



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**PREVALENCIA DE DEFECTOS CORONARIOS EN  
 PACIENTES CON ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN  
 EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO  
 GÓMEZ**



**TESIS**  
**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
 PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**  
**DRA. AURORA DEL CARMEN RAMÍREZ VERGARA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. JULIO ROBERTO ERDMENGER ORELLANA**  
**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**MÉXICO D.F, FEBRERO 2014**



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**PREVALENCIA DE DEFECTOS CORONARIOS EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DRA AURORA DEL CARMEN RAMÍREZ VERGARA**

**DIRECTOR DE TESIS:**



**DR JULIO ERDMENGER ORELLANA**  
**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**DRA. REBECA GOMEZCHICO VELAZCO**  
**DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

## ÍNDICE

Antecedentes.....	4
Marco teórico.....	5
Planteamiento del problema.....	29
Justificación.....	29
Objetivos.....	30
Material y métodos.....	30
Plan de análisis estadístico.....	31
Descripción de variables.....	32
Resultados.....	44
Discusión.....	49
Conclusión.....	54
Cronograma de actividades.....	55
Referencias bibliográficas.....	56
Limitaciones del estudio.....	58

## **TITULO DEL PROYECTO**

Prevalencia de defectos coronarios en pacientes con Enfermedad de Kawasaki, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## **ANTECEDENTES**

La primera publicación acerca de esta enfermedad se realizó en la revista Pediatrics , en el año de 1974, refiriéndose a este padecimiento como algo nuevo que afectaba a los infantes y niños jóvenes en Japón, desde 1960, describiéndola como una condición mucocutánea , aguda, febril, acompañada de nódulos linfáticos a nivel cervical , tentativamente denominada Síndrome linfomucocutáneo, y que se diagnosticaba erróneamente como fiebre escarlatina, Stevens –Johnson o Poliarteritis Nodosa. El primer reporte de esta condición se hizo en 1967, basado en la experiencia de 50 casos, posteriormente casos similares fueron reportándose en Japón, siendo hasta esta publicación en 1974, un total de 400 casos reportados, tan solo hacia 1961 ya se habían reportado más de 168 casos, durante ese periodo ocurrieron 4 muertes súbitas, las cuales en la autopsia mostraron arteritis de las coronarias, acompañada de trombosis y aneurismas (1)

En cuanto a epidemiología, se realizaron múltiples estudios en distintos hospitales, encontrándose, mayor prevalencia en verano, incrementándose la ocurrencia de nuevos casos desde 1968, debido al mayor conocimiento de dicha patología , Los casos de muerte súbita, se reportaron año con año, siendo 65 los casos hasta el año de 1972, ocasionados en un 90% por trombosis y aneurismas(1)

En cuanto a la etiología antes se pensaba que existían múltiples teorías entre las cuales, se encontraba una reacción del huésped anormal ante diferentes agentes infecciosos, así como sugerencias sobre reacciones alérgicas hacia detergentes y se encontraron en biopsias la presencia de cuerpos de rockettsia –like , presentes en los nódulos linfáticos.(2)

Los síntomas mayores fueron estipulados por el comité en 1970, basados en el reporte original hecho por el Dr. Kawasaki, los cuales no se han modificado en la actualidad, solo se ha agregado la existencia de sintomatología incompleta y atípica

En cuanto al tratamiento, se pensaba antes en el manejo con antibioticoterapia en base a penicilinas, y los esteroides que tenían un efecto “antifebril” pero existían dudas acerca de la reducción de la duración de la enfermedad con su aplicación

## **MARCO TEORICO**

La Enfermedad de Kawasaki anteriormente conocida como Enfermedad linfomucocutánea, fue descubierta en 1967 por el Doctor Tomisaku Kawasaki en Japón, de etiología desconocida, se cree que es infecciosa pero aun no está bien esclarecida. Actualmente denominada vasculitis necrotizante de pequeños y medianos vasos, que predominantemente ocurre entre los 6 meses y 5 años, con un pico entre los 5 y 11 meses en Japón y 12 meses y 24 meses en Estados Unidos, con una incidencia hombre:mujer de 1.6-1.8-1, representando la principal causa de cardiopatía adquirida en la infancia, como una de sus principales complicaciones.(2)

Anteriormente quizás haya sido confundida con otras entidades patológicas y en algunos reportes previos de poliarteritis nodosa infantil se han descrito hallazgos patológicos idénticos a esta entidad. Tiene una mayor prevalencia en Japón, con una incidencia anual de 112 casos por 100,000 niños menores de 5 años. Siendo más común en Americanos con descendencia asiática(32.5/100 000 niños < 5 años); incidencia moderada en americanos no hispanos-africanos (16.9-100 000 niños<5años) y en hispanos (11.1/100,000 niños<5años), con una incidencia baja en raza blanca (9.1/100 000 niños <5años) (2)

La tasa de recurrencia y de incidencia familiar de la Enfermedad de Kawasaki ha sido mejor documentada en la literatura japonesa; esta tasa quizá sea menor en otras razas; siendo en Japón la tasa de recurrencia reportada de un 3%, con proporción de casos con historia familiar. Dentro del primer año de inicio del primer caso familiar, la tasa en un hermano es de 2.1% lo cual es un riesgo relativo de 10 veces en comparación con población japonesa no afectada; 50% de los casos secundarios inician a los 10 días del primer caso. El riesgo de recurrencia en gemelos es de 13%, esto sugiere una probable predisposición genética que interactúa con la exposición a uno o varios agentes etiológicos del medio ambiente. La presencia de Enfermedad de Kawasaki en hijos de padres que padecieron la enfermedad en la niñez sugiere y también apoya la participación de factores genéticos.

Se han reportado asociaciones con el antecedente de enfermedades de vías respiratorias y exposición a líquidos limpiadores de alfombras, sin embargo no han sido considerablemente confirmados

## **ETIOLOGIA**

En cuanto a la etiología de esta Enfermedad, aun se considera desconocida, a pesar de que datos epidemiológicos sugieren una fuerte asociación con causas infecciosas, sin embargo los esfuerzos por demostrar e identificar el agente infeccioso a través de medios de cultivos convencionales para virus y bacterias, así como inoculación y serología en animales, han fallado en identificar el agente causal.

Una hipótesis atractiva es que la enfermedad de Kawasaki es causada por un agente infeccioso aun no identificado que produce la aparición de la enfermedad en individuos con predisposición genética, particularmente asiáticos. Dado que es raro en los primeros meses de vida y en los adultos, sugiere un agente etiológico en donde a edades mayores se es inmune a él y que los lactantes menores están protegidos de éste agente por anticuerpos maternos.

La Hipótesis de que la Enfermedad de Kawasaki está relacionada con una toxina superantigénica bacteriana ha sido sugerida debido a los reportes de expresión selectiva en la familia de receptores de células T2 , pero esta teoría aún es controversial, investigaciones recientes apoyan una hipótesis alternativa referente a que la respuesta del sistema inmune es oligoclonal más que policlonal y que la inmunoglobulina A y células plasmáticas quizás jueguen un papel central en la enfermedad. Es posible también que la enfermedad de Kawasaki resulte de una respuesta inmune provocada por uno o varios agentes microbianos diferentes. Esfuerzos por asociar la enfermedad con la exposición a medicamentos o contaminantes tales como toxinas, pesticidas, químicos y metales pesados han fallado, a pesar de similitudes clínicas entre la enfermedad y la acrodinia, es decir hipersensibilidad al mercurio.

La principal causa que lleva a la arteritis coronaria esta siendo aun investigada pero la activación de células endoteliales monocitos/macrófagos CD68+, linfocitos Cd8(citotòxicos) y células plasmáticas IgA oligoclonales parecen estar involucradas. Enzimas incluyendo metaloproteinasas de la matriz celular que son capaces de dañar la integridad de la pared arterial quizás sean importantes en el desarrollo de aneurismas. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor activador quimiotàctico de monocitos (MCAF o MCP- $\beta$ ) y el factor de Necrosis Tumoral alfa así como varias interleucinas también parecen jugar un papel importante en el proceso de vasculitis.

## **PATOGENIA**

En cuanto a la patogenia se ha observado que a pesar de que las arterias coronarias casi siempre están involucradas en las autopsias, la enfermedad de Kawasaki es una vasculitis generalizada que involucra vasos sanguíneos de todo el organismo, quizás los aneurismas ocurran en otros vasos como la arteria celiaca, mesentérica, femoral, iliaca, renal, axilar y braquial. Los estadios iniciales en la formación y desarrollo de arteritis ha sido bien estudiada morfològicamente



en arterias musculares relativamente grandes, La capa media de los vasos afectados presenta una disociación edematosa de las células de músculo liso, lo cual es más común hacia el exterior. Encontrándose edema endotelial y subendotelial, pero la capa laminar interna permanece intacta.

La remodelación o revascularización arterial quizás se presente con arteritis coronaria. La estenosis progresiva en la enfermedad resulta de una combinación de remodelación activa con proliferación y neo angiogénesis de la íntima.

Durante el curso clínico de la enfermedad el vómito y dolor abdominal se presenta frecuentemente. ,Kuriashage y cols, describieron los hallazgos en el tracto gastrointestinal en 31 casos mortales, pero solo 3 pacientes presentaron arteritis mesentérica. La presencia de Hidrops en la vesicula biliar puede se ha documentado en pacientes con Enfermedad de Kawasaki, reportándose en un estudio donde se realizó extracción de las vesículas biliares, la presencia de infiltrado inflamatorio perivascular severo. .

## **CUADRO CLINICO**

El cuadro clínico, se define como la presencia de fiebre durante al menos 5 días, y 4 de los criterios siguientes: 1.-rash eritematoso polimorfo, 2.-adenopatía cervical de al menos 1.5cm, 3.- inyección conjuntival bilateral no exudativa, 4.- cambios en la mucosa (lengua aframbuesada, queilitis ), 5.-cambios en las extremidades (edema duro , hiperemia manos y pies con descamación de pulpejos). Existe la definición de Kawasali atípico, cuando se encuentra la presencia de fiebre , con algunos criterios pero no todos , mas algún otro síntoma como dolor abdominal, signos pulmonares, y se define al Kawasaki incompleto cuando presentan fiebre y cuando menos 2 de los criterios con presencia de aneurisma o ectasia de las coronarias demostradas por ecocardiograma. (8)

La fiebre típicamente es alta e intermitente, generalmente con picos mayores de 39 grados y en muchos casos mayor de 40 grados, por un mínimo de 5 días, en ausencia de tratamiento adecuado , la fiebre persiste por mas de 11 días, pero quizás continúe por 3 o 4 semanas y raramente Se prolonga más, con el tratamiento apropiado remite en 2 días.

La presencia de cambios en las extremidades son característicos, tales como eritema palmar y plantar, edema doloroso en manos o pies o ambos que ocurren en la fase aguda de la enfermedad. La descamación de los dedos de los pies y manos, generalmente inicia en la región periungueal dentro de la 2 a 3 semanas del inicio de la fiebre y en algunas ocasiones puede extenderse a palmas y plantas. Aproximadamente de 1 a 2 meses después del inicio de la fiebre las líneas de Beau pueden aparecer.

