

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN NIÑOS MENORES DE 3 MESES
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. JUAN HUMBERTO GUTIÉRREZ ALANÍS

TUTOR:

DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA

ASESORES METODOLÓGICOS:

**PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA Y
FERNANDO GALVÁN CASTILLO**

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Septiembre, 2017



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

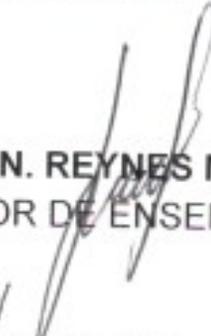
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN NIÑOS MENORES DE 3 MESES.
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



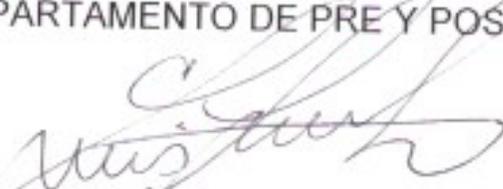
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



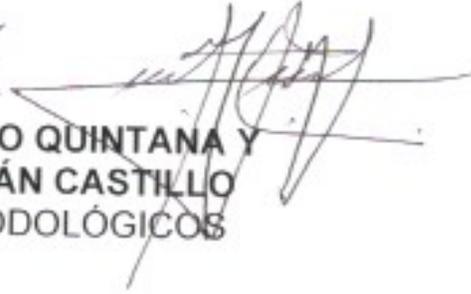
DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA
TUTOR



**PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA Y
FERNANDO GALVÁN CASTILLO**
ASESORES METODOLÓGICOS

ÍNDICE

1. Resumen	5
2. Marco teórico	7
2.1 Generalidades	7
2.2 Definición	7
2.3 Epidemiología	8
2.3.1 Epidemiología en México	9
2.4 Etiología	10
2.5 Diagnóstico	11
2.5.1 Criterios clínicos clásicos	11
2.5.2 Estudios diagnósticos	16
2.6 Tratamiento	17
2.6.1 Tratamiento agudo	17
2.6.2 Seguimiento y tratamiento a largo plazo	19
2.7 Alteraciones cardiovasculares y secuelas	21
2.7.1 Patología	21
2.8 Enfermedad de Kawasaki en niños menores de 3 meses	22
3. Planteamiento del problema	24
4. Justificación del estudio	24
5. Pregunta de investigación	25
6. Objetivo	25
7. Material y métodos	25
7.1 Tipo de estudio	25
7.2 Población de objetivo	25
7.3 Criterios de inclusión	25
7.4 Criterios de exclusión	25
7.5 Ubicación del estudio	26
7.6 Descripción General Del Estudio	26
8. Definiciones operacionales	26
8.1 Recursos humanos	26
9. Tamaño de la muestra	27
10. Análisis estadístico	27
11. Resultados	28
12. Discusión	35
13. Limitaciones del estudio	41
14. Conclusiones	42
15. Bibliografía	43
16. Anexos	49

1. Resumen

Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una enfermedad aguda febril, caracterizada por vasculitis de pequeños y medianos vasos, de origen desconocido. Es la causa más común de cardiopatía adquirida en los niños de los países desarrollados. Se presenta más comúnmente en niños menores de 5 años, y con poca frecuencia en menores de 3 meses de edad, presentándose en este rango de edad de una forma más grave.

Objetivo:

Describir las características clínicas, de laboratorio, gabinete, el tratamiento empleado y la evolución en los pacientes menores de 3 meses, con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría y compararlos con los pacientes mayores de 3 meses.

Metodología

Estudio retrospectivo, comparativo, transversal y observacional en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría de agosto de 1995 a diciembre del 2016. Se dividieron los pacientes en 2 grupos, igual o menores de 3 meses y mayores de 3 meses.

Se recolectaron los datos clínicos, de laboratorio y gabinete, el tratamiento empleado y la evolución y se contrastaron con pacientes mayores de 3 meses.

Análisis estadístico

Para comparar los casos de enfermedad de Kawasaki en pacientes menores a 3 meses, con pacientes mayores. Se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cualitativas. Para comparar las diferencias, se utilizó una prueba de T de Student para muestras independientes. Para las variables categóricas se utilizó una prueba de X^2 de Pearson. Se consideró una prueba significativa con un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron 514 pacientes con EK, 11 menores de 3 meses, los que constituyeron el grupo de estudio y 503 mayores de 3 meses que fue el grupo de control. De los pacientes menores de 3 meses, 7 casos fueron masculinos (63.7%).

La presentación clínica fue una EK incompleto en el 45.5 % de los casos comparado con un 20.3% del grupo control. El promedio al diagnóstico en pacientes menores de 3 meses fue de 15.82 ± 10.89 días, en comparación a lo 8.83 ± 5.63 ($p < 0.000$).

El grupo de menores de 3 meses, en un 72.7% recibieron tratamiento con gammaglobulina endovenosa 2 gr por kg, en comparación a 93.2% del grupo de pacientes mayores. Los menores de 3 meses desarrollaron lesiones coronarias en el 54.5% comparado con el 32% del grupo mayor ($p < 0.086$), pero de estos pacientes, 5 desarrollaron lesiones coronarias gigantes, lo que representa un 45.4%, comparados con el 5.2% del grupo de mayores de 3 meses ($p < 0.003$). Fallecieron 2 pacientes 1 en cada grupo de edad ($p < 0.000$).

Conclusiones

Los pacientes menores o iguales a 3 meses con EK representan una entidad poco frecuente, en la mayoría de los casos tienen una presentación clínica incompleta y tienen una mayor posibilidad de complicaciones cardiacas severas.

Palabras clave: Enfermedad de Kawasaki, Menores de 3 meses, BCG, Aneurismas coronarios.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Generalidades

La enfermedad de Kawasaki fue descrita por primera vez en 1967 por el pediatra japonés Tomisaku Kawasaki, inicialmente conocida como síndrome mucocutáneo ganglionar, en donde presentó 50 casos de pacientes japoneses.^{1,2} Esta enfermedad inicialmente fue considerada como una enfermedad benigna, posteriormente se acompañó de muertes en donde se observó en las necropsias la presencia de oclusiones trombóticas y aneurismas coronarios.^{3,4} Con el paso del tiempo ha crecido su prevalencia hasta considerarse como la segunda vasculitis más común después de la púrpura de Henoch-Schonlein.²

La presentación de esta enfermedad es de forma variable, ya sea de forma típica, atípica o incompleta.² Generalmente tiene un curso auto limitado en los primeros 12 días posterior al inicio de la fiebre, pero cuando se acompaña de complicaciones cardiovasculares como son la presencia de dilataciones, aneurismas coronarios, trombosis coronario e infartos, alteraciones en la contractibilidad, tiene una gran morbimortalidad, motivo por el cual es de suma importancia el diagnóstico y tratamiento temprano, se ha observado una reducción de lesiones coronarias con el tratamiento de 25% hasta el 4%.^{1,3,5-7}

2.2 Definición

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de medianas y pequeñas arterias, de origen desconocido, de gran prevalencia en la infancia, teniendo mayor prevalencia entre los 6 meses y 5 años de edad, la cual puede presentar afección cardíaca y de las arterias coronarias, lo cual aumenta la morbimortalidad de esta enfermedad.³

2.3 Epidemiología

La enfermedad de Kawasaki (EK) es la segunda causa más común de vasculitis y es la causa número uno de cardiopatía adquirida a nivel mundial, se presenta principalmente entre los 6 meses y 2 años de edad, siendo una entidad rara en pacientes menores de 3 meses y mayores de 5 años, presentándose más del 50% en menores de 2 años de edad.^{8,9} Tiene una gran distribución a nivel mundial, es más común en países asiáticos o pacientes con raíces asiáticas; Japón es el país con mayor prevalencia de esta enfermedad.

Múltiples factores parecen incrementar el número de casos, estos incluyen un predominio masculino, con una razón hombre-mujer 2: 1; la mayor incidencia se presenta en época de invierno y principios de primavera en zonas de climas templados y picos de verano en algunos países de Asia, una creciente incidencia se ha observado en todo el mundo, lo cual se puede asociarse a la toma de conciencia y el reconocimiento de la enfermedad.^{7,10}

El último estudio realizado en Japón de 2011 a 2012 muestra una incidencia de alrededor de 26 691 casos en 2 años, con una incidencia anual de 243 en 100 mil, siendo esta mayor a la del año 2010. En el 2011, el año donde se han reportado mayor número de casos en Japón, 239 casos en 100 mil niños, el 78% se presentó de forma típica, 19% de forma incompleta, de los cuales la mayor parte se presentó con 4 de los signos principales, solo el 1.8% de forma atípica. Todo esto demuestra el gran incremento en el número de casos en esta región, teniendo mayor prevalencia en invierno y verano, lo cual refuerza el diagnóstico de causa infecciosa, pero por otro lado cierta predisposición genética, se ha asociado por la presencia de casos en familiares, solo el 4.6% presentaron lesiones cardíacas.^{3,11}

Existen factores de riesgo coronario como son menores de 6 meses, mayores de 5 años, masculinos, la presencia de neutrofilia, hiponatremia, aumento de la PCR, aumento de la ALT.

En Europa, la epidemiología de la enfermedad de Kawasaki no está definida, hay casos reportados como en Inglaterra, donde se ha visto un incremento de casos de Kawasaki, teniendo una incidencia de 8.4 casos por 100 mil en menores de 5 años, también se han documentado reportes en Dinamarca, Finlandia y Francia con una incidencia similar, encontrándose una mayor incidencia en pacientes de 2 y 3 años de edad, con mayor afección del sexo masculino.^{12,13} En Estados Unidos de Norteamérica la incidencia global ha incrementado de 17.5 por 100 mil niños en 1996 a 20.8 por 100 mil niños menores de 5 años en el 2006, siendo mayor en pacientes de 6 meses a un año de edad.³ En Latinoamérica hay algunos estudios como el realizado en un hospital de concentración en Chile donde se encontró una incidencia de 3 a 8 por año, con mayor prevalencia en menores de 2 años y mayor predominio en primavera.¹⁴

Gracias al diagnóstico temprano y el tratamiento con gammaglobulina se ha visto una reducción de complicaciones y mortalidad. Todos los estudios han demostrado un notable incremento en la incidencia de esta enfermedad.

