



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN MENORES DE 1 AÑO DE  
EDAD. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. SAMIA GAFFARE ARANDA

TUTOR:

DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA



MÉXICO, D.F. 2018



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.

## INDICE

	Página
1. Antecedentes	5
1.2 Epidemiología	5
1.2.1 Epidemiología mundial	6
1.2.2 Epidemiología en México	7
1.3 Etiología y Patogénesis	7
1.4 Predisposición genética	10
1.5 Anatomía Patológica	10
1.6 Factores de susceptibilidad del huésped	11
1.7 Factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones coronarias	11
1.8 Factores de riesgo de mala respuesta en alteraciones coronarias	12
1.9 Diagnóstico	12
1.10 Principales hallazgos clínicos	12
1.11 Enfermedad de Kawasaki incompleta	15
1.12 Afectación por sistemas	16
1.12.1 Alteraciones en el sistema cardiovascular	16
1.12.2 Afectación del sistema musculo esquelético	16
1.12.3 Afectación del sistema gastrointestinal	17
1.12.4 Afectación del sistema respiratorio	17
1.12.5 Afectación del sistema nervioso	17
1.12.6 Afectación del sistema genitourinario	17
1.13 Presentaciones menos típicas	17
1.14 Hallazgos de laboratorio	19
1.15 Estudios de gabinete	21
1.15.1 Ecocardiograma	21
1.15.2 Evaluación utilizando las puntuaciones z en los aneurismas de las arterias coronarias	23

1.15.3 Angiografía por Tomografía computarizada y Angiografía por Resonancia Magnética	25
1.15.4 Cateterismo cardiaco	25
1.15.5 Pruebas de estrés	25
1.16 Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki	26
1.17 Tratamiento	27
1.17.1 Inmunoglobulina	27
1.17.2 Anticoagulación	28
1.17.3 Esteroides	29
1.17.4 Falta de respuesta a Inmunoglobulina intravenosa	29
1.17.5 Tratamiento a largo plazo	30
1.18 Pronóstico	30
1.19 Recomendaciones de seguimiento	31
1.19.1 Recomendaciones de seguimiento a corto plazo	31
1.19.2 Recomendaciones de seguimiento a largo plazo	31
1.20 Diagnóstico diferencial	32
1.21 Enfermedad de Kawasaki en menores de un año de edad	33
<b>2. Planteamiento del problema</b>	<b>36</b>
<b>3. Pregunta de investigación</b>	<b>37</b>
<b>4. Justificación</b>	<b>37</b>
<b>5. Objetivos</b>	<b>38</b>
5.2 Objetivo general	38
5.3 Objetivos específicos	38
<b>6. Material y Métodos</b>	<b>38</b>
<b>7. Clasificación de la investigación: Tipo de estudio.</b>	<b>38</b>
<b>8. Características de expedientes de pacientes</b>	<b>39</b>
8.2 Expedientes de pacientes objetivo	39
8.3 Expedientes de pacientes elegibles	39
<b>9. Criterios de estudio</b>	<b>39</b>

9.2 Criterios de inclusión	39
9.3 Criterios de exclusión	39
9.4 Criterios de eliminación	40
<b>10. Ubicación del estudio</b>	40
<b>11. Descripción general del estudio</b>	40
<b>12. Definiciones operacionales, variables y hoja de recolección de datos</b>	40
<b>13. Tamaño de la muestra</b>	41
<b>14. Análisis estadístico</b>	41
<b>15. Resultados</b>	41
15.2 Análisis descriptivo	41
<b>16. Discusión</b>	47
<b>17. Limitaciones del estudio</b>	50
<b>18. Conclusiones</b>	50
<b>19. Referencias bibliográficas</b>	51
<b>20. Anexos</b>	54

## **ANTECEDENTES.**

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una enfermedad febril aguda en la infancia, caracterizada por una vasculitis sistémica de medianos vasos. Es la principal causa de cardiopatía adquirida en los países desarrollados<sup>1</sup> aunque la enfermedad reumática del corazón sigue dominando en el mundo en desarrollo.<sup>2</sup>

Es más prevalente en niños entre los 6 meses y los 5 años de edad, aunque puede estar presente en recién nacidos, durante la adolescencia y en adultos. Los niños más pequeños, sin embargo, son más propensos a tener una presentación clínica incompleta de la enfermedad, este hecho hace difícil el diagnóstico y tratamiento precoz e implica un mayor riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria (EAC)<sup>1</sup>.

Todos los signos y síntomas de la enfermedad se resuelven tras la etapa aguda, pero la lesión arterial coronaria (LAC) se desarrolla en 3 a 5 % de los niños tratados con inmunoglobulina intravenosa (IVIG), y hasta en un 25 % de los niños no tratados.<sup>3</sup> Su pronóstico depende enteramente de la presencia y severidad de la LAC que puede ir desde la dilatación arterial leve a los aneurismas gigantes.<sup>2</sup>

### **1.2 Epidemiología**

La EK fue descrita por primera vez en 1967 por un pediatra japonés, el Dr. Tomisaku Kawasaki, como un síndrome linfo-mucocutáneo.<sup>2</sup>

Esta enfermedad se ha descrito en casi todos los grupos étnicos y las características clínicas y muchas de las características epidemiológicas son notablemente similares en distintas poblaciones. Afecta predominantemente a niños pequeños; 80 % de los casos ocurre entre las edades de 6 meses y 4 años. Casos fuera del rango de edad de 6 meses a 4 años son bien reconocidos, incluso en recién nacidos, y en adultos, particularmente aquellos con infección por el VIH.

3

### **1.2.1 Epidemiología Mundial.**

La incidencia de EK varía considerablemente entre los grupos étnicos. La tasa de incidencia en el Noreste de Asia es hasta 20 veces más alta que en los caucásicos. Australia tiene una de las tasas más bajas reportadas (3,7 por 100 000), equivalente a 50-60 casos por año. La incidencia en Nueva Zelanda también es relativamente baja (8/100 000 a los 5 años de edad). La incidencia más alta se reporta en Japón (239.6/100 000 niños de edad de 0 a 4 años; aproximadamente 12,755 casos por año) en el 2010, con una mayor incidencia en niños de 6 a 11 meses. Se ha estimado que hasta 1 de cada 150 niños japoneses han tenido EK a la edad de 10 años. La segunda mayor tasa de incidencia se presentan en Corea (131 /100 000) y en Taiwán (69/100 000) <sup>3</sup>

En Japón se considera una enfermedad endémica. Ha habido tres epidemias documentadas en Japón, en 1979, 1982 y 1986. En 2010, la tasa de incidencia de EK en Japón (239,6 por 100.000 niños de 0 a 4 años) excede la tasa más alta durante cualquiera de las epidemias y es la tasa más alta registrada. La razón para el aumento lineal en la tasa de incidencia en Japón no es clara aún. <sup>2</sup>

En Estados Unidos se diagnostican cerca de 4,500 casos de EK al año, y la incidencia de la enfermedad depende del grupo étnico; con 32.5 por cada 100,000 niños menores de 5 años en americanos descendientes de asiáticos, 16.9 por cada 100,000 niños menores de 5 años en afroamericanos, 11.1 por cada 100,000 niños en hispanos y 9.1 por cada 100,000 niños menores de 5 años en caucásicos. <sup>1</sup>

Hay una variación estacional bien reconocida en la tasa de incidencia. Australia, Reino Unido y Estados Unidos reportan un aumento de la incidencia en invierno y primavera, mientras que los picos de primavera / verano son vistos en China. La variación estacional es menos marcada en Japón <sup>4</sup>.

La EK, como muchas infecciones de la infancia, tiene un predominio masculino (aproximadamente 1,6 veces más común). El pico de edad de aparición es de aproximadamente 9-11 meses en los japoneses, 11 en Coreanos, 12 en

taiwaneses, y más de 12 meses en otras poblaciones, tales como en canadienses, indios y británicos.<sup>3</sup>

En Estados Unidos, con un predominio en varones, existe una relación de 1.5-1.7:1 y un 76% de los casos es en menores de 5 años.

La tasa de mortalidad para EK en Japón es de 0.08%, en los Estados Unidos, la tasa de mortalidad intrahospitalaria es de 0.17%. La mayoría de los fallecimientos son secundarios a secuelas cardíacas. El pico de mortalidad ocurre entre 15 a 45 días posteriores al inicio de la fiebre, sin embargo, puede existir muerte súbita secundaria a infarto del miocardio muchos años después de la enfermedad en pacientes que desarrollaron aneurismas coronarios o estenosis en la edad pediátrica.<sup>1</sup>

En Japón la tasa de recurrencia es de aproximadamente un 3%. La proporción de casos con una historia familiar es aproximadamente 1%. El riesgo de ocurrencia de la EK en gemelos es aproximadamente del 13%.<sup>5,6</sup>

### **1.2.2 Epidemiología en México**

En México, se desconoce la incidencia de EK siendo probablemente igual que en lo reportado en Latinoamérica de 3 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años al año.<sup>7</sup>

La incidencia de lesiones coronarias en la etapa aguda es de hasta 59% de los casos estudiados. Este incremento en las lesiones coronarias probablemente está relacionado con un diagnóstico tardío de la enfermedad.<sup>8</sup>

### **1.3 Etiología y Patogénesis**

La epidemiología de la EK sugiere fuertemente que al menos un desencadenante infeccioso está involucrado en la precipitación de la respuesta inmune anormal.<sup>3</sup>

La baja incidencia en los tres primeros meses de vida sugiere una protección al menos parcial de anticuerpos trasplacentarios. La baja incidencia relativa después de la edad de 4 años sugiere un disparador (es) generalizado al que la mayoría de los niños en edad escolar tienen una respuesta inmune previamente montada,

sin desarrollar clínicamente. La recurrencia de EK ocurre en 3-5 % de los casos en Japón, aunque parece mucho menos frecuente en otras poblaciones. Esto sugiere que una pequeña proporción de niños no desarrollan una respuesta inmune protectora y / o que más de un agente infeccioso, que no induce protección cruzada de inmunidad, puede desencadenar un síndrome clínico similar.<sup>9</sup>

Investigadores han investigado cuidadosamente y no se ha podido identificar algún agente infeccioso etiológico, incluyendo virus de Epstein –Barr (EBV), adenovirus, coronavirus humano, bocavirus humano, Yersinia pseudotuberculosis, virus del herpes, y otros. Las toxinas, tales como las producidas por Staphylococcus aureus y Streptococcus pyogenes se han postulado como los agentes causantes de EK, porque la erupción puede parecer eritrodermia, similar a los síndromes de choque tóxico y síndrome de la piel escaldada por estafilococo. Además, la eficacia del tratamiento con IVIG podría explicarse por la unión de la inmunoglobulina a las toxinas, aunque mecanismos de antígeno independientes se han postulado también.<sup>2</sup>

Las similitudes clínicas entre la EK y el síndrome de choque tóxico han llevado a la investigación de la posible participación de las toxinas bacterianas de superantígeno. Además, la ocurrencia de casos con aparente síndrome de shock tóxico simultáneo y EK (con aneurismas de las arterias coronarias) sugiere fuertemente una etiología compartida.<sup>9</sup>

Hasta la fecha, ningún agente único ha sido demostrado como causa de EK. Una hipótesis alternativa plantea que muchos agentes infecciosos desencadenan una vía final común en individuos genéticamente susceptibles que es apoyada por el hallazgo de que muchos pacientes diagnosticados de EK han documentado infecciones concomitantes.<sup>9,2</sup>

Existe un debate en curso acerca de la importancia de los antígenos convencionales (que estimulan cerca de un millón de células T) y / o superantígenos (que no son del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) restringido y que estimulan el 20-30% de células T) como desencadenantes de

EK. Existe evidencia para apoyar la participación de ambos mecanismos, que no son necesariamente excluyentes entre sí, especialmente si dos disparadores infecciosos están involucrados.<sup>9</sup>

El análisis de la activación inmune y la inflamación que resulta en las características clínicas y el daño vascular observado en la EK de muestras de autopsia de niños que han muerto de EK han identificado inmunoglobulina A (IgA) en las paredes de las arterias coronarias. La IgA reconoce cuerpos de inclusión citoplasmáticos, que pueden ser de origen viral. Dentro de la pared bronquial, hay una mayor expresión de genes implicados en las vías de interferón, que son particularmente importantes en las respuestas anti virales. Estos hallazgos sugieren que un virus respiratorio todavía no identificado puede contribuir a la enfermedad.