La presencia de un exantema polimorfo usualmente aparece a los 5 días del inicio de la fiebre, el cual puede ser de varias formas; la más común es una erupción maculo-papular difusa inespecífica. Se observan ocasionalmente exantema con urticaria, exantema similar a la escarlatina, eritrodermia y un exantema similar al eritema multiforme y raramente la presencia de una fina erupción micropustular. Las bulas y vesículas no han sido descritas. El exantema es generalmente extenso, con involucro del tronco y extremidades y acentuado en la región perineal, donde la descamación puede ocurrir tempranamente.(2)(3)

La inyección conjuntival bilateral generalmente se presenta al inicio de la fiebre y típicamente involucra la conjuntiva bulbar mucho mas frecuente que la conjuntiva palpebral o tarsal, no asociada a exudado, edema o ulceración corneal y generalmente es indolora. El hallazgo de iridociclitis o uveítis anterior leve puede ser documentada a través de una lámpara de cámara hendida; esta se resuelve rápidamente y raramente se asocia con dolor ocular o fotofobia

Los cambios en los labios o cavidad oral incluyen: eritema, resequedad, fisuras,, descamación, grietas y sangrado .En la lengua se ha observado la típica “lengua en fresa” la cual es indistinguible a la asociada a fiebre escarlatina estreptococcica, con eritema y papilas prominentes asi como eritema difuso de la mucosa orofariígea. La presencia de úlceras orales y exudado faríngeo no se han descrito.(2)(3)

La presencia de linfadenopatía cervical es la menos común de los criterios clínicos principales, siendo esta usualmente unilateral y confinada al triangulo cervical anterior y como criterios clásico incluye la presencia de uno o más ganglios linfáticos mayores de 1.5cm de diámetro, siendo generalmente firmes y no fluctuantes sin asociarse a eritema circunscrito

**Table 1** Comparison of the diagnostic criteria of Kawasaki disease.

AHA criteria 2004	JCS 2008 Guidelines
Fever $\geq$ 5 days and at least 4 of the following 5	At least 5 of the following 6
Bilateral nonsuppurative conjunctivitis	The same
One or more changes to the mucous membranes including pharyngeal injection, dry fissured lips, injected lips, and strawberry tongue	The same
Indurative angioedema of the hands and feet including peripheral erythema, peripheral edema, periungual desquamation, and generalized desquamation	The same
Dysmorphous skin rashes	The same
Acute nonpurulent cervical lymphadenopathy $>$ 1.5 cm in diameter	The same
	Fever*

\*Fever of more than 5 days is essential for diagnosis in AHA (American Heart Association) 2004 criteria but not in the JCS (Japanese Circulation Society) 2008 criteria.

(9)

Otras manifestaciones que se han documentado, incluyen artritis, artralgiás en la primera semana de la enfermedad , tendiendo a involucrar múltiples articulaciones, incluyendo las interfalángicas así como las de huesos largos. La artritis o artralgiás que se desarrollan después del décimo día de la enfermedad predominan en articulaciones de huesos largos tales como rodillas y codos.(8)

Los niños con Enfermedad de Kawasaki frecuentemente se encuentran mas irritables que los niños con otras patologías febriles. La parálisis facial periférica unilateral y transitoria se presenta raramente. Las alteraciones gastrointestinales incluyendo diarrea, vómito, dolor abdominal ocurren aproximadamente en un tercio de los pacientes, aunque raramente puede manifestarse como cuadro de abdomen agudo. La presencia de hepatomegalia e ictericia puede ocurrir, así como la presencia de colecistitis alitiásica (hidrops), la cual se presenta en un 15% de los pacientes durante las primeras dos semanas de la enfermedad y puede ser identificada por medio de ultrasonido abdominal. También se ha observado la presencia de induración en el sitio de vacunación con el bacilo Calmette-Guerin (BCG) es común en Japón donde la BCG es ampliamente utilizada. Raramente se pueden presentar nódulos pulmonares, infiltrados y derrames pleurales, así como síndrome hemofagocítico.(14)

## **HALLAZGOS DE LABORATORIO**

En cuanto a las alteraciones encontradas en laboratorio se ha observado: VSG >40, PCR>3, leucocitosis >15mil, anemia normocítica-normocromica- piuria estéril- ALT>5', albumina<3, trombocitosis (>450,000), aumento de triglicéridos y de lipoproteínas de baja densidad, así como hiponatremia que se asocia con aumento de riesgo aneurismas coronarios.

La leucocitosis es típica durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki con predominio de polimorfonucleares maduros e inmaduros. Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta cuenta de leucocitos mayor de 15mil/mm<sup>3</sup>, la presencia de leucopenia es rara. Quizàs pueda presentarse anemia, usualmente con índices corpusculares normales y particularmente en pacientes con inflamación aguda prolongada. La elevación de los reactantes de fase aguda, tales como velocidad de sedimentación globular(VSG) y proteína C reactiva (PCR), es casi universal en la Enfermedad de Kawasaki, y generalmente regresan a niveles normales de 6 a 10 semanas posteriores al inicio de la enfermedad. La elevación

de la VSG (pero no de la PCR) puede ser causada por la infusión de inmunoglobulina por si misma, por lo que no debe ser usada únicamente como determinante del grado de actividad inflamatoria en pacientes tratados con IGIV.(22)

Un hallazgo característico en las fases tardías de la enfermedad es la trombocitosis, con rangos de 500mil a mas de 1 millon/mm<sup>3</sup>, la cual raramente se presenta en la primera semana de la enfermedad, usualmente aparece en la segunda con un pico en la tercer semana con un retorno a lo normal gradual en las semanas 4 a 8 en casos no complicados, siendo el promedio de plaquetas de 700mil/mm<sup>3</sup>. La trombocitopenia es raramente encontrada en la fase aguda y puede ser un signo de coagulación intravascular diseminada, así como un factor de riesgo sumamente importante para el desarrollo de aneurismas coronarios. Las alteraciones encontradas en los lípidos son la presencia de disminución de colesterol, lipoproteína de alta densidad (HDL) y apolipoproteina A1.

También se ha documentado incremento de transaminasas aproximadamente en un 40% de los casos e hiperbilirrubinemia en un 10%, la gammaglutamil transpeptidasa sérica se encuentra elevada en un 67%. La hipoalbuminemia es común y está asociada con una enfermedad mas prolongada y severa. El examen general de orina muestra piuria esteril de leve a moderada en aproximadamente el 33% de los casos, sin embargo esta no se observa en la punción suprapùblica, lo cual sugiere uretritis. En quienes se realiza punción lumbar se ha observado datos de meningitis aséptica, con predominio de células mononucleares , con glucosa y proteínas dentro de parámetros normales.(22)

## **FASES DE LA ENFERMEDAD**

Existen fases de la enfermedad:

Fase Aguda (febril) en esta fase es donde ocurren la mayoría de los síntomas, tiene una duración promedio de 7 a 14 días

Fase Subaguda : desde el final de la fiebre aproximadamente hasta el día 25, esta es la fase de la descamación, artralgias, y donde se presenta la trombocitosis

Fase de convalecencia: en esta desaparecen los signos clínicos y los reactantes de fase aguda regresan a la normalidad, con una duración estimada en 6 a 8 semanas después del inicio de la enfermedad

## **ALTERACIONES CORONARIAS**

Los Aneurismas se han observado en un 15 a 20% de los pacientes durante la fase aguda o aquellos que no han recibido tratamiento, ya que este último consiste en reducir la inflamación y evitar la trombosis de dichas arterias, siendo los hallazgos ecocardiograficos mas comúnmente encontrados: ectasia, aneurismas de pequeño, mediano y grande calibre..Durante la fase aguda de la enfermedad ala exploración física se puede revelar un precordio hiperdinamico, taquicardia, ritmo de galope, ya sea causado por anemia, fiebre o disfunción miocárdica, en el electrocardiograma los cambios que se pueden observar son arritmias, prolongación del intervalo PR, o cambios inespecíficos en el segmento ST y ondas T (7)

Un importante predictor de riesgo para la formación de aneurismas cardiacos es la duración de la fiebre, ya que refleja la progresión de la vasculitits, de igual manera el score de Harada que es utilizado en algunos centros como predictor de riesgo para aneurismas coronarios y en otros como determinante para iniciar terapia con inmunoglobulina. Los sitios mas comunes de formación de aneurismas incluyen la región proximal de la coronaria izquierda y de la coronaria derecha, seguidos por la circunfleja y finalmente la coronaria decendente posterior, son clasificados como saculares si sus diámetros axial y lateral son iguales y fusiformes si existe dilatación proximal con estrechez distal o visceversa, cuando únicamente se

encuentra dilatado sin aneurisma se llama ectasia. Se clasifican según su diámetro interno en pequeños si miden menos de 5mm, medianos de 5 a 8 mm y gigantes mas de 8mm, según la AHA, pero según el ministerio de salud de japon, se clasifican de acuerdo al diámetro interno, si este mide mas de 1.5 veces, de un segmento adyacente, o si el diámetro interno del lumen es >3mm en niños menores de 5 años o mas de 4mm en niños mayores de 5 años de edad. (3)(2)

A pesar de que el ecocardiograma muestre lesiones aneurismáticas severas, la angiografía suele revelar solo la lesión obstructiva, con un lumen coronario que puede presentarse irregular, estrecho o dilatado. Esta aparente discordancia entre las dos técnicas de diagnóstico por imágenes se debe a que la ecocardiografía visualiza en su conjunto el lumen y la pared arterial y la coronariografía solo el lumen coronario. Ocurre que la regresión del aneurisma en esta enfermedad es a expensas de proliferación de la íntima e hipertrofia de la media que reduce la luz del vaso y puede culminar en obstrucción (7)

Las lesiones coronarias que resultan de la enfermedad de Kawasaki cambian dinámicamente con el tiempo. La resolución angiográfica en 1 a 2 años después del inicio de la enfermedad ha sido observada en aproximadamente 50 a 67% de los vasos con aneurisma coronario. Esta regresión usualmente se presenta por proliferación de la íntima aunque mas raramente por reorganización y recanalización de un trombo. La probabilidad de que un aneurisma se resuelva parece estar determinado en gran medida por su tamaño inicial. Otros factores asociados a la regresión incluyen la edad de inicio menor a un año, aneurismas en segmentos coronarios distales, aneurisma fusiformes mas que saculares. (3)

Evolución de pacientes con alteraciones coronarias persistentes: en áreas donde el tamaño del aneurisma tiende a disminuir con el tiempo las lesiones estenóticas que son secundarias a la proliferación de la capa íntima de los vasos son frecuentemente progresivas. La tasa mas alta de progresión a estenosis ocurre entre pacientes que presentan aneurismas grandes. El peor pronóstico ocurre en

niños con aneurismas gigantes, es decir aquellos que tienen un diámetro mayor de 8. En esos aneurismas la trombosis es promovida por la combinación de flujo sanguíneo lento dentro de un espacio vascular dilatado y la frecuente presentación de lesiones estenóticas en las regiones proximales o distales.

Se han identificado como factor de riesgo para la formación temprana de aneurismas: edad menor de 1 año o mayor de 5 años, retraso en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, aumento de marcadores inflamatorios (VSG, PCR y procalcitonina) posterior al tratamiento con gammaglobulina, leucocitosis mayor de  $30 \times 10^9 /l$ , trombocitopenia (plaquetas menores de 100.000), aumento de las enzimas hepáticas y niveles bajos de albúmina<sup>6</sup>.

El infarto al miocardio causado por oclusión trombotica en una arteria coronaria con aneurisma o estenosis es la principal causa de muerte de la enfermedad de Kawasaki. El riesgo mas alto de infarto al miocardio se presenta durante el primer año después del inicio de la enfermedad y la mayor mortalidad esta asociada con la obstrucción de la arteria coronaria principal izquierda o afección de ambas arterias coronarias proximal derecha o descendente anterior.