En el caso del Kawasaki incompleto o atípico, se ha asociado con peor pronóstico al no tener una clínica completa, se retrasa el diagnóstico y con ello el tratamiento oportuno.³ Este tipo de presentación se asocia más a pacientes menores de 6 meses y se acompaña de mayor compromiso cardiovascular, motivo por el cual, se debe sospechar y realizar ecocardiograma en todo cuadro de fiebre con clínica inespecífica que no responde a tratamiento antibiótico con elevación de reactantes de fase aguda y más en menores de 3 meses, ya que estos tienen una progresión más rápida y afección mayor.^{2,10,12,15}

2.3.1 Epidemiología en México

En México, a partir del primer caso publicado en 1977,¹⁶ se han realizado diferentes estudios sobre el tema. Uno de los estudios más importantes fue realizado en dos hospitales del IMSS de Guadalajara Jalisco, sobre 17 pacientes, donde se reportó que el 82% de los casos ocurrieron en el grupo de

menores de cinco años, la edad promedio de inicio fue a los tres años un mes, con predominio en el sexo masculino (2.4:1). Hasta 2012 se habían registrado alrededor de 28 artículos sobre el tema en México, en un total de 250 pacientes en dichos estudios, donde los casos se presentaban predominantemente en primavera e invierno y en segundo lugar en otoño, en cuanto al sexo tienen mayor predominio los niños en una proporción de 3.3 a 1, actualmente no se cuenta con cifras oficiales de esta enfermedad.¹⁶⁻¹⁸

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría, de 1995 hasta 2013 se reportaron 338 casos, con mayor prevalencia de hombres, presentándose en un 82% de forma completa. La incidencia de la enfermedad ha aumentado a lo largo de los años, siendo en un promedio de 60 en el año, lo cual nos hace entender el incremento en la frecuencia de esta enfermedad¹⁹. Por otro lado, otro estudio realizado en otro Hospital de tercer nivel de la Ciudad de México, de 1999 al 2006 concuerda en el predominio de esta enfermedad en lactantes y preescolares, así como mayor número de casos en invierno y primavera.²⁰

La mortalidad asociada se atribuye a secuelas cardíacas; siendo la causa más frecuente el infarto de miocardio por trombosis de aneurisma, que suele suceder un año después de haber padecido la enfermedad de Kawasaki. En las series reportadas en México por Sotelo y Quezada-Chavarría señalan complicaciones aneurismáticas en el 30 y 36% de los pacientes, respectivamente. Por otro lado en estudios realizados en el INP se encontró la presencia de miocarditis en el 8.6%, derrame pericárdico en el 7% y lesiones coronarias en un 39%, con una mortalidad en un 1.8 %.^{19,21}

2.4 Etiología

La etiología de esta enfermedad es desconocida, pero por la estacionalidad de predominio en primavera e invierno y por la mayor prevalencia en ciertos lugares, se le ha asociado con una infección principalmente viral, como Epstein Barr, adenovirus, Yersinia, herpes virus, o por toxinas bacterianas,^{3,7,19,22}

Streptococo pyogenes, *Estafilococo aureus*, también se han asociado, ya que clínicamente se asemeja al síndrome de choque toxico y a la eritrodermia.³

La presencia de una infección contribuye a una respuesta inmunológica anormal, y las toxinas, se comportan como superantígenos que aumentan la respuesta inflamatoria y producen citosinas con daños a diferentes órganos.¹⁷

También se menciona el factor genético ya que se ha presentado en pacientes con antecedentes de la enfermedad y por el predominio en la raza asiática, se han encontrado polimorfismo en alrededor de 6 genes, Fcγ R2a, caspasa 3 (CASP3), antígeno humano leucocitario clase II, quinasa de células B linfoide (BLK), inositol 1,4,5 trifosfatoquinasa- C (ITPKC), Y CD40.⁷ Así como polimorfismos genéticos en el gen ITPKC localizado en el cromosoma 19 q 13.2, el cual se ha visto asociado a la predisposición de la enfermedad de Kawasaki, a la formación de lesiones coronarias y a la resistencias de inmunoglobulina.^{17,23.}

En contraste algunos indicios sugieren que no hay una etiología infecciosa como: el incremento lento de la incidencia de EK en distintos países sin brotes a gran escala, la falta de contagio persona a persona y la susceptibilidad similar de EK en japoneses que viven en países distintos de Japón.²⁴

En el caso de Kawasaki neonatal se ha asociado a una inmunidad adquirida por la madre o por procesos infecciosos.^{8,25}

2.5 Diagnostico

2.5.1 Criterios Clínicos Clásicos

Actualmente no se cuenta con pruebas específicas para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki por lo cual el diagnóstico es principalmente clínico.

Los criterios clínicos son la presencia de fiebre de 5 días más 4 o más de los signos clínicos como son:

- Conjuntivitis no supurativa.
- Cambio en boca y mucosa oral.

- Inflamación y eritema en extremidades con posteriores descamación de las mismas.
- Adenopatía cervical unilateral.
- Exantema polimorfo.

La forma típica se considera con la presencia de fiebre de 5 días más 4 o más de los signos clínicos ^{1,3}

Por otro lado, la enfermedad de Kawasaki atípico es cuando se acompaña de signos y síntomas no comunes, e incompleto cuando no se acompaña de los cuatro criterios clínicos y afección coronaria.²⁶

En cuanto a la fiebre, se ha considerado como el principal signo, se presenta en el 90% de los casos, es de alto grado (> 39 °C) y de difícil control con poca respuesta a tratamiento antipirético con duración mínima de 5 días, la cual sin tratamiento puede durar hasta 14 días.

La conjuntivitis no supurativa se presenta en el 90% de los niños con afección bilateral, sin exudado, respetando el limbo del iris, sin otro síntoma acompañante, en ocasiones se puede acompañar de uveítis.³

El exantema se presenta en más del 80% de los casos, aparece a los 5 días posteriores a la fiebre y se puede acompañar con descamación en la zona perianal, y posteriormente con generalización del exantema de tipo eritematoso y maculopapular, con acentuación en la zona inguinal.

La afección de las extremidades se presenta hasta en el 80%, está caracterizado por inflamación no dolorosa, edema sin godete y eritema en palmas y plantas, con posterior descamación de las mismas lo cual ocurre entre los 14 a 21 días de la aparición de la fiebre.

Los cambios en la mucosa oral se presentan en el 90% de los casos, y se puede presentar con lengua en fresa con eritema difuso, lesiones no focales, y con labios agrietados.

La adenopatía cervical es el signo clínico menos común, el cual se localiza de manera unilateral en la cadena cervical anterior; es no fluctuante, con diámetro mayor de 1.5 cm.^{3,27,28}

Durante el desarrollo de la enfermedad se pueden diferenciar tres fases clínicas:

- **Fase Aguda Febril:** De 1 a 2 semanas, caracterizada por fiebre e inyección conjuntival, eritema de mucosa bucal, eritema y edema de manos y pies, exantema, adenopatía, meningitis aséptica, diarrea y disfunción hepática. La miocarditis es común en esta etapa y puede haber derrame pericárdico, al igual que arteritis coronaria, sin producción de aneurismas en esta fase.
- **Fase Subaguda:** Ésta, que se considera concluye el día 30 de la enfermedad, comienza al momento de la resolución de la fiebre, exantema y linfadenopatía (1 a 2 semanas del inicio de la enfermedad). En esta etapa persiste la conjuntivitis, hay anorexia e irritabilidad, descamación de dedos de manos y pies. Suele aparecer trombocitosis, que por lo general dura hasta cuatro semanas después de iniciada la enfermedad. Durante este periodo se desarrollan aneurismas coronarios y el riesgo de muerte súbita es alto.
- **Fase de Convalecencia:** Comienza cuando todos los signos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la tasa de eritrosedimentación se normaliza, por lo general 6 a 8 semanas después de iniciado el cuadro.²⁸

Por otro lado se puede acompañar de otra sintomatología, además de los signos clínicos clásico, como son:

Gastrointestinal: vómito, diarrea, alteración en la función hepática, hidrocolecisto, ulcera duodenal.^{29,30}

Sistema nervioso: es rara la afección pero puede presentar parálisis nerviosa (se asocia con mayor riesgo de afección coronaria), meningitis aséptica, pérdida

auditiva neurosensorial de alta frecuencia de forma transitoria, además de presentarse con irritabilidad secundaria a vasculitis e hipoperfusión cerebral ^{2, 10}

Afección ocular: además de la conjuntivitis se puede acompañar de uveítis, queratitis puntiforme, opacidades vítreas y opacidades peri orbitarias. ³¹

Otros síntomas asociados son la presencia de eritema perianal, la inflamación y formación de costra en la zona de aplicación de la vacuna BCG. ^{1,7,32}

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría se evaluaron 338 casos en donde se encontró como síntoma más común además de la fiebre, la conjuntivitis, la cual se presentó en el 87.9% y el menos común la adenopatía cervical, presente en el 71% de los casos, otras manifestaciones encontradas fueron las neurológicas 16%, gastrointestinales 9% y hasta el 21% presento reactivación de la BCG el cual es un signo clínico que ha tomado gran importancia en el diagnóstico. ¹⁹

La presencia de dilataciones y/o aneurismas coronarios es un signo clínico que nos confirma el diagnóstico, generalmente se cuenta con un riesgo del 25% de presentarlo, pero gracias al tratamiento oportuno se ha visto una gran disminución a un 3% de riesgo de desarrollarlo. Por otra parte, existen ciertos grupos que tienen mayor riesgo de presentar aneurismas como son menores de 6 meses y mayores de 9 años, pacientes con neutrofilia, trombocitopenia, hiponatremia, aumento de la PCR, aumento de las transaminasas, además de la presencia de fiebre más de 10 días. Los aneurismas provocan mayor riesgo de trombosis coronaria y con esto de infarto, siendo una importante causa de morbimortalidad, por otro lado los pacientes con ectasia o dilatación leve de las coronarias vuelven a la normalidad en 6 a 8 semanas de inicio de los síntomas y hasta el 50 % de los aneurismas no gigantes pueden regresar a su diámetro en dos años, pero se puede acompañar de estenosis secundaria a fibrosis de los vasos ^{1,3, 33,34}

Las lesiones son generalmente en las zonas proximales, con mayor afección de la arteria descendente anterior y coronaria derecha. Se clasifican según el

tamaño del vaso y la relación con la talla del paciente, con lo cual se forma la clasificación z (-z score), o por la medida de la lesión.

- Dilatación: z-score 2 a 2.5.
- Aneurisma pequeño: z-score de 2.5 a < 5, < 4 mm, o si mayor de 5 años, diámetro interno < 1.5 veces de un segmento adyacente,
- Aneurismas medios: z-score de >5 a <10, > 4 mm pero menos de 8 mm, o si más de 5 años, diámetro interno 1.5 a 4 veces el segmento adyacente
- Aneurismas gigantes: z-score de >10, > 8 mm, o si más de 5 años, diámetro interno 4 veces el de un segmento adyacente.⁷

La afección cardiaca no solo se presenta con aneurismas, si no también se puede acompañar de disfunción valvular predominante mitral y aortica, disfunción ventricular, carditis, miopericarditis, derrame pericárdico, arritmias cardiacas en donde el bloqueo de primer grado es el hallazgo electrocardiográfico más común. Hasta el 5% puede presentar choque con necesidad de uso de aminas, el cual se presenta generalmente en la fase aguda^{7,35}

Alrededor del 25% de los pacientes se presentan de forma incompleta, es más común en menores de 6 meses y mayores de 5 años, y al no contar con todos los criterios clínicos se ha visto un retraso en el diagnóstico y con ello en el tratamiento aumentando el riesgo de complicaciones graves, el desarrollo de aneurismas se presenta en la fase subaguda, después del día 10.^{2,35}

Por lo anterior se recomienda la realización de ecocardiograma en todo paciente con fiebre, elevación de los reactantes de fase aguda que no responde a tratamiento antibiótico y más en los pacientes con riesgo de presentar enfermedad de Kawasaki incompleto, aunque la ausencia de compromiso ecocardiográfico no excluye el diagnóstico.^{2,6}

2.5.2 Estudios Diagnósticos.

Actualmente no se cuenta con estudios específicos para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki, pero existen estudios que apoyan el diagnóstico clínico de la enfermedad de Kawasaki como son la elevación de los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), hipoalbuminemia, anemia, elevación de la alaninoamino transferasa (ALT), trombocitosis, leucocitosis, piuria estéril.²

En cuanto a la biometría hemática la presencia de leucocitosis con neutrofilia se presenta en el 50% de los casos, además de la presencia de anemia normocítica normocrómica. La presencia de trombocitosis por arriba de 450 mil plaquetas se presenta alrededor de la segunda semana después del inicio de los síntomas, lo cual refuerza el diagnóstico y posteriormente disminuye entre la 4^o y 6^o semana. Por otro lado, la leucopenia y trombocitopenia se presentan de forma menos común y se asocian a poca respuesta a tratamiento con gammaglobulina. Tanto la trombocitopenia como la neutrofilia se han asociado a un mayor riesgo de formación de aneurismas coronarios.^{2,3,7}