Niveles de anticuerpos de inmunoglobulina M están significativamente elevados contra una variedad de superantígenos siguiente a la EK, y una o más especímenes de bacterias productoras de superantígeno se detectan en la flora gastrointestinal con más frecuencia en los casos de EK que en los controles.<sup>9</sup>

Un estudio informó que los neutrófilos son actores importantes en el ataque inicial en las paredes de las arterias coronarias. En un modelo murino de arteritis coronaria inducida por *Lactobacillus casei* extracto de pared celular, el receptor 2 Toll-like y su posterior proteína adaptadora, MyD88, son necesarios para el desarrollo de las lesiones de las arterias coronarias, estableciendo un papel para el sistema inmune innato.<sup>2</sup>

Las células T también juegan un papel importante en la EK. Las células CD8 $\beta$  T se han encontrado en las arterias coronarias de especímenes de autopsia. Los estudios de suero de etapa aguda y subaguda en pacientes que tienen EK mostraron una disminución en la población de las células T reguladoras en la fase aguda, con normalización después del tratamiento con IVIG, lo que indica que la alteración de inmunorregulación tiene un posible papel en el desarrollo de EK<sup>2</sup>

Los recientes estudios de asociación del genoma han descrito polimorfismos de un solo nucleótido funcionales en el gen ITPKC (1,4,5 trifosfato de inositol 3 - quinasa

C) que se asocian con un mayor riesgo para la susceptibilidad a EK, enfermedad más severa de arteria coronaria, y resistencia a la IVIG. ITPKC actúa como un regulador negativo de la activación de células T a través de la calcineurina / NFAT vía de señalización, y alteraciones en la señalización pueden contribuir a la hiperreactividad inmune en EK. <sup>2</sup>

#### **1.4 Predisposición Genética**

Una predisposición genética subyacente está respaldada por los resultados en que los hermanos de los niños que tienen EK tienen 10 veces mayor riesgo de la enfermedad, y los padres de los niños que tienen EK en Japón, hoy en día tienen el doble de probabilidades, en comparación con otros adultos, de haber tenido EK cuando eran niños. <sup>2</sup>

#### **1.5 Anatomía Patológica**

El desencadenante infeccioso(s) de la EK precipita un complejo y una incompletamente entendida cascada de inflamación en niños susceptibles. La inflamación sistémica inicial conduce a las características clínicas y de laboratorio y a inflamación vascular local subclínica que puede resultar en daño y remodelación vascular.

Las células inflamatorias inicialmente activadas, en particular monocitos, macrófagos, células T y, más tarde las plaquetas, se adhieren a las células endoteliales que recubren a las arterias elásticas de tamaño mediano. La predilección por el daño de las arterias coronarias aún no es bien entendida, pero es posible que en parte refleje las dinámicas del flujo local <sup>3</sup>

En modelos de animales y en los casos de autopsias humanas, metaloproteinasas de matriz (MMPs) están implicadas en el daño a la pared arterial y la formación de aneurismas coronarios.

La EK es una vasculitis generalizada que afecta los vasos sanguíneos de todo el cuerpo. Los aneurismas pueden ocurrir en otras arterias extra parenquimatosas

musculares, como las arterias celíacas, mesentéricas, femorales, ilíacas, renales, axilares y braquiales.<sup>1</sup>

Las etapas tempranas en el desarrollo de arteritis en la EK han sido bien estudiadas. Se han descrito 5 etapas en la morfogénesis de la arteritis: 1) degeneración endotelial con incremento en la permeabilidad vascular; 2) edema y degeneración de la capa media; 3) panarteritis necrozante; 4) formación de granulomas y 5) formación de cicatrices. Los cambios histológicos están relacionados con inflamación de la íntima y destrucción de la lámina elástica interna que continua con infiltración hacia la túnica media con inflamación posterior de la adventicia con lo que se desarrolla una panvasculitis. Los aneurismas se forman con el incremento en la presión arterial sistémica y la fragmentación de las láminas elásticas internas y externas. La formación de los aneurismas se produce en las ramas coronarias donde se producen también las lesiones ateroscleróticas.<sup>10, 11</sup>

### **1.6 Factores de Susceptibilidad del Huésped**

Los padres de niños japoneses con EK son más propensos que la población general de haber tenido EK, y estas familias tienen una enfermedad más grave.<sup>3</sup> Un estudio de linaje Japonés identificó una región del cromosoma 19 que fue posteriormente asignada a un importante regulador de función de las células T (ITPKC). Las variantes funcionales en este gen (que puede afectar empalme de genes) se han asociado en general a susceptibilidad y daño en arterias coronarias en Japón, Estados Unidos, poblaciones caucásicas y Taiwaneses, destacando la importancia de células T en la patogénesis de la EK. La mayor incidencia de EK en los hermanos de los casos es aproximadamente 6-8 veces el riesgo de la población en japoneses.<sup>9</sup>

### **1.7 Factores de Riesgo para el Desarrollo de Alteraciones Coronarias**

Existen hallazgos clínicos y de laboratorio que se asocian a un mayor riesgo en el desarrollo de alteraciones coronarias. Los hallazgos clínicos son el género

masculino, extremos en el espectro de edad, demoras en el diagnóstico y fiebre persistente a pesar del tratamiento. Los hallazgos de laboratorio incluyen baja hemoglobina, incremento en conteo de leucocitos, mayor cuenta absoluta de bandas, elevación importante o persistente de VSG o PCR, conteo plaquetario bajo y disminución de albúmina. <sup>11</sup>

### **1.8 Factores de Riesgo de Mala Respuesta en Alteraciones Coronarias**

Los factores de riesgo para pobre resultado y afectación de arterias coronarias han sido estudiados en varias poblaciones. Los factores demográficos, tales como la edad joven, sobre todo menores de 6 meses y mayores de 9 años, sexo masculino, raza asiática y etnia hispana se han asociado con pobres resultados clínicos. Los parámetros de laboratorio, tales como neutrofilia, trombocitopenia, hiponatremia, elevada proteína C reactiva (PCR) y elevación de transaminasas, se han asociado con la mala respuesta a inmunoglobulina intravenosa y al desarrollo de LAC. En esencia, pacientes con evidencia de significativa y generalizada inflamación están en mayor riesgo. <sup>2</sup>

### **1.9 Diagnóstico**

Ante la falta de un dato clínico patognomónico o de una prueba diagnóstica específica, se han establecido criterios clínicos para el diagnóstico de la EK. Existen datos de laboratorio que se presentan en la EK y que son auxiliares para el diagnóstico de la enfermedad. <sup>12</sup>

### **1.10 Principales Hallazgos Clínicos**

Con excepción de la fiebre, las características clínicas de la EK pueden fluctuar, y es por eso que se requiere de una historia médica para determinar su presencia durante el periodo de la enfermedad. Los niños que tienen al menos 5 días de fiebre y al menos cuatro de los principales criterios cumplen con la definición de caso de enfermedad de Kawasaki (Tabla Numero 1). <sup>2</sup> Los pacientes con fiebre  $\geq 5$  días y  $< 4$  criterios clínicos principales pueden ser diagnosticados con EK cuando

se detecta por angiografía coronaria o ecocardiografía bidimensional lesiones en arterias coronarias. En presencia de  $\geq 4$  de los criterios clínicos el diagnóstico de EK puede realizarse en el día 4 de la enfermedad.<sup>3</sup>

El sello distintivo de la EK es la fiebre, por lo general por arriba de 38.5° C, que tiene un comienzo abrupto y no cede fácilmente con medicamentos antipiréticos. En ausencia de tratamiento, la fiebre suele durar de 11 a 12 días, con raros casos de fiebre prolongada con duración mayor de 3 semanas. Aunque algunos niños tratados con IVIG presentan una mejora inmediata durante la infusión, en otros la fiebre remite 1 a 2 días después de recibir IVIG. Aproximadamente el 15 % de niños tratados con IVIG tienen fiebre persistente o fiebre recrudesciente más de 36 horas después de la finalización de la primera infusión de IVIG.<sup>1,2</sup>

Más del 90% de los niños presentan conjuntivitis bilateral no exudativa que inicia pronto después del inicio de la fiebre. La uveítis anterior y la iridociclitis pueden ser también detectadas en el examen con lámpara de hendidura durante la fase aguda de la enfermedad.

Las manifestaciones orofaríngeas son comunes e incluyen orofaringe con eritema difuso, labios rojos fisurados, y lengua en fresa. Las úlceras orales discretas y exudados tonsilares no se ven típicamente en la EK.<sup>1,2</sup>

La erupción generalmente aparece dentro de 5 días del inicio de la fiebre, y con frecuencia comienza como descamación y eritema en la zona perineal que ocurre en la fase aguda de la enfermedad,<sup>9</sup> La erupción maculopapular, el eritema morbiliforme, eritema multiforme, y eritrodermia también puede ocurrir.<sup>2</sup>

En ocasiones puede existir un exantema urticariforme, escarlatiforme, eritrodermia o una erupción micropustular fina. Nunca se observan lesiones vesiculares o bulosas. Este exantema es generalizado con afectación del tronco y las extremidades.<sup>1</sup> Las lesiones ampollosas o vesiculares sugieren un diagnóstico alternativo.

El crecimiento de los ganglios linfáticos es unilateral, ubicado en la cadena cervical anterior, no fluctuante, y no doloroso. El diámetro del ganglio implicado debe ser

≥1,5 cm. El estudio de imagen típicamente revela un grupo de ganglios sin formación de absceso.<sup>2</sup>

Los cambios en las extremidades son específicos. Existe edema y eritema de palmas y plantas con induración de manos, pies o ambos. Estos datos se presentan en la etapa aguda de la enfermedad. En contraste a la descamación perineal, la descamación de los dedos de las manos y los pies generalmente inicia en la región periungueal entre 2 a 3 semanas posterior al inicio de la fiebre, en la fase subaguda<sup>19</sup> y puede extenderse a las palmas y plantas. Pueden aparecer una líneas transversales en las uñas (líneas de Beau) de 1 a 2 meses después del inicio de la fiebre. La reactivación leve de las características clínicas como la re-descamación puede ocasionalmente ser vista más allá de la fase de convalecencia<sup>1, 13</sup>

#### **TABLA NO 1. Criterios clínicos diagnósticos de la enfermedad de kawasaki<sup>1</sup>**

---

**Fiebre (>39°C) por al menos 5 días.** Más la presencia de al menos 4 de los siguientes criterios clínicos.

**Exantema polimorfo diseminado**

**Inyección conjuntival bilateral no exudativa.**

**Cambios en la cavidad oral consistentes en:**

- a) Eritema y/o fisuras de labios.
- b) Lengua en fresa
- c) Eritema orofaríngeo difuso.

**Linfadenopatía cervical (≥1.5 cm de diámetro),** usualmente unilateral.

**Cambios en extremidades**

- a) Etapa Aguda: Eritema de palmas y plantas.  
Edema de manos y pies
- b) Etapa Subaguda: Descamación periungueal en manos y pies ( en la segunda y tercer semana)

Exclusión de otras enfermedades con características clínicas similares

### **1.11 Enfermedad De Kawasaki Incompleta**

Recientemente se han reportado las formas atípicas o incompletas de la enfermedad.<sup>2-4</sup> Estos casos aparecen, habitualmente, en pacientes menores de tres meses de edad y cuyas manifestaciones comprenden: al menos 5 días de fiebre y dos de los criterios cardinales de diagnóstico, ausencia de otra explicación razonable del padecimiento y hallazgos de laboratorio relacionados con inflamación sistémica <sup>14</sup>

Estos casos representan el 15-20 % de los niños eventualmente diagnosticados con la enfermedad de Kawasaki.

El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) se debe dar si la enfermedad se sospecha, independientemente de los hallazgos ecocardiográficos. El término enfermedad 'incompleta' de Kawasaki es más preciso que el de «atípico», que debe ser reservado para aquellos que tienen características menos típicas, tales como insuficiencia renal o choque. <sup>2</sup>

Es más frecuente en los menores de 6 meses y mayores de 5 años de edad, en donde el grupo de edad más joven tiene mayor probabilidad de presentar un menor número de características clínicas y por lo tanto es menos probable que cumpla los criterios diagnósticos completos. Estos niños tienen en consecuencia, un mayor riesgo de retraso en el diagnóstico, tienen menores tasas de tratamiento oportuno y adecuado, y se encuentran en mayor riesgo de complicaciones de arterias coronarias. Es imperativo que se considere la enfermedad de Kawasaki incompleta en cualquier niño, independiente de la edad, que presente fiebre por más de 7 días, con inflamación sistémica en el que no se ha encontrado ninguna etiología. <sup>2</sup>

## **1.12 Afectación por sistemas.**

### **1.12.1 Alteraciones en el Sistema Cardiovascular**

Es de destacar que los bebés menores de 6 meses de edad corren un alto riesgo para el desarrollo de LAC, aunque a menudo tienen pocas características clínicas para facilitar el diagnóstico.