Aunque los aneurismas coronarios producen la mayor parte de las secuelas graves de la enfermedad la inflamación vascular es de manera difusa. Desde el punto de vista clínico prospectivo los niños que no presentan complicaciones cardiacas durante el primer mes de la enfermedad parecen regresar a su estado de salud previo sin signos o síntomas de alguna alteración cardiaca.

Los aneurismas pueden ocurrir en arterias fuera del sistema coronario, más frecuentemente en la arteria subclavia, braquial, axilar, iliaca o femoral y ocasionalmente en la aorta abdominal.



## **ECOCARDIOGRAMA**

La evaluación ecocardiografica forma parte critica en la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad de Kawasaki, debido a que es un procedimiento no invasivo y tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de alteraciones en la arteria coronaria principal izquierda y en la proximal derecha., dicha evaluación requiere de ecocardiogramas seriados y deben ser realizados con equipo con transductores apropiados y supervisado por medico con experiencia. El estudio inicial establece un control para el seguimiento de la morfología de las arterias coronarias, el ventrículo izquierdo y la función valvular, así como la evolución y resolución de derrame pericárdico cuando este se presente. Debido a que la realización de un ecocardiograma detallado es difícil en un niño poco cooperador, la sedación es generalmente requerida con hidrato de cloral 50<sup>a</sup>100miligramos por kilo, máximo 1000mg

El ecocardiograma bidimensional debe realizarse con el transductor adecuado que permita la mejor definición de la anatomía de las arterias coronarias. Los estudios deben ser grabados en un video o formato digital, debido a que el movimiento traslacional del corazón facilita la imagen de la anatomía del sistema coronario, tales grabaciones permitirán en un futuro la revisión y comparación de estudios subsecuentes. Además de las imágenes estándar con ventanas paraesternal, apical, subcostal y supraesternal, la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad de Kawasaki debe estar enfocada en la imagen de la arteria coronaria principal izquierda, arteria coronaria izquierda descendente anterior, circunfleja, arteria coronaria derecha proximal (en sus segmentos proximal-medial y distal) y en las arterias coronarias descendentes posteriores. En orden de mayor a menor frecuencia. Los sitios mas comunes donde se presentan los aneurismas incluyen la arteria coronaria izquierda descendente anterior y arteria coronaria proximal derecha, seguidos por la arteria coronaria principal izquierda, luego la circunfleja y finalmente la porción distal de la arteria coronaria proximal derecha y en la unión

entre la arteria coronaria proximal derecha y la arteria coronaria descendente posterior

El número y localización de los aneurismas y la presencia o ausencia de trombos intraluminales también debe ser establecido. Los aneurismas son clasificados saculares o fusiformes. Cuando una arteria coronaria es más amplia de lo normal, es decir se encuentra dilatada sin la presencia de aneurisma segmentario, se trata de una ectasia, debiéndose tener mucho cuidado en el diagnóstico de ectasia, debido a que es una variación normal en la distribución y dominancia de la arteria coronaria.

Varios estudios han demostrado que en la fase aguda de la enfermedad existe una disminución de la contractilidad ventricular, es por ello que la evaluación de la función ventricular izquierda debe ser parte de la evaluación. Las dimensiones al final de la diástole y al final de la sístole del ventrículo izquierdo así como la fracción de acortamiento. La ventana apical permite estimar el volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole y al final de la sístole así como la fracción de eyección. La raíz del arco aórtico también debe ser vista, medida y comparada con las referencias para la superficie corporal correspondientes, debido a que existe evidencia de que la dilatación moderada de esta es común en enfermos con Kawasaki y debido a que la pericarditis asociada con la vasculitis y la miocarditis en pacientes con esta enfermedad se ha reportado, debe descartarse derrame pericárdico. La realización de ecocardiograma Doppler color debe ser realizada para determinar la presencia y grado de insuficiencia valvular (en particular aórtica y mitral) (21)(18)(16)

Para casos no complicados la evaluación ecocardiográfica debe ser realizada al momento del diagnóstico, a las 2 semanas y a las 6 a 8 semanas después del inicio de la enfermedad. Una evaluación ecocardiográfica más frecuente es necesaria para dirigir el tratamiento en niños con mayor riesgo, como aquellos que

están posteriormente febriles o que presentan anomalías a nivel de las coronarias, disfunción ventricular, derrame pericárdico o insuficiencia valvular.

## **ANGIOGRAFIA CORONARIA**

La angiografía coronaria ofrece una definición más detallada de la anatomía de las arterias coronarias en comparación con el ecocardiograma, haciendo posible la detección de estenosis coronaria, oclusión trombótica y para determinar la extensión de arterias colaterales. En pacientes con ectasia leve o aneurismas fusiformes pequeños demostrados por ecocardiograma, lo más probable es que con la angiografía coronaria no se obtenga ninguna información adicional útil por lo que no se recomienda ( nivel C de evidencia) los pacientes con lesiones coronarias más complejas quizás se beneficien de la angiografía coronaria una vez que la fase aguda de la inflamación se ha resuelto. La realización de cateterismo cardiaco, varía en cada centro de atención médica y generalmente se recomienda de los 6 a 12 meses después del inicio de la enfermedad, la falla para obtener imágenes de arterias coronarias distales en pacientes que han presentado regresión de aneurismas grandes proximales quizás sea indicación para la realización de otras modalidades de imagen, incluyendo la angiografía coronaria para valorar el uso de medicamentos antitrombótico

## **ESCALAS PARA IDENTIFICAR NIÑOS CON ALTO RIESGO DE DESARROLLAR ALTERACIONES CORONARIAS**

Existen varias escalas que se han desarrollado para identificar a los niños con mayor riesgo de desarrollar alteraciones a nivel de las coronarias. La duración de la fiebre, se piensa que refleja la severidad aparente de la vasculitis, y ha sido considerada como un factor predictor de importancia para el desarrollo de aneurismas coronarios en varios estudios,(27) Harada y col (28). Han desarrollado una escala de riesgo que se utiliza al momento en que el niño presenta la enfermedad, aunque en algunos hospitales de Japón, esta escala es usada para

determinar si es necesario el tratamiento con inmunoglobulina, y esta última es administrada en niños que cumplen 4 de los siguientes criterios: 1. leucocitosis  $>12\text{mil/mm}^3$ , 2. plaquetas  $<350\text{mil/mm}^3$ , 3. PCR  $>3$ , 4, Hematocrito  $<35\%$ , 5, albumina  $<3.5\text{mg/dl}$ , 6. Edad menor o igual a 12 meses y 7. Sexo masculino. Para niños con menos de 4 factores de riesgo y con persistencia de síntomas se realiza la evaluación diaria. Se han elaborado otras escalas de riesgo, sin embargo debido a que son poco específicas, todos los pacientes con Enfermedad de Kawasaki deben ser tratados con inmunoglobulina.

La miocarditis ha sido demostrada en autopsia y biopsias miocárdicas como un signo común de la Enfermedad de Kawasaki en fases agudas. Dicha miocarditis ha sido documentada en 50 a 70% de los pacientes usando rastreos con  $^{67}\text{Ga}$  y rastreo en células sanguíneas con  $\text{Tc}^{99}$ . La severidad de la miocarditis no parece estar asociada con el riesgo de desarrollar aneurismas. Sin embargo la presencia de miocarditis durante la fase aguda ha causado preocupación debido a los potenciales efectos a largo plazo en la función miocárdica. A pesar de la preocupación por las alteraciones histopatológicas en las biopsias miocárdicas, la contractilidad y función determinada por ecocardiograma a largo plazo, ha demostrado parecer normal, excepto aquellos pacientes con enfermedad isquémica, sin embargo es necesario la realización de más estudios en niños para determinar el impacto total de la Enfermedad de Kawasaki a largo plazo.

La insuficiencia mitral quizás resulte de una disfunción transitoria del músculo papilar, infarto al miocardio o valvulitis. La presencia de insuficiencia mitral después de la fase aguda usualmente es secundaria a isquemia miocárdica a pesar de que la presencia de valvulitis tardía no relacionada con isquemia ha sido documentada. La insuficiencia aortica ha sido documentada por angiografía en aproximadamente 5% de los niños con Enfermedad de Kawasaki y fue atribuida a valvulitis. Otras investigaciones han observado una incidencia mucho menor en la fase aguda pero la insuficiencia aortica tardía ha sido reportada como un hallazgo

extremadamente raro después de la enfermedad y quizás requiera reemplazo valvular.

## TRATAMIENTO

En cuanto a los criterios para el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki, se encuentran las guías originales, creadas por el departamento de salud de Japón en 1970, tiempo en el que las alteraciones coronarias aun no se detectaban, además no existía tratamiento o métodos no invasivos para detectar las alteraciones coronarias tempranamente.

Las Guías de la Asociación Americana de Cardiología de 1993 sugieren que el diagnóstico puede ser hecho en el día 4 de fiebre, tomando el día uno como el primer día de fiebre. En presencia de 4 o 5 criterios clásicos, los expertos de Estados Unidos de América y Japón concuerdan que sólo 4 días de fiebre son necesarios para iniciar el tratamiento. También es ampliamente conocido que la Enfermedad de Kawasaki puede ser diagnosticada en ausencia de todos los criterios cuando hay alteraciones a nivel de las arterias coronarias, definiéndose esta última en relación a las dimensiones de dichas arterias según la superficie corporal, con un valor de Z igual o mayor de 2.5 en uno de los segmentos arteriales que ocurre en un 0.6% de la población sin la enfermedad y un valor de Z igual o mayor de 3 en uno de los segmentos arteriales puede presentarse en un 0.1% de personas sin la enfermedad, es muy raro encontrar que alguna otra patología que curse con fiebre vaya a presentar cambios a nivel de las arterias coronarias es por esto que el valor Z debe ser incorporado en la evaluación y tratamiento de la enfermedad de Kawasaki.(3)(7)(9)

En el último consenso se propone un algoritmo para guiar al médico a decidir a cuáles pacientes con fiebre y menos de 4 criterios clásicos se debe realizar ecocardiograma o recibir tratamiento con inmunoglobulina o ambos. En ausencia de un estándar de oro para el diagnóstico, este algoritmo no puede ser basado en

evidencias pero representa una opinión de un comité de expertos (nivel de evidencia C)

## **GAMMAGLOBULINA**

El uso de la inmunoglobulina intravenosa: La eficacia de esta, administrada en la fase aguda de la enfermedad para reducir la prevalencia de alteraciones en las arterias coronarias está bien establecida. El mecanismo de acción es aún desconocido, parece tener un efecto anti-inflamatorio generalizado. Entre los posibles mecanismos de acción se incluye a una modulación en la producción de citosinas, neutralización de superantígenos bacterianos u otros agentes etiológicos, incremento de la actividad de las células T supresoras e inhibición en la síntesis de anticuerpos.