En el caso de la velocidad de sedimentación globular (VSG) esta se encuentra en niveles mayores de 40 mm/hr., lo cual refuerza el diagnóstico, la proteína C reactiva (PCR) mayor a 3 mg/L. El tratamiento con Inmunoglobulina intravenosa eleva los niveles de VSG por la elevación de la viscosidad del plasma, por lo que la proteína C reactiva (PCR) es un marcador más sensible cuando se administra inmunoglobulina. Se ha visto un mayor riesgo de formación de aneurismas en pacientes con PCR elevada.^{2,3}

Las alteraciones en la función hepática, principalmente la elevación de la ALT se presenta en cerca del 40% de los pacientes y la hipoalbuminemia que se relaciona con una enfermedad más prolongada y severa. Las anormalidades bioquímicas como la hiponatremia reflejan un estado inflamatorio mayor, estos datos se asocian a mayor riesgo de complicaciones coronaria.⁷

Se ha visto la presencia de piuria estéril en el 80% de los casos, es decir, la presencia de leucocitos en un examen general de orina, en ausencia de infección. Y afección del líquido cefalorraquídeo en un 30%.⁷

La ecocardiografía. es sin duda el examen de mayor importancia, toda vez que refuerza y/o confirma el diagnóstico, se debe considerar su realización en todo paciente con fiebre sin mejoría a tratamiento con antibioticoterapia, o con hallazgos clínicos compatibles con enfermedad de Kawasaki, no obstante la ausencia de hallazgos en el examen no descarta el diagnóstico. En la fase aguda de la enfermedad, las anomalías de las arterias coronarias incluyen alteración del trayecto, brillo perivascular y ectasia. La formación de aneurismas se presenta en la fase subaguda entre la 2 y 3 semana de inicio de la enfermedad. También se puede presentar disminución de la función ventricular, regurgitación valvular leve la cual se presenta en el 25% con predominio de la válvula mitral, dilatación de cavidades y derrame pericárdico.^{7,36}

2.6 Tratamiento

2.6.1 Tratamiento Agudo.

El tratamiento se debe de administrar de manera oportuna en la fase aguda (primeros 10 días), este tratamiento se centra en prevenir las lesiones coronarias y miocárdicas. Se ha visto la prevalencia de lesiones coronarias del 25%, y gracias al tratamiento oportuno con gammaglobulina se ha visto una disminución de hasta el 3 al 5%.³

Por lo cual, la base del tratamiento según la Academia Americana de Pediatría y diversos estudios realizados a nivel mundial, y estudios Cochrane es la gammaglobulina IV 2 gramos por kilogramos, al considerarse el tratamiento más efectivo. Su función radica en la reducción de la activación de monocitos, macrófagos y células T.^{3,37,38,39.}

La Academia Americana de Pediatría recomienda además de la gammaglobulina, aspirina a alta dosis de 80 a 100 mg/kg/día siendo el

tratamiento ideal en los primeros 7 a 10 días de inicio de la fiebre. Aunque en un estudio de meta análisis no se demostró diferencia significativa entre la dosis de 80 a 100 mg/kg/día, con una dosis de 30 a 50 mg/kg/día cada 6 horas. Este tratamiento se debe de dar a dosis antiinflamatoria, hasta 72 horas posteriores de remisión de la fiebre, y posteriormente se debe de cambiar a dosis antiagregación plaquetaria a 3 a 5 mg/kg/día por 6 a 8 semanas.^{3, 7, 39}

Aproximadamente 15% de los niños pueden persistir con fiebre las 36 horas posteriores a la administración de gammaglobulina, lo cual se pueden considerar como resistente a la gammaglobulina, presentando mayor riesgo de presentar aneurismas cardiacos. En estos casos se recomienda, dar nueva dosis de gammaglobulina 2 gr/kg.^{7,39}

Otras terapias utilizadas son:

Esteroides: El uso de esteroides es controversial, pero hay algunas recomendaciones, para su aplicación las cuales son: 1) paciente con resistencia al tratamiento con gammaglobulina, que persiste con fiebre o datos de actividad a pesar de gammaglobulina 2 gr/kg/do en dos ocasiones; 2) Pacientes con alto riesgo como son menores de 1 año, con marcadores inflamatorio elevados, disfunción hepática, anemia y choque; y 3) pacientes con lesiones coronarias, con datos de inflamación activa. En estos casos se recomienda una dosis de prednisona a 2 mg/kg por 5 a 7 días.³⁹

Según el último estudio de Cochrane de 2017 sobre el uso de esteroides, se llegó a la conclusión de que el tratamiento con esteroide con una evidencia moderada reduce el riesgo de complicaciones cardiacas, duración de los síntomas, días de estancia hospitalaria y una alta evidencia en la disminución de marcadores séricos de inflamación. Y no se han encontrado daños secundarios importantes, aún no se considera el uso de esteroides en todo paciente con el diagnóstico de Kawasaki, ya que no se cuentan con estudios suficientes que fortalezcan su uso.⁴⁰

Infliximab: es un anticuerpo monoclonal en el cual se observado disminución de la resistencia de la gammaglobulina en un 20%, además de una disminución de z score, y de los reactantes de fase aguda y de la fiebre.

Ciclosporina: Inhibidor de la calcineurina. Hay escasos estudios donde sugieren que la ciclosporina tiene pocos eventos adversos graves y es una opción bien tolerada para el tratamiento de pacientes altamente refractarios, aunque se necesitan más estudios.

Plasmaféresis: se ha ocupado en pacientes sin respuesta a todo tratamiento, pero no se recomienda.

Etanercep: no hay los suficientes estudios para su práctica.

Agentes citotóxicos: no hay suficientes estudios sobre su uso, y solo se deben de considerar en casos muy severos.^{7,39, 41}

2.6.2 Seguimiento y Tratamiento a Largo Plazo.

El tratamiento como el seguimiento se debe de realizar de forma individualizada, según las complicaciones que se presenten. Se ha visto una reducción en el tamaño de las lesiones gracias al tratamiento y la disminución del proceso inflamatorio. En el caso las regurgitaciones valvulares estas generalmente se auto limitan, solo en caso de persistir se asocia a la persistencia de isquemia.⁷

La oclusión trombótica de un aneurisma es la principal complicación, ya que puede producir infartos agudos del miocardio y en ocasiones hasta muerte súbita. Los aneurismas producen mayor adhesión plaquetaria, disfunción endotelial, y flujo turbulento que aumenta el riesgo trombótico, por lo cual el principal tratamiento a largo plazo es la terapia anti trombótica. El tratamiento médico de base es con ácido acetil salicílico de 3 a 5 mg/kg/día y en caso de alergia con clopidogrel, el cual si no se asocia a alguna complicación generalmente se da por 6 a 8 semanas de inicio de la fiebre.^{7,41}

Se ha visto que alrededor del 80% de los pacientes con lesiones coronarias, presentan lesiones en los primeros 10 días de la enfermedad. Para el seguimiento con ecografía y tratamiento se realiza la estratificación de riesgo coronario, el cual se resume en Tabla 1.

Tabla 1. Recomendaciones del seguimiento del paciente con Kawasaki, según su afección coronaria⁷

AFECCIÓN	Evaluación cardiológica estándar (dx y 4 a 6 semanas, 12 meses)	Prueba de estrés	Vigilancia pediátrica	Imagen complementaria	Tratamiento	Actividad física	Anticoncepción
Sin afección	Estándar	No	Normal	No	ASA 6 A 8 sem.	Normal	Asesoramiento para la edad
Dilatación (2 a 2.5) con regresión	Estándar	No	Normal	No	ASA 6 A 8 sem.	Normal	Asesoramiento para la edad
Dilatación (2 a 2.5) sin regresión	Estándar y Seguir hasta los 12 meses y si persiste cada 2 a 5 años	No	Normal	No	ASA 6 A 8 sem.	Normal	No anticonceptivos por riesgo trombotico y si embarazo seguimiento estricto
Aneurismas pequeños persistentes (Z 2.5 a 5)	Estándar. Reevaluar a los 6 meses y 1 año, después cada año.	Cada 2 a 3 años	Normal	RM o PET cada 3 a 5 años o si síntomas de isquemia.	ASA indefinido, valorar estatinas, valorar warfarina	Normal	Asesoramiento para la edad
Aneurismas pequeños (Z 2.5 a 5) con regresión	Estándar. Seguir hasta los 12 meses y evaluar cada 1 a 3 años, ECO: solo si hay sintomatología	Cada 3 a 5 años	Normal	Considerar	ASA y estatina, se puede evaluar el retiro	Normal	Asesoramiento para la edad
Aneurismas medianos (Z >5 y < 10) sin regresión	Estándar y seguir a los 3 meses, 6 meses y 1 año. Seguimiento posterior cada 6 meses a 1 año.	Cada 1 a 3 años	Normal	RM o PET cada 1 a 3 años o si síntomas de isquemia. Valorar angiografía cada 2 a 5 años.	ASA, valorar asociarse con clopidogrel, y estatinas. Valorar warfarina	Disminuir actividades de contacto, la intensidad según la prueba de esfuerzo	No anticonceptivos por riesgo trombotico y si embarazo seguimiento estricto
Aneurismas medianos (Z >5 y < 10) con regresión a pequeño	Estándar y cada año	Cada 2 a 3 años	Normal	RM o PET cada 2 a 3 años o si síntomas de isquemia.	ASA, valorar asociarse con clopidogrel, y estatinas.	Disminuir actividades de contacto, la intensidad según la prueba de esfuerzo	No anticonceptivos por riesgo trombotico y si embarazo seguimiento estricto
Aneurismas medianos (Z >5 y < 10) con regresión a dilatación o normalidad	Estándar y cada 1 a 2 años. ECO solo si síntomas.	Cada 2 a 4 años	Normal	RM o PET cada 2 a 4 años o si síntomas de isquemia.	ASA y estatinas	Normal	Asesoramiento para la edad
Aneurismas gigantes (Z >10) sin regresión	Estándar y seguir 1,2,3,6,9,12 meses, posteriormente cada 3 a 6 meses	Cada 6 a 12 meses	Vigilancia cada 6 meses	RM o PET cada 6 a 12 meses o si síntomas de isquemia. Angiografía cada 1 a 5 años.	ASA, clopidogrel, estatinas. Warfarina (buscar INR 2 a 3), considerar beta bloqueadores.	Disminuir actividad física	No anticonceptivos por riesgo trombotico y si embarazo seguimiento estricto
Aneurismas gigantes (Z >10) con regresión a aneurismas medianos.	Estándar y seguir cada 6 a 12 meses	Cada 1 años	Normal	RM o PET cada 12 meses o si síntomas de isquemia. Angiografía cada 2 a 5 años.	ASA, clopidogrel, estatinas. Warfarina (buscar INR 2 a 3), considerar beta bloqueadores.	Disminuir actividades de contacto, la intensidad según la prueba de esfuerzo	No anticonceptivos por riesgo trombotico y si embarazo seguimiento estricto
Aneurismas gigantes (Z >10) con regresión a aneurismas pequeños	Estándar y seguir cada 6 a 12 meses	Cada 1 a 2 años	Normal	RM o PET cada 1 a 2 años o si síntomas de isquemia. Angiografía cada 2 a 5 años.	ASA, considerar estatinas. Considerar beta bloqueadores. Valorar warfarina	Disminuir actividades de contacto, la intensidad según la prueba de esfuerzo	No anticonceptivos por riesgo trombotico y si embarazo seguimiento estricto
Aneurismas gigantes (Z >10) con regresión a dilataciones o a normalidad	Estándar y seguimiento cada 1 a 2 años, ECO solo si sintomatología.	Cada 2 a 3 años	Normal	RM o PET cada 2 a 5 años o si síntomas de isquemia..	ASA y estatinas	Valorar según la prueba de esfuerzo	Asesoramiento para la edad

Cuadro1: Recomendaciones por La Academia Americana del Corazón en el seguimiento de pacientes con enfermedad de Kawasaki, según las complicaciones asociada. 7

Estudios de seguimiento: Según la afección se realizan estudios con periodicidad, entre los estudios se encuentran tomografía de emisión de positrones (PET: valora flujo cardiaco, disfunción endotelial), ecocardiograma con estrés (ver riesgo de isquemia), Resonancia magnética (RM: evidencia lesiones y afección por isquemia), angiografía es el estándar de oro para la evaluación.⁷

Entre los medicamentos además de la aspirina se puede utilizar, estatinas que disminuye la inflamación y la disfunción endotelial, beta bloqueadores que reduce el riesgo de infartos y la demanda de oxígeno.⁷

Otras herramientas con las que se cuentan son el cateterismo cardiaco, el cual se debe realizar en caso de: angina estable, anatomía coronaria de alto riesgo, enfermedad coronaria multivaso con reducción de la función del ventrículo izquierdo, o prueba de isquemia con alto riesgo, pacientes con síntomas de angina y con síntomas refractarios a terapia médica, pacientes con isquemia > 10%.