Por estas razones, se recomienda que los bebés menores de 6 meses de edad que han tenido  $\geq 7$  días de fiebre de etiología poco clara y marcadores de inflamación elevados se someten a un estudio eco cardiográfico.

Las manifestaciones cardiovasculares pueden ser muy importantes en la etapa aguda de la EK y son la causa de morbimortalidad tardía. Durante la etapa aguda, puede afectarse el pericardio, miocardio, endocardio, y las válvulas cardiacas, sin embargo las manifestaciones cardiacas más frecuentes en los pacientes con EK son las lesiones en arterias coronarias. Las lesiones descritas en las arterias de estos pacientes son ectasia, dilatación, aneurismas y trombosis. Los aneurismas coronarios se presentan en el 15-25% de todos los pacientes no tratados pero este riesgo disminuye hasta el 5% en los pacientes tratados con GGIV. El infarto al miocardio es otra complicación en los pacientes con aneurismas coronarios. <sup>1</sup>

El 60% de los pacientes tiene taquicardia y ritmo de galope; hasta un 50% de los pacientes pueden presentar miocarditis en la fase aguda, pudiéndose acompañar de arritmias cardiacas, el 20% muestran signos de insuficiencia cardiaca congestiva; entre el 25 a 30% presentan pericarditis y derrame pericárdico. Existe compromiso valvular con porcentajes que han variado en la literatura entre el 1% al 25% principalmente con afección mitral. El electrocardiograma frecuentemente muestra bloqueo AV de 1er grado, alteraciones en el segmento ST y onda T, y disminución de voltaje de la onda R correspondientes a miocarditis<sup>1</sup>

### **1.12.2 Afectación del Sistema Musculo Esquelético.**

Se pueden producir artritis y artralgiás durante la primer semana de la enfermedad hasta en un 7.5%. El involucro articular y poliarticular se observan casi

equitativamente <sup>13</sup> incluyendo las articulaciones interfalángicas y aquellas grandes que soportan el peso principalmente rodillas y tobillos.

### **1.12.3 Afectación del Sistema Gastrointestinal**

En cuanto a las manifestaciones gastrointestinales que se presentan hasta en un tercio de los pacientes incluyen diarrea, vómito, dolor abdominal. Rara vez puede manifestarse como abdomen agudo, hepatomegalia, ictericia y disfunción hepática. En el 15% de los pacientes se presenta hidropesía de la vesícula biliar durante la fase aguda de la enfermedad y puede ser identificada por estudio de ultrasonido.

En aquellos pacientes en los que no se cumplen los criterios de diagnóstico, la ecografía abdominal también puede ser útil para apoyar el diagnóstico de EK <sup>2,13</sup>

### **1.12.4 Afectación del Sistema Respiratorio**

Pueden presentarse nódulos pulmonares e infiltrados intersticiales, así como derrame pleural, asociado a afectación cardiovascular <sup>2</sup>

### **1.12.5 Afectación del Sistema Nervioso**

El compromiso neurológico puede incluir extrema irritabilidad, probablemente debido a la inflamación de las meninges, causando meningitis aséptica, parálisis facial transitoria y pérdida auditiva neurosensorial transitoria <sup>2, 13</sup>

### **1.12.6 Afectación del Sistema Genitourinario**

La uretritis es común y puede resultar en piuria estéril. También puede presentarse edema testicular <sup>13</sup>

## **1.13 Presentaciones Menos típicas.**

La otitis media o timpanitis también se pueden ver en la EK y puede representar la inflamación más que la infección. En los países en que se administra la vacuna

BCG, eritema e induración se observan con frecuencia en el sitio anterior de la aplicación de la vacuna.

Las erupciones psoriásicas de la piel pueden ocurrir tanto en la fase aguda como en la de convalecencia. Dos de las características poco comunes pero potencialmente devastadores de la EK son la gangrena periférica y el síndrome de activación de macrófagos.<sup>13</sup>

Hay informes de innumerables presentaciones clínicas inusuales en la enfermedad de Kawasaki, incluyendo abdomen agudo, obstrucción de la vía aérea superior secundaria a linfadenopatía masiva, meningoencefalitis, ceguera, sordera transitoria (ya sea debido a la enfermedad en sí misma o como consecuencia de la toxicidad salicilato ) y parálisis de los nervios craneales.

La presencia de leucocitos en la orina o líquido cefalorraquídeo (LCR) puede llevar a un diagnóstico erróneo de infección de las vías urinarias o meningitis aséptica.<sup>9</sup>

Además del involucro de las arterias coronarias, los niños pueden desarrollar miocarditis y / o pericarditis como parte del proceso inflamatorio agudo. Esto puede conducir a disfunción ventricular, regurgitación valvular o derrame pericárdico. Aunque es raro, el taponamiento cardíaco puede ocurrir, y la regurgitación mitral o aórtica de inicio tardío que requiere reemplazo de la válvula ha sido reportada. La miocarditis difusa y la inflamación microvascular no comúnmente llevan a anomalías del sistema de conducción, que ocurren de forma independiente de la participación de las arterias coronarias. La disfunción del Nodo sinusal y del nódulo auriculoventricular pueden manifestarse con arritmias clínicas tales como bloqueo cardíaco, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.<sup>9</sup>

Hay informes de casos de pacientes que cumplen criterios para ambos síndrome de choque tóxico y la enfermedad de Kawasaki, aunque la incidencia de este subconjunto de pacientes no está clara.<sup>9</sup>

Recientemente, los niños con " Síndrome de shock en enfermedad de Kawasaki" se han descrito en los Estados Unidos y Australia. Este síndrome se caracteriza por hipotensión, inestabilidad hemodinámica, enfermedad refractaria a la infusión

de IVIG y anomalías de las arterias coronarias más severas. Se produce en niños mayores que es típico de la enfermedad de Kawasaki.<sup>9</sup>

#### **1.14 Hallazgos de Laboratorio**

La enfermedad de Kawasaki se caracteriza por una marcada inflamación aguda reflejada en los estudios de laboratorio. La elevación de la Proteína C reactiva (PCR) se observa en aproximadamente el 80 % de los casos y una velocidad de sedimentación globular elevada (VSG) (>60 mm /hr ) en 60 %.

Las características hematológicas incluyen leucocitosis con una predominante neutrofilia (en aproximadamente el 50 %), a menudo con desviación a la izquierda, granulaciones tóxicas, y anemia normocrómica normocítica.<sup>9</sup>

La leucopenia o trombocitopenia son inusuales, pero no excluyen el diagnóstico; esta última se asocia con la falta de respuesta al tratamiento inicial con IVIG.<sup>9</sup>

Una caída repentina en la concentración de hemoglobina tras la aplicación IGIV puede atribuirse a una probable anemia hemolítica.<sup>2</sup>

El recuento de plaquetas tiene un pico 2-3 semanas después del inicio de la enfermedad, por lo tanto, no es útil para el diagnóstico en la fase aguda para guiar las decisiones de tratamiento.<sup>9</sup>

Los recuentos de plaquetas generalmente son elevados al final de la primer semana de la enfermedad (50.000 / mm<sup>3</sup>), y puede convertirse en trombocitosis significativa, con recuentos promedio de plaquetas 700.000 / mm<sup>3</sup> hacia la tercer semana. Los recuentos de plaquetas superiores a 1 millón / mm<sup>3</sup> no son infrecuentes. Sin embargo los recuentos relativamente bajos de plaquetas en el momento de la presentación son un factor de riesgo para el desarrollo posterior de LAC, probablemente reflejando una mayor adherencia de las plaquetas a un endotelio activado. En raras ocasiones, la marcada trombocitopenia puede ser atribuible a coagulación intravascular.<sup>2</sup>

Los marcadores de inflamación se encuentran elevados en casi todos los casos de EK. La VES y PCR deberían evaluarse al momento del diagnóstico. La velocidad de eritrosedimentación después del tratamiento con IVIG a menudo es alta,

porque la carga de proteínas a partir de la infusión eleva la VES, oscureciendo el grado de actividad de la enfermedad. Sin se afectan por la IVIG y se pueden utilizar tanto en la fases aguda como subaguda para medir el grado de inflamación.<sup>2</sup>

Las transaminasas están elevadas en aproximadamente 40 % de los pacientes con EK y una hiperbilirrubinemia leve puede ocurrir. Los niveles de gamaglutamil transpeptidasa en plasma son elevados en aproximadamente dos tercios de los pacientes que tienen EK. Piuria estéril  $\geq 12$  leucocitos/uL se encuentra en aproximadamente el 80 % de los pacientes con EK. También pueden encontrarse en los niños que tienen otras enfermedades febriles, pero la magnitud es mayor en los pacientes que tienen EK.<sup>2</sup>

Las anomalías bioquímicas tales como hiponatremia también se han observado y puede reflejar una inapropiada secreción de hormona antidiurética. Un nivel de sodio en plasma menor de 135 mol / L se ha asociado con malos resultados de la arteria coronaria, aunque este punto de corte tiene pobre valor predictivo positivo. Aproximadamente la mitad de los niños tienen al menos un (generalmente leve) las pruebas de función hepática anormal, que ha sido notificado a ser moderadamente predictivo de la resistencia IVIG posterior.<sup>9</sup> Otros hallazgos de laboratorio, como hipoalbuminemia e hiponatremia, reflejan una enfermedad más grave y pueden ser asociados con fuga capilar.<sup>2</sup>

La dislipidemia es común en la enfermedad de Kawasaki aguda, con un perfil pro-aterosclerótico (es decir, aumento de lipoproteína de baja densidad (LDL) y la disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL)). El que estas alteraciones lipídicas persistan o que sean importantes en el riesgo cardiovascular a largo plazo sigue siendo poco claro. Los niveles de troponina cardíaca pueden estar elevados.

El Panel de lípidos se encuentra alterado notablemente, con niveles de disminuidos de colesterol total, así como la apolipoproteína A1 y lipoproteína de alta densidad. Los marcadores de daño cardíaco o disfunción, tales como troponinas y péptido natriurético de tipo b también también pueden estar elevados<sup>2</sup>

En aquellos pacientes a los que se les realiza punción lumbar, el 50% presenta evidencia de meningitis aséptica con predominio de mononucleares así como niveles normales de glucosa y proteínas.

Se reportan datos sobre una variedad de nuevos biomarcadores, pero ninguno sin embargo, se encuentra en la práctica clínica. El Péptido natriurético cerebral (BNP) y su resto N -terminal (NT- proBNP) aumentan durante la fase aguda y subaguda de la enfermedad de Kawasaki y un significativo aumento en los niveles de pre - IGIV NT -proBNP puede convertirse en un útil coadyuvante en el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki incompleta cuando cuenta con daño miocárdico <sup>9</sup> Varias isoformas de la proteína S100 (en particular S100A12) están incrementadas en la enfermedad de Kawasaki y pueden tener un papel en la patogenia de la inflamación vascular mediante el reclutamiento de leucocitos a los sitios de la inflamación. Niveles urinarios de F2alpha 8 - iso – prostaglandina pueden ser un marcador útil de estrés oxidativo vascular aguda en la enfermedad aguda de Kawasaki y sus niveles pueden reflejar la eficacia del tratamiento inicial con IGIV <sup>9</sup>

## **1.15 Estudios De Gabinete**

### **1.15.1 Ecocardiograma**

El ecocardiograma es una herramienta ideal como modalidad de imagen al ser poco invasivo, accesible y permitir un seguimiento; permite identificar hasta en el 50% de pacientes hallazgos patológicos y además ha mostrado que un número sustancial de niños con EK y anomalías de las arterias coronarias no son identificados por la definición clásica de EK. <sup>1,9,2-15</sup>

El objetivo principal de la ecocardiografía es evaluar la presencia de la dilatación de la arteria coronaria o la formación de aneurismas, así como la regurgitación valvular, la disfunción ventricular o el derrame pericárdico, sugestivo de pericarditis y / o miocarditis. El procedimiento es invasivo, y en manos experimentadas tiene alta sensibilidad y especificidad para el hallazgo de dilatación de la arteria coronaria proximal.