Se han utilizado una variedad de regímenes en cuanto al uso de IGIV. Dos estudios de metanálisis han demostrado un efecto dosis respuesta, demostrando que a más altas dosis administradas en una infusión tiene mejor eficacia. La dosis a la cual deben ser manejados los pacientes es de 2gr por kg en una infusión única, junto con aspirina a las dosis recomendadas previamente. Este manejo debe ser instituido dentro de los primeros 10 días de la enfermedad y si es posible en los primeros 7 días . El tratamiento antes de los 5 días no parece prevenir en mayor proporción las secuelas a nivel cardíaco, comparado con el tratamiento a los 5 a 7 días de la enfermedad y está asociado a un incremento en la necesidad de más dosis de IGIV. También puede ser administrada en los niños después de los 10 días de la enfermedad. (por ejemplo en niños en quienes no se estableció el diagnóstico tempranamente) si tienen persistencia de fiebre sin otra explicación o presentan aneurismas o datos de inflamación sistémica (elevación de VSG y PCR)  
(6)

La gamaglobulina es un producto biológico hecho y existen muchas presentaciones por lo que los efectos adversos parecen variar considerablemente

entre las diversas marcas. Aún con el tratamiento a altas dosis de IGIV dentro de los primeros 10 días de la enfermedad, un 5% de los niños con enfermedad de Kawasaki desarrollarán al menos dilatación transitoria de arteria coronaria y un 1% desarrollarán aneurismas gigantes.

## **ACIDO ACETILSALICILICO**

El Acido Acetilsalicílico ha sido usada en el tratamiento de la Enfermedad de Kawasaki por muchos años, a pesar de que tiene efectos anti-inflamatorios importantes (a dosis altas) y actividad antiplaquetaria (a dosis bajas) , no parece disminuir la frecuencia en el desarrollo de alteraciones a nivel de arterias coronarias. Durante la fase aguda de la enfermedad , la aspirina es administrada en dosis de 80 a 100mg/kg/día en 4 dosis junto con IVIG. El tiempo de administración de la mismas varia de acuerdo a cada centro hospitalario y muchos centros disminuyen la dosis de aspirina después de que el niño ha permanecido afebril por 48 a 72 horas. Otros médicos continúan con altas dosis de aspirina hasta el día 14 de la enfermedad. Cuando las dosis altas de aspirina son discontinuadas, los médicos comienzan dosis de 3 a 5mg/kg/día y la mantienen hasta que el paciente no muestre evidencia de cambios coronarios de 6 a 8 semanas después del inicio de la enfermedad. Para niños que muestren alteraciones a nivel de coronarias quizás la aspirina deba ser continuada indefinidamente.(22)(9)

El Síndrome de Reye es un riesgo en niños que toman salicilatos mientras se encuentran en el proceso agudo de una infección con varicela o influenza y ha sido reportada en pacientes que toman altas dosis de aspirina por un periodo prolongado después de haber padecido la enfermedad de Kawasaki

El tratamiento antes del día 10 en la Enfermedad de Kawasaki reduce del 4,7 al 25% de las complicaciones cardíacas. El 15% de los pacientes no responderá a la primera dosis de gammaglobulina, requiriendo una segunda dosis. La terapia con esteroides intravenosos empleados como segunda línea terapéutica más gammaglobulina ha demostrado su utilidad en la disminución del riesgo coronario y la formación de aneurismas.

Estudios recientes demuestran que para pacientes con riesgo cardiovascular alto, la combinación de warfarina y ácido acetilsalicílico disminuye en un 5 a un 33% el riesgo de infarto de miocardio<sup>8</sup>.

## **ESTEROIDES**

Esteroides: A pesar de que estos, son el tratamiento de elección en otras formas de vasculitis, su uso ha sido limitado en niños con Enfermedad de Kawasaki, Se han desarrollado múltiples estudios acerca de su eficacia, sin embargo no esta bien establecida.

El esquema de esteroide mas comúnmente utilizado es el de bolos de metilprednisolona , 30mg/kg para 2 a 3 horas, administrados diariamente durante 1 a 3 días

## **PENTOXIFILINA**

Pentoxifilina: Es una metilxantina que específicamente inhibe la transcripción del RNA mensajero del TNF .

Aproximadamente el 10% de los pacientes fallan al tratamiento inicial con IGIV, definiéndose como tal a la presencia o reinicio de fiebre a las 36 horas o más de haber completado la infusión de inmunoglobulina intravenosa, la mayoría de los expertos recomiendan una nueva dosis a 2gramos por kilogramo.



## OTROS TRATAMIENTOS

Otros tratamientos que se han empleado: La plasmaferesis ha sido reportada en un ensayo clínico no controlado como un tratamiento efectivo para los pacientes que son refractarios al manejo con IGIV, para disminuir la incidencia de aneurismas coronarios, sin embargo es necesaria una mayor cantidad de estudios para determinar su función en la enfermedad de Kawasaki.

La ulinastatina, es un inhibidor de tripsina humana purificado de la orina humana que ha sido usado en Japón como tratamiento, es una glicoproteína de 67,000 daltons que inhibe la elastasa de neutrófilos, así como la síntesis de prostaglandina a nivel de RNA mensajero. Otros medicamentos que se encuentran en estudio tales como anticuerpos monoclonales para varias citosinas proinflamatorias, agentes citotóxicos (ciclofosfamida, ciclosporina), no se recomiendan hasta contar con estudios multicéntricos y aleatorizados que determinen su función en la enfermedad de Kawasaki

Cuando un aneurisma coronario se expande rápidamente, el riesgo de trombosis es particularmente alto. Por esta razón, el uso de heparina con aspirina ha sido implementado. Dentro de los aneurismas, la dilatación del vaso resulta de una disminución de la velocidad del flujo sanguíneo y una estasis relativa del flujo, lo cual predispone a la formación de trombos crónicos. Otras anomalías graves del flujo coronario pueden presentarse secundariamente al incremento de la estenosis proximal o distal. Esta combinación de estenosis dentro del aneurisma, en la proximidad inmediata a la dilatación (región de velocidad de flujo disminuida) es un fuerte estímulo para la formación de trombos. La turbulencia post-estenosis también es responsable de la activación endotelial. Así, la estenosis progresiva de estos segmentos crónicamente hipercoagulables aumenta los mecanismos tanto plaquetario y endoteliales para la trombosis. Finalmente la presencia de trombos crónicos en los aneurismas involucra a precursores de fibrina y otros que pueden amplificar la cadena trombótica. El esquema antitrombótico más común para

pacientes con aneurismas gigantes son dosis bajas de aspirina junto con warfarina, manteniendo un INR de 2.0 a 2.5. Algunos médicos sustituyen a la warfarina por dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular, aunque este tratamiento requiere la inyección de dos veces al día subcutánea de dicho medicamento

## **TRATAMIENTO QUIRURGICO**

Referente a las Intervenciones coronarias quirúrgicas o via cateterismo, se habla de que los intentos de escisión o plicación de los aneurismas no han sido exitosos y se asocian a mortalidad elevada, siendo el manejo quirúrgico en base a uso de injertos en arterias coronarias, como puentes para resolver lesiones obstructivas. Un panel de expertos determinò que la revascularización quirúrgica, debe ser considerada bajo las siguientes condiciones: oclusión severa de mas de una arteria coronaria mayor, oclusión severa en el segmento proximal de la arteria coronaria descendente anterior, arterias coronarias colaterales en riesgo, o todas ellas. O después de infartos coronarios recurrentes debido a que el pronóstico es poco favorable. Las recomendaciones para la intervención por cateterismo para pacientes con enfermedad de Kawasaki , establece que debe ser considerada en pacientes sin síntomas de isquemia pero con isquemia reversible en pruebas de esfuerzo con estrès y en pacientes sin isquemia pero con 75% o más de estenosis de arteria coronaria descendente anterior izquierda.

Seguimiento a largo plazo: Las lesiones coronarias que resultan de la enfermedad de Kawasaki, cambian dinámicamente con el tiempo. La resolución angiográfica en 1 a 2 años después del inicio de la enfermedad ha sido observada en aproximadamente 50-67% de los vasos con aneurismas coronarios. La probabilidad de que un aneurisma se resuelva parece estar determinado en gran medida por su tamaño inicial. Otros factores que están asociados a la regresión incluyen la edad de inicio de la enfermedad menor de 1 año, aneurismas fusiformes más que saculares, y la localización del aneurisma en segmentos

coronarios distales. La ruptura de los aneurismas puede ocurrir dentro de los primeros meses después de la enfermedad, pero esto es extremadamente raro..

En áreas donde el tamaño del aneurisma tiende a disminuir con el tiempo, las lesiones estenóticas que son secundarias a la proliferación de la capa íntima de los vasos son frecuentemente progresivas. La prevalencia de estenosis continúa incrementando casi linealmente conforme al tiempo. La tasa más alta de progresión a estenosis ocurre entre pacientes que presentan aneurismas grandes. El riesgo más alto de infarto al miocardio se presenta durante el primer año después del inicio de la enfermedad. Aproximadamente 50% de los segmentos vasculares con aneurismas muestran regresión angiográfica, generalmente dada por la proliferación de la íntima, aunque más raramente es secundario a reorganización y recanalización de un trombo.

Desde el punto de vista clínico prospectivo, los niños que no presentan complicaciones cardíacas durante el primer mes de la enfermedad parecen regresar a su estado de salud previo, sin signos o síntomas de alguna alteración cardíaca. (21)

## **ESTADIFICACION DE RIESGO RELATIVO DE ISQUEMIA MIOCARDICA**

Existe una estadificación de riesgo relativo de isquemia miocárdica, permitiendo que el manejo sea individualizado con respecto al tratamiento médico para disminuir el riesgo de trombosis, frecuencia del seguimiento clínico e indicaciones para realizar cateterismo cardíaco o angiografía coronaria

**Nivel 1:** Pacientes sin afectación coronaria. No precisan antiplaquetarios tras 8 semanas del inicio de los síntomas. Tampoco precisan restricción de actividad física tras esas 8 semanas. No está indicado seguimiento cardiológico una vez pasado un año de la enfermedad.

**Nivel 2:** Pacientes con ectasia coronaria transitoria (desaparece tras la fase aguda). No precisan antiplaquetarios tras 8 se- manas del inicio de los síntomas.

Tampoco precisan restricción de actividad física tras esas 8 semanas. No está indicado seguimiento cardiológico una vez pasado un año de la enfermedad. Sin embargo, algunos cardiólogos consideran necesaria su revisión cada 3 años.(4)

**Nivel 3:** Pacientes con un aneurisma pequeño o mediano aislado. El tratamiento con aspirina a 3-5 mg/ k / día debe ser continuado a largo plazo.

Para prevenir el síndrome de Reye, si el paciente presentara exposición a varicela o influenza, será sustituida por dipiridamol (2-3 mg/ k, dos o tres veces diarias). Se recomienda vacunar contra la gripe. No precisan restricción de actividad física tras 8 semanas del inicio de los síntomas, si bien las pruebas de estrés miocárdico pueden ser útiles para valorarlo. La realización de deportes de competición de contacto y con duros entrenamientos, debe ser desaconsejada. Seguimientos anuales por el cardiólogo, con ecocardiograma y electrocardiograma. Por encima de los 10 años de edad se recomiendan realizar test de estrés miocárdico. La coronariografía sólo está indicada si estos test son positivos o si el ecocardiograma sugiere una estenosis significativa en la arteria coronaria. (4)

**Nivel 4:** Pacientes con al menos un aneurisma grande o varios pequeños o medianos. El tratamiento con aspirina a 3-5 mg/ k / día debe ser continuado a largo plazo, con o sin anticoagulantes orales para mantener un INR entre 2-3.

La actividad física no debe ser restringida, pero en mayores de 10 años hay que realizar anualmente pruebas de perfusión miocárdica. La realización de deportes de competición de contacto y con duros entrenamientos, debe ser desaconsejada. También se desaconseja el ejercicio físico isométrico. Seguimientos anuales por el cardiólogo, con ecocardiograma, electrocardiograma y radiografía de tórax. Algunos autores prefieren hacer electrocardiogramas cada 6 meses. Está indicada la realización anual de test de perfusión miocárdica en mayores de 10 años. Si fuera necesario, en menores de 10 años se pueden realizar pruebas de estrés miocárdico con fármacos. Coronariografía: Está indicada si estos test son positivos o si se sospechara una obstrucción coronaria subclínica por distintos síntomas, como el dolor torácico atípico.