Se debe realizar revascularización en caso de lesiones multivaso no susceptibles a intervención por cateterismo, o varias lesiones en un solo vaso.⁷

2.7 Alteraciones Cardiovasculares y Secuelas:

2.7.1 Patología

La enfermedad se manifiesta por una vasculitis sistémica generalizada, que afecta los vasos sanguíneos del todo el cuerpo, sin embargo las arterias coronarias son los vasos más afectados, esta afectación inicia con edema del musculo liso, afectación de la adventicia y la producción de aneurismas, con posterior infiltración de neutrófilos, linfocitos, monocitos lo cual provoca una disrupción de la lámina media con la lámina interna y –fibrosis con posterior remodelación vascular.^{4, 7, 42}

La inflamación sistémica encontrándose como otras alteraciones pericarditis, miocarditis, afección valvular, hepatitis, dolor abdominal, hidrocolecisto.^{7, 43.}

2.8 Enfermedad de Kawasaki en niños menores de 3 meses

En la bibliografía hay pocos reportes sobre enfermedad de Kawasaki en menores de 3 meses, no se encuentran reportes en nuestro país, ya que es una enfermedad poco común en este rango, que se presenta generalmente de forma incompleta, y atípica, lo cual retrasa el diagnóstico; tiene alto riesgo de progresión rápida y de presentar compromiso cardiovascular grave, por lo cual es de suma importancia el diagnóstico temprano de la enfermedad. Este rango de edad presenta un riesgo incrementado, de alrededor del 25% de las formación de aneurismas coronarios.^{7,44,45}

Puede presentarse inicialmente con fiebre, síntomas como exantema, sin respuesta a tratamiento antibiótico, con ecografía posterior con dilataciones coronarias; con la presencia de miocarditis, dilataciones coronarias, edema agudo de pulmón, cardiomegalia y choque cardiaco con ecocardiograma con dilatación coronaria; cuadros de fiebre con parálisis facial, con trombocitosis, hipoalbuminemia y afección coronaria, en recién nacidos con hiperbilirrubinemia, y exantema sin mejoría a tratamiento antibiótico, con posterior conjuntivitis, con ecocardiograma con regurgitación valvular y dilatación con mejoría posterior con gammaglobulina, otros hallazgos encontrados son la induración y eritema en la zona de aplicación de la vacuna de BCG, que en nuestro país toma gran importancia en el diagnóstico, al ser una vacuna que se aplica desde el nacimiento.^{10,12,15,44,46}

De los estudios más amplios con los que se cuenta, es el realizado en enero de 2004 a diciembre de 2013 en el Hospital de San Diego y Hospital Orange Country, donde de un total de 632 pacientes, se estudiaron 88 (12.2%) menores de 6 meses y se compararon con los pacientes mayores. En los menores de 6 meses, se obtuvo mayor prevalencia en el sexo masculino, presentando como signos predominante de forma descendente los cambios orales, linfadenopatía cervical unilateral, y las alteraciones en las extremidades; realizándose principalmente el diagnóstico por las alteraciones ecocardiográficas, sin

hallazgos importantes en laboratorios. Al momento del diagnóstico se encontraba mayor afectación cardiovascular: 35% dilataciones, 6.6% aneurismas pequeños, 1.3% aneurismas gigantes y 8 de los pacientes con eco normal al diagnóstico, presentaron a las 8 semanas dilataciones, aneurismas o alteraciones ecocardiográficas. Como ya se mencionó, al ser una entidad poco común y al presentarse de forma incompleta, el diagnóstico se realizó de forma tardía. En este estudio se presentó de forma incompleta en el 37.8%, y se realizó de forma oportuna el diagnóstico en un promedio de 6 días de evolución. Ya que se ha observado que este rango de edad se presenta mayor riesgo de resistencia a gammaglobulina, se agregó al tratamiento infliximab, observándose una resistencia similar a los mayores de 6 meses.⁴⁶

Entre los estudios más grandes de EK en pacientes pequeños, realizado por Hangai en Japón, con 23 neonatos, con enfermedad de Kawasaki, 17 fueron hombres, 8 con presentación típica, sin valor estadístico de riesgo de presentar lesiones coronarias.⁸ Otro estudio en Corea de 609 pacientes menores de 3 meses, de un total de 27,851 pacientes, donde el 63% fueron masculinos. Encontrando en 95.7% de los pacientes alteraciones electrocardiográficas, y lesiones coronarias con dilatación en 18% (105) y aneurismas coronarios en 20 casos (3.4%).⁴⁷

Se debe sospechar de enfermedad de Kawasaki en todo paciente con fiebre prolongada sin causa aparente, siendo indicativo la realización de un ecocardiograma. La causa es desconocida pero se asocia a inmunidad pasiva por la madre, o por agentes infecciosos.^{7,46, 47,48,49}

El tratamiento se basa en gammaglobulina 2gr/kg y aspirina, y en casos complicados con trombos coronarios se han reportado adecuada respuesta con trombolisis selectiva a través de cateterismo.³³

3. Planteamiento del Problema

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica, siendo la segunda vasculitis más común, que puede condicionar complicaciones graves como aneurismas coronarios, e infarto agudo al miocardio. Es una entidad poco frecuente en menores de 3 meses, además de difícil diagnóstico ya que se presenta generalmente de forma atípica o incompleta, acompañada de múltiples complicaciones cardíacas.

En la literatura se encuentran pocos casos reportados en esta edad, en México no se cuenta con reportes de menores de 3 meses. Es de suma importancia el diagnóstico temprano de esta patología, toda vez que se acompaña de serias complicaciones, las cuales se pueden disminuir gracias a un diagnóstico oportuno.

4. Justificación

En la literatura no se encuentran reportes mexicanos sobre la enfermedad de Kawasaki en niños menores de 3 meses. El diagnóstico se realiza de forma tardía, al presentarse poco frecuente en este rango de edad, y al no manifestarse todos los signos clínicos clásicos, lo que retrasa el diagnóstico y el tratamiento, e incrementa las complicaciones cardiovasculares.

Se busca encontrar características clínicas y bioquímicas en este grupo de edad, que nos puedan ayudar a sospechar y diagnosticar esta enfermedad, para que con ello se pueda dar un tratamiento más oportuno.

5. Pregunta De Investigación

¿Existe diferencia en la presentación clínica, de laboratorio, gabinete y tratamiento utilizado, así como en la evolución en los niños menores o igual a 3 meses comparados con los mayores de 3 meses con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki atendidos en la etapa aguda en el Instituto Nacional de Pediatría?

6. Objetivo general

Comparar las características clínicas, de laboratorio, gabinete y evolución de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki menores de tres meses atendidos en la etapa aguda en el Instituto Nacional de Pediatría y compararlos con los mayores de 3 meses.

7. Material y Métodos

7.1 Tipo de Estudio

- Por su control de asignación es: *Observacional*.
- Por su finalidad es: *Comparativo*.
- Por su secuencia temporal es: *Transversal*.
- Por su cronología es: *Retrospectivo*.

7.2 Población Objetivo

Pacientes con antecedentes de Enfermedad de Kawasaki menores de 3 meses a su diagnóstico tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

7.3 Criterios de Inclusión

Pacientes con edades de 0 a 18 años, tratados en la etapa aguda de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría de agosto de 1995 a diciembre del 2016.

7.4 Criterios de Exclusión

Pacientes en quienes no se hayan realizado los estudios de laboratorio y gabinete solicitados.

7.5 Ubicación del Estudio

Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría

7.6 Descripción General del Estudio

Del archivo Institucional de pacientes con Enfermedad de Kawasaki, se seleccionarán a todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, se separaron según al grupo de edad en menores o igual a 3 meses y mayores de 3 meses.

De estos pacientes se analizaron las características clínicas, de laboratorio, de gabinete, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, el tratamiento utilizado y la evolución clínica en la fase aguda.

Se realizó comparación de estas variables entre los dos grupos estudiados.

8. Definiciones operacionales

Enfermedad de Kawasaki clásico: Paciente que cumple con los siguientes criterios fiebre de más de 5 días y 4 o más de las 5 características clínicas característicos: Hiperemia conjuntival no purulenta, linfadenopatía cervical, cambios de la mucosa oral, exantema polimorfo y/o inflamación y eritema en las extremidades.

Enfermedad de Kawasaki incompleto: Fiebre más de 5 días con presencia de 3 o menos datos clásicos de la enfermedad, además de lesiones coronarias.

Enfermedad de Kawasaki atípico: Pacientes que no presentan los criterios clínicos clásicos, pero se encuentran alteraciones en el estudio ecocardiográfico y de laboratorio no explicadas por otra patología.

8.1 Recursos Humanos

Médico residente de tercer año de Pediatría quien realizó la captación de los pacientes y analizó las características obtenidas.

9. Tamaño de la Muestra

Por ser una enfermedad poco frecuente, se incluyeron todos los pacientes menores de 3 meses con diagnóstico de EK en la etapa aguda durante el período de agosto del 1995 a diciembre del 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría. (De acuerdo al registro de Enfermedad de Kawasaki del Servicio de Cardiología son 514 casos, de ahí se seleccionaron los que cumplieron con los criterios de inclusión).

10. Análisis Estadístico

Para comparar los casos de enfermedad de Kawasaki en pacientes menores a 3 meses, con pacientes mayores. Se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cualitativas. Para comparar las diferencias, se utilizó una prueba de T de Student para muestras independientes. Para las variables categóricas se utilizó una prueba de X^2 de Pearson. Se consideró una prueba significativa con un valor de $p < 0.05$.

11. Resultados

Durante el periodo del estudio, se diagnosticaron un total de 514 casos de enfermedad de Kawasaki. Se presentaron 11 casos con edad menor a 3 meses (2.1%). Siete casos fueron del sexo masculino (63%) vs 329 de la población en los mayores a 3 meses (65.4%). Lo cual se puede observar en la tabla 2.

Presentación clínica

El tiempo desde el inicio de la fiebre al diagnóstico en pacientes menores de 3 meses fue de 15.82 ± 10.89 días, comparado con 8.83 ± 5.56 días en los pacientes mayores. ($p < 0.000$).