La miocarditis puede dar lugar a la dilatación ventricular, caracterizada por un aumento de la dimensión diastólica final del ventrículo izquierdo, así como anomalías del movimiento de la pared en el 50-70 % de los pacientes en la fase aguda.

La arteria descendente anterior izquierda y la arteria coronaria derecha se ven afectadas con mayor frecuencia por aneurismas. Los principales sitios de afectación coronaria (en orden decreciente de frecuencia) son la arteria descendente anterior izquierda, la rama de la circunfleja izquierda, la arteria coronaria derecha distal y el cruce de la descendente posterior y derecha. La ecocardiografía transtorácica se debe realizar en todos los casos de sospecha de enfermedad de Kawasaki en la presentación inicial.<sup>2</sup>

Las arterias coronarias deben ser evaluadas en relación con su tamaño y apariencia. El ampliamente usado criterio de clasificación el Ministerio Japonés de Salud clasifica los tamaños de las arterias coronarias según la edad, con un diámetro de lumen interno anormal mayor de 3 mm en niños menores de 5 años de edad, y un diámetro del lumen interno mayor que 4 mm como anormal en niños  $\geq$  de 5 años. Adicionalmente, los segmentos arteriales que son 1,5 veces más grandes que la sección adyacente y aquellos segmentos que tienen un lumen de la coronaria irregular también se consideran anormales.

Los aneurismas pueden ser clasificados como pequeños (< 5 mm de diámetro interior), medianos (5-8 mm de diámetro interno), y gigantes (> 8 mm de diámetro interno) al utilizar dimensiones absolutas.<sup>2</sup>

La apariencia de las arterias coronarias también aporta información. En la mayoría de los niños que han tenido EK, los diámetros coronarios son mayores en el primer ecocardiograma realizado tempranamente durante la enfermedad.<sup>2</sup> Las mediciones iniciales más grandes predicen el desarrollo de lesiones arteriales coronarias más graves durante las siguientes 4 a 6 semanas. Si las dimensiones de las arterias coronarias son normales en el periodo subagudo (hasta 6 semanas), es muy poco probable que el niño desarrolle dilatación de los vasos

coronarios después de eso, a menos que la enfermedad se presente con recaídas o se repita.<sup>2</sup>

### **1.15.2 Evaluación utilizando las puntuaciones z en los aneurismas de las arterias coronarias**

Debido a que las dimensiones de las arterias coronarias cambian con el tamaño del niño, la superficie corporal; las dimensiones de las coronarias ajustadas al área de superficie corporal (puntuaciones z) también deben obtenerse para la arteria coronaria principal izquierda, la arteria descendente anterior izquierda, y la arteria coronaria derecha. Las otras arterias coronarias no tienen establecida una puntuación z, y por lo tanto, los criterios del Ministerio Japonés de Salud pudieran ser aplicados a dichos segmentos.<sup>2</sup>

La evaluación de los diámetros internos de las arterias coronarias es central para determinar si hay dilatación patológica. El esquema de la clasificación original del Ministerio de Salud japonés utiliza valores absolutos para las dimensiones de las arterias coronarias y no toma en cuenta el tamaño del paciente ni las diferencias en el calibre de las ramas de las arterias coronarias.<sup>9</sup>

El Ministerio Japonés de Salud define anomalías de las arterias coronarias como cualquier rama de la arteria coronaria con diámetro del lumen interno  $\geq 3\text{mm}$  para niños  $\geq 5$  años de edad o al diámetro interno de cualquier rama  $\geq 1.5$  veces mayor que el de cualquier segmento adyacente.<sup>16</sup>

En el 2004 las directrices de la asociación Americana del Corazón representaron el área de superficie corporal mediante la incorporación de puntuaciones z en la clasificación de las arterias coronarias. Si la arteria coronaria tiene una puntuación z del diámetro intraluminal  $\geq 2.5$  es considerado estar dilatada. Diferencias menores en las mediciones de las arterias coronarias sin embargo puede derivar en grandes cambios en las puntuaciones z calculadas, por lo tanto, este método

de clasificación de los tamaños de las arterias coronarias para determinar el manejo y la anticoagulación en curso debe ser interpretado con cautela.<sup>9</sup>

La definición de un ecocardiograma anormal incluye una puntuación Z de la arteria descendente anterior izquierda o arteria coronaria derecha de 2.5 o superior; aneurisma según el criterio del Ministerio Japonés de Salud, o al menos 3 de los siguientes: brillo perivascular, la falta de ahusamiento, disminución de la función ventricular izquierda, insuficiencia mitral, derrame pericárdico, o una puntuación Z entre 2 y 2.5 de la arteria descendente anterior izquierda o de la arteria coronaria derecha.<sup>13</sup>

Además de documentar hallazgos en las arterias coronarias, la ecocardiografía proporciona una evaluación de la función valvular y la función ventricular izquierda. La disfunción ventricular sistólica izquierda (es decir, la fracción de eyección > 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal) ocurre en 20 % de los niños que tienen aguda EK. Los estudios histológicos sugieren que la miocarditis es universal en los pacientes que tienen EK y puede ser lo suficientemente grave como para producir un cuadro clínico consistente con shock. La miocarditis mejora rápidamente con la administración de IGIV. El pericardio debe evaluarse con ecocardiografía para la valoración de derrame. La insuficiencia mitral temprana se ve en el 27 % de los pacientes en el curso de la EK, y la regurgitación aórtica en el 1 %). La ecocardiografía se debe obtener al momento del diagnóstico, 1 a 2 semanas más tarde, y 6 semanas después de dejar el hospital.<sup>2</sup>

Los niños que tienen fiebre persistente o recrudesciente o que tienen lesión arterial coronaria conocida necesitan un control más frecuente para determinar las decisiones de tratamiento y un seguimiento cercano con un pediatra cardiólogo es esencial. Recomendaciones de la Asociación americana del corazón sugieren seguimiento ecográfico en 1 año en niños que nunca tuvieron secuelas coronarias; Sin embargo, la ecocardiografía se debe realizar con más frecuencia entre los que presentan lesión arterial coronaria.<sup>2</sup>

### **1.15.3 Angiografía por Tomografía Computarizada y Angiografía por Resonancia Magnética**

La angiografía por tomografía computarizada y la angiografía por resonancia magnética tienen 100 y 93 % de correlación respectivamente, con el estándar de oro de cateterización coronaria convencional para la detección de aneurismas. La tomografía computarizada proporciona mejores imágenes del sistema coronario distal en comparación con la ecocardiografía y la resonancia magnética. La presencia de isquemia regional se puede evaluar aún más con la ecocardiografía de estrés y escaneo de perfusión miocárdica.

La resonancia magnética nuclear y la angiografía por resonancia magnética son capaces de delinear aneurismas coronarios en los segmentos proximales del trayecto coronario además de proveer información sobre el flujo. La angiografía por resonancia magnética ha demostrado ser capaz de identificar aneurismas coronarios, oclusiones coronarias así como estenosis previamente identificadas.<sup>2</sup>

### **1.15.4 Cateterismo cardíaco**

El cateterismo cardíaco con la angiografía coronaria selectiva se considera el estándar de oro para la evaluación de afectación arterial coronaria y puede ayudar con la estratificación del riesgo de los pacientes que tienen lesiones complejas. Se recomienda que estos pacientes se sometan a la cateterización y angiografía coronaria selectiva dentro de 6-12 meses después de la aparición de la enfermedad de Kawasaki.<sup>2</sup>

### **1.15.5 Pruebas de Estrés**

Las pruebas de estrés cardíaco para isquemia reversible se indican para evaluar la existencia y las consecuencias funcionales de las arterias coronarias de niños con EK y aneurismas coronarios. Incluyen pruebas de perfusión nuclear durante ejercicio, ecocardiografía en ejercicio, ecocardiografía en estrés con agentes farmacológicos como dobutamina, dipiridamol y adenosina. Los resultados de

estas pruebas pueden guiar al médico en la decisión de enviar al paciente para evaluación invasiva mediante cateterización o intervención quirúrgica. <sup>2</sup>

### **1.16 Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki**

Se reconocen tres etapas clínicas en la enfermedad de Kawasaki, las cuales están en relación a los datos clínicos y los hallazgos de laboratorio y gabinete.

- **Fase aguda:** La fase febril aguda, generalmente dura entre una a dos semanas. Se caracteriza por fiebre, adenopatía cervical, inyección conjuntival, cambios de la mucosa oral, eritema y edema de las manos y pies, meningitis aséptica, disfunción hepática y diarrea. Es frecuente la miocarditis y puede haber derrame pericárdico. Puede además existir arteritis coronaria manifestada como ectasia y de manera menos frecuente como aneurismas coronarios. <sup>1</sup>

- **Fase subaguda:** La fase subaguda comienza cuando la fiebre, el exantema, y la linfadenopatía se resuelven, aproximadamente de una a dos semanas después del inicio de la fiebre; pero pueden persistir la irritabilidad, la anorexia, la inyección conjuntival y los cambios de la mucosa oral. Se observa descamación ungueal. Durante esta fase que generalmente dura hasta cuatro semanas después del inicio de la fiebre, aparece trombocitosis. En esta fase es más frecuente detectar aneurismas de las arterias coronarias donde el riesgo de muerte súbita es más alto.<sup>17</sup>

- **Fase de convalecencia:** Inicia cuando todos los datos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva se normalizan, generalmente seis a ocho semanas después del inicio de la fiebre.<sup>1</sup>

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

- **EK típico o completo:** Cumple con cuatro criterios clásicos en presencia de fiebre  $>38.0$  °C, de más de 5 días de duración. Cuando se presentan  $< 4$  criterios clásicos, incluyendo la fiebre de más de 5 días pero con alguna alteración coronaria, también se puede establecer el diagnóstico de EK

- **EK atípico o incompleto:** Existen menos de cuatro criterios clásicos. Se estima que al menos 10% de los casos de EK son incompletos. Estos casos son más frecuentes en lactantes, donde la probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios es mayor. En la autopsia los hallazgos son idénticos a los casos clásicos y los datos de laboratorio de estos casos son similares a los de casos clásicos

- **EK caso recurrente:** Comienza más de 3 meses después del episodio inicial, o después de que han regresado a lo normal los reactantes VSG, PCR y plaquetas. La incidencia en EUA es de < 1%, en Hawai de 2.3% y en Japón de 3%.<sup>9</sup>

## 1.17 Tratamiento

### 1.17.1 Inmunoglobulina

Una vez que el diagnóstico de EK se ha confirmado, el tratamiento con altas dosis de inmunoglobulina (IVIG) 2 gr/kg) y dosis altas de Ácido acetilsalicílico (ASA) (80 a 100 mg/kg por día divididos en 4 dosis) debe ser instituido con prontitud.

Idealmente, el tratamiento se administra dentro de los primeros 7 días de la enfermedad, y al día 10 (definido por el primer día de fiebre) como el último. El tratamiento con IGIV tras el día 10 de la enfermedad se reserva para aquellos con fiebre continua y evidencia de inflamación sistémica en los estudios de laboratorio, aunque el pronóstico empeora con el tratamiento iniciado después del día 10.