**Nivel 5:** Pacientes con obstrucción coronaria confirmada con coronariografía. El tratamiento con aspirina a 3-5 mg/ k / día debe ser continuado a largo plazo, con o sin anticoagulantes orales para mantener un INR entre 2-3. Antagonistas del calcio deben ser considerados para reducir el consumo de oxígeno miocárdico. (4)

	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3	Nivel 4	Nivel 5
<b>Antiagregantes plaquetarios a largo plazo</b>	No	No	Sí	Sí y/o anticoagulantes	Sí y/o anticoagulantes
<b>Actividad física recomendada</b>	No restricción	No restricción	Restringir deporte de contacto y entrenamiento duro	Restringir deporte de contacto y entrenamiento duro. Realizar test de estrés.	Valorar ejercicio leve o moderado según test de estrés.
<b>Seguimiento cardiológico</b>	No indicado pasado el año.	Cada tres años.	Anual.	Semestral.	Semestral.
<b>Coronariografía selectiva</b>	No indicada.	No indicada.	Sólo indicada si los test de estrés son positivos.	Indicada si los test de estrés son positivos y si hay sospecha clínica o subclínica de isquemia.	Indicada para valorar posibilidades terapéuticas

(20)

## MORTALIDAD

La tasa de mortalidad de la Enfermedad de Kawasaki en Japón es de 0.08%, en los Estados Unidos de América es de un 0.17%. El pico de mortalidad ocurre dentro de los 15 a 45 días de inicio de la fiebre; durante este tiempo está bien establecido la presencia de vasculitis coronaria concomitante a la trombocitosis y estado de hipercoagulabilidad; sin embargo la muerte súbita secundaria a infarto al miocardio quizás se presente después de varios años en pacientes quienes en la niñez hayan tenido aneurismas y estenosis coronaria. Muchos casos de infartos al miocardio en jóvenes adultos se han atribuido al no diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki en la niñez.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se planea realizar un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, de la enfermedad de Kawasaki la cual en un pasado se subdiagnosticada, pero una vez ya conocido su cuadro clínico con exactitud podemos mejorar el diagnóstico, tratamiento oportuno y mejorar la calidad de vida, es por esto que este estudio se enfocara en las complicaciones cardiovasculares con las que cursa dicha patología, como los son las ectasia y aneurismas coronarios, siendo la principal causa de cardiopatía congénita adquirida, se hará énfasis en el seguimiento que se ha realizado en los últimos 5 años, en pacientes en los cuales se diagnostico afección a coronarias, ya sea aneurismas, ectasias, así como el manejo establecido y el seguimiento clínico y paraclínico con electrocardiograma, ecocardiograma o angiografía según sea el caso y la indicación para realizar los mismos.

## **JUSTIFICACION**

La Enfermedad de Kawasaki, aunque no es una entidad frecuente en nuestro medio, una vez establecida es capaz de ocasionar una morbi-mortalidad importante a largo plazo, dado que existen pocos estudios acerca de esta patología en nuestro país, es de particular interés el conocer la incidencia, formas de presentación, tratamientos establecidos y complicaciones encontradas, básicamente enfocándonos a nivel cardiaco.

Dado que el Hospital Infantil de México Federico Gómez es un hospital de tercer nivel, centro de referencia a nivel Nacional, cuenta con una fuente de información de suma importancia en cuanto a el numero de pacientes en quienes se ha realizado el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, los cuales a su vez se les da un seguimiento si presentan alteraciones a nivel cardiaco a corto mediano y largo plazo. Con el siguiente estudio es de mi interés proporcionar información acerca

de la afección a nivel de arterias coronarias y el seguimiento que se lleva a cabo en dichos pacientes, como marcador pronóstico .

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir la frecuencia , factores epidemiológicos, cuadro clínico , de la enfermedad de Kawasaki ,asi mismo evaluar el abordaje diagnóstico y terapéutica de la enfermedad de Kawasaki en pacientes atendido en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Describir la frecuencia de complicaciones cardiovasculares, representadas por ectasias y aneurismas coronarios y seguimiento de los mismos mediante herramientas de gabinete como ecocardiograma en pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## **MATERIAL Y METODOS**

El diseño de este estudio es retrospectivo, observacional y descriptivo, del tipo serie de casos pediátricos, tomando expedientes de la base de datos del servicio de bioestadística del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Se recolectaron datos demográficos como edad, sexo, estación del año, así como datos específicos relacionados con la patología cuadro clínico de presentación, valorando si este cumple criterios clásicos, atípico o incompleto, la presencia de anormalidades en ultrasonido hepático como hepatomegalia, hidrcolecisto entre otros, así como estudios de laboratorio, incluyendo la presencia de reactantes de fase aguda, pruebas de funcionamiento hepático con albumina y plaquetas como marcadores asociados con etapa de la enfermedad. Además se realizaron estudios de imagen como electrocardiograma y ecocardiograma, siendo este ultimo

estudio mediante el cual se diagnosticaron las anomalías a nivel de las coronarias

## **POBLACION.**

El estudio se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez durante un periodo de 5 años en el cual se revisaron los expedientes clínicos que se encuentran en el servicio de archivo de la institución. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en el periodo comprendido entre enero del 2006 y diciembre 2011

## **CRITERIOS DE SELECCION**

Criterios de inclusión:

Se planea incluir en este estudio a todos los pacientes que cumplan con criterios diagnósticos de Enfermedad de Kawasaki, diagnosticados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de exclusión:

Ninguno

## **PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó estadística descriptiva a través de cálculo de proporciones y frecuencias para variables categóricas y cálculo de estadísticas de agrupación y dispersión para variables cuantitativas. Se utilizó el programa SPSS edición 21.



## **DESCRIPCION DE VARIABLES**

Variable: Edad

Definición conceptual: tiempo de existencia desde el nacimiento

Definición operacional: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual expresada en meses

Tipo de variable: cuantitativa de orden

Variable: Sexo

Definición conceptual: Mezcla de rasgos genéticos que identifican a una persona

Definición operacional: Mezcla de rasgos genéticos que identifican a una persona como femenino o masculino

Tipo de variable: cualitativa nominal

Variable: Estación

Definición conceptual: Periodos del año en que las condiciones climáticas imperantes se mantienen en una determinada región dentro de un cierto rango

Definición operacional: Periodos de aproximadamente tres meses de duración denominados primavera, verano, otoño, invierno

Tipo de variable: cualitativa nominal

Variable: Enfermedad concomitante

Definición conceptual: Síntoma o enfermedad que ocurre durante el mismo tiempo que otra

Definición operacional: Enfermedad o síntomas que ocurren de manera paralela a otra, expresada en si o no

Tipo de variable: cualitativa nominal

Variable: Antecedente de infección

Definición conceptual: Indica la contaminación con respuesta inmunológica y daño estructural de un hospedero causada por un microorganismo patógeno

Definición operacional: Que exista como precedente una enfermedad de tipo gastrointestinal o de vías aéreas. Expresada en si o no

Tipo de variable: cualitativa nominal

Variable: Criterios clásicos

Definición conceptual: Características clínicas que debe cumplirse para integrar diagnóstico de enfermedad de kawasaki

Definición operacional: que cumpla con los siguientes criterios:

1--Fiebre mayor de 5 días de duración (usualmente entre 39 a 40 Co)

2-- Además de cuatro o más de los siguientes criterios:

a-- Inyección conjuntival no supurativa bilateral

b-- Linfadenopatía cervical unilateral mayor de 1.5 cm

c-- Cambios en la mucosa oral: queilitis, enantema faríngeo.

d-- Cambios en las extremidades (Edema de manos y pies doloroso )

e-- Exantema polimorfo

f--Descamación periungueal de manos, pies o región inguinal (etapa tardía)

Expresada en si o no

Tipo de variable: cualitativa nominal

Variable: Fiebre

Definición conceptual: aumento en la temperatura corporal por encima de lo que se considera normal, y que es causado por un evento fisiopatológico

Definición operacional: Aumento temporal de la temperatura del cuerpo en respuesta a una enfermedad o padecimiento, con medición por encima de 38.3 expresada en grados centígrados y que es sostenido durante mas de 30 minutos

, Expresada en si o no

Tipo de variable: cuantitativa continua

Variable: Cambios en las extremidades

Definición conceptual: Se define como la presencia de alteraciones a nivel de las extremidades

Definición operacional: Presencia de cambios en las extremidades definido por la presencia de eritema en palmas y plantas, edema indurado en manos y pies, así como la descamación de pulpejos manos y pies. Expresada en si o no  
Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable: Rash eritematoso

Definición conceptual: erupción cutánea consecuencia de una reacción alérgica o infección

Definición operacional: presencia de exantema polimorfo, morbiliforme, confluyente y no vesiculoso . Expresada en si o no

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable: Inyección conjuntival

Definición conceptual: Enrojecimiento conjuntival debido a vasodilatación de los vasos superficiales consecuencia de la acción de diversas noxas

Definición operacional: Se define por la presencia de inyección enrojecimiento conjuntival de manera bilateral , la cual no se acompaña de secreciones. Expresada en si o no

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable: Adenopatía

Definición conceptual: tumefacción, aumento de volumen o inflamación de los ganglios linfáticos

Definición operacional: Definido en el contexto de aumento de volumen de ganglio linfático mayor de 15mm usualmente de manera unilateral, el cual no es doloroso ni purulento. Expresada en si o no

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable: Localización de adenopatía

Definición conceptual: Las adenopatías o ganglios linfáticos son estructuras que pertenecen al sistema linfático, formando agrupaciones en forma de racimos con localización en axilas, ingles, cuello, mediastino y abdomen

Definición operacional: La presencia de linfadenopatía cervical es la menos común de los criterios clínicos principales, siendo esta usualmente unilateral y confinada al triangulo cervical anterior y como criterios clásico incluye la presencia de uno o más ganglios linfáticos mayores de 1.5cm de diámetro, siendo generalmente firmes y no fluctuantes sin asociarse a eritema circunscrito. Expresandose a nivel de cuello en submentoniana, cervical, retroauricular y occipital

Tipo de variable: cualitativa nominal

Variable: Tamaño de adenopatía

Definición conceptual: Se considera el tamaño de una adenopatía como banal si mide menos de 1.5cm en su localización a nivel de cuello

Definición operacional: Se considera como significativa la medición de más de 1.5cm de diámetro, en su localización a nivel de cuello. Expresandose en centímetros

Tipo de variable: cuantitativo continua

Variable: Cambios en las mucosas

Definición conceptual: Se define como alteraciones a nivel de las mucosas que son membranas húmedas que revisten una cavidad fisiológica que tiene contacto con el exterior

Definición operacional: Cambios en labios y boca:

- Enrojecimiento, sequedad, o fisuración labial (queilosis-queilitis)
- Lengua en “frambuesa”
- Eritema difuso de la mucosa oral o faríngea

Expresado como si o no

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable: Atípico

Definición conceptual: Algo que no encaja en un tipo o modelo preestablecido

Definición operacional: Se define como cuadro de presentación atípico :por la presencia de fiebre y otros criterios pero no los 4 acompañado de algún otro síntoma ya sea gastrointestinal o pulmonar. Expresándose como sí o no

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Variable: Incompleto

Definición conceptual: Se dice de algo que no ha sido acabado o completado

Definición operacional: Se define por incompleto como la presencia de fiebre y dos criterios con alteración a nivel de las coronarias ya sea ectasia o aneurisma. Expresándose como sí o no

Tipo de variables: Cualitativa dicotómica

Variable: Ultrasonido Hepático

Definición conceptual: Estudio de imagen basado en ondas sonoras cuya frecuencia está por encima del espectro auditivo del oído humano, hablando a nivel hepático incluye la visualización de vesícula biliar, vía biliar intra y extra hepática y características del hígado como tal

Definición operacional: Se buscan hallazgos como hepatomegalia e hidrocolecisto

Tipo de variables: cualitativa nominal

Variable: Leucocitos

Definición conceptual: Son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos, se originan en la médula ósea y el tejido linfático

Definición operacional: Se define como cuantificación de número de células o glóbulos blancos en sangre. Expresándose como más de 15 mil o menos de 15 mil.

Tipo de variables: cualitativa dicotómica

Variable: bandemia

Definición conceptual: Se define bandemia como la presencia de formas inmaduras en sangre en mas de 10% del total de conteo de globulos blancos

Definición operacional: Se define por la presencia de más de 10% de formas inmaduras de globulos blancos en sangre . Expresandose como si o no

Tipo de variables: cualitativa dicotómica

Variable. Velocidad de Sedimentacion Globular

Definición conceptual: Prueba de laboratorio en la cual los eritrocitos se sedimentan, decantan o caen en un periodo determinado de tiempo, habitualmente en una hora, realizándose en tres etapas Hemaglutinación – Sedimentación – Acumulo o depósito en el fondo, expresada en milímetros por hora

Definición operacional: Prueba de laboratorio en la cual los eritrocitos se sedimentan, decantan o caen en un periodo determinado de tiempo, habitualmente en una hora, realizándose en tres etapas Hemaglutinación – Sedimentación – Acumulo o depósito en el fondo, Utilizada como reactante de fase aguda en procesos infecciosos o inflamatorios expresada en milímetros por hora

Tipo de variables: cuantitativa continua

Variable: Proteina C reactiva

Definición conceptual: Es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación, siendo esta un reactante de fase aguda

Definición operacional: Se define como reactante de fase aguda en el contexto de la enfermedad de Kawasaki expresándose como mg/l

Tipo de variables: cuantitativa continua

Variable: Anemia

Definición conceptual: Se define como una concentración baja de hemoglobina en la sangre, no es una enfermedad sino un signo que puede estar originado por múltiples causas

Definición operacional: Se define como anemia la disminución de cifra de hemoglobina y hematocrito según parámetros medios para la edad del paciente expresada como si o no.

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable: Albumina

Definición conceptual: Proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, se sintetiza en el hígado. La albúmina es fundamental para el mantenimiento de la presión osmótica, necesaria para la distribución correcta de los líquidos corporales entre el compartimento intravascular y el extravascular

Definición operacional: Expresada en g/dl utilizado como indicador dentro del score de harada para tratamiento dentro de los primeros diez días de instauración de la enfermedad de Kawasaki

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Variable: Trombocitosis

Definición conceptual: es la presencia de un alto número de plaquetas a nivel de la sangre, la cual puede ser reactiva o primaria. Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, derivados de la fragmentación megacariocitos. Involucradas en hemostasia y fuente de factores de crecimiento.

Definición operacional: Se refirió como trombocitosis cifras mayores de 450mil plaquetas por milímetro cúbico expresándose como si o no y relacionándose con etapa de la enfermedad

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable: Piuria Esteril

Definición conceptual: se define como la presencia de leucocitos en orina sin bacterias presentes en la misma

Definición operacional: Se expresa como si o no , ante la presencia o ausencia de piuria esteril como hallazgo en examen general de orina practicado en los pacientes

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable: Transaminasemia

Definición conceptual: Definiendose transaminasemia como incremento de los valores de enzimas hepáticas- alaninoaminotransferasa y aspartatoaminotransferasa dos veces encima de valor normal para la edad

Definición operacional: Elevacion enzimas ALT y AST dos veces por encima de valores normales para la edad, expresándose como si o no

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Variable: Alanino- Amino transferasa

Definición conceptual: Enzima que transfiere grupos amino de glutamato a piruvato, se localiza fundamentalmente en el citosol del hepatocito denominada unilocular.

Definición operacional: Expresada en UI/L utilizado como indicador para detectar afección hepática.

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Variable: Aspartato-Amino transferasa

Definición conceptual: Enzima que transfiere grupos amino de glutamato a piruvato, se localiza fundamentalmente en el citosol del hepatocito denominada unilocular.

Definición operacional: Expresada en UI/L utilizado como indicador para detectar probable afectación hepática.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.



Variable: Hiponatremia

Definición conceptual: trastorno hidroelectrolítico definido como una concentración de sodio en sangre por debajo de 135 milimoles por litro siendo el sodio un electrolito importante cuya concentración en el plasma sanguíneo es regulada con precisión mediante diferentes mecanismos

Definición operacional: Expresada en mmol/L con cifras menores de 135mmol/L

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Variable: Electrocardiograma

Definición conceptual: es la representación gráfica de la actividad eléctrica del corazón , que se obtiene con un electrocardiógrafo en forma de cinta continua, siendo el principal instrumento de la electrofisiología cardiaca

Definición operacional: se define como la realización o no de electrocardiograma y si el mismo se encontraba normal o con algún tipo de alteración

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica

Variable: Ecocardiograma

Definición conceptual: conocido también como ultrasonido cardiaco es una tecnología que usa técnicas estándares de ultrasonido para producir imágenes en rebanadas de dos dimensiones del corazón , sus cámaras y vasos sanguíneos

Definición operacional: Se denota a los pacientes que se les realizó ecocardiograma como parte del abordaje, expresándose como si o no

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable: Fracción de eyección

Definición conceptual: Es la medida más importante del funcionamiento cardiaco, este valor expresado en porcentaje mide la disminución del volumen del ventrículo izquierdo del corazón en sístole, con respecto a la diástole

Definición operacional: Se ve expresada la función cardiaca en porcentaje

Tipo de variable: cuantitativa continua

Variable: Ectasia

Definición conceptual: Es una dilatación o distensión de una estructura tubular, usualmente ocurre como parte de un proceso fisiopatológico

Definición operacional: Se define como ectasia nivel de coronaria como la dilatación de una de las ramas de las arterias coronarias ya sea derecha izquierda o ambas en el contexto de medición de menos de 5 milímetros. Expresándose como si o no

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable: Aneurisma

Definición conceptual: Se define como aneurisma la ampliación o dilatación focal o difusa de un segmento arterial de más del 50% del diámetro distal de referencia

Definición operacional: Se definió por la presencia de dilatación de más de 5 mm de diámetro a nivel de las arterias coronarias. Expresándose como si o no

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable : Coronaria con aneurisma

Definición conceptual: las arterias coronarias son las que irrigan el miocardio, se originan de los senos aórticos de Valsalva izquierdo y derecho de la válvula aórtica que regulan el flujo de sangre del ventrículo izquierdo, existiendo dos arterias coronarias principales, la derecha cuyas ramas son la descendente posterior y la marginal derecha y la izquierda cuyas ramas son la descendente anterior y la circunfleja.

Definición operacional: se definirá la afectación de las arterias coronarias por un aneurisma, refiriéndose como coronaria derecha, coronaria izquierda, descendente anterior y ambas coronarias.

Tipo de variable: cualitativa nominal

Variable: Gammaglobulina

Definición conceptual: Es una proteína del plasma sanguíneo del grupo de las inmunoglobulinas que actúa como anticuerpo, antibacteriano y antivírico, junto al resto de inmunoglobulinas son las responsables del sistema inmunitario. modulación en la producción de citosinas, neutralización de superantígenos bacterianos u otros agentes etiológicos, incremento de la actividad de las células T supresoras e inhibición en la síntesis de anticuerpos.

Definición operacional: se define el uso de gammaglobulina en el manejo de pacientes con enfermedad de Kawasaki , expresándose como si o no ya que el manejo debe ser instituido dentro de los primeros 10 días de la enfermedad y si es posible en los primeros 7 días . El tratamiento antes de los 5 días no parece prevenir en mayor proporción las secuelas a nivel cardiaco, comparado con el tratamiento a los 5 a 7 días de la enfermedad y está asociado a un incremento en la necesidad de más dosis de IGIV.

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable: Administración de Acido Acetilsalicílico

Definición conceptual: Conocido popularmente como aspirina es un fármaco de la familia de los salicilatos , usado frecuentemente como antiinflamatorio, analgésico, anti agregante plaquetario, antipirético, actúa interrumpiendo la producción de prostaglandinas y tromboxanos

Definición operacional. Se define si se uso o no acido acetilsalicílico como parte de la terapeutica

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable: Metilprednisolona

Definición conceptual: Es un esteroide sintético del grupo de los glucocorticoides que se utiliza por sus propiedades inmunosupresoras y anti inflamatorias, inhibiendo la formación de ácido araquidónico e inhibe las manifestaciones inmediatas y no inmediatas de la inflamación, interacciona con receptores citoplasmáticos intracelulares específicos

Definición operacional: definiendo el uso de metilprednisolona como parte del manejo en pacientes que presentaron refractariedad y mala respuesta a la aplicación de gammaglobulina como terapéutica de primera línea. Expresándose como si o no

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable: Gammagrama de perfusión miocárdica

Definición conceptual: Es un método no invasivo de alta sensibilidad que sirve para detectar la presencia de insuficiencia coronaria en pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospecha ante la presencia de factores de riesgo

Definición operacional: se expresa como si o no en cuanto a la realización del mismo en los pacientes con presencia de alteraciones a nivel de las coronarias ya sea aneurisma o ectasia

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable : seguimiento

Definición conceptual: consiste en la aplicación de controles periódicos de las variables seleccionadas.

Definición operacional: se define por la presencia o ausencia de controles subsecuentes en consulta de cardiología o reumatología posterior al diagnóstico, expresándose como si o no

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Variable: muerte

Definición conceptual: es el término de la vida a causa de la imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático. Se trata del final del organismo vivo que se había creado a partir de un nacimiento

Definición operacional: Cese de la vida expresada como si o no

Tipo de variable: cualitativa dicotómica.

## RESULTADOS

En el periodo comprendido entre enero 2006 y diciembre 2011, de acuerdo a los registros obtenidos del archivo clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se lograron identificar 57 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki.