En cuanto a los signos clásicos de la EK, en los menores de 3 meses en orden de frecuencia fueron: alteraciones orales, que se encontraron en 9 casos (81.8%) comparado con 476 casos del grupo mayor (94.8%) ($p < 0.116$); el exantema en 8 casos (72.7%), comparado con 429 (85.8%) ($p < 0.204$); los cambios palmares se presentaron en 7 casos (70%), comparado con 364 (72.5%) ($p < 0.204$), cambios plantares en 7 casos (70%), comparado con 354 (70.5) ($p < 1.00$). La hiperemia conjuntival no purulenta, se presentó en 6 casos (54.5%), en comparación con 458 casos del grupo mayor (91%) ($p < 0.002$). El último en frecuencia de los criterios clásicos fue la presencia de adenopatías que solo se presentaron en 4 casos (36.3%), comparado con 326 casos del grupo mayor. (64.9 %) ($p < 0.061$). El diagnóstico de Kawasaki incompleto se presentó en 5 casos (45.5%) en comparación con 102 del grupo mayor (20%). ($p < 0.038$).

Tabla 2: Tabla de presentación de datos clínicos clásicos de la EK

Datos clínicos	< 3 meses n = 11		> 3 meses n = 503		P
	No.	%	No.	%	
Masculino	7	63.6	174	65.4	< 1.00
Días al diagnóstico		15.8 ± 10.8		8.8 ± 5.5	< 0.000
Fiebre	11	100	503	100	
Alteraciones orales	9	81.8	476	94.8	< 0.116
Exantema	8	72.7	429	85.8	< 0.204
Cambios palmares	7	70	364	72.5	< 0.204
Cambios plantares	7	70	354	70.5	< 1.00
Adenopatías	4	36.3	326	64.9	< 0.061
Conjuntivitis	6	54.5	454	91.2	< 0.002
EK incompleto	5	45.5	102	20.3	< 0.038

Otras manifestaciones clínicas presentes en los pacientes, fueron dermatitis del pañal en 2 casos (28.5%), en comparación a 83 casos (40.2%) ($p > 0.705$). La reactivación de la vacuna de BCG, se presentó en 4 casos (40%) en comparación a 142 casos (29.2%) ($p < 0.013$). Por otro lado las artralgias, no se presentaron casos en el grupo de estudio y sólo se presentaron 55 casos en los mayores de 3 meses (10.9%) ($p < 0.617$).

Otros sistemas afectados fueron el cardiovascular con la presencia de insuficiencia cardíaca, la cual se presentó en 3 casos (27.2%), en comparación a 28 casos (5.5%) ($p < 0.024$).

Se presentaron manifestaciones neurológicas en 5 casos (45.4%), en comparación con 63 casos del grupo mayor (12%) ($p < 0.009$) y por último los síntomas gastrointestinales se presentaron en 4 casos (44.4 %) en comparación al grupo control donde se presentaron en 104 casos (28.4%) ($p < 0.288$). Se catalogó como una EK atípica, en 4 casos (40%), en comparación a 65 casos del grupo mayor (12.9%) ($p < 0.000$). Las manifestaciones clínicas no clásicas completas se muestran en la tabla 3.

Tabla 3: Síntomas no clásicos de la enfermedad de Kawasaki.

Síntomas	< 3 meses n = 11		> 3 meses n = 503		P
	No.	%	No.	%	
Dermatitis del pañal	2	28.5	83	40.2	< 0.705
Reactivación de BCG	4	36.6	142	28.2	< 0.013
Insuficiencia cardíaca	3	27.2	28	5.5	< 0.024
Artralgias	0	0	55	89	< 0.617
Afección del SNC	5	45.4	63	12	< 0.009
Síntomas gastrointestinales	4	44.4	104	28	< 0.288
EK Atípico	4	40	65	13	< 0.000

Hallazgos de laboratorio

De los exámenes de laboratorio encontrados en los pacientes con EK, son biometría hemática al diagnóstico con hemoglobina inicial de 8.0 ± 2.9 gr/dl, en comparación a 11.6 ± 1.6 gr/dl ($p < 0.047$); en cuanto a la serie blanca, en ambos grupos se encontró leucocitosis, presentándose en nuestro grupo $20,236 \pm 1,093$ mm³, en comparación al grupo mayor que presentó $14,010 \pm 6,780$ mm³ ($p < 0.152$), en el grupo de menores de 3 meses hubo predominio de neutrófilos con $56 \pm 15\%$, en comparación con $64 \pm 19\%$ ($p < 0.628$), la presencia de bandas en los pacientes menores fue de $0.2 \pm 0.42\%$, en comparación a un $1.4\% \pm 4.4\%$ ($p < 0.980$). Las plaquetas, en el grupo de pacientes menores de 3 meses fue de $527,090 \pm 352,818$ mm³ comparado con el grupo de pacientes mayores de $389,518 \pm 210,614$ mm³ ($p < 0.004$). Estos hallazgos se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Hallazgos en la biometría hemática en pacientes con enfermedad de Kawasaki

Hallazgos	< 3 meses n = 11		> 3 meses n = 503		P
Hemoglobina (gr/dl)	11	8.0 ± 2.9	493	11.6 ± 1.6	< 0.047
Leucocitos (mm ³)	11	20,236.3 ± 10,932.7	494	14,010.2 ± 6,780.4	< 0.152
Neutrófilos (%)	10	56.1 ± 15.6	476	64.2 ± 19.6	< 0.628
Bandas (%)	10	0.20 ± 0.42	454	1.49 ± 4.4	< 0.980
Plaquetas (mm ³)	11	527,090.9 ± 352,818.8	494	389,518.8 ± 210,614.957	< 0.004

Otros hallazgos de laboratorio fueron: la velocidad de sedimentación globular (VSG) en 39.1 ± 20.6 mm/h en pacientes menores en comparación con el grupo control con promedio de 43.9 ± 15 mm/h ($p < 0.104$), la proteína C reactiva (PCR) de 7.58 ± 4.79 mg/dl en los pacientes menores de 3 meses, comparado con 9.15 ± 9.0 mg/l ($p < 0.085$). El sodio de 135.7 ± 2.7 mEq/lit en pacientes menores en comparación 134.8 ± 11.03 mEq/lit en el grupo de pacientes mayores de 3 meses ($p < 0.587$); potasio de 4.7 ± 0.67 mEq/lit en los pacientes menores en comparación a 4.4 ± 3.1 mEq/lit ($p < 0.806$). Estos valores se muestran en la tabla 5.

Tabla 5: Otros valores de laboratorio en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki

Valores	< 3 meses n = 11		> 3 meses n = 503		P
VSG (mm/hr)	11	39.1 ± 20.6	454	43.9 ± 20.6	< 0.104
PCR (mg/dl)	9	7.5 ± 4.7	382	9.1 ± 9.0	< 0.085
Sodio (mEq/lit)	9	135.7 ± 2.7	411	134.8 ± 11.0	< 0.587
Potasio (mEq/lit)	9	4.7 ± 0.6	389	4.4 ± 3.1	< 0.806

Pruebas de función hepática

En los resultados de laboratorio al analizar la función hepática en la etapa aguda de los pacientes menores o igual a 3 meses fueron los siguientes: las proteínas totales se encontraron disminuidas en 3.2 ± 2.8 g/dl, en comparación a 6.2 ± 1.3 g/dl ($p < 0.035$). Con albumina de 2.1 ± 1.0 g/dl; comparado con 3.0 ± 0.6 mg/dl en mayores de 3 meses ($p < 0.326$),

En cuanto a las enzimas hepáticas, la alanino-transaminasa se encontró en un rango normal siendo en promedio de 18.7 ± 10.5 UI/l, en los pacientes menores de 3 meses en comparación a 76.8 ± 121.49 UI/l ($p < 0.119$); la aspartato-aminotransferasa de 26.5 ± 12.9 UI/l, en el grupo de pacientes menores en comparación con $66.6 \pm 76,5$ UI/l ($p < 0.119$). La bilirrubina total de 0.74 ± 0.81 mg/dl, en los pacientes menores, en comparación a 1.94 ± 15.4 mg/dl ($p < 0.750$). En cuanto al diferencial de bilirrubinas, la bilirrubina directa fue de 0.46 ± 0.71 mg/dl en el grupo de pacientes menores en comparación a 0.53 ± 1.01 mg/dl ($p < 0.536$) y con una bilirrubina indirecta de 0.31 ± 0.23 mg/dl en los pacientes menores, en comparación a 0.62 ± 0.75 mg/dl ($p < 0.355$).

Otras pruebas de función hepática, fueron la fosfatasa alcalina la cual en los pacientes menores de 3 meses fue de 175.3 ± 38.5 UI/l y en mayores de 3 meses de 259.6 ± 450.6 UI/l, ($p < 0.674$), la gama glutamil transferasa de 77 ± 60 UI/l en el grupo de menor edad, en comparación a 95 ± 112 UI/l ($p < 0.439$). La deshidrogenasa láctica en los pacientes menores de 3 meses de 299.5 ± 160.1 UI/l en comparación a 283.4 ± 104.3 UI/l ($p < 0.058$). Estos datos de pueden observar en la tabla 6.

Tabla 6: Valores de pruebas de función hepática en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki

Valores	< 3 meses n = 11		> 3 meses n = 503		P
Proteínas totales (mg/dl)	3	3.2 ± 2.8	124	6.2 ± 1.3	< 0.035
Albumina (mg/dl)	9	2.1 ± 1.0	433	3.0 ± 0.6	< 0.326
Bilirrubinas total (mg/dl)	8	0.74 ± 0.81	368	1.94 ± 15.49	< 0.750
Bilirrubina directa (mg/dl)	8	0.46 ± 0.71	366	0.53 ± 1.01	< 0.536
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	7	0.31 ± 0.23	365	0.62 ± 0.75	< 0.355
Fosfatasa Alcalina (U/l)	3	175.3 ± 38.5	139	259.6 ± 450.6	< 0.674
GGT (U/l)	2	77 ± 60.8	146	95.0 ± 112.3	< 0.439
DHL (U/l)	9	299.5 ± 160.1	409	283.4 ± 104.3	< 0.058
AST (U/l)	9	26.5 ± 12.9	446	66.6 ± 76.5	< 0.111
ALT (U/l)	9	18.7 ± 10.5	446	76.8 ± 121.4	< 0.119

GGT = Gamma glutamil transferasa, DHL = Deshidrogenasa láctica, AST = aspartato amino transferasa, ALT = alanin transferasa.

Hallazgos ecocardiográficos

En la valoración ecocardiográfica inicial, se encontró miocarditis en 3 casos de los pacientes menores de 3 meses (30%), comparado con el grupo mayor en solo 48 casos (9.8%), ($p < 0.072$), derrame pericárdico se diagnosticó en 3 casos de los pacientes menores (30%), en comparación a 69 casos del grupo de pacientes mayores (14%), ($p < 0.163$). La pericarditis se diagnosticó en 3 casos del grupo de pacientes menores de 3 meses (30%), en comparación de los pacientes mayores que se presentó en 74 casos (15.1%) ($p < 0.189$); la hipocinesia ventricular en el grupo de pacientes menores, se presentó en solo 1 caso (10%), en comparación a 5 casos del grupo mayor (1 %) ($p < 0.115$).

En cuanto al diagnóstico de aneurismas coronarios, estos se presentaron en 6 casos del grupo menor de 3 meses (54.5%) en comparación a 161 casos de los pacientes mayores (32%) ($p < 0.086$). Sin embargo, en los pacientes menores de 3 meses se diagnosticaron aneurismas gigantes en 5 casos, lo que representa el 45.4% del total de los casos pero en el 83.3% de los pacientes con

aneurismas en este grupo de edad, en comparación con 26 casos en el grupo de los pacientes mayores de 3 meses (5.1%); siendo el 16.1% de los pacientes con diagnóstico de aneurismas en este grupo de edad. ($p < 0.000$). Estos hallazgos se pueden observar en la tabla 7.

Tabla 7: Hallazgos ecocardiográficos en la etapa aguda de la EK.

