolla inflamación con edema y necrosis de las células del músculo liso; por lo tanto el proceso involucra la pared vascular en su totalidad. En la fase de convalecencia las lesiones se vuelven fibróticas con una proliferación de la íntima lo cual puede producir estenosis del vaso. En ocasiones puede ocurrir calcificación del vaso. En la fase subaguda se presentan niveles elevados de las inmunoglobulinas lo cual sugiere una respuesta inmunológica intensa. No es claro si el agente, la respuesta inmunológica del huésped o ambos desencadenan la enfermedad coronaria. (3, 5, 6, 15,16).

Clínicamente la Enfermedad de Kawasaki es una enfermedad trifásica. La fase aguda la cual dura de 1 a 2 semanas se caracteriza por fiebre, aparición de cambios mucocutáneos y adenitis. La descamación y la trombocitosis se encuentran en la fase subaguda, comienza cuando la fiebre y otros signos agudos disminuyen pero la irritabilidad, la anorexia y la hiperemia conjuntival pueden persistir, también se presenta con descamación, trombocitosis y desarrollo de aneurismas coronarios así como mayor riesgo de muerte súbita, su duración es aproximadamente 4 semanas. La fase de convalecencia inicia al mes de presentar los síntomas con una resolución gradual de los hallazgos clínicos y de inflamación comienza cuando todos los signos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continua hasta que la velocidad de sedimentación globular se normaliza en 6-8 semanas (1, 3, 4, 6, 16, 18,19)

La fiebre de inicio súbito es usualmente el primer síntoma, la cual no responde a terapia antimicrobiana, los rangos de temperatura van de 38-40°C, su duración es generalmente de dos semanas sin tratamiento pero puede persistir de 3-4 semanas, si esta se prolonga se considera como un factor de riesgo para la enfermedad coronaria(1, 3,16), antes del uso de la gammaglobulina el periodo febril duraba mas de 11 días, coincidente con el inicio de la fiebre aparece la hiperemia conjuntival intensa no exudativa. Uno o dos días después aparecen los cambios en la mucosa bucal, los labios se vuelven rojo cereza, presentan fisuras y frecuentemente sangran. La orofaringe está eritematosa sin úlceras ni

exudados, la lengua adquiere una apariencia aframbuesada, debido a la prominencia de las papilas similar a la fiebre escarlatina, las palmas se vuelven eritematosa de manera difusa y con una dramática marcación de la muñeca, el dorso de las manos y de los pies se vuelve edematoso e indurado y los dedos se vuelven fusiformes. En la segunda a tercera semana disminuyen los signos de inflamación y ocurre una descamación característica de los manos y pies La descamación comienza en la punta de los dedos siguiendo hacia las palmas, el exantema aparece a los 3-5 días del inicio de la fiebre puede ser la característica, más importante del exantema es la presentación polimorfa, puede ser marginado, escarlatiniforme, morbiliforme o consistir en placas eritematosas, con predominio en cara tronco y extremidades. En lactantes y niños pequeños, es frecuente un eritema difuso en el área perineal, la descamación perineal es frecuente. La linfadenitis se presenta en aproximadamente el 50% de los pacientes, principalmente en región cervical o submandibular los cuales no supuran y desaparecen espontáneamente al quitarse la fiebre, tienen 1-2 cm de diámetro(1,2,3,4,5,6,7,10,12)

El diagnóstico se establece con los signos clínicos ya descritos; los criterios diagnósticos del American Heart Association se basan en las manifestaciones clínicas, incluyendo fiebre de al menos cinco días de duración y la presencia de cuatro de los siguientes hallazgos:

Cambios en las extremidades periféricas tales como edema y eritema de las manos o pies en fase aguda, descamación periungueal en la fase subaguda

Exantema polimorfo no vesicular principalmente en tórax.

Adenopatía cervical de 1.5 cm usualmente unilateral.

Hiperemia conjuntival bulbar bilateral, no exudativa,

Labios secos con fisuras y edema, lengua aframbuesada y faringe congestiva.

Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares.

La Enfermedad de Kawasaki incompleto o Atípico: Aunque las guías diagnósticas identifican a la mayor parte de los pacientes una parte de ellos no reúne todos los criterios diagnósticos, los cambios mucocutáneos y las adenopatías se observan menos frecuentemente, sin embargo la prevalencia de anomalías coronarias es mayor, por esto el diagnóstico se debe considerar con fiebre prolongada y algunas de los criterios diagnósticos mencionados previamente. (1, 2, 3, 4, 5, 6,10)