Una sola dosis alta en infusión de 2 g/kg de IgIV dentro de los 10 días del inicio de la fiebre como la intervención principal de la enfermedad de Kawasaki aguda tiene una base fuerte de evidencia de reducir el riesgo de lesiones arteriales coronarias desde un 20-25 % a 2.4 %. El inicio de IGIV antes de 5 días no parece mejorar el resultado arterial coronario y pudiera incrementar la necesidad de retratamiento. El efecto potencial de la IGIV incluye la neutralización de toxinas microbianas y la regulación a la baja de la respuesta inmune y la activación endotelial.<sup>1</sup>

Aproximadamente el 10-15% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki tienen fiebre persistente o recrudesciente más de 36 h después del final de la infusión de IGIV inicial y requieren tratamiento adicional.<sup>2</sup>

El tratamiento de estos niños sigue siendo un área de controversia, ya que los estudios para evaluar las estrategias de tratamiento para la resistencia de IVIG son limitadas. La mayoría de los médicos administran otra dosis de IGIV (2 g/kg) 48 horas después de la primera dosis si la fiebre persiste o es recrudesciente.<sup>1</sup>

Tradicionalmente, los "anti-inflamatorios" a dosis altas (a menudo 80 a 100 mg/kg/día en dosis divididas en Estados Unidos y 30 a 50 mg/kg/día en dosis divididas en el Reino Unido y Japón) se utilizan en la fase aguda, seguidos por una dosis baja "anti-plaquetaria" (3-5 mg/kg/día). Dosis bajas de aspirina se continúan por lo menos durante las primeras 6-8 semanas de la enfermedad, tiempo durante el cual el riesgo de daño arterial coronario es mayor.<sup>2</sup> Una dosis baja de ASA normalmente se interrumpe si los hallazgos ecográficos son normales en la visita de seguimiento de 6 semanas.<sup>1</sup>

Los niños que tienen LAC persistente a las 6 semanas se continúan con dosis bajas de ASA, y las vacunas de la gripe anuales están fuertemente recomendadas en estos casos para disminuir el riesgo de síndrome de Reye. La Academia Americana de Pediatría establece las vacunas de sarampión y varicela están contraindicadas para los 11 meses posteriores a la administración de IVIG para la EK.<sup>2</sup>

### **1.17.2 Anticoagulación**

La aspirina debe continuarse hasta la resolución del involucro arterial documentado, aunque aún se tiene falta de evidencia que apoye o refute esta práctica. Es por eso que algunos expertos eligen continuar la aspirina, por un período más largo o incluso de por vida. Además de clopidogrel, dipiridamol o heparina de bajo peso molecular pueden ser considerados en aneurismas grande de las arterias coronarias. Se recomienda Warfarina si los aneurismas son gigantes  $\geq 8$  mm de diámetro.<sup>2</sup>

### **1.17.3 Esteroides**

La utilización de corticoesteroides en el tratamiento inicial de la EK adicionados al tratamiento con GGIV, es aún controversial.<sup>1,17</sup> Los esteroides se pueden administrar como terapia "primaria" cuando se administran en el momento de la primera dosis de IGIV, o como Terapia "secundaria" cuando se dan por resistencia a IVIG. Además, los corticosteroides se pueden dar en dosis altas " en pulso" de 30 mg/kg de metilprednisolona intravenosa, o en dosis bajas (0.5 a 2.0 mg/kg por día) de prednisolona por vía oral. <sup>2</sup>

Las directrices de la Asociación Americana del Corazón sugieren el uso de un pulso de metilprednisolona intravenosa 30 mg/kg al día durante un máximo de 3 días en pacientes con falla a la respuesta de administración de inmunoglobulina intravenosa por 2 dosis.

### **1.17.4 Falta de respuesta a inmunoglobulina intravenosa**

Otras terapias utilizadas en la resistencia a IVIG incluyen Infliximab, un inhibidor del factor de necrosis tumoral (5 mg/kg por dosis). Los datos retrospectivos indican que Infliximab puede disminuir el número de días de fiebre, pero no puede alterar los resultados a nivel de arterias coronarias. Hay informes de Japón y de los Estados Unidos que los inhibidores de la calcineurina, como la ciclosporina A, pueden ser eficaces en pacientes con resistencia a IVIG<sup>2</sup>

Una variedad de factores de riesgo tanto antes de la terapia de IVIG e inmediatamente después de ésta han sido asociados con la falta de respuesta a esta terapia, incluido el tratamiento inicial con inmunoglobulina intravenosa antes del día 5 de enfermedad, un episodio recurrente de la enfermedad de Kawasaki, el sexo masculino, un recuento bajo de plaquetas, la elevación de alanino transaminasa (ALT) y los niveles de PCR. Aquellos que no responden a IVIG tienen un mayor riesgo de aneurismas de las arterias coronarias, especialmente gigantes. <sup>1</sup>

### **1.17.5 Tratamiento a Largo Plazo**

El tratamiento está encaminado a la prevención de trombosis coronaria en los vasos anormales. Dado que existe incremento en la actividad plaquetaria en los pacientes con lesiones coronarias en la EK, se recomienda el uso de ácido acetilsalicílico a dosis de 3-5 mg/kg/día en pacientes con enfermedad coronaria leve. Cuando existe mayor compromiso coronario, pueden utilizarse otros agentes antiplaquetarios como dipiridamol y clopidogrel. En casos de compromiso coronario severo (aneurismas múltiples o gigantes) se debe usar una combinación de agentes antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) y un anticoagulante como la warfarina.<sup>1,17,16</sup>

El manejo de los niños que tienen enfermedad coronaria significativa pudiera requerir una combinación de beta-bloqueadores para disminuir el estrés oxidativo, así como terapia de anticoagulación.

Estos niños son seguidos muy de cerca en la evaluación de la función coronaria (por ejemplo, la ecocardiografía de esfuerzo en los niños en edad de correr en una cinta de correr, la imagen por resonancia magnética cardíaca con dobutamina para los niños más pequeños) y estructura (ecocardiografía, angiografía coronaria).<sup>2</sup>

En aquellos que desarrollan síntomas de angina de pecho o hallazgos de isquemia reversible en las pruebas de estrés, la intervención coronaria percutánea por ejemplo, con los stents coronarios, y cirugía de bypass de arteria coronaria puede estar indicada<sup>2</sup>

### **1.18 Pronóstico**

El pronóstico de la EK se relaciona estrechamente con la extensión y gravedad de la enfermedad cardíaca. Con el tratamiento IVIG oportuna, la incidencia de la LAC en niños tratados ha disminuido a menos del 5%, y sólo el 1 % de los niños desarrollan aneurismas gigantes.<sup>2</sup>

Casi la mitad de las lesiones arteriales coronarias mostrará regresión angiográfica dentro de 1-2 años de la enfermedad.<sup>9</sup> Los aneurismas coronarios regresan a un diámetro normal del lumen a través de la proliferación de miofibroblastos en más

de la mitad de los segmentos arteriales afectados. Sin embargo, la función endotelial se altera en estos segmentos, incluso después de la regresión.

Las estenosis en los extremos proximal y distal de los aneurismas se pueden desarrollar con el tiempo y aumentar el riesgo de infarto e isquemia. Las lesiones estenóticas son más propensas a formar aneurismas gigantes en comparación con las lesiones más pequeñas.<sup>2</sup>

El tamaño del aneurisma es un importante predictor para el desarrollo de infarto. En un estudio de seguimiento de 48 pacientes con la enfermedad de Kawasaki mostró que el 74 % de los aneurismas gigantes progresó a estenosis de la arteria coronaria u oclusión, 31 % desarrolló infarto agudo de miocardio y el 19 % requirió injerto de bypass de arteria coronaria.<sup>9</sup>

## **1.19 Recomendaciones De Seguimiento**

### **1.19.1 Recomendaciones de Seguimiento a Corto Plazo.**

La Asociación Americana del Corazón recomienda realizar ecocardiografía transtorácica al momento del diagnóstico, y 2 y 6-8 semanas después de la enfermedad inicial para casos no complicados.

Los aneurismas coronarios mayores de 5 mm de tamaño requerirán una estrecha vigilancia debido a un riesgo elevado del desarrollo de lesiones estenóticas.<sup>9</sup>

### **1.19.2 Recomendaciones de seguimiento a largo plazo**

El seguimiento de los pacientes con enfermedad de Kawasaki para detectar lesiones coronarias de riesgo, y la evaluación de isquemia reversible y riesgo cardiovascular es necesario para detectar secuelas cardíacas tempranas y referir a cateterismo cardíaco o cirugía cuando esté indicado.<sup>9</sup> Algunos estudios informan de medidas indirectas de posible disfunción cardiovascular ('fenotipos intermedios') varios meses e incluso años después de la enfermedad de Kawasaki, estos incluyen función endotelial anormal, aumento del espesor de la

íntima-media de la carótida y el aumento de la rigidez de las arterias sistémicas, con altas velocidades de las ondas de pulso.<sup>9</sup>

Las recomendaciones actuales por parte de la Asociación Americana del corazón sugiere la evaluación de riesgos y asesoramiento en Intervalos de 3-5 años para los pacientes con ninguna o transitoria afectación de la arteria coronaria y más frecuente seguimiento (anualmente o cada 6 meses) en aquellos con lesiones arteriales coronarias de alto riesgo. La Asociación Americana del corazón sugiere que un ECG y un ecocardiograma se deben realizar en cada visita y realizar un estudio de imagen de perfusión miocárdica cada año o cada dos años en función del nivel de estratificación del riesgo.<sup>2</sup>

### **1.20 Diagnóstico Diferencial**

Debido a que la enfermedad de Kawasaki es una enfermedad febril limitada, las infecciones dominan la lista de los diagnósticos diferenciales. El sarampión, adenovirus, enterovirus, y VEB pueden imitar la presentación clínica de la EK. El sarampión no se producen típicamente en países con la vacunación generalizada; Un viaje o la historia de contacto se debe buscar en los casos en que la coriza y tos son síntomas predominantes. Los niños que tienen enfermedad por adenovirus o enterovirus típicamente están menos enfermos que los niños que tienen EK, y los estudios de laboratorio muestran menor evidencia de inflamación, con menor cuenta de glóbulos blancos y marcadores de inflamación. El conteo de glóbulos blancos típicamente revela linfocitosis.<sup>2</sup>

El VEB está comúnmente asociado a faringitis exudativa y linfadenopatía difusa, ninguna de los cuales es típicamente vista en la EK. La conjuntivitis y el rash de la EK pueden ser muy prominentes y pueden aparecer consistentes con el síndrome de Stevens-Johnson. La ausencia de otras características clínicas de EK, o hallazgos de dolor de la piel, necrosis de la piel, o ampollas, favorece el diagnóstico de síndrome de Stevens -Johnson.<sup>2</sup>

Los síndromes mediados por toxinas, provocados por estafilococos o infecciones por estreptococos, por lo general se caracterizan por afectación orgánica visceral,

incluyendo insuficiencia renal y disfunción hepática significativa que son bastante inusuales en EK. La hipotensión es también característica de las enfermedades mediadas por toxinas.

La escarlatina se puede evaluar con pruebas de antígeno estreptocócica rápida; la fiebre causada por *Streptococcus* del grupo A es usualmente no asociada con la conjuntivitis y por lo general mejora significativamente dentro de las 24 horas de la iniciación de los antibióticos. La fiebre de las Montañas Rocosas se presenta con fiebre y la erupción cutánea que pueden ser similares a la EK y ocurre en específico en regiones geográficas en los Estados Unidos; el tratamiento para esta infección potencialmente mortal no debe posponerse mientras que la EK se está considerando. La Acrodinia puede causar irritabilidad y cambios de las extremidades similar a la EK; un historial de ingestión de mercurio debe ser buscado si éstas son manifestaciones prominentes. <sup>2</sup>

### **1.21. Enfermedad de Kawasaki en Menores de un Año de Edad**

La incidencia de EK es aún mayor en los lactantes más pequeños, afectando hasta el 80 % de pacientes mayores o igual a 3 meses de edad a pesar de la administración de IGIV en los primeros 10 días de fiebre <sup>1</sup>

En los pacientes de 12 meses de edad, una mayor incidencia de presentación clínica incompleta y retardada ha sido informada y el 31% de ellos se encuentra representando por EK incompleta. Este hecho hace que el diagnóstico precoz sea difícil y pospone la administración de IVIG. Esta mayor tasa de EK incompleta o con presentaciones atípicas y la demora en la administración del tratamiento podrían contribuir a la mayor morbilidad coronaria informada. <sup>1</sup>

Según el último estudio epidemiológico llevado a cabo en Japón, la mayor incidencia de niños con EK se presentó entre los 6 y 11 meses de edad, disminuye gradualmente conforme incrementa la edad, con excepción de un incremento leve al año de edad en varones. De 23,730 casos, el 78% fueron diagnosticados como casos típicos (5 o 6 de los síntomas de los criterios diagnósticos), 2.6% fueron

diagnosticados como casos atípicos, 18% fueron diagnosticados como incompletos con un total de 4410 casos, de los cuales el 65% presentaba 4 de 6 síntomas principales, 26% presentó 3 síntomas, 6% presentó 2 síntomas y 0.7% solo un síntoma.

Se ha establecido el diagnóstico en pacientes desde un mes de edad hasta adultos de 20 años. Aquellos pacientes diagnosticados en los extremos del espectro de edad son considerados de alto riesgo para el desarrollo de alteraciones coronarias.

Existen reportes de casos de EK en recién nacidos, su incidencia en el primer mes de vida es muy rara: tan solo 7 casos de 105,755 enfermos censados en el registro japonés hasta 1997 y alrededor de una decena de casos hasta la fecha recogidos en la literatura médica. Aunque puede presentarse de forma clásica, la EK neonatal suele ser incompleta, pero con afectación cardíaca muy grave. El diagnóstico se efectúa por necropsia o por detección de las anomalías cardíacas típicas (ectasia coronaria, regurgitación mitral, afectación de la contractilidad, etc.). A pesar de su rareza, la EK debería ser considerada como causa de miocarditis aguda neonatal, en presencia de anomalías coronarias.

La prevalencia reportada de EK incompleta en algunos estudios es del 15 al 36.2%. La presencia de hallazgos clínicos clásicos en pacientes con presentación incompleta es menos frecuente que en aquellos con la presentación completa. Los hallazgos clínicos que con menor frecuencia se observan en la presentación incompleta son linfadenopatía cervical (19 a 38.6%) y cambios en las extremidades (21 a 44.3%).<sup>3</sup> Existe una mayor incidencia de EK incompleta en pacientes menores de 6 meses de edad lo cual puede estar causado por: neutralización de superantígenos por anticuerpos transplacentarios maternos, reacción cruzada de anticuerpos generados por inmunizaciones activas frecuentes, fenómeno de vasculitis de intensidad leve causado por una respuesta inmunológica inadecuada acorde a este grupo de edad.

Se han encontrado niveles más bajos de hemoglobina y niveles más altos de plaquetas en niños menores de un año de edad.<sup>4,10</sup> Así mismo, niños menores de

un año de edad presentan mayor elevación de leucocitos y piuria estéril por lo que puede diagnosticarse de manera errónea infección de vías urinarias generando demoras en el diagnóstico e inicio de tratamiento.<sup>4,18</sup> También se ha observado una mayor incidencia de hidropesía de vesícula biliar lo cual puede generar errores diagnósticos confundiendo el cuadro con colecistitis aguda.<sup>18</sup> En pacientes menores de 6 meses de edad la mayor elevación de leucocitos, probablemente sea causado por la elevación propia de los primeros meses de vida. Los datos sugestivos de un proceso inflamatorio más severo en la EK es una marcada leucocitosis con desviación hacia la izquierda, elevación de PCR, trombocitosis y anemia microcítica.

Los hallazgos a la exploración física con que con mayor frecuencia se encuentran en pacientes menores de un año de edad con EK son; en orden decreciente: inyección conjuntival, exantema polimorfo, cambios en mucosa oral, cambios en las extremidades y por último linfadenopatía cervical.<sup>11.</sup>

Los factores de riesgo demográficos y de laboratorio para el desarrollo de alteraciones coronarias son: género masculino, raza, mayor tiempo en el inicio de la fiebre al inicio de tratamiento, EK incompleta, y ser lactante. Los factores de riesgo de laboratorio incluyen niveles bajos de hemoglobina, mayor trombocitosis, niveles más bajos de albúmina y niveles más altos de enzima alanina aminotransferasa. Algunos autores concluyen que la mayor incidencia de lesiones coronarias en pacientes con presentación incompleta se debe a una mayor dificultad para establecer el diagnóstico debido al uso de ecocardiograma como criterio diagnóstico y a la demora en el inicio de tratamiento. Por lo tanto no debe restringirse el diagnóstico de EK incompleta a los hallazgos ecocardiográficos. En los niños con EK incompleta se reporta un mayor tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico.<sup>5</sup>

La presencia de alteraciones coronarias se ha empleado como criterio diagnóstico de EK incompleto. De acuerdo con los criterios japoneses, este criterio solo debe emplearse en casos con 4 síntomas principales. Según los criterios de la AHA, es posible hacer el diagnóstico en casos con fiebre y dos síntomas principales. La

presencia de alteraciones coronarias es una consecuencia desfavorable de la enfermedad y la duración de la fiebre es un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones coronarias, por lo tanto, establecer el diagnóstico de EK incompleta en base a los hallazgos de alteraciones coronarias, puede resultar en demoras en el diagnóstico e inicio de tratamiento. Existen estudios en los que la definición de Kawasaki incompleto incluyó la presencia de alteraciones coronarias y mostraron una mayor incidencia de complicaciones coronarias en el grupo de niños menores a 6 meses los cuales presentaron un mayor número de casos de enfermedad incompleta. Actualmente es posible establecer el diagnóstico de EK incompleta en casos con pocos criterios diagnósticos clásicos y con varios hallazgos clínicos, de laboratorio o ecocardiográficos compatibles con la enfermedad.<sup>1,5</sup>

La AHA postula un algoritmo diagnóstico para EK incompleta el cual se compone de 6 criterios, de laboratorio y ecocardiográficos. Más de 3 criterios apoyan el diagnóstico de EK incompleta.<sup>1,5</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad de Kawasaki es la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en países desarrollados con una incidencia anual estimada de 112 casos / 1000,000 niños en Japón y 2.9-6.9 casos/100,000 niños en Europa. En México, se desconoce la incidencia exacta, siendo probablemente igual que en lo reportado en Latinoamérica de 3 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años al año <sup>7</sup>

La enfermedad de Kawasaki afecta predominantemente a niños menores de 5 años de edad, en aproximadamente un 80% de los casos, el pico de incidencia es de los 6 meses a los 2 años de edad<sup>15</sup>

La EK es la causa más común de arteritis de mediano tamaño en lactantes y niños, afectando principalmente a las arterias coronarias, siendo la arteritis coronaria, la más importante complicación de la EK la cual ha sido observada en aproximadamente el 20% de los pacientes <sup>17</sup>

En el Instituto Nacional de Pediatría se desconoce la frecuencia de lesiones coronarias en pacientes con EK menores de un año de edad durante el periodo comprendido entre agosto de 1995 y agosto de 2015.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de lesiones coronarias en pacientes con EK menores de un año de edad en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido entre agosto de 1995 y agosto del 2015?

### **4. JUSTIFICACIÓN**

La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad febril aguda, que predominantemente afecta a niños menores de 5 años de edad. Desde su primer descripción en 1967 por el Dr. Tomisaku Kawasaki, ha sido reconocida como la principal causa de cardiopatía adquirida en niños en países desarrollados.

En menores de un año de edad se reporta un mayor número de casos de la variedad incompleta de la enfermedad de Kawasaki, la cual se asocia a un mayor riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias debido en parte a demoras en el diagnóstico e inicio de tratamiento.

Por este motivo, y dado que en el Instituto Nacional de Pediatría, se desconoce la frecuencia de lesiones coronarias en pacientes menores de un año de edad con enfermedad de Kawasaki, se establece la necesidad de realizar este estudio y así obtener conocimiento para realizar intervenciones terapéuticas oportunas y prevenir las complicaciones a corto y largo plazo derivadas de la enfermedad arterial coronaria asociada a la enfermedad de Kawasaki.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.2 Objetivo General**

Conocer el comportamiento clínico, los exámenes de laboratorio, el tratamiento empleado, la frecuencia de complicaciones cardíacas, y el desarrollo de lesiones coronarias en pacientes con EK menores de un año de edad tratados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de agosto de 1995 al mes de agosto de 2015.

### **5.3 Objetivos Específicos.**

1. Estimar la frecuencia de EK en pacientes menores de un año tratados en el Instituto Nacional de Pediatría
2. Identificar las características clínicas de los pacientes menores de un año de edad con enfermedad de Kawasaki.
3. Estimar la frecuencia de alteración de los exámenes de laboratorio de los pacientes con EK menores de un año tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.
4. Estimar la frecuencia de lesiones coronarias en los pacientes con EK menores de un año atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

Con asignación de la exposición fuera del control del investigador, donde la unidad de análisis es el individuo.

La información será obtenida del expediente clínico y de los resultados de los estudios de gabinete de los pacientes con EK menores de un año de edad, tratados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de agosto de 1995 al mes de agosto de 2015.

## **7. CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN: TIPO DE ESTUDIO**

- Por su finalidad es: *descriptivo*
- Por su control de asignación es: *observacional*

- Por su cronología es: *retrospectivo*
- Por su secuencia temporal es: *transversal*

## **8.... CARACTERÍSTICAS DE EXPEDIENTES DE PACIENTES**

### **8.2 Expedientes de pacientes objetivo**

Expedientes de pacientes menores de un año de edad con antecedente de EK tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre agosto de 1995 y agosto de 2015

### **8.3 Expedientes de pacientes elegibles**

Expedientes de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con antecedente de haber padecido EK entre agosto de 1995 y agosto de 2015. (Se tiene un seguimiento protocolizado de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría desde 1995).

## **9. CRITERIOS DEL ESTUDIO.**

### **9.2 Criterios de Inclusión**

Expedientes de pacientes de cualquier género con el antecedente de EK diagnosticado en el Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a los criterios establecidos por la Academia Americana de Pediatría<sup>1</sup> con edad menor de un año.

### **9.3 Criterios de Exclusión**

- Expedientes de pacientes en los que se documente la presencia de otras enfermedades cardiacas, renales, endócrinas, etc.
- Expedientes de pacientes en los que se documente que se haya descartado la enfermedad de Kawasaki.
- Expedientes de pacientes en los que se documente que no se hayan tomado los exámenes de laboratorio y/o gabinete de las variables del estudio.

#### **9.4 Criterios de Eliminación**

- Expedientes de pacientes en los que se documente que los pacientes con Enfermedad de Kawasaki fueron atendidos fuera del Instituto Nacional de Pediatría durante la fase aguda de la enfermedad.

#### **10. UBICACIÓN DEL ESTUDIO**

- Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría

#### **11. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

- 1) Se buscaron en el archivo clínico y en las bases de datos del Servicio de Cardiología – Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría a los pacientes con diagnóstico de EK en el período de agosto de 1995 a agosto de 2015 (fecha en que se inició el registro de EK en el Instituto). Se incluyeron en el estudio a aquellos expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de selección ya mencionados.
- 2) Se revisaron los expedientes de los pacientes que ingresaron al estudio para registrar las características del evento agudo de la EK en relación a la edad de los pacientes, las características clínicas, tiempo al diagnóstico, reactantes de fase aguda, y tratamiento empleado en aquellos pacientes con edad menor de un año en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki.
- 3) Los datos recolectados se almacenaron en una hoja de recolección de datos. (Anexo 3)
- 4) Se capturaron los datos en una base de datos electrónica del programa Excel
- 5) Se realizó el análisis estadístico a través del programa SPSS versión 21.

#### **12. DEFINICIONES OPERACIONALES, VARIABLES Y HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

- Definiciones operacionales. Ver Anexo No. 1

- Variables. Ver Anexo No. 2
- Hoja de Recolección de datos Ver Anexo No. 3

### **13. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluyeron todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de EK que recibieron tratamiento con GGIV durante el período de agosto de 1995 al mes de agosto de 2015 en el Instituto Nacional de Pediatría, con edad menor de un año.

### **14. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En base a un análisis descriptivo. En las variables categóricas se analizaron frecuencias. Para las variables numéricas, se analizó la forma de distribución de los datos con la finalidad de observar si tenían un comportamiento cercano a la curva normal. Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión como media, mediana, desviación estándar, así como valores máximos y mínimos.

### **15. RESULTADOS**

#### **15.2 Análisis descriptivo**

Durante el periodo de Agosto de 1995 al mes de Agosto de 2015 se diagnosticaron en el Instituto Nacional de Pediatría 88 casos con enfermedad de Kawasaki (EK) menores de 1 año de edad. Del total de los pacientes, 27 (30.6%) fueron del sexo femenino y 61 (69.31%) del sexo masculino; la edad media al diagnóstico fue de  $8.11 \pm 3.02$  meses, con un rango de edad de 2 a 12 meses. El promedio de días desde el inicio de la sintomatología al diagnóstico fue de  $10.17 \pm 7.20$ , con un rango de 1 a 41 días, el promedio de días de fiebre al diagnóstico fue de  $10.05 \pm 6.84$ . Cuadro 1

En cuanto al cuadro clínico, de acuerdo a los criterios diagnósticos clásicos de la EK, la hiperemia conjuntival no purulenta se presentó en 75 pacientes (85.22%), las lesiones orales en 81 pacientes (92.04%), exantema en 79 pacientes (89.77%), lesiones palmares en 54 casos (61.3%), las lesiones plantares en 56 casos (63.63%), y adenopatía cervical en 48 casos (54.54%)

De las manifestaciones clínicas asociadas, las artralgias se documentaron en solo 2 casos (2.27%), alteraciones en sistema nervioso central en 25 casos (28.40%), siendo la irritabilidad la manifestación predominante, insuficiencia cardiaca en 7 casos (7.95%) y reactivación de la vacuna BCG en 44 casos (50%) Cuadro 2

Del total de casos, se presentaron 26 con Enfermedad de Kawasaki incompleto (29.54%) y 11 casos de Enfermedad de Kawasaki atípico (13.7%) Cuadro 2.1

<b>Cuadro 1</b>		
<b>Características clínicas de los pacientes con enfermedad de Kawasaki</b>		
<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>Rango</b>
Edad (meses)	8.11 ± 3.02	2 a 12
Días de fiebre al diagnóstico	10.05 ± 6.84	2 a 41
Inicio de manifestaciones al diagnóstico.	10.17 ± 7.20	1 a 41

Se tomaron exámenes de laboratorio al diagnóstico de los pacientes para evaluar el estado inflamatorio en ese momento y descartar la presencia de otras patologías.

La media de hemoglobina fue de 10.38 ± 1.68 gr/dl, con leucocitos de 17011.28 ± 6254.77 mm<sup>3</sup>, con un porcentaje de neutrófilos 56.21 ± 17.48 % y un porcentaje de bandas 0.51 ± 1.35%. La media en la cifra de plaquetas fue de 502,871.79 ± 210,136.95 mm<sup>3</sup>.

La media en la velocidad de sedimentación globular fue de 45.56 ± 14.91 mm/hr, la media de proteína C reactiva fue de 8.45 ± 7.33 mg/dl. La media de albumina fue de 2.89 ± 0.55 mg/dl. La media de sodio fue de 136.13 ± 4.18 mEq/lt.

Respecto a las pruebas de función hepática, el promedio de aspartato aminotransferasa (AST) fue 44.41 ± 26.94 IU/L, la alanina aminotransferasa (ALT) fue de 46.95 ± 45.60 IU/L, la media de bilirrubina total fue de 0.62 ± 0.44 mg/dl, la

media de bilirrubina directa fue de  $0.19 \pm 0.27$  mg/dl y la media de bilirrubina indirecta de  $0.38 \pm 0.22$  mg/dl. La media de Deshidrogenasa láctica (DHL) fue de  $289.14 \pm 106.91$  IU/L. El resumen de los valores de laboratorio al diagnóstico de la EK se muestra en el Cuadro 3

<b>Cuadro 2</b>						
<b>Hallazgos clínicos al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki</b>						
					<b>95% Intervalo de confianza</b>	
<b>Variable</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>Menor</b>	<b>Mayor</b>	
Sexo Femenino	27	30.68	1.12	0.748	1.68	
Masculino	61	69.31				
Conjuntivitis	75	85.22	0.614	0.376	1.002	
Exantema	79	89.77	1.484	0.778	2.794	
Lesiones orales	81	92	0.615	0.326	1.161	
Lesiones palmares	54	61.36	0.621	0.428	0.902	
Lesiones plantares	56	63.63	0.743	0.508	1.087	
Adenopatías	48	54.5	0.558	0.387	0.804	
Artralgias	2	2.27	0.166	0.042	0.656	
Sistema Nervioso Central Irritabilidad	25	28.4	2.223	1.524	3.244	
Manifestaciones Gastrointestinales	18	20.4	1.337	0.823	2.173	
Insuficiencia cardiaca	7	7.9	1.296	0.668	2.514	
Reacción a la vacuna BCG	44	50%	3.262	2.286	4.654	

<b>Cuadro 2.1</b>					
<b>Clasificación de la enfermedad de Kawasaki</b>					
<b>Variable</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>95% Intervalo de Confianza</b>	
				<b>Menor</b>	<b>Mayor</b>
Incompleto	26	29.5	1.657	1.122	2.449
Atípico	11	13.7			

Desde el punto de vista de las manifestaciones cardiacas, se realizó electrocardiograma a 74 pacientes (84.09%), se demostró la presencia de arritmias en el electrocardiograma en 7 casos (9.45%), alteraciones en la repolarización en 7 casos (9.45%) e isquemia de miocardio en 3 pacientes (2.22%).

Se realizó ecocardiograma al diagnóstico a 86 de los pacientes, que reveló miocarditis en 8 casos (9.40%), derrame pericárdico en 16 casos (15.60%), pericarditis en 12 pacientes (13.95%), hipocinesia ventricular en 4 casos (4.65%).

Se diagnosticaron aneurismas coronarios en 46 casos (53.48%), de los cuales 16 casos (18.6%) fueron aneurismas coronarios gigantes. El resumen de los hallazgos en los estudios cardiológicos se muestra en la Cuadro 4

<b>Cuadro 3</b>		
<b>Valores de laboratorio al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki</b>		
<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>Rango</b>
Hemoglobina (g/dl)	10.38 ± 1.68	5.7 a 15.6
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	17011.28 ± 6254.77	2,040 a 33,100
Neutrófilos (%)	56.21 ± 17.48	12 a 94
Bandas (%)	0.51 ± 1.35	0 a 6
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	502,871.79 ± 210,136.95	135,000 a 1,044,000
Velocidad de sedimentación Globular (mm/hr)	45.56 ± 14.91	11 a 63
Proteína C Reactiva (mg/dl)	8.45 ± 7.33	0.050 a 30.40
Albumina (g/dl)	2.89 ± 0.55	1.6 a 3.9
Sodio (mmol/L)	136.13 ± 4.18	126 a 151
Aspartato aminotransferasa (AST) (IU/L)	44.41 ± 26.94	16 a 36
Alanina aminotransferasa (ALT) (IU/L)	46.95 ± 45.60	9 a 221
Bilirrubina total (mg/dl)	0.62 ± 0.44	0.13 a 2.42
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.19 ± 0.27	0 a 1.7
Bilirrubina Indirecta (mg/dl)	0.38 ± 0.22	0.01 a 0.82
Deshidrogenasa Láctica (IU/L)	289.14 ± 106.91	136 a 723

<b>Cuadro 4</b>					
<b>Hallazgos en electrocardiograma y ecocardiograma al diagnóstico de la EK</b>					
<b>ELECTROCARDIOGRAMA</b>					
<b>Variable</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>95% Intervalo de Confianza</b>	
				<b>Menor</b>	<b>Mayor</b>
Arritmias	7	9.45	2.016	1.009	3.699
Alteración de la repolarización	7	9.45	1.234	0.630	2.417
Isquemia	3	4.05	2.882	1.368	6.070
Normal	57	77.02			
Total	74	100%			
<b>ECOCARDIOGRAMA</b>					
Miocarditis	8	9.41%	1.098	0.579	2.084
Derrame	16	18.82%	1.860	1.190	2.909
Pericarditis	12	14.11%	1.226	0.721	2.085
Hipocinesia	4	4.70%	3.292	1.810	5.988
Total	85	100%			
Aneurismas Coronarios.	46	53.48%	1.944	1.339	2.824
Aneurismas Gigantes.	16	18.60%	2.497	1.652	3.773
Total	86	100%			

## 16. DISCUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki, una vasculitis sistémica aguda que involucra arterias de mediano y pequeño tamaño ha sido un reto para los pediatras durante varias décadas<sup>19</sup>. Ha sido reconocida como la principal causa de cardiopatía adquirida en países desarrollados<sup>15</sup>. La complicación más grave es el desarrollo de aneurismas coronarios que en los casos más severos puede ser fatal.<sup>19</sup>

La EK ocurre predominantemente en niños menores de 5 años de edad (87%) comparado con todos los pacientes con EK. El pico de incidencia de la EK es de los 6 meses a los 2 años de edad (que incluye aproximadamente 50% de los casos), siendo raro en menores de 3 meses de edad<sup>15</sup>.

En Japón según la encuesta epidemiológica nacional, realizada cada 2 años desde 1979, y según lo reportado por Makino en el 22avo Censo de Enfermedad de Kawasaki en Japón, la incidencia anual de EK fue de 264.8 casos/100,000 niños menores de 5 años.<sup>4</sup> En Corea la incidencia anual fue de 113.1 por cada 100,000 niños menores de 5 años, Taiwán con 69 casos/100,000 niños menores de 5 años, Estados Unidos 20.8/100,000 niños menores de 5 años.

Varios estudios en los Estados Unidos han indicado que del 75-80% de los pacientes con EK menores de 5 años tienen una edad media aproximada de 1.5 años. La incidencia de EK en niños es aproximadamente 1.5 veces más comparado con las mujeres. Por edad, los niños de 2 años tienen la mayor incidencia (32.6), seguidos por aquellos de 1 año de edad (23.1), 3 años (13.5) y 4 años (10.6)<sup>20</sup>

El pico de incidencia tiene un rango desde los 5-11 meses en Japón, y hasta 1-2 años en Estados Unidos y Francia. La proporción de género preponderante es masculino<sup>19</sup>.

En nuestro estudio también encontramos una mayor frecuencia de pacientes del sexo masculino (69.31%) con una proporción de 2.2:1 comparados con el sexo femenino, discretamente mayor que la reportada en otros estudios.

En México se cuenta con un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría, reportado con 338 casos de EK en el que también se describe una mayor

frecuencia de pacientes del sexo masculino (66.9%). Szczot y colaboradores en un estudio Polaco incluyeron 38 niños con EK, incluyendo 25 (66%) varones y 13 (34%) mujeres. La proporción de varones a mujeres fue de 1.9:1. Un total de 31 (82%) tenían menos de 5 años de edad, incluyendo durante los primeros 6 meses de vida a 4 (10.5%) niños<sup>19</sup>.

En comparación con la literatura que señala que en ausencia de tratamiento la fiebre típicamente dura de 11 a 12 días, con casos excepcionales de fiebre prolongada con duración mayor de 3 semanas<sup>2</sup>, en nuestro estudio corroboramos una mayor duración de los días de fiebre con un máximo de hasta 41 días previos al diagnóstico.

Se reportó en nuestro estudio un valor con un mayor retraso entre el inicio de las manifestaciones y el diagnóstico de la enfermedad, con una media de  $10.17 \pm 7.20$  días, respecto al reportado en un estudio de lactantes con una edad máxima de 1 año, y una media de  $8.5 \pm 3.7$  días.<sup>4</sup>

De acuerdo a los hallazgos clínicos, encontramos una menor frecuencia de conjuntivitis no exudativa (85.2%) respecto a la reportada en la literatura en más del 90% de los pacientes<sup>2</sup>, sin embargo fue la tercer manifestación clínica más frecuente después de la presencia de exantema (89.7%) y de las lesiones orales (92%).

En el estudio realizado en lactantes por el departamento de Pediatría del Hospital General de Taiwán se encontró la presencia de conjuntivitis en el 100% de los casos (n=35) de los lactantes de 7 a 12 meses de edad, y en el 83% de los casos de los lactantes (n=30) menores de 6 meses de edad, mientras que el porcentaje de pacientes con exantema fue muy similar al encontrado en nuestros resultados, con una presencia del 91% en los pacientes de 7 a 12 meses de edad, y del 90% en los pacientes menores de 6 meses de edad, así como el porcentaje reportado de lesiones orales en el 91% de los casos<sup>4</sup>

En nuestro estudio se reporta una mayor frecuencia de pacientes con enfermedad de Kawasaki variedad incompleto en contraste con el atípico. Tewelde en un estudio retrospectivo de 10 años en 105 pacientes, utilizó los criterios de Harada para predecir el desarrollo de lesiones coronarias y encontró que los pacientes con una presentación incompleta tuvieron mayor riesgo de presentar lesiones coronarias ( $p < 0.03$ ).

La frecuencia de aneurismas coronarios en nuestro estudio se reportó en el 53.48% de los casos, siendo una cifra mayor que la reportada en el estudio de Szcot y colaboradores, donde las lesiones de arterias coronarias se encontraron en 10 (26%) de los pacientes. Las complicaciones vasculares ocurrieron en 4 (36%) niños con EK incompleto, y en 6 (22%) con EK completo. La tasa de complicaciones reportadas en Israel fue muy baja, de 4-6% comparado con el 25-44% en Estados Unidos. En contraste Perrin y asociados reportaron dilataciones de la arteria coronaria en el 48.7% de los niños franceses con EK completo y 90% con EK incompleto<sup>19</sup>.

En Japón, de donde la mayoría de los datos epidemiológicos provienen, la proporción de niños con <sup>19</sup>complicaciones se redujo del 18% en 1997 al 12% en el 2006. En Japón, las prevalencias de dilatación de arteria coronaria, aneurisma, y aneurismas gigantes (lumen  $\geq 8$ mm) durante los primeros 30 días del inicio de la EK fue de 8.54%, 1.21% y 0.25% respectivamente, durante el periodo de 2008-2009, en contraste con el <sup>21</sup>18.6% de pacientes encontrados en nuestro estudio con aneurismas gigantes y 47% de pacientes con alteración evidenciada en el ecocardiograma.