Hallazgos	< 3 meses n = 11		> 3 meses n = 503		P
	No.	%	No.	%	
Miocarditis inicial	3	30	48	9.8	< 0.072
Derrame inicial	3	30	69	14	< 0.163
Pericarditis inicial	3	30	74	15.1	< 0.189
Hipocinesia inicial	1	10	5	1	< 0.115
Aneurismas coronarios	6	54.5	161	32.0	< 0.086
Aneurismas gigantes	5	45.5	26	5.2	< 0.000

Tratamiento

En los pacientes menores de 3 meses, se utilizó la gammaglobulina en 8 casos (72.7%), en comparación con 467 casos del grupo de pacientes mayores. (93.2%) ($p < 0.038$). Se utilizaron esteroides en 7 casos del grupo de pacientes menores de 3 meses (63.6 %) en comparación a 275 casos (55.3%). ($p < 0.762$).

La necesidad de una segunda dosis de gammaglobulina endovenosa se dio en solo un paciente del grupo menor de 3 meses (9.01%) en comparación con 28 casos del grupo de pacientes mayores (5.56%). ($p < 0.475$). Tabla 8.

Finalmente fallecieron 2 pacientes en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki, uno en cada grupo.

Tabla 8: Tratamiento empleado en la etapa aguda de la EK.

Tratamiento	< 3 meses n = 11		> 3 meses n = 503		P
	No.	%	No.	%	
Gammaglobulina	8	72.7	467	93.2	< 0.038
Esteroides	7	63.6	275	55.3	< 0.762
Segunda dosis de Gammaglobulina	1	9	28	5.5	< 0.475

12. Discusión.

La enfermedad de Kawasaki es la cardiopatía adquirida más común en países desarrollados, presentándose en menores de 5 años en el 85% de los casos.^{7,11}

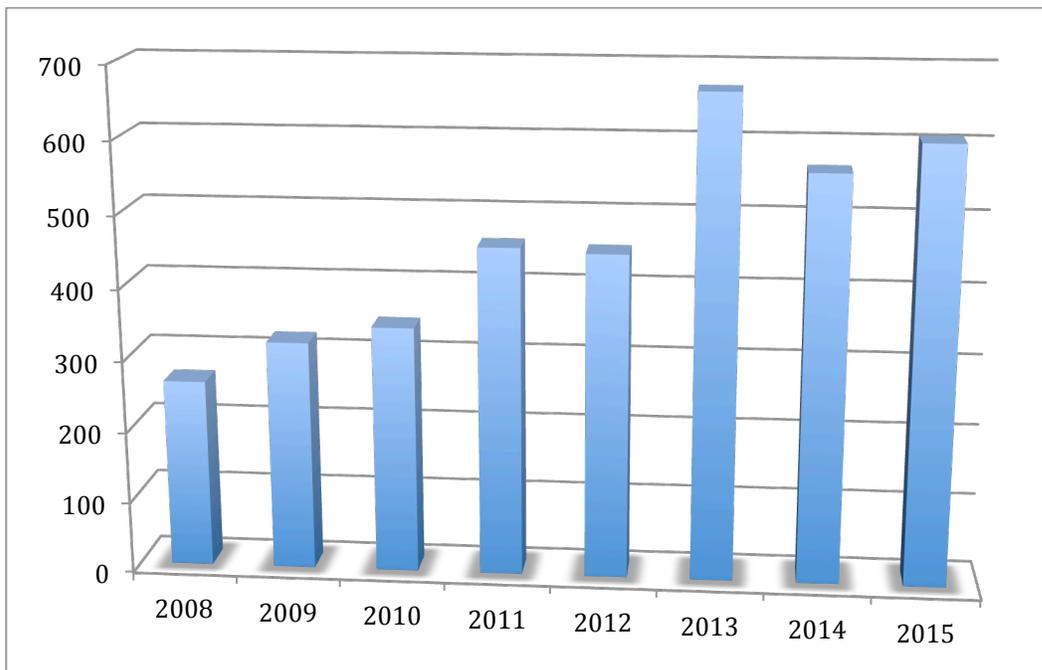
Los países con mayor incidencia de enfermedad de Kawasaki en el mundo, son Japón y Corea. Makino, basado en el 22^{avo} Censo Nacional de enfermedad de Kawasaki en Japón, encontró que la edad más frecuente de presentación fue entre 9 y 11 meses.¹¹ En comparación con el último censo coreano, donde la edad más frecuente de presentación fue a los 29 meses.⁵⁰ En ambos países, que es donde existe la mayor incidencia de enfermedad de Kawasaki, son raros los casos en pacientes menores de 3 meses.

En los Estados Unidos la incidencia de la enfermedad de Kawasaki varía dependiendo de la raza; teniendo mayor incidencia los asiáticos, seguidos de los afroamericanos, los hispanos se encuentran en el tercer lugar y al final los caucásicos.⁵¹

En México la enfermedad de Kawasaki es una enfermedad sub diagnosticada y solo existen reportes aislados de la enfermedad, sin embargo, el número de casos de enfermedad de Kawasaki diagnosticados en México se ha incrementado de acuerdo a los reportes de Dirección General de Información en Salud (DGIS), como se puede ver en la figura 1.⁵²

De acuerdo a los datos del DGIS, en el período 2000 al 2009, la edad más frecuente de presentación de enfermedad de Kawasaki en México es de 12 meses, que representa el 27% de los casos diagnosticados.⁵²

Figura 1. Frecuencia de enfermedad de Kawasaki por año en México según la Dirección General de Información en Salud.⁵¹



En el grupo de estudio, concuerda con lo reportado a nivel nacional, siendo la edad más frecuente de presentación fue entre 12 y 18 meses (29.7%).

La enfermedad de Kawasaki en pacientes pequeños es una entidad rara, con pocos estudios del comportamiento clínico y la evolución de la enfermedad en este grupo de edad. Salgado y cols. realizaron un estudio en el área de San Diego, del 2004 al 2013, donde se diagnosticaron 720 casos de enfermedad de Kawasaki, de los cuales solo 88 casos fueron menores de 6 meses (12.2%).⁴⁶ En otro estudio realizado en Corea por Yoon y cols, donde se estudiaron 239 casos de enfermedad de Kawasaki diagnosticados de enero del 2013 a junio de 2015, solo se diagnosticaron 26 casos de la enfermedad en menores de 6 meses (10.8%).⁵³ Singh y colaboradores, estudiaron el comportamiento de la enfermedad de Kawasaki en un solo Centro Hospitalario de India durante un período de 20 años, donde diagnosticaron 460 pacientes con enfermedad de Kawasaki, de ellos solo 17 casos fueron menores de 6 meses (3.6%).⁵⁴

El estudio con mayor número de casos de enfermedad de Kawasaki en menores de 3 meses reportado hasta el momento, fue el realizado por Lee y colaboradores en Corea; donde, basados en los estudios epidemiológicos nacionales de enfermedad de Kawasaki en Corea, estudiaron el comportamiento clínico y la evolución de los pacientes menores de 3 meses de edad. Durante este período, se diagnosticaron en Corea 27,851 casos de enfermedad de Kawasaki y solo 609 casos fueron menores de 3 meses (2.18%).⁵⁵

El presente estudio, a pesar de estar basado en un solo Centro Hospitalario, mostró resultados similares con solo 11 casos de enfermedad de Kawasaki en pacientes menores de 3 meses (2.1%).

Se ha mencionado que la enfermedad de Kawasaki en este grupo de edad, tiene un comportamiento clínico diferente. En nuestro estudio, los signos clínicos más frecuentemente reportados en pacientes mayores, son la presencia de afección ocular, cambios orales, el exantema, cambios en las extremidades y las adenopatías. En pacientes menores de 3 meses, los signos clínicos más frecuentes fueron las alteraciones orales (81.8%), exantema (72.7%), cambios en las extremidades (70%), y menos frecuentemente, la presencia de conjuntivitis (54.5%) ($p < 0.002$) y la adenopatía cervical (36.3%). Estos datos, concuerdan con los hallazgos obtenidos por Salgado en San Diego, Estados Unidos y por Singh en India^{46, 54} Yoon y colaboradores en Corea, encontraron como dato clínico frecuente en menores de 6 meses con enfermedad de Kawasaki la presencia de conjuntivitis.⁵³

Dentro de los datos clínicos no clásicos de la enfermedad de Kawasaki, la reactivación de la BCG es un signo clínico muy importante para el diagnóstico de la enfermedad en los países donde se aplica la vacuna como parte del esquema de vacunación. Uehara y colaboradores, basados en el 19th Censo Nacional de Enfermedad de Kawasaki en Japón encontraron que la reactivación de la vacuna de BCG se presenta hasta en el 50% de los pacientes con la enfermedad.⁵⁶ Este hallazgo, ha sido también reportado por otros autores como Singh en donde la

reactivación de la vacuna de BCG se presentó en 11% de los pacientes menores de 6 meses.⁵⁴

En un estudio realizado también en el Instituto Nacional de Pediatría por Garrido y colaboradores, se encontró que la reactivación de la vacuna de BCG, se presentó en un 24.3% de los casos. Sin embargo, esta reactivación se presentó hasta en el 51% de los pacientes menores de 12 meses.⁵⁷ En el presente trabajo, en donde se analizaron solo los pacientes menores de 3 meses, esta reactivación se presentó en 4 de los 11 casos. (36.3%) con una diferencia significativa con el grupo de pacientes mayores ($p < 0.013$)

Otra diferencia importante en la presentación clínica de la enfermedad de Kawasaki en este grupo etareo, es la presentación incompleta, que se refiere se presenta, solo en el 20% de los pacientes. Sin embargo, en los menores de 3 meses se presenta en un mayor porcentaje. En nuestro estudio, la forma incompleta, se presentó en un 45.5% de los casos. Este incremento en la presentación incompleta en pacientes de menor edad con enfermedad de Kawasaki, también se ha visto en otros estudios en pacientes pequeños. Salgado y colaboradores encontraron un 48.9% de presentación incompleta en pacientes con EK menores de 6 meses.⁴⁶ Hangai y colaboradores, basados en el 22^{avo} Censo Nacional de enfermedad de Kawasaki en Japón estudiaron la presentación de enfermedad de Kawasaki en recién nacidos y encontraron una forma incompleta de la enfermedad en un 65% de los casos.⁸ Singh en India, en su estudio de 460 casos de enfermedad de Kawasaki reportó un 88% de casos con presentación incompleta en el grupo de pacientes menores de 6 meses.⁵⁴

La presentación atípica de la enfermedad de Kawasaki en los pacientes pequeños es muy común y con manifestaciones de tan variadas como parálisis facial, convulsiones, choque cardiogénico y miocarditis.^{15,54} En el grupo de estudio, las manifestaciones atípicas de la enfermedad de Kawasaki, se presentaron en un 40% de los casos, comparado con solo 13% del grupo de pacientes mayores ($p < 0.000$). Los aparatos más comúnmente afectados en esta presentación atípica de la enfermedad, fueron el sistema nervioso central con

una afectación del 45.4% de los casos y los síntomas gastrointestinales en un 44.4% de los pacientes menores de 3 meses.