Manifestaciones clínicas asociadas: Diarrea, vomito son frecuentes así como dolor abdominal, la irritabilidad es una característica constante debido en parte a las molestias, aunque se debe descartar una meningitis aséptica que se presenta en un 25-40%, se ha reportado también encefalopatía coma, parálisis del nervio facial, fotofobia, uveítis, artralgiás, artritis que son mas frecuentes en niñas y pueden ocurrir al inicio de la enfermedad o durante la primera o segunda semana afectando frecuentemente manos, caderas, rodillas y/o tobillos, uretritis, orquitis, hepatitis leve, inflamación de vesícula biliar, otitis media y raramente insuficiencia renal. Las manifestaciones cardiovasculares son las más importantes de la Enfermedad de Kawasaki en la fase aguda la miocarditis aguda se presenta en un tercio de los pacientes se encuentra taquicardia mayor a la proporción de la fiebre, ritmo de galope, llenado capilar lento, la radiografía muestra cardiomegalia, el ECG segmento PR o QT largo cambios del segmento ST y la onda T disminución del voltaje de QRS y raramente arritmia cardiaca, el ecocardiograma, muestra aumento del diámetro ventricular interno con derrame pericardico leve e insuficiencia mitral, todos estos hallazgos son transitorios y desaparecen en 2 semanas. La recuperación de la función ventricular se facilita con la administración de inmunoglobulinas. La arteritis coronarias y los aneurismas, se presentan entre el día 10-14 en el 20-25% de los pacientes sin tratamiento con inmunoglobulina y en el 5% que reciben tratamiento, y se puede detectar por eco cardiografía bidimensional el primer signo de arteritis el cual consiste en una brillantez alrededor de la arteria coronaria con o sin dilatación de esta, la insuficiencia valvular y los aneurismas arteriales sistémicos pueden ocurrir pero son raros.

Los aneurismas de arterias coronarias mayores de 8mm tienen alto riesgo de ruptura trombosis y estenosis e infarto del miocardio, el mayor riesgo de alteraciones cardiológicas las tienen los niños del sexo masculino y menores de 1 año (16,22). Se reporta que aproximadamente el 60% de las secuelas cardiacas que se desarrollan en el 1er mes desaparece en el 1er año, así como hay mayor predisposición para desarrollarla si se trata enfermedad recurrente.(16,20,2122,26,27,2829,30)

Aunque no hay un examen que se considere patognomónico podemos encontrar hallazgos característicos: Leucocitosis con neutrofilia, anemia normocítica normocrómica es más severa en pacientes con fiebre prolongada o en quienes desarrollan enfermedad coronaria, VSG y PCR elevados así como otros reactantes de fase aguda casi siempre están presentes en la primera fase de la enfermedad y puede persistir hasta 4-6 semanas, durante la primera semana la cuenta plaquetaria es normal y después de 2da semana aparece trombocitosis con un pico al día 21 con cifras de hasta 800000/mm³, la elevación de las transaminasas es frecuentes así como la fosfatasa alcalina más de dos veces su valor normal, la hipoalbuminemia se asocia a fiebre prolongada, la piuria estéril se presenta en un 60% así como proteinuria, se relacionan a uretritis, los cultivos se encuentran negativos y en el examen general de orina se puede encontrar leucocitos. Los Anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide no son detectables. En la fase aguda se han reportado disminución de colesterol total y HDL (3). así como disminución de IgG en cambio en la fase subaguda hay elevación de inmunoglobulinas G, M, A, E y se presentan complejos inmunes circulantes así como en la fase de convalecencia aunque no hay correlación con la enfermedad coronaria. Se puede presentar pleocitosis en LCR con glucosa y proteínas normales. (1, 2, 3, 4, 5, 10, 11, 16, 18,19)

Los diagnósticos diferenciales de la enfermedad de Kawasaki son fiebre escarlatina, choque tóxico, síndrome de piel escaldada por estafilococo, rubéola, reacción de hipersensibilidad a drogas como Síndrome de Stevens-Johnson, Artritis Reumatoide Juvenil, fiebre de las montañas Rocallosas, y otras enfermedades exantemáticas virales como las producidas por adenovirus y virus Epstein-Barr, así como la leptospirosis. La clínica y los exámenes de laboratorio, ayudan a excluir el diagnóstico (1, 2, 3, 4, 5, 6,16).

Los pacientes con Enfermedad de Kawasaki durante la fase aguda deben ser tratados durante los primeros 10 días de la enfermedad con inmunoglobulina intravenosa a altas dosis (2g/Kg) en una dosis única en 10 a 12 horas aunado a aspirina a 80-100 mg/kg/día administrándose cada 6 horas, lo cual reduce el riesgo de enfermedad coronaria de un 20-25%, a un 2-4% y disminuye la duración de la fiebre y se normalizan mas rápido los reactantes de fase aguda mejorando además la función ventricular. Se ha demostrado una mayor eficacia con dosis altas de inmunoglobulina de manera única en comparación con múltiples dosis diarias. Se debe administrar a los pacientes diagnosticados después del día 10 si persiste la fiebre debido a su efecto antiinflamatorio aunque su efecto en la reducción del riesgo de desarrollo de aneurismas se desconoce. El mecanismo de acción de la inmunoglobulina es bloquear los receptores Fc o actuar como anticuerpo sobre el agente etiológico, toxina u otro mecanismo desencadenante. La dosis de ácido acetil salicílico se disminuye de una dosis con efecto antiinflamatorio a una dosis antitrombótica (3-5mg/kg/24 hrs.) en el día 14 de la enfermedad o cuando el paciente este sin fiebre por al menos 3-4 días. Se continúa el ácido acetil salicílico durante 6-8 semanas hasta que la velocidad de sedimentación globular se normalice. El tratamiento de la Enfermedad de Kawasaki es sujeto a múltiples estudios desde hace mas de 20 años, el ácido acetil salicílico inicialmente fue el principal manejo como agente antiinflamatorio.