Los pacientes masculinos, o resistentes al tratamiento inicial con gammaglobulina intravenosa, mayores de 5 años, o menores de 1 año, tienen un riesgo más alto de desarrollar anomalías de las arterias coronarias. Una mayor frecuencia de alteraciones en el ecocardiograma y de la presencia de aneurismas coronarios se corroboró en nuestro estudio; esto podría atribuirse al riesgo incrementado de

presentarse ambas variables; ser una población con pacientes menores de 1 año de edad y tener una mayor frecuencia de pacientes del sexo masculino comparados con el femenino <sup>20</sup>.

En un estudio único, Kowalczyk y colaboradores reportaron complicaciones cardiacas en el 57% de los niños, y en un estudio multicéntrico se identificaron en 57-67% de los niños, dependiendo de la presencia de la enfermedad completa o incompleta. Probablemente esté asociado a un retraso en el diagnóstico, ya que el tratamiento fue iniciado más de 10 días después del inicio de los síntomas en más del 60% de los pacientes <sup>19</sup>.

## **17. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Una de las limitaciones del estudio es un relativo bajo número de pacientes comparado con algunos estudios Japoneses y Americanos.

## **18. CONCLUSIONES**

Los síntomas de la EK pueden ser muy inespecíficos, particularmente en los menores de un año de edad con la variedad incompleta de la enfermedad, dificultando el diagnóstico y la instauración de un tratamiento oportuno, reflejándose en las pocas cifras estadísticas de la EK en este grupo etáreo. <sup>19</sup>

En niños con fiebre de causa desconocida con duración mayor de 5 días la evaluación con ecocardiograma está justificada. Un enfoque diagnóstico con un alto índice de sospecha para niños menores de un año de edad, que tienen fiebre alta sin manifestaciones clínicas definidas de EK es crucial para prevenir lesiones arteriales coronarias.

## 19. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreno N, Méndez-Echevarría A. Coronary involvement in infants with Kawasaki disease treated with intravenous gamma-globulin. *Pediatr Cardiol.* 2007;29:31-35.
2. Newburger J. Kawasaki Disease. *Pediatr in Rev.* 2013;34:151-162
3. Yim D, Curtis N, Cheung M, et al. Update on Kawasaki disease: Epidemiology, aetiology and pathogenesis. *J Paediatr Child Health.* 2013;49:704-8.
4. Hao-Chuan L, Chiao-Wei L, and Pi-Chang L. Clinical Manifestations Vary with Different age Spectrums in Infants with Kawasaki Disease. *Scientific World Journal.* 2011; 2012:1-6
5. Jeong Jin Y. Diagnosis of Incomplete Kawasaki Disease. *Korean J Pediatr.* 2012; 55: 83-87.
6. Murat Y, Timur M. Incomplete (atypical) Kawasaki disease in a young infant with remarkable paucity of signs. *Rheumatol Int.* 2009; 30: 991-992.
7. Genizi J, Miron D, Spiegel R, et al. Kawasaki disease in very young infants: high prevalence of atypical presentation and coronary arteritis. *Clin Peadiatr.* 2003;42:263-7
8. Lee KY, Hong JH, et al. Features of Kawasaki disease at the extremes of age. *J Paediatr Child Health.* 2006;42: 423-7

9. Yim D, Curtis N, Cheung M, et al. An update on Kawasaki disease II: Clinical features, diagnosis, treatment and outcomes. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49:614–623
10. Manlhiot C, Yeung R, et al. Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics*. 2009, Aug 24; 124(3):10-15
11. Cho M, Choy Y, et al. Affects of “Age at diagnosis” on coronary artery lesions in patients with incomplete kawasaki disease. *Korean Circ J*. 2010;40: 83–287.
12. O’Connor M, Saulsbury F. Incomplete and atypical Kawasaki disease in a young Infant: severe, recalcitrant disease responsive to Infliximab. *Clin Pediatr*. 2007;46:345-348
13. Scuccimarri R. Kawasaki Disease. *Pediatr Clin of North Amer*. 2012;59:425-445
14. Saltigeral SP, Garrido-Garcia LM, Camacho RL, et al. Enfermedad de Kawasaki. ¿La fiebre debe ser un criterio obligatorio? *Rev Alerg Mex*. 2008; 55:176-9.
15. Lee E, Park Y, Hong Y, et al. Epidemiology of Kawasaki disease in infants 3 months of age and younger. *Korean J Pediatr*. 2012; 55:202-205
16. Manlhiot Cedric, Yeung Rae S, et al. Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics*. 2009; 124: 410-5
17. Genizi Jacob, Miron Dan, Spiegel R, et al. Kawasaki disease in very young infants: high prevalence of atypical presentation and coronary arteritis. *Clin Pediatr*. 2003; 42: 263-7

18. Chang Feng-Yu, Hwang B, Chen SJ, et al. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25:241-4.
19. Berdej-Szczot, Firek-Pedras, Szydłowski, et al. Analysis of risk factors and prospective evaluation of cardiovascular complications of Kawasaki disease in children: a single centre study. *Kardiologia Polska* 2013; 12:1279-85
20. Uehara, Belay. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and United States. *J Epidemiol* 2012; 22 (2): 79-85

## 20. ANEXOS

### Anexo No.1. Definiciones Operacionales

<b>Criterios clínicos de la Enfermedad de Kawasaki</b>	
Fiebre	Fiebre mayor a 38°C durante al menos 5 días.
Lesiones orales	Eritema en labios; sequedad, fisuras o sangrado de labios; lengua en fresa o eritema difuso de mucosa orofaríngea.
Cambios en extremidades	Eritema en palmas y/o plantas, induración de manos y/o pies, descamación de los dedos de manos y/o pies o presencia de líneas transversales en las uñas (líneas de Beau)
Exantema	Polimorfo difuso, puede ser maculopapular, urticariforme o escarlatiniforme y afecta tronco, extremidades o región perianal. No se considera positivo la presencia de lesiones vesiculares o bullosas.
Inyección conjuntival	Inyección conjuntival bilateral que afecta principalmente conjuntiva bulbar pero puede afectar conjuntiva palpebral o tarsal. No se asocia a exudados, edema conjuntival ni ulceración corneal.
Adenopatías	Adenopatías cervicales mayores a 1.5cm de diámetro.
Reactivación de BCG	Eritema o induración en sitio de aplicación de la vacuna de la BCG.
Kawasaki completo	Fiebre sin causa aparente de más de 5 días de evolución + 4 de los 5 siguientes criterios clínicos: -Conjuntivitis no exudativa -Lesiones orales -Adenopatía cervical unilateral >1.5cm de diámetro -Exantema inespecífico -Cambios en extremidades:

	--Etapa aguda: Edema y eritema de palmas y plantas --Etapa subaguda: Descamación en grandes láminas
Kawasaki incompleto	Fiebre sin causa aparente de más de 5 días de evolución + 2 o 3 de los 5 criterios clínicos.
Kawasaki atípico	Enfermedad de Kawasaki con presencia de una manifestación clínica no habitual de la enfermedad.
Manifestaciones hepáticas	Alteración de pruebas de función hepática (elevación de ALT o hiperbilirrubinemia) o hidrocolecisto evidenciado por ultrasonido abdominal.
Choque asociado a Enfermedad de Kawasaki	Hipotensión, taquicardia, pulsos periféricos disminuidos, llenado capilar mayor a 2 segundos o disminución de la uresis en un paciente con Enfermedad de Kawasaki,
Afección de sistema nervioso central	Meningitis aséptica, irritabilidad o parálisis facial transitoria
<b>Ecocardiografía al diagnóstico</b>	
Miocarditis	Inflamación al miocardio manifestada ecocardiográficamente por alteraciones en la movilidad cardiaca
Pericarditis	Inflamación del pericardio manifestada ecocardiográficamente por engrosamiento del pericardio parietal y/o visceral con o sin repercusión hemodinámica
Derrame pericárdico	Inflamación del pericardio manifestada ecocardiográficamente por incremento en la producción de líquido pericárdico, el cual puede tener o no repercusión hemodinámica
Aneurisma coronario	Segmento de arteria coronaria que forma una protuberancia en el trayecto de la arteria con un z-score del diámetro intraluminal interno mayor de 2.5 en cualquier

	segmento de una arteria coronaria de acuerdo a la adecuación por la superficie corporal propuesta por Dallaire.
Aneurisma coronario pequeño	z-score del diámetro intraluminal interno mayor de 2.5 pero menor de 5
Aneurisma coronario mediano	z-score del diámetro intraluminal interno de 5-10
Aneurisma coronario gigante	z-score del diámetro intraluminal interno mayor a 10

## Anexo No. 2 Variables

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES
Sexo	Dicotómica	Masculino/Femenino
Edad	Numérica continua	Meses
Fecha de ingreso al INP	Numérica continua	Año calendario
<b>Datos de la Enfermedad de Kawasaki</b>		
Días desde el inicio de la fiebre al diagnóstico	Numérica continua	Días
Fiebre	Dicotómica	Si/No
Lesiones orales	Dicotómica	Si/No
Cambios en extremidades	Dicotómica	Si/No
Exantema	Dicotómica	Si/No
Inyección conjuntival	Dicotómica	Si/No
Adenopatía cervicales	Dicotómica	Si/No
Reactivación de la BCG	Dicotómica	Si/No
Kawasaki Incompleto	Dicotómica	Si/No
Kawasaki Atípico	Dicotómica	Si/No

Afección a sistema nervioso central	Dicotómica	Si/No
<b>Laboratorio</b>		
Hemoglobina	Numérica continua	g/dl
Hematocrito	Numérica continua	Porcentaje
Leucocitos	Numérica continua	10 <sup>3</sup> /ul
Neutrófilos	Numérica continua	Porcentaje
Bandas	Numérica continua	Porcentaje
Plaquetas	Numérica continua	10 <sup>3</sup> /ul
Velocidad de segmentación globular	Numérica continua	mm/hr
Proteína C Reactiva	Numérica continua	mg/dl
Albúmina	Numérica continua	g/dl
Sodio	Numérica continua	mmol/l
Bilirrubina total	Numérica continua	mg/dl
Bilirrubina directa	Numérica continua	mg/dl
Bilirrubina indirecta	Numérica continua	mg/dl
Alanina aminotransferasa	Numérica continua	IU/L
Aspartato aminotransferasa	Numérica continua	IU/L
Deshidrogenasa láctica	Numérica continua	IU/L
<b>Ecocardiograma al Diagnóstico</b>		
Miocarditis	Dicotómica	Si/No
Pericarditis	Dicotómica	Si/No
Derrame pericárdico	Dicotómica	Si/No
Aneurismas coronarios	Dicotómica	Si/No
Aneurismas coronario pequeño	Dicotómica	Si/No

Aneurismas coronario mediano	Dicotómica	Si/No
Aneurismas coronario gigante.	Dicotómica	Si/No

### Anexo No. 3 Hoja de recolección de datos

<b>HOJA DE RECOLECCION DE DATOS</b>		
1.Número consecutivo		
2.Registro		
3.Género	0.Masc	1.Fem
4.Fecha de ingreso al INP		
<b>Datos de la Enfermedad de Kawasaki</b>		
Días desde el inicio de la fiebre al diagnóstico		
Fiebre	0.No	1.Sí
Lesiones orales	0.No	1.Sí
Cambios en las extremidades	0.No	1.Sí
Exantema	0.No	1.Sí
Inyección conjuntival	0.No	1.Sí
Adenopatía	0.No	1.Sí
Reactivación de BCG	0.No	1.Sí
Kawasaki completo	0.No	1.Sí
Kawasaki incompleto	0.No	1.Sí
Kawasaki atípico	0.No	1.Sí
Manifestaciones hepáticas	0.No	1.Sí
Afección de sistema nervioso central	0.No	1.Sí
Hemoglobina		
Hematocrito		
Leucocitos		

Neutrófilos		
Bandas		
Plaquetas		
Velocidad de segmentación globular		
Proteína C Reactiva		
Albumina		
Sodio		
Bilirrubina total		
Bilirrubina directa		
Bilirrubina indirecta		
Alanina aminotransferasa		
Aspartato aminotransferasa		
Deshidrogenasa láctica		
Miocarditis	0.No	1.Sí
Pericarditis	0.No	1.Sí
Derrame pericárdico	0.No	1.Sí
Aneurismas coronarios	0.No	1.Sí
Aneurismas coronarios pequeños	0.No	1.Sí
Aneurismas coronarios medianos	0.No	1.Sí
Aneurismas coronarios gigantes	0.No	1.Sí