Lo poco frecuente de la enfermedad de Kawasaki en nuestro medio, así como la forma de presentación incompleta y atípica en los pacientes menores de 3 meses, hace que se tenga un retraso en el diagnóstico de la enfermedad. En nuestro estudio, se encontró que la media al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki en pacientes menores de 3 meses fue de 15.8 ± 10.8 días, comparado con 8.8 ± 5.5 días en el grupo de mayor edad. ($p < 0.000$). Este hallazgo contrasta con otros estudios en sitios donde se tiene una mayor incidencia de la enfermedad de Kawasaki, en el que el diagnóstico se realiza en menos de 10 días; como el realizado por Yoon en Corea donde el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki se realizó a los 5.8 ± 2.0 días en pacientes menores de 6 meses comparado con 5.7 ± 1.5 días en pacientes mayores.⁵³ Salgado y colaboradores en el estudio de San Diego, tampoco encontraron diferencias en el tiempo al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki con un promedio de 6 días al diagnóstico tanto en los menores de 6 meses como en los pacientes mayores.⁴⁶

Sin embargo, también hay casos con complicaciones graves en este grupo de edad, donde el diagnóstico se realizó de forma tardía, con la presencia de isquemia miocárdica³³ y colapso circulatorio, con fallecimiento del paciente con aneurismas coronarios y trombosis en el estudio de autopsia.⁴⁵

Hasta el momento, no existe una prueba diagnóstica específica de la enfermedad de Kawasaki y los exámenes de laboratorio reflejan el grado de inflamación, la cual es más importante en los pacientes menores con enfermedad de Kawasaki. En el grupo de estudio, se observó la presencia de anemia importante, con hemoglobina de 8.0 ± 2.9 gr/dl comparado con 11.6 ± 1.6 gr/dl ($p < 0.047$), la presencia de trombocitosis con niveles de plaquetas de $527,090.9 \pm 352,818.8$ mm³ comparado con $389,518.8 \pm 210,614.95$ /mm³. ($p > 0.004$). Así como un incremento en los valores de PCR, VSG con hipoalbuminemia. Estos hallazgos de laboratorio también se han encontrado en

otros estudios, como la elevación de la proteína C-reactiva en Japón y Corea.^{8,53} El incremento de la cifra plaquetaria en Corea e India^{53,54} y la hipoalbuminemia encontrada por Salgado en el estudio de San Diego.⁴⁶

Las complicaciones cardiovasculares y sobre todo el desarrollo de aneurismas coronarios es la característica de la enfermedad de Kawasaki. En la literatura se reporta una incidencia de 25-30% en los pacientes de la enfermedad sin tratamiento, la cual se reduce en un 2-3% con el uso de gammaglobulina antes de 10 días del inicio de la fiebre.³

Sin embargo, este porcentaje de desarrollar complicaciones cardiacas, se incrementa cuando la enfermedad de Kawasaki se presenta en pacientes de menor edad, como lo demuestran diversos estudios. Hangai y colaboradores encontraron una incidencia de anomalías coronarias en 17% de los casos de Kawasaki neonatal y 16% en los casos de Kawasaki en pacientes menores de 6 meses.⁸ Salgado y colaboradores encontraron que la presencia de lesiones coronarias fue de 43.4% en pacientes menores de 6 meses comparado con 19.5% en los mayores de 6 meses.⁴⁶ Singh en India reportó hasta un 35% de lesiones coronarias en pacientes menores de 6 meses. Chang y colaboradores en Taiwan, encontraron que se desarrollaron aneurismas coronarios en el 65% de sus pacientes menores de 6 meses, comparados con 19% de los pacientes mayores.⁵⁷

En el estudio, no se encontró una diferencia significativa en el desarrollo de aneurismas coronarios entre los pacientes menores y mayores de 3 meses ($p < 0.086$); sin embargo si se encontró que la gran mayoría de las lesiones coronarias en los pacientes menores de 3 meses fueron muy importantes. Se desarrollaron aneurismas coronarios gigantes ($z\text{-score} > 10$) en 5 de los 6 casos que desarrollaron aneurismas (45.4% de los pacientes menores de 3 meses, pero el 83.3% de los casos de aneurismas) con una diferencia significativa con los paciente mayores de 3 meses, que solo desarrollaron aneurismas gigantes en 5.2% de los casos ($p < 0.000$)

Finalmente en cuanto al tratamiento administrado, en el estudio se administró gammaglobulina solo en un 72% de los casos, ya que en algunos pacientes el diagnóstico de la enfermedad fue en la fase subaguda sin la presencia de fiebre. Como se mencionó previamente, este hallazgo contrasta, con lo reportado en otras series donde el diagnóstico de la enfermedad y por lo tanto la administración de gammaglobulina endovenosa se realiza en forma temprana.^{46,53}

13. Limitaciones del estudio

El presente estudio se realizó con los datos obtenidos de una sola Institución, por lo que no refleja el comportamiento de la enfermedad de Kawasaki en el país. Sin embargo, hasta nuestro conocimiento representa el número de casos más importante de enfermedad de Kawasaki en pacientes menores de 3 meses de edad en México.

Otra limitante, fue que al ser un estudio retrospectivo, no fue posible obtener la información completa de algunas variables.

14. Conclusiones

La incidencia de enfermedad de Kawasaki en nuestro medio es baja, y aun es más raro su diagnóstico en niños menores de 3 meses. En la mayoría de los casos, se tiene una presentación incompleta, lo que retrasa el diagnóstico y por tanto el inicio de gammaglobulina intravenosa. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de presentar no solo aneurismas coronarios en relación a la población de mayor edad, sino que también tienen mayor riesgo de presentar aneurismas gigantes que complican la evolución de los pacientes tanto en la etapa aguda como en el seguimiento de la enfermedad.

Se debe sospechar de enfermedad de Kawasaki en todo paciente menor o igual a 3 meses, con fiebre alta, persistente, sin etiología, y solo con algunas de las manifestaciones clásicas de la enfermedad. También es importante señalar que la reactivación de la vacuna de BCG puede ser un signo útil para el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno en este grupo de pacientes.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi*. 1967; 16: 178-222.
2. Cimaz R, Sundel R. Atypical and incomplete Kawasaki disease. *Best Pract Res. Clin. Rheumatol*. 2009, 23: 689-697.
3. Son MB, Newburger JW. Kawasaki Disease. *Pediatr Rev*. 2013;34:151-162
4. Gerdin R. Kawasaki Disease : A Review. *J Pediatr Health Care*, 2011; 25:379–87.
5. Wu M, Lin M, Chen H, Kao F. Postnatal Risk of Acquiring Kawasaki Disease: A Nationwide Birth Cohort Database Study. *J Pediatr*. 2016;180: 80–86.
6. Manlhiot C, Christie E, McCrindle B, Rosenberg H, Chaha N, Yeung R. Complete and incomplete Kawasaki disease: two sides of the same coin. *Eur J Pediatr*. 2012; 171: 657-662.
7. McCrindle B, Rowley C, Newburger J, Burns J, Bolger A, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. *Circulation*. 2017;135 :e927-e999.
8. Hangai M, Kubota Y, Kagawa J, Yashiro M, Uehara R, Nakamura Y, et al. Neonatal Kawasaki disease: case report and data from Nationwide survey in Japan. *Eur J Pediatr* . 2014;173:1533-1536.
9. Rodriguez-Herrera R, Carbajal-Rodriguez R, Reynes-Manzur J, Barrios-Fuentes R, Zarco-Roman J. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex*. 2006;27: 36-49.
10. Stanley T, Grimwood K. Classical Kawasaki disease in a neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2002;86:135-136.
11. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Tsuboi S, Aoyama Y, Yanagawa H. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011–2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*. 2015; 25: 239-245.

12. Tirado A, Montero J, Díaz C, Zubizarreta C, De Soto J. Enfermedad de Kawasaki neonatal grave. *An Pediatría*. 2007; 67:401-402.
13. Uehara R, Belay E. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012; 22: 79-85.
14. Budnik I, Hirsch T, Fernández C, Yáñez L, Zamorano J. Enfermedad de Kawasaki: una serie clínica. *Rev Chilena Infectol*. 2011;28:416-422.
15. Kaur S, Kulkarni K, Dubey P. Facial palsy in a 2-month-old infant with Kawasaki disease. *Int J Rheum*. 2010;30:1407-1408.
16. Rodríguez R. Síndrome Linfo nodo mucó cutáneo. Reporte de un caso. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1977;34: 53- 57.
17. Sotelo-Cruz N. Revisión de la enfermedad de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas (enero de 1977 a mayo de 2012). *Arch Cardiol Méx*. 2013; 83: 214-222.
18. Alonso V, Caballero T, Diamond H, Rabago R. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento e la enfermedad de Kawasaki en el primero, segundo y tercer nivel de atención. *Cenetec*; 2015:1 – 79
19. Garrido-García L, Soto-Blanquel J, Espinosa-Rosales F. Enfermedad de Kawasaki: cuadro clínico, exámenes de laboratorio y lesiones coronarias. *Acta Pediatr Mex*. 2015;36:314-321.
20. Gil M, Flores E, Beirana L, Miranda M, Huerta G, Solorzano F. Enfermedad de Kawasaki: comportamiento clínico y complicaciones cardiovasculares en niños atendidos en un hospital de tercer nivel. *Arch cardiol Méx*. 2009;79:11-17.
21. Israel R. Enfermedad de Kawasaki. Análisis de 17 casos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2009;47:61-64.
22. Sundel R, Petty R. Kawasaki disease. En Sundel R, Petty R. Eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p 521–538
23. Onouchi Y, Gunji T, Burns J, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease

- susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet.* 2008;40:35-42.
24. Wang C, Wu Y, Liu C, Kuo H, Yang K. Kawasaki disease: infection, immunity and genetics. *Pediatr. Infect Dis J.* 2005;24:998-1004.
 25. Nakagawa N, Yoshida M, Narahara K, Kunitomi T. Kawasaki disease in an 8-day-old neonate. *Pediatr Cardiol.* 2009;30:527-529.
 26. Anderson M, Todd J, Glodé M. Delayed diagnosis of Kawasaki syndrome: an analysis of the problem. *Pediatrics.* 2005; 115: 428- 433.
 27. Newburger JW, Takahashi M, Gerber M, Gewitz M, Tani L, Buehler J, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation.* 2004;110:2747-2771.
 28. Melish M. Kawasaki syndrome: a new infectious disease?. *J Infect Dis.* 1981;143:317-324.
 29. Wright H, Waddington C, Geddes J, Newburger JW, Burgner D. Facial nerve palsy complicating Kawasaki disease. *Pediatrics.* 2008; 122: 783-785.
 30. Kleiman M, Passo M. Incomplete Kawasaki disease with facial nerve paralysis and coronary artery involvement. *Pediatr Infect Dis J.* 1988; 7: 301 - 302.
 31. Kadyan A, Choi J, Headon M. Disciform keratitis and optic disc swelling in Kawasaki disease: an unusual presentation. *Eye.* 2006;20:976-977.
 32. Yamazaki-Nakashimada M, Espinosa-López M, Contreras-Verduzco A, Bautista V, Espinosa-Rosales F. Espectro clínico de la enfermedad de Kawasaki. *Aler Asma Inmunol Pediatr.* 2005;14: 60-63.
 33. Karia V, Hescocock G, Gedelia A, Ross N. Successful emergent coronary thrombolysis in a neonate with Kawasaki's disease. *Pediatr Cardiol.* 2010;31:1239-1242.
 34. Sittiwangkul R, Pongprot Y, Silvilairat S, Phornphutkul C. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: risk factors and outcome of treatment. *Ann Trop Paediatr.* 2011;31:109-114.