Las características demográficas se muestran en la Tabla 1 y 2

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	
Edad (años)	3.3 ± 2.2
Sexo masculino (%)	69.4
Enfermedad concomitante (%)	1.7
Antecedente de infección (%)	53.2

De los antecedentes de cuadro de infección se reportaron los siguientes:

Vías aéreas superiores n=24 → 38.7%

Gastrointestinalmente n=9 → 14.5%

TABLA 2

EPOCA DEL AÑO	
Primavera (n=15)	24.2%
Verano (n=21)	33.9%
Otoño (n=2)	3.2%
Invierno (n=19)	30.6%

En cuanto al diagnóstico clínico se dividió a los pacientes en quienes cumplían con criterios clásicos, atípicos e incompleto como se expresa en la Tabla 3

TABLA 3

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	
Criterios clásicos (n=45)	78.9%
Kawasaki incompleto (n=10)	17.5%
Kawasaki atípico (n=2)	3.5%

Los criterios diagnósticos se dividieron en 6 apartados reportándose de la siguiente manera Tabla 4

TABLA 4

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	
Fiebre (n=52)	91.2%
Cambios en extremidades (n=57)	87.7%
Exantema (n=49)	86%
Conjuntivitis no supurativa (n=53)	93.0%
Adenopatía (n=19)	35.0%
Afección de mucosas (n=55)	96.5%

Fiebre mínimo 38°C, máximo 41°C, media 39.1°C ± 0.67

Días con fiebre mínimo 2, máximo 30, media 9.1 ± 6.2

4 pacientes no cumplieron con criterio de fiebre de mas de 5 días

Localización adenopatía: submentoniana 12 → 19.4%, cervical anterior 14 → 22.6%, retroauricular 2 → 3.2%

Tamaño de adenopatía mínimo 1, máximo 3, media 1.7 ± 0.68

Se encontraron otras manifestaciones asociados dentro de las cuales las que mas destacan son las siguientes (Tabla 5)

TABLA 5

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
Artritis (n=1)	1.8%
Artralgias (n=5)	8.8%
Dolor abdominal (n=6)	10.5%
Irritabilidad (n=3)	5.3%
Hepatomegalia (n=5)	8.8%
BCGitis(n=9)	15.8%

Del total de pacientes 28 (49.1%) no presentaron otra manifestación clínica.

Se realizo Ultrasonido de Hígado y Vías Biliares a 37 (64.9%) de los 57 pacientes encontrando los siguientes hallazgos:

TABLA 6

HALAZGOS DE US (37 pacientes)	
Hepatomegalia (n=4)	10.8%
Hidrocolecisto (n=7)	18.9%
Normal (n=26)	70.2%

En cuanto a los Hallazgos de laboratorio en lo que compete a los Reactantes de fase aguda se reporto Velocidad de Sedimentación Globular en 45 pacientes (78.94%), con una media de 28.7mm/hr  $\pm$  10.58 y Proteina C reactiva en 41 pacientes (71.92%) con una media de 27.4mg/L  $\pm$  7.96

Se reportaron además en la biometría hemática los siguientes hallazgos Tabla 7:

TABLA 7

HALLAZGOS DE LABORATORIO (biometría hemática)	
Leucocitosis - <12,000 (n=38)	66.7%
Bandemia (n=16)	28.1%
Anemia – Hto <35% (n=18)	31.6%
Trombocitosis (n=20)	35.1%

Siendo la cuenta plaquetaria mínima de 505,000 con máxima de 1,100,000, media de 722,900  $\pm$  184,647

Otros hallazgos reportados en los laboratorios muestran la presencia de Hiponatremia en 6 pacientes lo que equivale 10.5% de la población estudiada y Piuria esteril en 7 pacientes (12.3%)

Cursaron además con transaminasemia 14 pacientes (24.6%), hiperbilirrubinemia reportada en 6 pacientes (10.5%) y albumina en rangos menores de 3.5mg/dl en 23 pacientes (40.4%)

En lo que respecta a la realización de Electrocardiograma: Únicamente a 3 pacientes no se les realizó.

De los 54 pacientes que cuentan con electrocardiograma 44, es decir 81.4% fueron reportados como normales

Y de las anomalías encontradas que se reportan en 18.6% se encontraron los siguientes hallazgos:

- 2 Pacientes con Bloqueo de rama derecha del haz de His,
- 3 Pacientes con Bloqueo de rama izquierda del haz de His
- 2 pacientes con Hipertrofia de ventrículo derecho
- 2 pacientes con Hipertrofia de ventrículo izquierdo
- 1 paciente con Hipertrofia biventricular.

A la totalidad de los pacientes se les realizó ecocardiograma.

Fue reportado normal en 26 (45.6%) pacientes, 26 (45.6%) con ectasia y solo 5 (8.7%) con aneurismas.

TABLA 8

HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS			
ECTASIA	CORONARIA AFECTADA	Coronaria derecha (n=8)	30.7%
		Coronaria izquierda (n=13)	50%
		Ambas coronarias (n=2)	7.6%
		Descendente anterior (n=3)	11.5%
TAMAÑO		3.6mm ± 0.47	
ANEURIMA	CORONARIA AFECTADA	Coronaria derecha (n=3)	60%
		Coronaria izquierda (n=0)	40%
		Ambas coronarias (n=2)	
		Descendente anterior (n=0)	
TAMAÑO		Entre 5-8mm	60%
		>8mm	40%
TIPO		Fusiforme (n=1)	20%
		Saculado (n=4)	80%



En relación al tratamiento únicamente 1 paciente no recibió gammaglobulina.

El tiempo de inicio del tratamiento con gammaglobulina fue mínimo al día 3, máximo al día 31, con una media de 9.84 días  $\pm$  5.5. De los 56 pacientes que recibieron gammaglobulina, 7 (12.5%) pacientes recibieron dos dosis de gammaglobulina por refractariedad:

1 paciente en su día 13 de fiebre ECTASIA CORONARIA DERECHA E IZQUIERDA

1 paciente en su día 18 de fiebre ECTASIA CORONARIA DERECHA

1 paciente en su día 7 de fiebre NORMAL

1 paciente en su día 4 de fiebre ECTASIA CORONARIA DERECHA

1 paciente en su día 11 de fiebre ECTASIA CORONARIA IZQUIERDA

1 paciente en su día 5 de fiebre ECTASIA CORONARIA DERECHA

El 100% de los pacientes recibió ácido acetil salicílico, incluido aquel que no recibió gammaglobulina.

TABLA 9

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO	
Metilprednisolona (n=1)	1.7%
Dipiridamol (n=2)	3.5%
Warfarina (n=2)	3.5%
Infliximab (n=1)	1.7%

Los pacientes en promedio permanecieron hospitalizados por 6.6 días (mínimo 2, máximo 35).

Al 85.9% (n=49) se les realizó ecocardiograma de control. (TABLA 9)

TABLA 9

SEGUIMIENTO ECOCARDIOGRAMA	
A las 2 sem del diagnóstico (n=25)	51.0%
A la 6ta-8va sem del diagnóstico (n=13)	26.5%
Más de 2 meses (n=11)	22.4%

El promedio de ecocardiogramas por paciente fue de 2 (mínimo 0, máximo 12). El promedio de tiempo en el cual se reporta como normal dicho estudio fue de 10.8 meses (mínimo 1, máximo 84)

Solo a 1 paciente se le realizó cateterismo. De los pacientes con gammagrama de perfusión coronaria el tiempo en el que se realizó posterior al diagnostico fue de 10.1 meses (mínimo 1, máximo 58) Tabla 10

TABLA 10

GAMMAGRAMA DE PERFUSIÓN CORONARIA (n=15)	
Normal (n=12)	80.0%
Isquemia (n=3)	20.0%
Mas de 2 meses (n=11)	22.4%

El seguimiento por consulta externa fue en cardiología por 46 (80.7%) pacientes por un promedio de 4.3 años y por reumatología 23 (40.4) por un promedio de 3.7 años.

Únicamente se reportó una defunción de un paciente de 1 año 1 mes con aneurismas gigantes de mas de 10mm en ambas coronarias con fracción de eyección de 66% quien recibió manejo con gammaglobulina - warfarina - acenocumarina quien fallece por insuficiencia cardiaca , choque cardiogénico y quien permaneció hospitalizado por mas de 25 días.

## DISCUSION

La Enfermedad de Kawasaki es una vasculitis multisistémica febril aguda que afecta principalmente las arterias coronarias ocasionando formación de aneurismas y cardiopatía isquémica. El Hospital Infantil de México Federico Gómez al ser un Instituto de referencia nacional proporciona una oportunidad

excepcional para estudiar la epidemiología, características clínicas y evolución de pacientes con esta patología.

De los 57 pacientes con enfermedad de Kawasaki, que se obtuvieron de la búsqueda de expedientes clínicos en archivo, 69.7% fueron del sexo masculino, similar a lo observado en otras series mexicanas como lo es la de Quevedo Chavarría donde se observa un predominio de esta patología en el sexo masculino con una proporción de 2.4:1, siendo la media de edad al diagnóstico en nuestro Hospital de  $3.3 \pm 2.2$  años comparado con la serie de Sang Hyun Yun y cols, un rango de 2.6 años, similar a lo encontrado en nuestro Hospital. (5) (9).

La estación del año en donde se presentó con mayor incidencia, en nuestro estudio fue en verano seguida de otoño, semejante a la presentación bimodal durante el año, con picos en los meses de enero y junio/julio, y un número mínimo en octubre, reportados por Mariana Gil y cols en los Archivos de Cardiología del 2009, en el cual se habla del comportamiento clínico y complicaciones cardiovasculares en niños atendidos en un hospital de tercer nivel, equiparable al nuestro. Por otro lado la estación predominante en una serie de 17 pacientes por Gonzalo Quezada-Chavarría y resulta ser distinta a la observada en nuestro Hospital, con mayor presentación de casos en el periodo de primavera con un 47% en comparación con un 24.2% en este estudio. (10) (11)

Se encontró el antecedente de infección en el 53.2% de los pacientes, de estos el 38.7% la presentaron a nivel de vías aéreas superiores englobando faringoamigdalitis, otitis media, neumonía y el 14.7% a nivel gastrointestinal lo que incluyó vómito, diarrea y dolor abdominal. Estos hallazgos son similares a los reportados por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos, como posible disparador de la enfermedad, sin embargo la naturaleza de estos síntomas es inespecífica y podría reflejar vasculitis difusa o ser la secuela de un proceso infeccioso de otra índole. (14)

Los síntomas clásicos fueron estipulados por Tomisaku Kawasaki en 1970, los cuales no se han modificado en la actualidad, solo se ha agregado la existencia de sintomatología incompleta y atípica.(1) (12)

La mayoría de los pacientes de este estudio manifestaron fiebre, conjuntivitis y afección a nivel de mucosas (93.5%); fueron 53 pacientes los que presentaron inyección conjuntival, la afección mucocutánea ocurrió en más de 90% y la manifestación clínica menos frecuente fue la adenopatía cervical (35%), escenario que coincide con lo informado en otras publicaciones, como la reportada por Alejandro del Angel Aguilar y cols en la Revista de Enfermedades Infecciosas de Pediatría del 2009, donde se observó en un grupo de 14 pacientes que el 100% de estos manifestaron fiebre y exantema. Catorce (93%) tuvieron inyección conjuntival, la afección mucocutánea ocurrió en más de 90% de los pacientes y la manifestación clínica menos frecuente fue la adenopatía cervical (33%), Así mismo se encontró que el 78.9% de los pacientes es decir 45, cumplían con criterios clásicos, 10 pacientes (17.5%) como Kawasaki incompleto y 2 pacientes (3.5%) presentación Atípica. (8)

Se encontró la presencia de otras manifestaciones clínicas asociadas en este estudio como la presencia de Artritis en un 1.8%, , en comparación con 30% reportado en estudio de Sang Hyun Yun y cols, en este mismo se encontró la presencia de piuria esteril en un 75% de los pacientes comparado con nuestro estudio donde se reporto únicamente en 6 pacientes (10.5%), Así mismo la asociación con hidrocolecisto se observó en el 5% de los pacientes comparado con nuestro estudio en un 18.9%, esto relacionando probablemente al hecho de que no se buscara de manera intencionada estas alteraciones mediante los estudios específicos. (5)

Se ha descrito la inflamación de la cicatriz de BCG en niños ; este dato sólo se encontró en el 15.8 % de los pacientes (casos típicos y atípicos), similar a lo

reportado en los Archivos de Cardiología del 2009 por Erick M Flores y cols con un 18%, lo que sugiere una baja frecuencia de este signo (9)

La elevación de los reactantes de fase aguda, tales como velocidad de sedimentación globular(VSG) y proteína C reactiva (PCR), es casi universal en la Enfermedad de Kawasaki, y generalmente regresan a niveles normales de 6 a 10 semanas posteriores al inicio de la enfermedad. En nuestro estudio se reportó elevación de la VSG en 45 de los 57 pacientes (78.9%), sin embargo no se encontró en los expedientes valores posteriores de dichos reactantes de fase aguda como valor pronóstico o de respuesta al tratamiento

Se reporto anemia en 18 de los pacientes (31.6%), Leucocitos mayor de 12 mil en 66.7% de los pacientes, trombocitosis en el 35.1% de los pacientes mientras que la albumina se reporto menor de 3.5 mg/dl en el 40.4% de los pacientes, comparado con estudio de Arón Rene Molina y cols donde se reporta La cifra de hemoglobina se encontró baja en 17 pacientes (85%), y normal en 3 (15%). Mientras que la albúmina fue determinada en 19 pacientes y se encontró baja en 12 pacientes (60%) y normal en 7 (35%).El recuento leucocitario se reportó elevado en 6 pacientes (30%), bajo en 1 (5%) bajo y normal en 13 (65%). (22)

A la totalidad de los pacientes se les realizó ecocardiograma. Fue reportado normal en 26 pacientes (45.6%), 26 (45.6%) con ectasia y solo 5 pacientes (8.7%) con aneurismas.

En el 54.3% de los pacientes (n=12) se encontró afección coronaria, la coronaria derecha y su rama descendente anterior en un 42.2% , 50% de la coronaria izquierda y ambas coronarias en el 7.6% con una media de 3.6mm  $\pm$  0.47, similar a lo reportado por Maria Gil Veloz y cols en Los Archivos de Cardiología de México del 2009, donde se reporta que el 54,5 % (n = 12) de los pacientes se encontró afección coronaria; uno de ellos presentó dilatación de la coronaria izquierda y aneurisma de la coronaria derecha; 7 (32 %) pacientes presentaron sólo

dilatación, 3 en la coronaria derecha, 1 en la coronaria izquierda y en 3 casos el compromiso fue de ambas (14.28%) (10)

En 5 pacientes se detectó aneurisma, de los cuales 3 se presentaron en la coronaria derecha y 2 con afección de ambas coronarias, Siendo las medidas entre 5-8mm en el 60% de los casos y mayores de 8mm o clasificados como gigantes en el 40%, comparado con lo reportado por Maria Gil Veloz y cols en los Archivos de Cardiología de México del 2009 donde se observó que en 4 (18 %) pacientes se detectó aneurisma de las arterias coronarias, en 2 casos se presentó en la arteria coronaria derecha, 1 de éstos se clasificó como gigante, y 2 pacientes presentaron aneurisma en ambas arterias (10)

En cuanto al tratamiento se ha visto que con inmunoglobulina y ácido acetil salicílico se consigue una respuesta favorable en hasta el 90% de los pacientes disminuyendo significativamente el riesgo de afectación coronaria, en lo referido por J. Salas Salguero y cols en Anales de Pediatría del 2010. El manejo con inmunoglobulina a dosis de 2 gramos por kilogramo la recibieron el 98.2% de los pacientes, metilprednisolona 1 paciente y este mismo se le aplicó infliximab por refractariedad. Como lo referido en el estudio de Norberto Sotelo, y cols, el tratamiento de primera elección y más utilizado es la inmunoglobulina IV como una dosis de 2 gramos por kilogramo en infusión de 12 horas y que reduce la prevalencia de aneurismas, Evaluando la respuesta del paciente, la dosis se puede repetir con dosis de 400 miligramos por kilo por día durante 5 días, pudiéndose además administrar esteroides en especial en casos de refractariedad definiéndose por la presencia de fiebre persistente por más de 24 a 48 hrs después de la administración de gammaglobulina, como lo fue con nuestro paciente que requirió de tres bolos de metilprednisolona e incluso infliximab, en cuanto a este último, los casos publicados de Enfermedad de Kawasaki tratada con infliximab no llegan al número 40 en total, perteneciendo 29 de ellos a un ensayo clínico y un estudio retrospectivo publicados por Burns et al. El resto han sido publicados como casos clínicos aislados. En todos ellos se muestra como una

alternativa eficaz en el Kawasaki refractario y no se han descrito efectos adversos relacionados con la medicación en estas series tras la administración de dosis única. (10) (22) (14) (15)

Los pacientes en promedio estuvieron hospitalizados por 6.6 días (mínimo 2, máximo 35), similar a lo reportado por Norberto Sotelo y cols en los Archivos de Cardiología del 2007, donde se refiere un promedio de hospitalización de 7 a 40 días (15)

El seguimiento por consulta externa fue en cardiología 46 (80.7%) pacientes por un promedio de 4.3 años y se realizaron Ecocardiogramas de control al 85.9 % de los pacientes, siendo a las 2 semanas del diagnóstico en un 51% y a partir de la sexta a octava semana a un 26.5% , comparado con los Archivos de Cardiología de México donde se refiere que el seguimiento de pacientes con alteraciones coronarias debe realizarse con ecocardiograma bidimensional entre la segunda y cuarta semana y de ser persistente la dilatación coronaria se debe de realizar angiografía coronaria después de los 6 a 12 meses del diagnóstico; con seguimiento posterior cada 6 meses en la consulta con cardiólogo pediatra y un ecocardiograma anual (15)

## **CONCLUSIONES**

1. La Enfermedad de Kawasaki es una entidad clínica que plantea un importante reto diagnóstico para el pediatra
2. Su reconocimiento temprano implica la necesidad de su inclusión en el diagnóstico diferencial en pacientes con fiebre y exantema
3. Presentación predominantemente en verano
4. Se observa que no en todos los pacientes se cumple el criterio de fiebre de más de 5 días, como parte del diagnóstico
5. Se observa que la inflamación en sitio de vacunación BCG fue una manifestación que se presentó de manera importante

6. Se observó el predominio de afección coronaria derecha en lo que compete a aneurismas, en comparación con lo referido en la literatura de predominio coronaria izquierda
7. La administración de gammaglobulina idealmente antes del décimo día de evolución de la fiebre, disminuye la incidencia de alteraciones a nivel coronario
8. Es la causa mas frecuente de cardiopatía adquirida en nuestro país

## **CRONOGRAMA**

	<b>Junio 2011 a Diciembre 2012</b>	<b>Enero 2012 a Abril 2013</b>	<b>Abril 2013 a Mayo 2013</b>
<b>REVISION BIBLIOGRAFICA</b>	<b>X</b>		
<b>REVISION DE EXPEDIENTES</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
<b>ANALISIS DE RESULTADOS</b>		<b>X</b>	
<b>REDACCION DE TESIS</b>			<b>X</b>



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tomisaku Kawasaki, Fumio Kosaki, Sumio Okawa, Itsuzo Shigematsu and Hiroshi Yanagawa, A New Infantile Acute Febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (MLNS) Prevailing in Japan, *Pediatrics*, 1974;54;271
2. Fernanda Falcini, Serena Capannini, Donato Rigante, Kawasaki syndrome: an intriguing disease with numerous unsolved dilemmas, Falcini et al. *Pediatric Rheumatology* 2011, 9:17
3. Jane W. Newburger, 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, *PEDIATRICS* Vol. 114 No. 6 December 2004.
4. Dr. Victorio Cuenca. Enfermedad de Kawasaki, Sección de Cardiología Pediátrica. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga. Capítulo 23
5. Sang Hyun Yun, MD, Nu Ri Yang, MD, and Sin Ae Park, MD, Associated Symptoms of Kawasaki Disease The Korean Society of Cardiology 2011.41.7.394
6. Elizabeth S. Yellen, MD, et al, Performance of 2004 American Heart Association Recommendations for Treatment of Kawasaki Disease, *Pediatrics*. 2010 February ; 125(2):
7. ALEXANDRA F. FREEMAN, M.D. et al Kawasaki Disease: Summary of the American Heart Association Guidelines, 2006;;74:1141--8,1149--50
8. Dr. Juan Carlos Galán Hernández et al, Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en un hospital de segundo nivel *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* Vol. XXII Núm. 87
9. Ho-Chang Kuo et al, Kawasaki Disease: An Update on Diagnosis and Treatment, *Pediatrics and Neonatology* (2012) 53, 4 a11
10. Mariana Gil Veloz et al, Enfermedad de Kawasaki: comportamiento clínico y complicaciones cardiovasculares en niños atendidos en un hospital de tercer nivel, *Arch Cardiol Mex*. 2009;79(1):11-17
11. Gonzalo Quezada-Chavarría, Enfermedad de Kawasaki. Análisis de 17 casos, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009; 47 (1): 61-64

12. Min A Cho, MD, Affects of "Age at Diagnosis" on Coronary Artery Lesions in Patients With Incomplete Kawasaki Disease, The Korean Society of Cardiology 2010
13. Ana M SChron, Md et al, aneurismas Gigantes de las Arterias Coronarias en la Enfermedad de Kawasaki muestra casuística, Revista Argentina de Cardiología vol 71 N°3 mayo –junio 2003
14. Annette L. Baker, Et al Associated Symptoms in the Ten Days Prior to Diagnosis of Kawasaki disease, J Pediatr. 2009 April ; 154(4): 592–595
15. Norberto Sotelo, Luis Antonio González, Kawasaki disease: A rare pediatric pathology in Mexico Twenty cases report from the Hospital Infantil del Estado de Sonora, Archivos de cardiología de México, Vol. 77 Número 4/Octubre-Diciembre 2007:299-307
16. E Tsuda et al, Dilated coronary arterial lesions in the late period after Kawasaki disease, Cardiovascular medicine, Heart 2005;91:177–182.
17. Jane W. Newburger, 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
18. Ermias D. Belay, Kawasaki Syndrome and Risk Factors for Coronary Artery Abnormalities United States, 1994–2003, he Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 25, Number 3, March 2006
19. Dr. Jorge Arturo Aviña Fierro, Et al, Bases inmunológicas actuales de la enfermedad de Kawasaki, Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, Vol. 13, Núm. 3 • Septiembre-Diciembre 2004 pp 104-108
20. Janelle R Cox, MD et al, Recognition of Kawasaki Disease, case estudio, The Permanente Journal/ Winter 2009/ Volume 13 No. 1
21. Jorge Luis Cervantes-Salazar, Enfermedad de Kawasaki, conceptos sobre la cirugía de revascularización coronaria en edad pediátrica, Archivos de Cardiología de México, Vol. 76 Número 1/Enero-Marzo 2006:75-79
22. J. Salas Salguero et al , Enfermedad de Kawasaki refractaria con aneurismas coronarios tratada con infliximab, An Pediatr (Barc). 2010;73(5):268–271
23. Aarón René Molina Portillo y cols, Enfermedad de Kawasaki, curso clínico y evolución, Archivos de investigación materno infantil, Vol. II, no. 3 • Septiembre-Diciembre 2010

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Las limitaciones que se presentaron en el estudio se deben a falta de información en los expedientes, o incongruencias en los mismos, así como reportes de ecocardiograma extraviados, traspapelados o no reportados por escrito. Así mismo la inasistencia a las consultas subsecuentes de seguimiento programadas