Un metaanálisis reciente mostró una diferencia no significativa de aneurismas coronarios comparando dosis, moderadas de ácido acetil salicílico (<80mgkdi) en comparación con una dosis alta (>80mgkdi) por lo que actualmente se administra a 30mgkdi (11,16) Aproximadamente el 10% de los pacientes no responden a una infusión inicial con inmunoglobulina IV y se debe considerar una infusión adicional aunque su eficacia no se ha comprobado. Un estudio reporta fiebre en 19.1% de pacientes después de 3 días del tratamiento con IGIV, con uso de triple dosis de Inmunoglobulina y la fiebre cedió después de altas dosis de metilprednisolona (16) No hay una evaluación sistemática que permita evaluar la efectividad de la terapia con inmunoglobulina. Harada y cols. propusieron criterios para predecir el incremento de riesgo para enfermedad coronaria en la fase aguda, realizándose un estudio que evalúa la eficacia a partir del cambio fraccional, de leucocitos, neutrofilos, PCR altamente específico(17) Fukunishi y cols reportan como valores predictivos para pacientes que no responde a terapia con inmunoglobulina los valores de PCR, LDL y valores de hemoglobina(23) El uso de corticoesteroides en general no se recomienda, ya que reportes de estudios japoneses sugieren que agravan la enfermedad coronaria. Como se menciona anteriormente la fiebre persistente (>38°C) por 48-72 hrs. después del tratamiento con IgGIV y altas dosis de ácido acetil salicílico se consideraron como recaídas y aunque se han reportado efectos colaterales tales como, hemorragia intestinal, hipertensión, Insuficiencia cardíaca congestiva o disfunción miocárdica y formación de micro aneurismas, Wright y cols demuestran que algunos pacientes en recaída pueden ser tratados de manera segura con esteroides (24). Se debe retrasar la vacunación de 6 a 11 meses contra sarampión, varicela, rubéola y parotiditis ya que la inmunoglobulina interfiere con la respuesta inmune de estas vacunas. Las anomalías de las arterias coronarias son las complicaciones más severas de la Enfermedad de Kawasaki estas lesiones incluyen aneurisma, estenosis y oclusión, los cuales pueden producir infarto al miocardio o disfunción la cual lleva a la muerte (25).

Los pacientes con un aneurisma solitario deben continuar con ácido acetil salicílico indefinidamente, los pacientes con aneurismas múltiples o grandes requieren tratamiento adicional con dipiridamol o warfarina. Puede ocurrir trombosis aguda en un aneurisma coronario, en estos casos la terapia trombolítica es el tratamiento de elección. El seguimiento de estos pacientes se debe realizar con ecocardiografía a las 2-3 semanas y a las 6-8 semanas de iniciado el padecimiento así como pruebas de esfuerzo o ecocardiograma de stress con dobutamina para niños que no cooperan con la prueba de esfuerzo y potencialmente angiografía. Para los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias la angioplastia coronaria o la revascularización miocárdica se deben considerar. Para los pacientes revascularizados la tasa de permeabilidad para los puentes arteriales fue de 77% a los 85 meses en comparación con 46% de los puentes venosos. El trasplante cardiaco es otra opción que se ha realizado en pacientes que no son candidatos a revascularización miocárdica, estenosis distal severa coronaria o aneurismas para los cuales una comunicación arterio-venosa no es factible y/o disfunción miocárdica irreversible. (23, 24, 25, 26, 27, 28,29,30).

La recurrencia de enfermedad de Kawasaki ha sido reportado tanto en Estado Unidos como en Japón y va del rango de 0.3-5% promedio 3%, así como en estados Unidos < 1% con predominio en menores de 3 años de edad así como en pacientes con secuelas cardiacas durante el primer episodio (1, 3, 5,18).

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital Infantil Privado es un Centro de atención de tercer nivel, en donde se atienden pacientes pediátricos principalmente con patologías infecciosas, dentro de ellas encontramos a la enfermedad de Kawasaki que es una enfermedad que se presenta predominantemente en niños, con una incidencia de 3000 en un año en Estados Unidos, siendo mayor en los países asiáticos hasta 6 veces más. La edad de mayor frecuencia es en menores de 5 años en un 80%, y la época estacionaria de mayor predisposición es primavera e invierno.

Esta enfermedad tiene cierta mortalidad pues produce una vasculitis que afecta predominantemente arterias de pequeño y de mediano calibre produciendo una dilatación vascular, aneurismas o trombos que producen obstrucción o producción de tejido fibrótico, que finalmente termina en estenosis; debido a esta importante secuela y su presencia en 20-25% de los pacientes que no reciben tratamiento, comparándolos con solo el 5% de los pacientes tratados dentro de los primeros 10 días, surge entonces la siguiente interrogante:

¿Cuál es la frecuencia y curso clínico de Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Infantil Privado?

3. - OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia y curso clínico de la Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Infantil privado

3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.1 Conocer la frecuencia de Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Infantil Privado.

3.2.2. Establecer las variables demográficas, en donde se presenta más frecuentemente la Enfermedad de Kawasaki.

3.2.3 Analizar cuales fueron los criterios diagnósticos utilizados en la Enfermedad de Kawasaki.

3.2.4. Conocer cuales fueron las manifestaciones asociadas así como los resultados de laboratorio en los pacientes hospitalizados.

3.2.5. Establecer la conducta terapéutica empleada en los pacientes estudiados

3.2.6. Determinar el porcentaje de recurrencia de la Enfermedad de Kawasaki en los pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil Privado.

4. - HIPÓTESIS

4.1 La frecuencia de Enfermedad de Kawasaki en los Estados Unidos es de 1 caso en 3000 habitantes la cual incrementa hasta 6 veces en Asia.

4.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICA

4.2.1. La Enfermedad de Kawasaki es una enfermedad exclusivamente de niños de 80% en menores de 4 años y 90% en 8 años con un pico 18-24 meses, raro en menores de 3 meses. La relación en género es mayor masculino/Femenino 1.3: 1. La época del año más frecuente es en invierno- primavera.

4.2.2 Los criterios utilizados para el diagnóstico son los establecidos por la American Heart Association.

4.2.3. Las manifestaciones clínicas asociadas son diarrea, vómito así como dolor abdominal, la irritabilidad y hepatitis. Las manifestaciones cardiovasculares son las más importantes de la Enfermedad de Kawasaki en la fase aguda.

4.2.4 Aunque no hay exámenes de laboratorio patognomónicos hay hallazgos característicos: Leucocitosis con neutrofilia, anemia normocítica, VSG y PCR elevados cuenta plaquetaria se encuentra normal y después de 2da semana aparece trombocitosis, la piuria y la proteinuria.

4.2.5 El tratamiento establecido en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki se establece a base de gammaglobulina y de ácido acetil salicílico.

4.2.5. El porcentaje de recurrencia va del .5 al 3% de los pacientes que reciben el tratamiento mencionado.

5. - TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:

Diseño del estudio: Observacional, Retrospectivo, Transversal Descriptivo

Tipo del estudio: Encuesta Descriptiva.

6. - MATERIAL Y METODOS:

Lugar de realización de estudio:

Este estudio se realizó en el Hospital Infantil Privado, el cual es un centro de atención de tercer nivel que cuenta con 70 camas, 6 de ellas se encuentran en la Terapia Intensiva Pediátrica, 13 en cuidados Intensivos Neonatales. Recibe pacientes de Instituciones Bancarias, con seguros de gastos médicos y Particulares.

Descripción General del Estudio:

Se realizó una búsqueda en el Archivo Clínico del Hospital Infantil Privado donde se captaron los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en los últimos 10 años y que reunieron los criterios de inclusión. Se analizaron los expedientes para recabar la información de los mismos.

Pacientes:

Ingresaron al estudio todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki a su ingreso al Hospital Infantil Privado en el periodo de 1992-2002. Los pacientes eran de ambos sexos, su edad se encontraba dentro de los 0-17 años; el diagnóstico se hizo en base a los criterios clínicos:

Cambios en las extremidades periféricas: Edema, eritema, descamación.

Eritema polimorfo principalmente en tronco.

Adenopatía cervical de 1.5 cm usualmente bilateral.

Cambios en labios: secos, fisurados, edematosos, lengua aframbuesada, cavidad oral, faringe congestiva.

Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares.

Se eliminaron: expedientes con Información incompleta.

Consideraciones Éticas:

Dado que el estudio se desarrollo en expedientes no representa un riesgo superior al mínimo por tanto no requiere de la solicitud de consentimiento informado.

Factibilidad:

Recursos humanos

Participaron en el estudio 2 investigadores: Un alumno de pediatría y un Infectologo Pediatra

Físicos y Materiales:

Se cuenta con expedientes clínicos del periodo comprendido entre los años 1992- 2002 El estudio se realizó en las instalaciones de investigación, cuya infraestructura permitió el desarrollo del mismo

Financieros:

Los gastos fueron absorbidos por los investigadores

Análisis Estadístico:

Incluyó análisis univariado con cálculo de frecuencias, medidas de tendencia central y dispersión. Para conocer la distribución de las variables, se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Dado que las variables no tuvieron distribución normal, se empleó estadística no paramétrica.

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias simples y proporciones. Se empleó la prueba U de Mann-Whitney para comparar variables cuantitativas entre grupos y X^2 o prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.

Se realizó un análisis de sobrevida con el método de Kaplan-Meier y prueba del Logaritmo del rango. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

7. -RESULTADOS

Características de la población.

Se incluyeron en total a 10 pacientes. Seis fueron hombres (6/10). La mediana para la edad fue de 23.5 meses (Liq 11.2 - 50). Seis tuvieron antecedente de exposición a medicamentos (6/10), 3/10 infección en los 7 días previos al inicio del padecimiento y 1/10 fue inmunizado con la vacuna de la DPT en los tres días previos al inicio de la sintomatología.

Descripción del cuadro clínico.

Cuatro casos se presentaron en primavera, tres en invierno, dos en otoño y uno en verano. Todos los pacientes tuvieron fiebre, manifestaciones cutáneas, adenomegalias, hiperemia conjuntival y alteraciones en labios y mucosas.

Dos tuvieron fiebre mayor de 39.0 °C. Respecto a las manifestaciones cutáneas, cinco tuvieron edema de piel, tres eritemas y dos descamaciones. Nueve pacientes tuvieron adenopatía unilateral y uno bilateral. Las manifestaciones labiales incluyeron sequedad (1), fisuras (6), edema (1), lengua en fresa (7) y faringe congestiva (5).

Manifestaciones asociadas.

Cuatro pacientes tuvieron diarrea, dos derrame pericárdico, dos vómito, dos artritis, dos taquicardia y uno irritabilidad.

Tratamiento.

Todos los pacientes recibieron gamaglobulina intravenosa, 9/10 pacientes recibieron ácido acetil salicílico y ninguno requirió esteroides. La tolerancia a la aplicación de gamaglobulina fue satisfactoria, sólo un paciente tuvo efectos adversos.

Evolución.

Ocho de diez pacientes tuvieron remisión de la enfermedad. La mediana para la remisión de la fiebre fue de 2 días posterior al inicio de la gamaglobulina intravenosa (Liq 1 - 3). Dos pacientes tuvieron recurrencia, manifestada en un paciente por la reaparición de la fiebre y en otro por incremento significativo de la PCR y VSG respecto a la cuantificación basal.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los días de remisión de la fiebre inicial entre los pacientes que presentaron remisión o recurrencia de la enfermedad ($p = 0.40$). (Figura 1 y 2). Tampoco se encontró diferencia con la prueba de logaritmo del rango ($p = 0.40$)

Aunque la recurrencia fue más frecuente en los pacientes de menor edad, ésta no fue estadísticamente significativa ($p = 0.40$). (Figura 3).

GRAFICOS.

Figura 1. Días de remisión de la fiebre de acuerdo al desenlace.

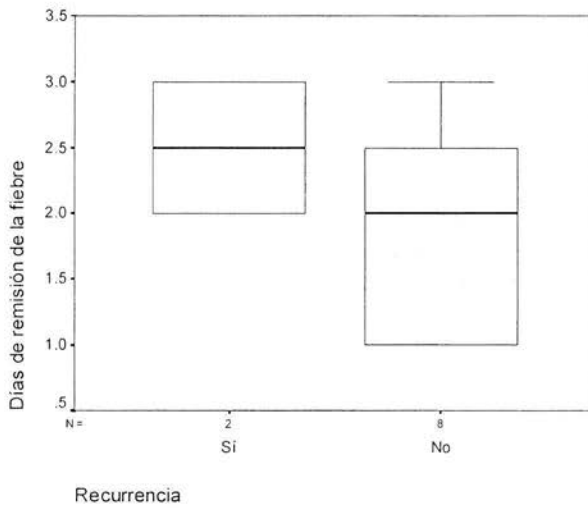
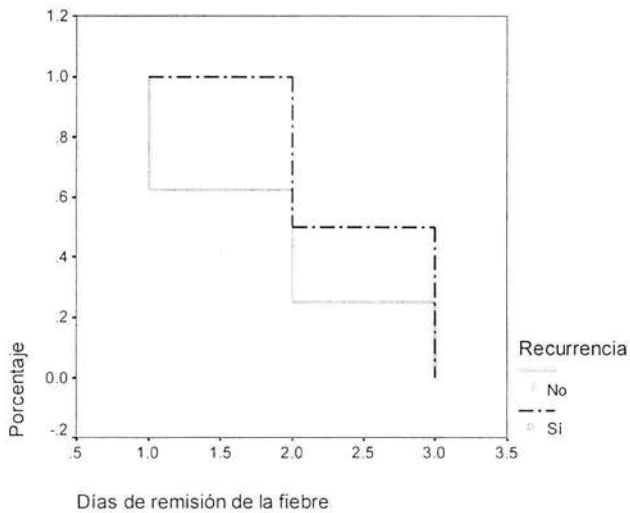
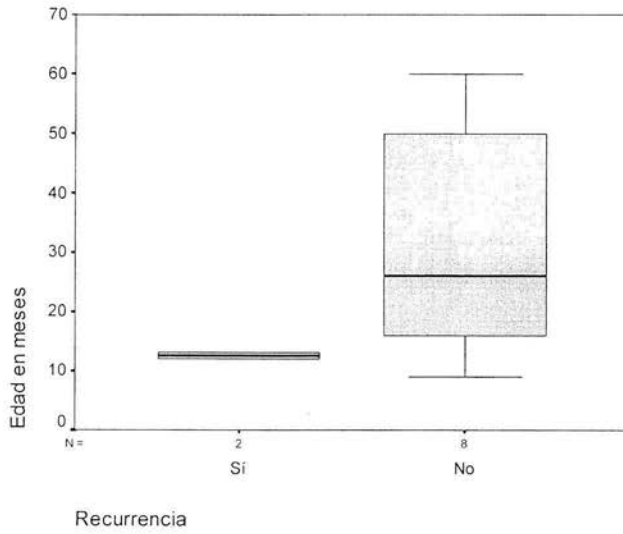


Figura 2. Días de remisión de la fiebre de acuerdo al desenlace.



ESTA TESIS NO DEBE SER REPRODUCIDA SIN EL CONSENTIMIENTO DEL AUTOR

Figura 3. Frecuencia de recurrencia de acuerdo a la edad del paciente.



8. - DISCUSIÓN:

Este estudio provee información epidemiológica sobre Enfermedad de Kawasaki en un periodo de 10 años en el Hospital Infantil Privado, durante el cual su incidencia fue incrementando, pues los últimos 6 casos reportados se encuentran en los 2 años previos.

Recientemente un estudio realizado por Hiroshi y cols. Reportan una incidencia de 108/ 100000 habitantes en menores de 5 años y el sexo predominante fue masculino y más de la mitad fueron < 4 años. En este estudio se encontró una mayor incidencia en el sexo masculino con respecto al femenino, con edad promedio de 23.5 meses. La variación estacional en el número de casos fue en invierno-primavera. Con respecto a los factores de riesgo, no se encontró relación con el tener mascotas, el uso de shampoo de alfombras como lo refieren algunas revisiones. (1, 3,4)

Seis de nuestros pacientes tuvieron exposición a medicamentos tales como antibióticos por la presencia de fiebre; dentro de los 7 días previos, dos pacientes tuvieron infección de vías respiratorias superiores y uno gastroenteritis, este último con la presencia de choque mixto asociado probablemente a estafilococo, con presencia de CID; como lo muestra Donald Y. y cols. En una de sus ultimas revisiones (14).

Nueve de los pacientes presentaron fiebre 38-39°C, por lo menos 4 días solo uno presentó fiebre por un día lo que se confía a la administración de nimesulide a dosis tope en 4 dosis por día. En este estudio los pacientes presentaron por lo menos 4 de los criterios diagnósticos y dos de ellos presentaron recurrencia la cual se encontró a la edad de 1 y 1.1 años. La desaparición de la fiebre posterior al tratamiento con gamaglobulina en pacientes con recurrencia y los que no la tuvieron, no fue significativa, teniendo en cuenta que todos los pacientes fueron tratados con esta, y que solo 1 tuvo relación con derrame pericárdico leve. Ninguno presentó aneurisma. Yanagawa H y cols demostraron que la terapia con gamaglobulina dentro de los primeros 10 días, previene secuelas cardiacas. En esta revisión, todos los pacientes recibieron gammaglobulina dentro de este tiempo, así como la asociación con ácido acetil salicílico y ninguno presentó complicaciones cardiacas (16,22)

9. - CONCLUSIONES:

- a) La frecuencia de enfermedad de Kawasaki en el Hospital Infantil Privado fue 1- 3 por año y su incidencia ha ido en incremento.
- b) La edad de los pacientes estudiados fue entre 9 meses y 4 años y 2 meses solo 1 menor de un año, el sexo predominante fue masculino, la época del año de predominio fue primavera.
- c) De los 10 pacientes, solo dos pacientes presentaron cuadro de infección respiratoria superior, uno solo cuadro previo de gastroenteritis, 6 de estos recibieron antibióticos previos como tratamiento por cuadro infeccioso.
- d) Todos presentaron 4 de los criterios diagnósticos y solo uno presenta fiebre por un solo día por la administración de antipirético en altas dosis.
- e) Su evolución fue para la mayoría favorable con remisión de la fiebre 2 días después de la aplicación de gammaglobulina. Excepto en 2 pacientes quienes presentaron recurrencia.
- f) No hubo formación de aneurismas en ninguno de los pacientes estudiados, pues todos recibieron gammaglobulina dentro de los primeros 10 días de la enfermedad, y nueve fueron asociados con AAS.

10. –BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Marian E. Melish: Kawasaki Syndrome. Pediatrics in Review.1996;117:153-162.
2. - Gedalia A: Kawasaki disease. Current Rheumatology Reports. 2002;14:25-29
3. - Kawasaki T: General Review and problems in Kawasaki disease. Japanese Heart Journal .1995;36:1-12.
4. - Richard E. Berhrman, Robert M. Kliegman, Ann M Harbin, M.D: Nelson Textbook of pediatrics. Copyright 2000W. Saunders company.Kawasaki disease.
- 5.-Anne H. Rowley, Stanford T, Shulman, et al: Kawasaki Syndrome. Pediatric Cardiology.1999;46:374-380
- 6.-Wilbert H., Mason and Masato Takahashi.: Clinical Infectious Diseases.1999;169-87
- 7.-Ruey-Kang,R.Chang MD, et al: Hospitalizations for Kawasaki Disease among children in the United States, 1988-1997. 2002;109:548-554.
- 8.- Elaine A Rosenfeld,Kathleen E. Corydon, Stanford T Shulman. Kawasaki disease in infants less than one year of age: Journal of pediatrics.1995;524-529.
- 9.-Hiroshi Yanagawa,Yodikazu Nakamura,Mayumi Yashiro,et al:Incidence Survey of Kawasaki disease in 1997 and 1998 in Japan. 2001.107: 214-121.
- 10.-Index of suspicion. Case #3. Diagnosis: Kawasaki Disease. Pediatrics in Review.1999;46:202-203.
- 11.-Broenstein DE;Dille AN;Austin JP;Williams CM;PalinKas LA; Burns JC. Relationnship of climate,ethnicity and socioeconomic status to kawasaki disease in San Diego County,1994 through 1998:Pediatric Infectius Disease Journal. .2000; 23:1087-91.
- 12.-Jane W. Newburger MD, MPH.Kawasaki Disease: Who is at risk?. Journal of Pediatrics.2000;137:149-52.
- 13.-Stockheim,Janet A MD; Innocentini, Nancy RN, Shulman, Stanford T. MD: Kawasaki Disease in older children and Adolescents. The Journal of Pediatrics.2000;137.250-252.

- 14.-Donald Y.M.Leung;H. Cody Meissner;StanfordT. Shulman; Wilbert H Mason; Michael A. Gerber; Mary P Glode,et al. Prevalence of Superantigen – secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *Journal of Pediatrics*;140
- 15.- Masato Takahashi MD. The Endotelium in Kawasaki disease: The next frontier. *Journal of Pediatrics* 1998;133:177-99.
- 16.- Rusell C.Dale;Moin A Saleem; Stephen Daw MB; Micxhael J Dillon. Treatment of severe complicated Kawasaki Disease with oral prednisolona and aspirin. *Journal of Pediatrics*2002;137: 567-575.
- 17.- Masaaki Mori, Tomoyuki Imagawa,Kiyoshi Yasui, Atsuko Kanaya,Shumpei Yokota. Predictors of Coronary artery lesions after intravenous alfa-globulin treatment in Kawasaki Disease. *Journal of Pediatrics*.2000;137-43.
- 18.- Hirata S;Nakamura Y;Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki Disease and related risk factors: From the results of nationwide surveys of kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatrica*.2001;90:40-44.
- 19.- Koyanagi H;Nakamura Y;Yanagawa H. Lower level of serum potassium and higher level of C-reactive protein as an independent risk factor for giants aneurysms in Kawasaki disease.1998;87:32-36.
- 20.-Nakamura Y;Yashiro M;Oki I;Tanihara S;Ojima T; Yanagawa H. Giant coronary aneurysms due to Kawasaki Disease: a case – control study.2002;44:254-258.
- 21.- Oki I;Tanihara S; Ojima T;Nakamura Y;Yanagawa H. A multicenter Collaborative study on the risk factors of cardiac sequel due to Kawasaki disease: a one-year follow-up study. *Acta Paediatrica*.2000;89:1435-38.
- 22.-Yanagawa H; Tuohong Z; Oki I;Nakamura Y; Yashiro M, Tanihara S Effects of gamma-globulin on the cardiac sequel of kawasaki disease.1999;20:248-51.
- 23.-Mariko Fukunishi; Makiko Kikkawa;Keiko Hamana;Kouji Matsuzaki;yoshio Matsumoto, Junichi Hara. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose alpha globulin therapy in patients with Kawasaki disease.2000;137:287-45.
- 24.- Dowain A. Wright;Jane W. Newburger;Annette Baker:Robert P Sundel. Clinical and laboratory observations treatment of inmune

globulin-resistant kawasaki disease with pulsed doses of corticoids. *Journal of Pediatrics*.1996;128:147-149.

25.- Paul A Checchia; Elfriede Pahl;Roiber E. Shaddy; Stanford T Shulman. Cardiac transplantation for Kawasaki Disease.1997;100:695-99.

26.- Andrea de Zorzi, Steven D. Colan; Kimberlee Gauvreau;Annette L Baker; Robert P. Sundel; Jane W. Newburger. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki Disease.*Pediatrics*.1998;133:1354-63.

27.- Tsuyoshi Fukuda; Teiji Akagi; Masatoshi Ishibashi; Osamu Inoue; Tetsu Sugimura; Hirohisa Kato. Noninvasive evaluation of myocardial ischemia in Kawasaki disease: Comparison between dipyridamole stress thallium imaging and exercise stress testing. *American Heart Journal*.1998;135: 482-487

28.- Michael Ellis McConnell, David Ward Hannon, Robert Dennis Stteed, Mary GF Gilliland. Fatal obliterative coronary vasculitis in Kawasaki Disease. *Journal of Pediatrics*.1998;133:177-83.

29.-Adrian M.Moran;Jane W Newburger;Stephen P Sanders, Ira A Parness, Philip J. Spevak;Jane C. Burns, Steven D. Colan. Abnormal myocardial mechanics in Kawasaki disease: Rapid response to gamma-globulin.*American Heart Journal*.2000;139:115-29.

30.-Allen P. Burke, Renu Virmani;lowell W Perry;Ling Li. Theodore M King. John Smialek. Fatal Kawasaki disease with coronary arteritis and no coronary aneurysm. *Pediatrics*;101:109-113.

31.- Norma Hilda Villalpando. Enfermedad de Kawasaki.Trabajo de Tesis. 1989

11.- ANEXOS

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Identificación:

Nombre:

Edad:

Peso:

Talla:

Fecha de Ingreso:

Fecha de Egreso:

Dx de Ingreso:

Época del año:

Antecedentes importantes:

- a) Infección previa
- b) Medicamentos Cuales
- c) Exposición a alfombras
- d) Mascotas
- e) Otros

Criterios Dx:

Fiebre _____

- a) <38
- b) 38-39
- c) >39

Cambios en extremidades:

- a) Edema
- b) Eritema
- c) Descamación periungueal
- d) Ninguna

Eritema polimorfo

- a) Sí
- b) no

Adenopatía Cervical:

- a) Unilateral <1.5 cm
- b) Unilateral >1.5cm
- c) Bilateral < 1.5cm
- d) Exudativa Bilateral > 1.5 cm

Inyección Conjuntival

- a)
- b) No exudativa

Cambios en Labios

- a) Secos
- b) Fisurados
- c) Edematosos
- d) Lengua aframbuesada
- e) Cavidad con faringe congestiva

Exclusión de otras enfermedades

- a) Sí
- b) No

Manifestaciones Asociadas:

- a) Diarrea
- b) Vómito
- c) Dolor abdominal
- d) Irritabilidad
- e) Alteraciones Encefálicas

- f) Artralgias
- g) Uveitis
- h) Uretritis
- i) Orquitis
- j) Hepatitis
- k) OMA
- l) IRA
- m) Artritis
- n) Taquicardia
- o) Otra
- p) Ninguna

Manifestaciones Cardiovasculares

Cuales:

- a) Sí
- b) No

Evolución de la fiebre:

- a) 1er día
- b) 2do día
- c) 3er día
- d) 4to día
- e) 5to día
- f) >5 días

Laboratorios:

Tratamiento:

- a) AAS 80-100mgkd
- b) Gammaglobulina 2grkd
- c) Esteroides
- d) Otros

Especificar: Cuales y Días de aplicación

Efectos Colaterales

- a) Sí
- b) No

Cuales

Recurrencia:

- a) Fiebre de mas de 3 días postgammaglobulina
- b) PCR aumentada
- c) VCG aumentada

Parámetros Valorados:

- 1.- Edad
- 2.- Sexo: 1 Masculino, 2 Femenino
- 3.- Época del año: 1 primavera, 2 Verano, 3 Otoño, 4 Invierno
- 4.- Antecedentes importantes: 1) Infección previa, 2) Exposición a medicamentos: a) Analgésicos, b) Antibióticos, c) Antihistamínico. , 3) exposición a shampoo de alfombras, 4) Mascotas, 5) Isoinmunización
- 5.- Criterios:
F : Fiebre de mas de 5 días: a) <38C, b) 38-39, c) 39.
Evolución Días No
 - 1.- Cambios en extremidades: .a)Edema b) Eritema
c)Descamación d)Ninguno
 2. - Adenopatía Cervical: a)Unilateral <1.5 b) Bilateral < 1.5cm
c) Unilateral >1.5 d) Bilateral >1.5.
 3. - Eritema polimorfo: 1 sí 2: No
 4. - Inyección Conjuntival: 1 Exudativa 2 No exudativa
 5. - Cambios en labios: a) Secos b) Fisurados c) Edematosa
d) Lengua aframbuesada e) Faringe Congestiva.
 6. - Exclusión de otra Enfermedad: 1) sí 2) no
6. - Manifestaciones asociadas: a) Diarrea b) Vómito
c) Dolor Abdominal d) Irritabilidad e) Alteraciones encefálicas
f) Artralgias g) Uveítis h) Artritis i) Orquitis K) Hepatitis
l) OMA m) IRA n) Artritis ñ) Taquicardia o) Otras p) Ninguna
7. - Manifestaciones Cardiovasculares: 1) sí 2) no Cuales:
8. - Labs: 1) Normal 2) Anormal
9. - Tratamiento: a) AAS 80-100mgkdi b) Gammaglobulina 2grKdi
c)Esteroides
10. - Efectos colaterales: 1) sí 2) no 3) Cuales
- 11.- Recurrencia: 1) sí 2) no
por: a) Fiebre a mas de 3 días postgammaglobulina
b) PCR >, c) VCG >.