35. Yu J. Diagnosis of incomplete Kawasaki disease. *Korean J Pediatr.* 2012; 55:83-87.
36. Royle J, Burgner D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease. *J Paediatr Child Health.* 2005;41:87-93.
37. Wong P, White K. Impact of immunoglobulin therapy in pediatric disease: a review of immune mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51: 303-314.
38. Oates-Whitehead R, Baumer J, Haines L, Gupta A. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children *Cochrane Plus, Database Syst Rev.* 2008; 4: 1 -3.
39. Eleftheriou D, Levin M., Shingadia D, Tulloh R, Klein N, Brogan P. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child.* 2014;99:74-83.
40. Wardle A, Connolly G, Seager M, Tulloh R. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children (Review). *Cochrane Plus, Database Syst Rev.* 2017;1:1-49
41. Cuenca V. Enfermedad de Kawasaki. *Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Cardiología Pediátrica. An Esp Pediatr.* 2005;23:2171-2172.
42. Takahashi K, Oharaseki T, Naoe S. Pathological study of postcoronary arteritis in adolescents and young adults: with reference to the relationship between sequelae of Kawasaki disease and atherosclerosis. *Pediatric Cardiol.* 2001;22,138-142.
43. Fujiwara H, Fujiwara T, Kao T, Ohshio G, Hamashima Y. Pathology of Kawasaki disease in the healed stage. Relationships between Typical and Atypical Cases of Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* 1986;36:857-867.
44. Gidding S, Duffy C, Pajcic S, Berdusis K, Shulman S. Usefulness of echocardiographic evidence of pericardial effusion and mitral regurgitation during the acute stage in predicting development of coronary arterial aneurysms in the late stage of Kawasaki disease. *Am J Cardiol.* 1987;60: 76-79.

45. Krapf R, Zimmermann A, Stocker F. Lethal vasculitis of coronary arteries in a neonate and two infants: possible neonatal variant of the MLNS/IPN complex?. *Helv Paediatr Acta*. 1980;36: 589-598.
46. Salgado A, Ashouri N, Berry E, Sun X, Jain S, Burns J, et al. High risk of coronary artery aneurysms in infants younger than 6 months of age with Kawasaki Disease. *J Pediatr*. 2017;185:112-116.
47. Lee E, Park Y, Hong Y, Lee J, Han J. Epidemiology of Kawasaki disease in infants 3 months of age and younger. *Korean J Pediatr*. 2012; 55:202-205.
48. Tsuchida S, Yamanaka T, Tsuchida R, Nakamura Y, Yashiro M, Yanagawa H. Epidemiology of infant Kawasaki disease with a report of the youngest neonatal case ever reported in Japan. *Acta Paediatr*. 1996;85: 995-997.
49. Suzuki A, Kamiya T, Tsuchiya K, Sato I, Arakaki Y, Kohata T, Ono Y. Tricuspid and mitral regurgitation detected by color flow Doppler in the acute phase of Kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 1988;61:386-390.
50. Kim G, Park S, Eun L, Han J, Lee S, Yoon K, et al. Epidemiology and Clinical features of Kawasaki Disease in South Korea, 2012 – 2014. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:482- 485.
51. Okubo Y, Nochioka K, Sakakibara H, Testa M, Sundel R. National survey of pediatric hospitalization due to Kawasaki disease and coronary artery aneurysms in the USA. *Clin Rheumatol*. 2017;36:413-419
52. Dgis.salud.gob.mx (Internet). México ; 2000 (actualizado 2010; citado 18 sept 2017). Disponible en: http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basededatos/BD_Cubos.html
53. Yoon Y, Yun H, Kim S. Clinical characteristics of Kawasaki Disease in Infants Younger than Six Months: A Single-Center Study. *Korean Circ J*. 2016;46:550–555.
54. Singh S, Agarwal S, Bhattad S, Gupta A, Suri D, Rawat A, et al. Kawasaki disease in infants below 6 months: a clinical conundrum?. *Int Rheum Dis J*. 2016;19:924-928.

55. Lee EJ, Park WY, Hong YM, Lee JS, Han JW. Epidemiology of Kawasaki disease in infants 3 months of age and younger, Korean J Pediatr, 2012; 55: 202–205.
56. Uehara R, Igarashi H, Yashiro M, et al. Kawasaki disease patients with redness or crust formation at the Bacille Calmette-Guérin inoculation site. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29:430-433
57. Garrido-García LM, Castillo-Moguel A, Vazquez-Rivera M, Cravioto P., Galvan F, Reaction of the BCG Scar in the Acute Phase of Kawasaki Disease in Mexican Children. Pediatr Infect Dis J. 2017;36:e237-241
58. Chang F, Hwang B, Chen S, Lee P, Meng C, Lu J. Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. Pediatr Infect Dis J. 2006; 25:241–4.

Anexo 1:

Tabla de variables, definición, categoría, escala de medición y unidad de medición

Variable	Definición	Categoría	Escala de medición	Unidad de medición
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas.	Nominal	-	Masculino / femenino
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Talla	Longitud del paciente.	Cuantitativa	Estadimetro	Centímetros
Tiempo de inicio de las manifestaciones al diagnóstico	Número de días de inicio del primer síntoma sugerente de EK al diagnóstico.	Cuantitativa discreta	Calendario	Días
Consultas previas al diagnóstico	Número de consultas médicas a las que acudió el paciente antes de diagnóstico de EK.	Cuantitativa	Nominal	Números
Antibióticos empleados previos al diagnóstico	Número de antibióticos recibidos antes del diagnóstico de EK.	Cuantitativa	Nominal	Números
Días de fiebre antes del diagnóstico	Número de días que presento fiebre el paciente antes del diagnóstico de EK.	Cuantitativa	Calendario	Días
Inyección conjuntival	La presencia de hiperemia e inyección es inicialmente de la conjuntiva bulbar con compromiso del limbo (el área inmediatamente adyacente a la córnea), típicamente bilateral.	Cualitativa	-	Si/No
Exantema polimorfo	El exantema de tipo polimorfo tiende a aparecer dentro de los primeros 5 días de la enfermedad y se ubica en el tronco, a menudo con acentuación en la región inguinal, el más frecuente es eritematoso y maculopapular.	Cualitativa	-	Si/No

Variable	Definición	Categoría	Escala de medición	Unidad de medición
Lesión palmar	Inflamación o eritema de las manos, puede ser dolorosa, la descamación de los dedos inicia en la región periungueal usualmente no ocurren hasta dos a tres semanas después del inicio de los síntomas cuando la fiebre típicamente se ha resuelto.	Cualitativa	-	Si/No
Lesión plantar	Inflamación o eritema de los pies, puede ser dolorosa, la descamación de los dedos inicia en la región periungueal usualmente no ocurren hasta dos a tres semanas después del inicio de los síntomas cuando la fiebre se ha resuelto.	Cualitativa	-	Si/No
Alteraciones de la mucosa oral	Labios rojos y agrietados, lengua en fresa, eritema difuso, ulceraciones, exudados y lesiones no focalizadas.	Cualitativa	-	Si/No
Adenopatías	Linfadenopatía cervical de al menos 1.5 cms de diámetros y usualmente unilateral.	Cualitativa	-	Si/No
Artralgias	Dolor articular de una o varias articulaciones	Cualitativa	-	Si/No
Afección de SNC	Presencia de signos y síntomas de alteración neurológica.	Cualitativa	-	Si/No
Afección GI	Presencia de vómito, baja ingesta, diarrea o dolor abdominal.	Cualitativa	-	Si/No
Reactivación de BCG	Inflamación y la formación de costra en el sitio de la aplicación de la BCG.	Cualitativa	-	Si/No
Dermatitis perianal	Presencia de eritema y/o descamación del aérea perianal.	Cualitativa	-	Si/No
Insuficiencia cardíaca	Alteración de la capacidad del corazón para generar un gasto cardíaco suficiente para satisfacer las demandas metabólicas del organismo tanto en el reposo como en la actividad física.	Cualitativa	-	Si/No

Variable	Definición	Categoría	Escala de medición	Unidad de medición
Vasculitis periférica	Presencia de alteraciones de grandes vasos (iliaca, femoral, renal).	Cualitativa	-	Si/No
Plaquetas	Célula sanguínea participante en la primera fase de la coagulación. Se definirá como plaquetosis al número de plaquetas >350 000/mm ³ y se definirá como plaquetopenia a un numero de plaquetas <150 000/mm ³ .	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Numero de plaquetas
Leucocitos	Célula sanguínea de la estirpe de glóbulos blancos derivados de médula ósea. Se definirá leucocitosis a la cifra de leucocitos > 15 000 /mm ³ .	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Numero de eglóbulos blancos
Na	Electrolito sérico con determinación analítica. Se definirá como hiponatremia a la cuantificación menor o igual a 132 mEq/L.	Cuantitativa discreta	Autoanalizador	mEq/L
K	Electrolito sérico con determinación analítica. Se definirá como hipokalemia a la cuantificación menor o igual a 4 mEq/L.	Cuantitativa discreta	Autoanalizador	mEq/L
ALT	Alanina aminotransferasa se definirá como ALT elevada a la determinación analítica mayor a 50 UI/L.	Cuantitativa discreta	Autoanalizador	UI/L
AST	Aspartato aminotransferasa se definirá como AST elevada a la determinación analítica mayor a 40 UI/L.	Cuantitativa discreta	Autoanalizador	UI/L
PCR	Reactante de fase aguda. Se considerara elevada si existe una determinación analítica mayor a 13.9 mg/dL	Cuantitativa continua	Autoanalizador	mg/dL
VSG	Reactante de fase aguda. Se considerara elevada si existe una velocidad de eritrosedimentación globular mayor a 50 m/hora.	Cuantitativa continua	Método manual de Wintrobe	mm/h

Variable	Definición	Categoría	Escala de medición	Unidad de medición
Albumina	Proteína sérica más abundante del organismo. Se definirá como hipoalbuminemia a la determinación analítica menor a 3 gramos/Litro.	Cuantitativa continua	Autoanalizador	g/L
Ectasia coronaria	Es una medida > 2 DE en la arteria coronaria en comparación a la de un niño sano con similar superficie corporal.	Cualitativa Nominal dicotómica	Ecocardiograma	Si/No
Aneurisma coronario	Un aneurisma corresponde a un segmento de arteria coronaria que forma una protuberancia en el trayecto normal de la arteria observado por el ecocardiografista. También se definirá como aneurisma coronariosi el diámetro interno de un segmento coronario periférico es ≥ 1.5 el diámetro interno del segmento adyacente.	Cualitativa Nominal dicotómica	Ecocardiograma	Si/No

Anexo 2:

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____

Número de registro: _____ Sexo: (M) (F) Edad: _____ meses

Peso: _____ Kgr. Talla _____ Cm. Sup. Corporal _____

Fecha de ingreso: _____

Días de inicio de los síntomas al diagnóstico: _____

Días de fiebre previos al diagnóstico _____

Número de antibióticos previos al diagnóstico _____

Manifestaciones Clínicas:

Manifestaciones	Si	No
Fiebre		
Inyección conjuntival		
Exantema		
Alteraciones palmares		
Alteraciones plantares		
Alteraciones en mucosa oral		
Adenopatía cervical		
Artralgias		
Afección de SNC		
Afección GI		
Reactivación de BCG		
Dermatitis perianal		
Insuficiencia cardiaca		
Vasculitis periférica		
Ek incompleta		
EK atípico		

Laboratorios:

Indicador	Valor
Hemoglobina (g/dl)	
Leucocitos	
Plaquetas	
VSG (mm/h)	
PCR (mg/dl)	
Albumina (g/dl)	
Na (mEq/l)	
K (mEq/l)	
AST (UI/l)	
ALT (UI/l)	

Ecocardiograma:

Indicador	Si	No
Ectasia Coronaria Izquierda		
Ectasia Coronaria Derecha		
Aneurisma Coronario Izquierda		
Aneurisma Coronario Derecha		
Miocarditis		
Pericarditis		
Derrame pericárdico		
Hipocinesia		

Tratamiento:

Indicador	Si	No	Dosis/Tipo
ASA			
IGIV			
Esteroides			
2da dosis de IGIV			

Días de fiebre post tratamiento igiv. _____

Observaciones:

Fallecimiento: Si: _____ NO: _____

Causas del fallecimiento:

