



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**PROCEDENCIA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE  
ENFERMEDAD DE KAWASAKI ATENDIDOS EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO 2005 A DICIEMBRE 2015.**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:  
DRA. PASCUALA BERENICE RIVERA RAMÍREZ.**

**TUTOR:  
DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA.**



CIUDAD DE MÉXICO

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.

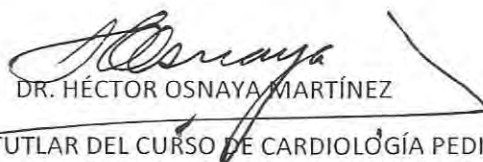
PROCEDENCIA DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE  
ENFERMEDAD DE KAWASAKI ATENDIDOS EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO 2005 A DICIEMBRE 2015.



DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR. HÉCTOR OSNAYA MARTÍNEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA  
TUTOR DE TESIS



GRACIAS

*A los que están cerca de mí (familia), por forjarme como la persona que soy. Mis logros se los debo a ustedes.*

*A los que pude ayudar (pacientes), por ser el perfecto maestro.*

*A los formadores (profesores), por dar su esfuerzo y conocimiento para crecer como médico.*

*Y aquellos con quienes compartí trabajo, incertidumbre y alegrías (mis amigos).*

## INDICE

	Página
1. Resumen	7-8
2. Pregunta de Investigación	8
3. Marco teórico	9-26
3.1. Introducción	
3.2. Epidemiología	
3.2.1. Epidemiología a nivel mundial	
3.2.2. Epidemiología en México	
3.3. Etiología y Patogénesis	
3.4. Patología	
3.5. Criterios diagnósticos	
3.6. Manifestaciones clínicas	
3.6.1 Principales manifestaciones clínicas	
3.6.2. Otras manifestaciones clínicas	
3.6.3. Aneurismas coronarios	
-Definición de aneurismas coronarios	
-Clasificación de los aneurismas coronarios	
-Incidencia de los aneurismas coronarios	
-Factores de riesgo para desarrollo de aneurismas coronarios	
-Factores de riesgo para desarrollo de aneurismas coronarios gigantes	
3.7. Estudios de laboratorio	
3.8. Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki	
3.9. Evolución clínica	
3.10. Diagnóstico diferencial	
3.11. Tratamiento	
3.11.1 Tratamiento temprano	
3.11.2 Tratamiento a largo plazo	
3.12. Pronóstico	
4. Planteamiento del problema	27
5. Justificación	28
6. Objetivos	29

6.1.	Objetivo general	29
6.2.	Objetivos específicos	29
7.	Material y métodos	30-31
8.1.	Tipo de estudio	
8.2.	Población objetivo	
8.3.	Población elegible	
8.4.	Criterios de inclusión	
8.5.	Criterios de exclusión	
8.6.	Ubicación del estudio	
8.7.	Variables	
8.8.	Definiciones operacionales y Hoja de recolección de datos	
8.9.	Recursos humanos	
8.10.	Descripción general del estudio	
8.11.	Tamaño de la muestra	
8.12.	Análisis estadístico	32
8.	Consideraciones éticas	32
9.	Resultados	33-37
10.	Discusión	38-45
11.	Conclusiones	46
12.	Bibliografía	47-54

## 1. RESUMEN

**Antecedentes:** La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda, autolimitada, cuya etiología es desconocida. Constituye la primera causa de cardiopatía adquirida en niños. La EK se caracteriza por la presencia de fiebre, conjuntivitis bilateral no supurativa, eritema de labios y de la mucosa oral, alteraciones en las extremidades, exantema y adenopatía cervical. El diagnóstico es clínico, no existe una prueba específica ni datos patognomónicos. La complicación más grave en la EK es el desarrollo de aneurismas coronarios (AC) los cuales se presentan en 0.3-0.4% de los pacientes con EK, y se asocian a un mal pronóstico dado que incrementan el riesgo de presentar isquemia miocárdica, infarto agudo al miocardio o muerte súbita. El conocimiento de la distribución geográfica es importante para tratar de identificar patrones de distribución que nos permitan desarrollar estrategias de manejo y vigilancia para disminuir la incidencia de AC con el fin de disminuir la morbi-mortalidad asociada a esta complicación en edades adultas.

**Objetivos:** Determinar la procedencia de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero-2005 a Diciembre-2015.

**Material y Métodos:** Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo. Incluirá a pacientes con edades de 0 a 18 años tratados en la etapa aguda de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría (INP). Se excluirá a los pacientes que no cuenten con el expediente clínico completo. Del archivo institucional electrónico de pacientes con EK, se seleccionarán la procedencia, tiempo de arribo al INP, tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico, la presencia de aneurismas, consultas previas, uso de antibióticos, presencia de aneurismas gigantes y tratamiento.

**Análisis Estadístico:** Para las variables cualitativas, se utilizarán porcentajes y para las variables cuantitativas se utilizará promedio y desviación estándar.

**Resultados:** Fueron 397 casos, 271 casos del sexo masculino (68.3%) y 132 casos del sexo femenino (31.7%). La edad media al diagnóstico fue de  $38.67 \pm 37.05$  meses. El promedio de días al diagnóstico fue de  $8.79 \pm 5.92$  días. En 273 casos, su procedencia fue la Ciudad de México (68.8%), 91 casos del Estado de México (22.9%) y en 33 de otros estados de la República Mexicana. (8.3%). En la Ciudad de México, las tres delegaciones con el mayor número de casos de enfermedad de Kawasaki fueron: Tlalpan con 52 casos (19%), Iztapalapa con 45 casos (16.9%) y Coyoacán con 36 casos (13.5%). El promedio de consultas



previas al diagnóstico en la Ciudad de México fue de 2.58, en el Estado de México fue de 2.8 y en otros estados de 3.03 consultas. El número de pacientes que recibió antibióticos previo al diagnóstico fue de 339 casos (85.4%) y solo en 58 casos no se administraron antibióticos (14.6%). En la Ciudad de México se administraron antibióticos en 233 casos (85.3%) en el Estado de México 75 casos (82.4%) y en 31 casos de otros Estados (93.9%). Se diagnosticaron lesiones coronarias al ingreso en 120 casos (30.2%). En la Ciudad de México se diagnosticaron 66 casos (24.2%), Estado de México en 35 casos (38.5%), en el resto de los Estados de la República en 19 casos (57.6%).

**Discusión y conclusiones:** Observamos que al igual que en otros estudios la incidencia de aneurismas coronarios sigue siendo alta, pudimos corroborar que el diagnóstico en nuestro grupo es tardío después del día 7 de la fiebre. Las dificultades con las que se enfrentan los pacientes para acceder tardíamente al diagnóstico son: más de 2 consultas previas al diagnóstico definitivo que es el número más alto publicado hasta el momento, uso de antibióticos, conocimiento pobre de la enfermedad en el personal de salud. Se descartan la barrera de pobre acceso a salud ya que el 99% de los pacientes tuvieron una consulta previa al diagnóstico.

Es necesario seguir haciendo campañas para promover el conocimiento de la enfermedad en el personal médico y en la población en general.

## 2. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la regionalización y características de atención primaria de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero-2005 a Diciembre-2015?

### **3. MARCO TEORICO**

#### **3.1 Introducción**

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda, autolimitada, que se presenta principalmente en lactantes mayores. La etiología hasta el momento es desconocida aunque se cree que existe una activación del sistema inmunológico por un agente infeccioso aún no determinado, en un huésped genéticamente susceptible. Esta enfermedad fue descrita por primera vez en Japón en 1967 por Tomisaku Kawasaki e inicialmente conocida como Síndrome linfo-muco-cutáneo.<sup>1,2</sup> En Japón, Estados Unidos y Europa, la EK constituye la primera causa de cardiopatía adquirida en niños, sobrepasando a la fiebre reumática.<sup>3</sup> La EK se caracteriza por la presencia de fiebre, conjuntivitis bilateral no supurativa, eritema de labios y de la mucosa oral, alteraciones en las extremidades, exantema y adenopatía cervical. El diagnóstico de EK es clínico, no existe una prueba específica ni datos patognomónicos, por lo que representa un reto diagnóstico para el pediatra.<sup>1</sup> La complicación más grave en la EK es el desarrollo de aneurismas coronarios (AC) los cuales se presentan en 0.3-0.4% de los pacientes con EK, sin embargo se asocian a un mal pronóstico dado que incrementan el riesgo de presentar isquemia miocárdica, infarto agudo al miocardio o muerte súbita.<sup>4</sup> El tratamiento de la EK en la etapa aguda está dirigido a reducir la inflamación de la vasculatura coronaria y a prevenir la trombosis coronaria, mientras que el tratamiento a largo plazo en aquellos pacientes que desarrollaron AC, está encaminado a la prevención de isquemia miocárdica y de infarto agudo al miocardio.<sup>1</sup>

#### **3.2 Epidemiología**

##### *3.2.1 Epidemiología a nivel mundial*

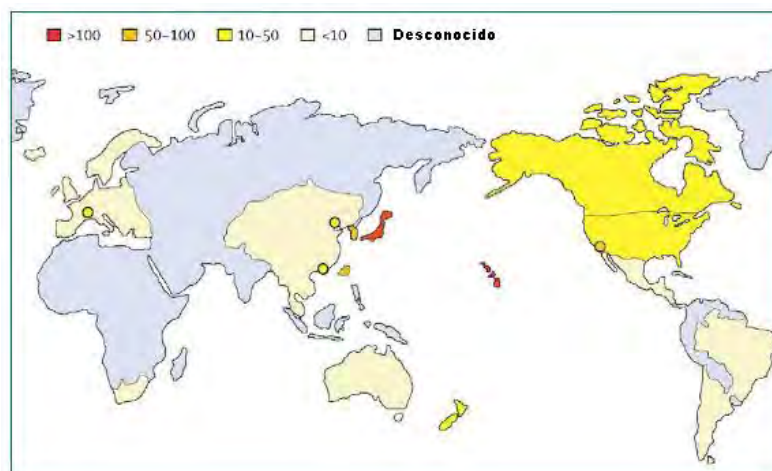
La EK actualmente tiene una distribución mundial, aunque predomina en Asia y en niños de ascendencia asiática. En Japón, la incidencia y el número de casos de EK ha incrementado anualmente, tendencia que se observa desde 1990,<sup>3</sup> siendo de aproximadamente 112 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años para 1998,<sup>1</sup> y de 264.8 casos para el 2012.<sup>3</sup> Se desconoce la razón de este incremento en la incidencia de casos. Hasta el año 2012, en Japón se han reportado aproximadamente 300,000 casos de EK.<sup>3</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 americanos de descendencia asiática, 16.9 por cada 100,000 niños menores de 5 años afroamericanos, 11.1 por cada 100,000 niños menores de 5 años hispanos y 9.1 por cada 100,000 niños menores de 5 años caucásicos.<sup>1</sup>

Se han reportado casos de recurrencia y de ocurrencia familiar de la EK; en Japón la tasa de recurrencia es de aproximadamente un 3%. El porcentaje de casos con una historia familiar es aproximadamente de 1%, y el riesgo de ocurrencia de la EK en gemelos es aproximadamente del 13%. Se ha reportado también la ocurrencia de EK en niños cuyos padres presentaron EK en la infancia. Estos datos sugieren la presencia de factores genéticos predisponentes para el desarrollo de la enfermedad, los cuales hasta el momento no han podido ser demostrados.<sup>5,6</sup>

La EK se presenta más frecuentemente en los meses de invierno y principios de primavera, lo que añade el factor ambiental a la predisposición genética mencionada previamente.<sup>1,3</sup> Es más frecuente en niños que en niñas con una relación 1.5-1.7:1 y cerca del 76% de los casos se presentan en pacientes menores de 5 años.<sup>1</sup> Con un pico máximo entre los 9 y 11 meses de edad, para después disminuir conforme incrementa la edad.<sup>3</sup>

**Figura No. 1. Número de casos de EK por 100,000 niños menores de 5 años.<sup>7</sup>**



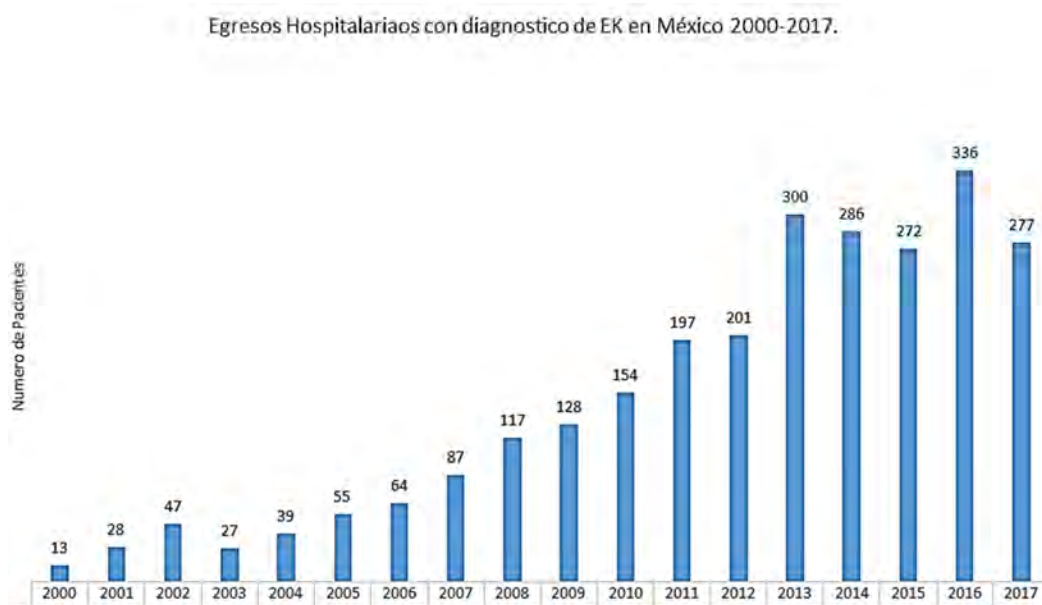
### 3.2.2 Epidemiología en México

En México, se desconoce la incidencia de EK siendo probablemente similar a lo reportado en Latinoamérica (3 casos por 100,000 niños menores de 5 años al

año).<sup>8</sup> Según un estudio realizado por Sotelo-Cruz hasta mayo del 2012, se habían publicado menos de 250 casos en México.<sup>9</sup>

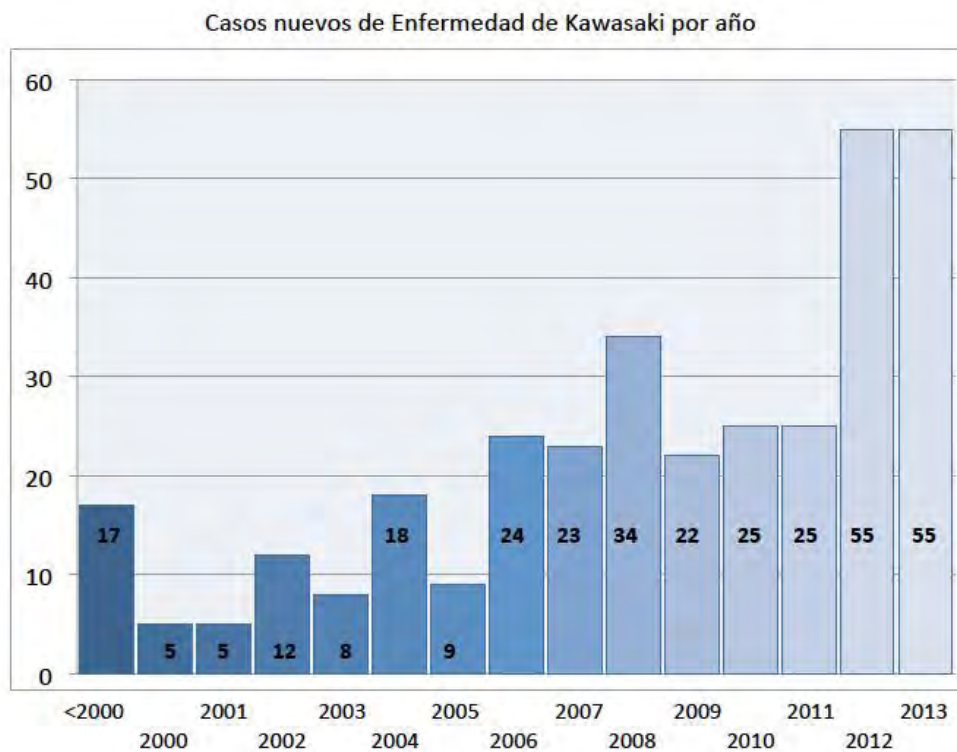
Desde el año 2000 la Secretaria de Salud (SS) en la República Mexicana hace un registro de los casos con diagnóstico de egreso de EK en todos los hospitales censales. Podemos observar que conforme pasan los años se registran mayor número de pacientes, sin embargo consideramos que no se debe a mayor número de casos por año, sino a mayor interés y conocimiento de la enfermedad. Figura 2.<sup>97</sup>

**Figura No. 2. Egresos Hospitalarios con diagnóstico de EK en México según registros de la SS.**



En el Instituto Nacional de Pediatría, en un estudio realizado desde 1995 hasta diciembre del 2013, se encontraron 338 casos de EK. Al igual que lo reportado mundialmente se encontró un predominio de pacientes masculinos con una relación 2:1, sin embargo en estos pacientes la edad media al diagnóstico fue de  $38.94 \pm 36.53$  meses con un rango de 2 a 200 meses.<sup>10</sup>

**Figura No. 3. Número de casos de EK en el Instituto Nacional de Pediatría por año.<sup>10</sup>**



La tasa de mortalidad para EK en Japón es de 0.08%, en Estados Unidos, la tasa de mortalidad intrahospitalaria es de 0.17%. La mayoría de las defunciones son secundarias a secuelas cardiacas, con un pico de mortalidad entre 15 a 45 días posteriores al inicio de la fiebre, asociado a vasculitis coronaria e incremento en cuenta plaquetaria generando un estado de hipercoagulabilidad. Sin embargo, puede existir muerte súbita secundaria a infarto del miocardio muchos años después de la EK en pacientes que desarrollaron AC o estenosis en la edad pediátrica.<sup>1</sup>

### **3.3 Etiología y Patogénesis**

La etiología de la EK aún es desconocida, sin embargo los aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad sugieren fuertemente una causa infecciosa. Al

ser la EK una enfermedad autolimitada, generalmente no recurrente, que se manifiesta con fiebre, exantema, inyección conjuntival y adenopatía cervical se ha sugerido una etiología o un desencadenante infeccioso. Los aspectos epidemiológicos como la edad de presentación, la estacionalidad, la presentación geográfica y la historia de ciclos epidémicos son altamente sugestivos de una enfermedad transmisible en la edad pediátrica. Los hallazgos de laboratorio también sugieren una etiología infecciosa; sin embargo, hasta el momento no se ha podido identificar el agente causal por los métodos convencionales de cultivos tanto virales como bacterianos.

La hipótesis actualmente más aceptada para el desarrollo de EK, sugiere que la enfermedad es causada por un agente infeccioso que produce la enfermedad clínica únicamente en pacientes con predisposición genética, principalmente en personas asiáticas. Se cree que existen factores protectores, determinados por anticuerpos maternos pasivos en los primeros años de vida y posteriormente por desarrollo de inmunidad activa, lo que explica la ausencia de enfermedad tanto en los primeros meses de vida como en la edad adulta. Debido a que existe poca evidencia para explicar la transmisión de la enfermedad de persona a persona, esta hipótesis asume la existencia de una infección asintomática en la población, pero con solo una pequeña proporción de los niños que desarrollan los síntomas de la EK. La base genética de esta susceptibilidad no se conoce hasta el momento.<sup>1</sup>

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la respuesta inmune de la EK, como la teoría del superantígeno bacteriano basado en una respuesta policlonal,<sup>11</sup> la teoría de la respuesta monoclonal secundaria en respuesta a un antígeno convencional, donde la inmunoglobulina A de las células plasmáticas tienen un papel central para el desarrollo de inflamación.<sup>12</sup> También se ha asociado el desarrollo de EK con agentes ambientales como toxinas, pesticidas, químicos y metales pesados, pero ningún estudio ha sido concluyente.<sup>1</sup>

En la EK existen importantes alteraciones en el sistema inmune que incluyen una estimulación en la cascada de citocinas y en la activación de las células endoteliales. Los puntos clave que llevan al desarrollo de arteritis coronaria aún no se han determinado, pero se cree que está implicada la activación de células endoteliales, de los monocitos CD 68+, de los linfocitos CD8+ (citotóxicos) y de IgA oligoclonales de las células plasmáticas. El incremento de IgA de células plasmáticas en el tracto respiratorio que se encuentra en los pacientes con infecciones virales respiratorias fatales, sugiere que la vía respiratoria es el sitio de entrada de el o los agentes etiológicos. Algunas enzimas como las

metaloproteinasas de la matriz vascular, que son capaces de dañar la pared arterial pueden ser importantes para el desarrollo de AC. Los factores de crecimiento vascular endotelial, los factores quimiotácticos monocitarios, los factores de activación, el factor de necrosis tumoral alfa y varias interleucinas tienen también un papel importante en el desarrollo del proceso inflamatorio vascular.<sup>11,12</sup>

### **3.4 Patología**

La EK es una vasculitis generalizada que afecta los vasos sanguíneos de todo el cuerpo. Los aneurismas pueden ocurrir en otras arterias 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 producen en las ramas coronarias donde se producen también las lesiones ateroscleróticas.<sup>13,14</sup>

### **3.5. Criterios diagnósticos**

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 otros datos clínicos y de laboratorio que se presentan en la EK y que son auxiliares para el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo el diagnóstico de la EK aún se basa en los criterios establecidos por Tomisaku Kawasaki, que son la presencia de  $\geq 5$  días de fiebre y  $\geq 4$  de las 5 manifestaciones clínicas principales de la enfermedad (Tabla 1).

Generalmente no todas las características clínicas están presentes al mismo tiempo en la evolución del padecimiento y es necesario un seguimiento cercano antes de poder establecer un diagnóstico definitivo. Los pacientes con fiebre de  $\geq 5$  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>15-17</sup>

### **3.6. Manifestaciones clínicas**

#### *3.6.1 Principales manifestaciones clínicas*

- **Fiebre.** Con cifras generalmente  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  y de difícil control a pesar de tratamiento antipirético o antibiótico. Sin el tratamiento adecuado, la fiebre persiste por una media de 11 -12 días, pero puede continuar por 3 a 4 semanas y en ocasiones puede durar más tiempo. Con el tratamiento adecuado, la fiebre habitualmente resuelve en 2 días.
- **Inyección conjuntival bilateral.** Se presenta en el 90% de los pacientes. Inicia pronto después del inicio de la fiebre. Afecta la conjuntiva bulbar y en menor número de casos la conjuntiva palpebral o tarsal. No se asocia con exudados, edema conjuntival o ulceración corneal y habitualmente es indoloro. Puede existir iridociclitis o uveítis anterior, que resuelve rápidamente.
- **Cambios en los labios y la cavidad oral.** Incluyen 1) eritema, sequedad, fisuras y sangrado de los labios, 2) "lengua en fresa" que es indistinguible de la presentada con escarlatina y 3) eritema difuso de la mucosa orofaríngea. No se observan úlceras orales ni exudados faríngeos.
- **Exantema.** Es un exantema inespecífico, difuso, maculopapular, puede aparecer 5 días posteriores al inicio de la fiebre. 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 y en especial en la región perianal, donde también puede ocurrir descamación.
- **Cambios en las extremidades.** Existe eritema de palmas y plantas con induración de las manos, los pies o ambos, estos datos se presentan en la etapa aguda de la enfermedad. Puede haber descamación de los dedos de las manos y de los pies, generalmente inicia en la región periungueal entre 2 a 3 semanas posterior al inicio de la fiebre 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.
- **Linfadenopatía cervical.** El menos frecuente de los signos clínicos (50 al 75%). Habitualmente es unilateral y se encuentra en el triángulo cervical



anterior, es  $\geq$  a 1.5 cm de diámetro. Estos ganglios habitualmente son indurados, y no dolorosos y desaparecen al remitir la fiebre.<sup>1,2,15-17</sup>

Tabla No. 1. Criterios clínicos diagnósticos de la EK.<sup>1</sup>

---

**Fiebre persistente por  $\geq$ 5 días**

**+ la presencia de al menos 4 de los siguientes criterios clínicos:**

1. 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 tras 2 a 3 semanas de iniciada la fiebre.
2. Exantema polimorfo diseminado.
3. Inyección conjuntival bilateral sin exudado.
4. Cambios en cavidad oral:
  - Eritema y/o fisuras de labios
  - Lengua en fresa
  - Eritema orofaríngeo difuso
5. Adenopatía cervical usualmente unilateral  $\geq$ 1.5 cm de diámetro.

---

+ Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares.

### 3.6.2 Otras manifestaciones clínicas

Además de las manifestaciones clínicas principales, la EK puede ocasionar manifestaciones cardiovasculares, musculo-esqueléticas, gastrointestinales, a nivel de sistema nervioso central, genitourinarias y cutáneas. (Tabla No.1)

Tabla No. 2. Otras manifestaciones clínicas en la EK.<sup>1,2</sup>

---

**Manifestaciones cardiovasculares**

Insuficiencia cardiaca congestiva  
Miocarditis  
Pericarditis  
Regurgitación valvular  
Anormalidades en arterias coronarias (AC, ACG)  
Fenómeno de Raynaud  
Gangrena periférica

**Manifestaciones musculo-esqueléticas**

Artritis  
Artralgias  
Mialgias

**Manifestaciones gastrointestinales**

Diarrea, vómito y dolor abdominal  
Disfunción hepática  
Hidrocolecisto

**Manifestaciones en sistema nervioso central**

Meningitis aséptica  
Sordera neurosensorial  
Irritabilidad  
Parálisis facial transitoria

**Manifestaciones genito-urinarias**

Uretritis/meatitis  
Inflamación testicular

**Manifestaciones cutáneas**

Eritema e induración en el sitio de inoculación del  
bacilo Calmette-Guérin (BCGitis)  
Descamación y eritema en región inguinal

---

EK = Enfermedad de Kawasaki, AC = Aneurismas  
coronarios, ACG = Aneurismas coronarios gigantes.

### **Manifestaciones cardiovasculares**

Son la principal causa de morbi-mortalidad tardía, por lo que la realización de estudios de imagen cardiacos es una parte fundamental en la evaluación de pacientes con sospecha de EK y se deben realizar tan pronto como se sospeche el diagnóstico, sin embargo la realización de estos estudios no debe retrasar el inicio del tratamiento. Durante la etapa aguda, puede afectarse el pericardio, miocardio, endocardio, las válvulas cardiacas y las arterias coronarias.<sup>1</sup>

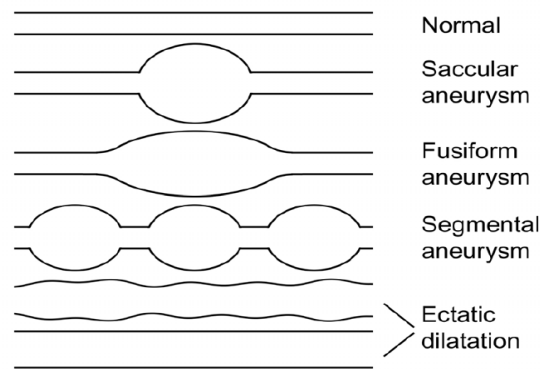
El 60% de los pacientes tiene taquicardia y ritmo de galope; hasta un 50% de los pacientes pueden presentar miocarditis en la fase aguda pudiéndose acompañarse de arritmias cardiacas, el 20% de los pacientes muestran signos de insuficiencia cardiaca congestiva; entre el 25 y 30% presentan pericarditis y derrame pericárdico. Existe compromiso valvular con porcentajes que han variado en la literatura entre el 1% al 25%, siendo la válvula mitral la más afectada. 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. Sin embargo las manifestaciones cardiacas más frecuentes en los pacientes con EK son las lesiones en arterias coronarias. Las lesiones descritas pueden ser ectasia, dilatación, aneurismas y trombosis.<sup>15-18</sup>

#### *3.6.3 Aneurismas coronarios*

##### **Definición de aneurismas coronarios**

Un aneurisma coronario (AC) se define como la dilatación localizada de una arteria que excede el diámetro de los segmentos adyacentes, pueden ser saculares (si involucran únicamente una porción de la circunferencia, con una transición aguda entre el segmento normal y el dilatado), fusiformes (si involucran toda la circunferencia y hay un incremento gradual en el diámetro de la arteria), segmentados (con múltiples segmentos dilatados unidos por áreas normales o estenóticas) o ectásicos (hay un segmento largo uniformemente dilatado).<sup>14,19</sup>

**Figura No. 4. Anomalías de las arterias coronarias en EK.<sup>19</sup>**



### **Clasificación de los aneurismas coronarios**

Se han propuesto diversas definiciones para el diagnóstico de AC. En 1984 el Ministerio de Salud Japonés (JMH), estableció los primeros criterios diagnósticos de AC en pacientes con EK. De acuerdo a estos criterios se consideraba anormal un diámetro de las arterias coronarias  $>3\text{mm}$  en niños  $<5$  años y un diámetro  $>4\text{mm}$  en niños  $>5$  años ó un diámetro  $>1.5$  veces con respecto a los segmentos adyacentes. La Asociación Americana del Corazón (AHA) propuso una clasificación de los AC de acuerdo al diámetro intraluminal de las arterias coronarias, catalogando como AC pequeños aquellos con un diámetro mayor de 3 mm y menor a 5mm; AC medianos si tenían un diámetro entre 5 y 8mm; y AC gigantes aquellos con un diámetro intraluminal  $>8\text{mm}$ .<sup>1</sup> Sin embargo estas definiciones no consideran la variación en el diámetro de las arterias coronarias dependiendo del tamaño de paciente y tampoco consideran las diferencias entre arterias coronarias derechas e izquierdas. El primer intento para estandarizar estas mediciones fue realizado por de Zorzi y cols en 1998. Ellos demostraron que, de los pacientes con EK con arterias coronarias consideradas normales de acuerdo a los criterios del JMH, si se ajustaban los diámetros de las arterias en base a la superficie corporal, 27% de los pacientes presentaban al menos una arteria con un diámetro mayor a 2 desviaciones estándar por encima de lo esperado; por lo que, de acuerdo a Zorzi y cols, el uso de los criterios del JMH subestima la verdadera prevalencia de AC.<sup>20</sup>

Estas mediciones tampoco incluyen la evolución de estas anomalías con el tiempo, abarcan únicamente una medición aislada en el punto de máxima dimensión de la arteria. En el 2007, McCrindle y cols. encontraron que el diámetro de las arterias coronarias medido al momento del diagnóstico, a los 7 días y a las 5 semanas, en todos los casos se encontraba alterado. Las mediciones continuas

hacen posible evaluar la evolución de las anomalías encontradas.<sup>21</sup> Se han realizado adecuaciones del z score, la última realizada por Dallaire, es la recomendada actualmente tanto porque incluye un mayor número de casos controles, como por haber estandarizado mayores segmentos de las arterias coronarias.<sup>22</sup>

Las diferencias entre las clasificaciones mencionadas previamente se muestran en la Tabla No. 3.

**Tabla No. 3. Clasificación de los AC en la EK.**

JMH <sup>1</sup>	AHA <sup>1</sup>	Manlhiot, McCrinkle <sup>23</sup>	Dallaire <sup>22</sup>
Diámetro interno (mm)	Diámetro interno (mm)	Z score	Z score
>3mm en niños <5años ó >4mm en niños >5años ó >1.5 veces con respecto a los segmentos adyacentes			
<b>Pequeños</b>	3 -5 mm	2.5 – 5	2.5 – 5
<b>Medianos</b>	5 -8 mm		5 – 8
<b>Grandes</b>		5 – 10	8 – 10
<b>Gigantes</b>	≥ 8 mm	>10	>10

### **Incidencia de los aneurismas coronarios**

La incidencia de AC en la etapa aguda de la EK varía desde un 15 a un 50%, aunque este número ha disminuido en forma importante en los últimos años. Esta mejoría ha sido atribuida al tratamiento oportuno con GGIV,<sup>5</sup> se ha reportado que 15-25% de los pacientes con EK que no reciben GGIV desarrollan AC, cifra que disminuye al 3-5% en los pacientes con EK que si reciben el tratamiento con GGIV dentro de los primeros 10 días de la enfermedad.<sup>24-26</sup>

En México existen pocos estudios, sin embargo la incidencia de AC en la etapa aguda es de hasta 59% en los casos estudiados. Este incremento en las AC probablemente está relacionado con un diagnóstico tardío de la enfermedad.<sup>27</sup>

A diferencia de los aneurismas coronarios los cuales ocurren regularmente en la EK, los ACG son raros, se presentan en menos del 1% de los pacientes con EK adecuadamente tratada.<sup>3,4,28</sup> A pesar de su baja incidencia, merecen especial atención dado que afectan de forma importante el pronóstico de la enfermedad.<sup>4</sup>

Se ha reportado que <5% de los pacientes con ACG presentan regresión de la lesión sin complicaciones, ocasionando importantes secuelas en el paciente.<sup>29</sup>

### **Factores de riesgo para desarrollo de aneurismas coronarios**

Diversos autores han descrito factores de riesgo para el desarrollo de AC en pacientes con EK. En la Tabla 4 se presentan las principales características de estos estudios.

Algunos de estos factores de riesgo descritos son:

- Menor edad al momento del diagnóstico principalmente pacientes menores de 1 año.<sup>21</sup>
- Retraso entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento con GGIV.<sup>21</sup>
- Persistencia de la fiebre >7 días.<sup>24,30</sup>
- EK incompleta. Dado que retrasa el diagnóstico y por lo tanto el tratamiento.<sup>24,31</sup>
- Ausencia de respuesta al tratamiento con GGIV.<sup>24</sup>
- Niveles séricos de albumina bajos al momento del diagnóstico.<sup>21,32</sup>
- Niveles disminuidos de IgM y niveles elevados de IgA tras el tratamiento con GGIV.<sup>30</sup>
- Polimorfismos genéticos.<sup>24</sup>
- Género masculino.
- Raza.
- Valores de hemoglobina bajos.<sup>32</sup>
- Cuenta plaquetaria disminuida.
- Leucocitosis y bandemia.<sup>32</sup>
- Niveles elevados de beta-tromboglobulina.
- Hiponatremia.
- Elevación de alaninoaminotransferasa.

### **Factores de riesgo para desarrollo de aneurismas coronarios gigantes**

Los ACG constituyen una complicación catastrófica y fatal de la EK, de difícil manejo y con evolución y manejo diferente al resto de los aneurismas coronarios y por lo tanto merecen atención especial.

A diferencia de los AC, se encuentran en la literatura diversos reportes de casos de ACG,<sup>33-35</sup> sin embargo hay pocos estudios enfocados a identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de ACG, así como las medidas que se deben de llevar a cabo en estos pacientes. Actualmente no se cuenta con un consenso para su manejo.

En estudios de Meta-análisis como el de Ha et al. en el cual se evalúa la presencia de EK incompleta como factor de riesgo para el desarrollo de AC, incluye 20 estudios sobre AC y únicamente 2 sobre ACG, sin ser concluyente en cuanto a los factores de riesgo en ACG por la limitada cantidad de estudios.<sup>31</sup>

Algunos de los factores de riesgo descritos para el desarrollo de ACG son:

- Sexo masculino.<sup>36</sup>
- Edad menor a 1 año.<sup>4,36,37</sup>
- Edad mayor a 5 años.<sup>4</sup>
- Administración de más de 2500mg/kg de GGIV.<sup>4</sup>
- Duración de la administración de GGIV durante >3 días.<sup>4</sup>
- Uso de esteroides, con o sin GGIV adicional.<sup>4</sup>
- Niveles de hemoglobina sérica.<sup>36</sup>
- Leucocitosis.<sup>36,37</sup>
- Neutrofilia.<sup>36</sup>
- Hiponatremia.<sup>36,38</sup>
- Elevación de alaninoaminotransferasa.<sup>36</sup>
- Concentración de hematocrito.<sup>38</sup>
- Retraso en la administración de GGIV (después del 8° día).<sup>37</sup>
- Dosis adicionales de GGIV.<sup>37</sup>

Algunos de los factores mencionados previamente como la leucocitosis, el predominio de neutrófilos en la biometría hemática, la elevación de alanino aminotransferasa y la concentración de hematocrito, se han relacionado con el desarrollo de ACG sin embargo no se ha podido establecer un valor a partir del cual se incrementa el riesgo, para usarse en la práctica clínica. Únicamente se han establecido estos valores para el sodio sérico, se ha reportado que niveles de sodio sérico <135mEq/L tienen una sensibilidad del 78% para diagnóstico de ACG, sin embargo su valor predictivo positivo es del 5%, esto probablemente asociado a la baja incidencia de ACG en pacientes con EK.<sup>38</sup>

Uno de los factores que consistentemente se ha asociado como factor protector contra los ACG es la administración de una dosis única de GGIV.<sup>37</sup>

### **3.7 Estudios de laboratorio**

Los pacientes con EK presentan típicamente leucocitosis con neutrofilia, 50% de los pacientes tienen cifras de leucocitos >15,000/mm<sup>3</sup>. En ocasiones puede cursar con anemia, la cual generalmente es normocítica normocrómica; la presencia de

anemia hemolítica se asocia a la administración de GGIV. Cursan también con trombocitosis, más frecuente a partir de la segunda semana de la enfermedad y con un pico a las 3 semanas para regresar a la normalidad para la 4-8 semanas. Las cifras de plaquetas van desde 450,000/mm<sup>3</sup> hasta >1,000,000/mm<sup>3</sup>. Podemos encontrar también trombocitopenia, la cual se considera un factor de riesgo para el desarrollo de AC.

Los reactantes de fase aguda se encuentran elevados en prácticamente todos los pacientes con EK, regresando a sus cifras normales en 6-10 semanas después del inicio de la enfermedad, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) son los principales reactantes de fase aguda alterados, sin embargo la VSG se debe de medir antes de la administración de GGIV, dado que se puede elevar tras la administración de ésta.

El 40% de los pacientes cursan con elevación de las transaminasas y 10% con leve hiperbilirrubinemia, también puede haber elevación de gammaglutamil transpeptidasa en 2/3 de los pacientes.

El 80% de los pacientes con EK presentan piuria estéril.

La presencia de hipoalbuminemia e hiponatremia, reflejan una mayor severidad de la enfermedad, con un riesgo incrementado de desarrollar AC.

En pacientes con artritis a quienes se les realiza artrocentesis encontramos un líquido purulento con una cifra de leucocitos que varía de 125,000 a 300,000/mm<sup>3</sup>, con cifras normales de glucosa y Gram y cultivo negativos. Y en pacientes a quienes se les realiza punción lumbar, el líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra, hasta en el 50% de los casos, datos que sugieren una meningitis aséptica con incremento en células mononucleares, sin afección de la glucosa y las proteínas del LCR.<sup>1,2</sup>

### **3.8 Clasificación de la Enfermedad de Kawasaki**

De acuerdo a los criterios actuales de la AHA<sup>1</sup>, se define como:

- EK completa: Cuando el paciente cumple con cuatro de los 5 criterios clásicos en presencia de fiebre >38.0 °C de más de 5 días de duración, o pacientes que cumplen menos de los 4 criterios clínicos pero que presentan AC.<sup>1,2</sup> La EK completa se presenta en 80.2% de los casos.<sup>3</sup>

- EK incompleta: Se define por la presencia de fiebre de más de 5 días de duración, asociado a 2 o 3 de los criterios clásicos, sin reunir los suficientes criterios clínicos para considerarse EK completa. Estos casos son más frecuentes en lactantes, quienes tienen un riesgo incrementado de desarrollar AC.<sup>2</sup> En la autopsia los hallazgos son idénticos a los casos de EK completa y también los hallazgos en



laboratorio son similares a la EK completa.<sup>1</sup> Representan 19.8% de los casos de EK.<sup>3</sup>

- EK atípica: Pacientes que cumplen con los criterios de EK completa, pero que presentan un dato clínico que generalmente no se presenta en la EK como afección renal, hepática, neurológica, etc.

- EK recurrente: EK que se presenta más de 3 meses después del episodio inicial, o después de que han regresado a los valores normales la VSG, PCR y la cifra de plaquetas. La incidencia en EUA es de < 1%, en Hawai de 2.3% y en Japón de aproximadamente el 3%.<sup>1</sup>

### **3.9 Evolución clínica**

Se reconocen 3 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 AC.<sup>15-18</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 y es cuando el riesgo de muerte súbita es más alto.<sup>15-18</sup>

- Fase de convalecencia: La fase de convalecencia empieza cuando todos los datos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la VSG y la PCR se normalizan, generalmente seis a ocho semanas después del inicio de la fiebre.<sup>15-18</sup>

### **3.10 Diagnóstico diferencial**

Dado que la EK es una enfermedad febril autolimitada, la lista de diagnósticos diferenciales está encabezada por enfermedades de origen infeccioso.

El sarampión, la infección por adenovirus, enterovirus o virus de Epstein-Barr (VEB) y la escarlatina, presentan características clínicas similares a la EK. Sin

embargo, el sarampión es raro en países en donde se vacuna a la población contra esta enfermedad; la infección por adenovirus y enterovirus generalmente ocasiona menos ataque al estado general a diferencia de la EK y los estudios de laboratorio muestran menor grado de inflamación; la infección por VEB frecuentemente cursa con faringitis exudativa e importantes adenopatías, que no se presentan en la EK; y en el caso de la escarlatina la fiebre mejora de forma significativa en las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento antibiótico.

Cuando hay importante rash, otro diagnóstico diferencial es el Síndrome de Stevens-Johnson, pero en estos casos no se presentan los otros criterios clínicos característicos de la EK, y si cursan con necrosis en piel y presencia de ampollas y vesículas.

Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil de inicio sistémico, pueden debutar con fiebre, rash y afección de arterias coronarias en ecocardiograma, sin embargo es raro que presenten afección ocular u orofaríngea característica de la EK.<sup>2</sup>

### **3.11 Tratamiento**

#### *3.11.1 Tratamiento temprano*

Durante la fase aguda, el objetivo del tratamiento es reducir la inflamación de la pared de las arterias coronarias y prevenir la trombosis coronaria.

Se recomienda una sola dosis de gammaglobulina intravenosa (GGIV) a 2g/kg y ácido acetil-salicílico (ASA) a 80 – 100 mg/Kg/día, dentro de los 10 primeros días de iniciada la fiebre y si es posible en los primeros 7 días. Aproximadamente 17% de los pacientes persisten con fiebre o presentan signos de inflamación aún más allá del décimo día de la enfermedad, en ellos está indicado administrar nuevamente GGIV.<sup>7,16,17,39</sup>

La utilización de corticoesteroides en el tratamiento inicial de la EK adicionados al tratamiento con GGIV, aún es controversial, por lo que las guías internacionales no incluyen a los corticoesteroides dentro del esquema de tratamiento inicial; aun los meta-análisis más recientes muestran que el uso adicional de corticoesteroides en el tratamiento de la EK logran una disminución en la prevalencia de AC, pero debido a la gran heterogeneidad metodológica no existe una diferencia estadísticamente significativa en estos resultados.<sup>1,39-4</sup>

### 3.11.2 Tratamiento a largo plazo

Indicado en los pacientes con EK que desarrollaron AC, el tipo de tratamiento depende de la severidad de éstas anormalidades. Está encaminado a la prevención de trombosis coronaria en los vasos anormales. Dado que existe incremento en la actividad plaquetaria en los pacientes con AC en la EK, se debe de utilizar 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 ACG) se debe usar una combinación de agentes antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) y un anticoagulante como la warfarina.<sup>1,39,40</sup>

### **3.12 Pronóstico**

La EK tiene un curso autolimitado, sin embargo la afección cardiaca, en especial el desarrollo de AC se asocia a incremento en el riesgo de presentar infarto agudo al miocardio, isquemia miocárdica, secundaria a formación de trombos y muerte súbita.<sup>24</sup> Constituyendo la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con EK, por esta razón todos los pacientes con EK deberán contar con un ecocardiograma tanto de forma inicial como a las 6-8 semanas del inicio de la enfermedad.<sup>26</sup>

La mayoría de los aneurismas en la EK tienden a disminuir de tamaño; cuando un aneurisma desaparece y la coronaria parece normal, se utiliza el término “regresión”. Cerca del 30-50% de los pacientes con AC pequeños y medianos presentan regresión en 1 a 2 años, sin embargo la regresión es mucho menor en pacientes con ACG.<sup>26,42-44</sup> En los casos en donde ocurrió regresión, tradicionalmente los pacientes se consideraban curados y no se tenía seguimiento posterior. Sin embargo, se ha reportado el desarrollo de estenosis regional en los sitios de regresión a 10 años de la EK.<sup>45</sup> También se han demostrado cambios morfológicos en las coronarias como engrosamiento de la íntima, disminución en la capacidad de dilatación vascular y una función endotelial anormal en las zonas de regresión. También se ha descrito la posibilidad de desarrollar lesiones ateroscleróticas en las arterias coronarias con aneurismas, en aquellas arterias donde hubo regresión y aun en coronarias que no habían sufrido alteraciones, por lo que actualmente se sugiere un seguimiento posterior.<sup>46-49</sup>

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica de causa desconocida, que ocurre en lactantes y niños y que actualmente constituye la principal causa de cardiopatía adquirida en países desarrollados.

Cerca del 15-25% de los pacientes con EK que no reciben tratamiento con gammaglobulina intravenosa desarrollan aneurismas coronarios. Esto pueden ocasionar infarto agudo al miocardio, isquemia miocárdica así como muerte súbita y representan la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con EK.

Dado que no se conoce la etiología de la EK, no es posible desarrollar maniobras para prevenirla, así que los esfuerzos deben de estar encaminados a identificar aspectos como: regionalización y características de la atención primaria, con la finalidad de generar estrategias de prevención de lesiones coronarias y disminuir la morbi-mortalidad en pacientes con EK.

## **5. JUSTIFICACION**

A diferencia de países como Japón o Estados Unidos en donde se reportan AC en <5% de los pacientes, en nuestro hospital casi en el 30% de los pacientes se identifican AC.<sup>10</sup>

En nuestro país se conoce poco de la regionalización y las características de la atención primaria, tomando en cuenta que el retraso del diagnóstico y por tanto del tratamiento incrementa la aparición de AC es importante conocer la procedencia de los pacientes atendidos en nuestro hospital con la finalidad de genera estrategias que faciliten el arribo de esta enfermedad a centros especializados para su manejo oportuno y por tanto prevenir secuelas.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo general**

Determinar cuál es la regionalización y características de la atención primaria de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de Enero-2005 a Diciembre-2015.

### **6.2 Objetivos secundarios**

1. Conocer la procedencia de los pacientes con enfermedad de Kawasaki.
2. Conocer el número de consultas previas al diagnóstico.
3. Conocer el uso de antibióticos previos al diagnóstico.
1. Conocer el tiempo del inicio de los síntomas al diagnóstico.
2. Determinar la frecuencia de aneurismas coronarios en la etapa aguda de pacientes que presentaron EK de acuerdo al lugar de procedencia.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 Tipo de Estudio**

- Por su finalidad es: *descriptivo*
- Por su control de asignación es: *observacional*
- Por su secuencia temporal es: *transversal*
- Por su cronología es: *retrospectivo*

### **7.2 Población Objetivo**

Pacientes con diagnóstico de EK tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

### **7.3 Población Elegible**

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría por haber padecido EK entre enero de 2005 y diciembre del 2015. (Se tiene un seguimiento protocolizado de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría desde 1995).

### **7.4 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.
- Pacientes de cualquier género con el antecedente de EK diagnosticado de acuerdo a los criterios establecidos por la Academia Americana de Pediatría y manejado en la etapa aguda de la enfermedad en el Instituto Nacional de Pediatría.

### **7.5 Criterios de Exclusión**

- Pacientes en quienes no se encuentren completos los datos en el expediente electrónico, ni físico.

### **7.6 Ubicación del Estudio**

- Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría

## **7.7 Variables**

<b>Tabla 4. Variables</b>		
<b>NOMBRE</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>	<b>UNIDADES</b>
Edad	Numérica continua	Meses
Lugar de procedencia		Región geográfica
Número de consultas previas al diagnóstico	Numérica continua	Unidad
Número de antibióticos usados previo al diagnóstico	Numérica continua	Unidad
<b>Datos de la Enfermedad de Kawasaki</b>		
Días desde el inicio de la fiebre al diagnóstico	Numérica continua	Días
<b>Tratamiento</b>		
Días desde el inicio de la fiebre a la infusión de GGIV	Numérica continua	Días
<b>Ecocardiograma al Diagnóstico</b>		
Aneurismas coronarios	Dicotómica	Si/No

## **7.8 Recursos Humanos**

- 1) Médico residente de Cardiología Pediatría quien realizó la captación de los pacientes y analizó las características obtenidas.

## **7.9 Descripción General del Estudio**

- 1) Del archivo institucional electrónico se seleccionó a los pacientes con Enfermedad de Kawasaki.
- 2) De estos pacientes se obtuvo: procedencia, tiempo de arribo al INP, tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico, uso de antibióticos, número de visitas al médico previo al diagnóstico, la presencia de aneurismas y tratamiento.

## **7.10 Tamaño de la muestra**

Por ser una enfermedad poco frecuente, se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de EK en la etapa aguda durante el período de Enero-2005 a diciembre-2015 en el Instituto Nacional de Pediatría. (De acuerdo al registro de Enfermedad de Kawasaki del Servicio de Cardiología son 419 casos, de ahí se seleccionaron los que cumplan con los criterios de inclusión).



### **7.11 Análisis Estadístico**

Se revisaron la procedencia de todos los pacientes con EK en la etapa aguda de la EK. Para las variables cuantitativas se realizaron medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación Estándar, máximo - mínimo) para las variables cuantitativas.

## **8. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

### **Estimación del riesgo del protocolo.**

Con base al Título Segundo del Capítulo I del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este protocolo se consideró sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención, únicamente se hizo revisión retrospectiva de la documentación del expediente.

## 9. RESULTADOS

Durante el período de estudio en el Instituto se diagnosticaron 417 casos con enfermedad de Kawasaki. En 20 casos, no se pudo determinar el lugar de procedencia por lo que fueron eliminados del estudio. Para el análisis final, se utilizaron 397 casos. Del total de casos estudiados, 271 casos fueron del sexo masculino (68.3%) y 132 casos fueron del sexo femenino (31.7%).

La edad media al diagnóstico del total de la serie fue de  $38.67 \pm 37.05$  meses. Con una edad mínima de 2 meses y una edad máxima de 200 meses.

En el grupo total, el promedio al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki fue de  $8.79 \pm 5.92$  días.

Del total de los casos estudiados, en 273 casos, su procedencia fue la Ciudad de México (68.8%), 91 casos fueron procedentes del Estado de México (22.9%) y en 33 casos los pacientes provenían de otros estados de la República Mexicana. (8.3%). Los resultados completos se muestran en la Tabla (5)

Tabla 5. Procedencia de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki

<i>Lugar de procedencia</i>	<i>Número de casos n = 397</i>	<i>%</i>
Ciudad de México	273	68.8
Estado de México	91	22.9
Guerrero	8	2.01
Oaxaca	5	1.25
Puebla	5	1.25
Hidalgo	4	1.16
Guanajuato	3	0.76
Veracruz	2	0.50
Tlaxcala	2	0.50
Michoacán	2	0.50
Quintana Roo	1	0.25
Morelos	1	0.25

De los casos detectados en la Ciudad de México, las tres delegaciones con el mayor número de casos de enfermedad de Kawasaki fueron: Tlalpan con 52 casos (19%), Iztapalapa con 45 casos (16.9%) y Coyoacán con 36 casos (13.5%). El

total de los casos diagnosticados de enfermedad de Kawasaki provenientes de las diferentes Delegaciones, se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Casos de enfermedad de Kawasaki en la Ciudad de México de acuerdo a la Delegación de procedencia.

Delegación	Número casos n = 273	(%)
Tlalpan	52	19.0
Iztapalapa	45	16.5
Coyoacán	36	13.2
Álvaro Obregón	23	8.4
Xochimilco	23	8.4
Magdalena Contreras	19	6.9
Tláhuac	15	5.5
Venustiano Carranza	12	4.4
Gustavo A. Madero	10	3.7
Iztacalco	9	3.3
Milpa Alta	7	2.6
Cuauhtémoc	6	2.2
Benito Juárez	3	1.1
Miguel Hidalgo	3	1.1
Cuajimalpa	2	0.7
Azcapotzalco	2	0.7

La edad al diagnóstico de los pacientes con enfermedad de Kawasaki en la Ciudad de México fue de  $37.09 \pm 33.91$  meses. De los pacientes provenientes del Estado de México la edad promedio fue de  $36.24 \pm 42.88$  meses y la edad promedio de los pacientes provenientes de otros Estados de la República fue de  $37.61 \pm 40.40$  meses. Los resultados completos en relación a la edad de los pacientes, se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Edad al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki de acuerdo al sitio de procedencia

Edad (meses)	<i>Ciudad de México</i> n = 273	<i>Estado de México</i> n = 91	<i>Otros estados</i> n = 33
Promedio	37.09 ± 33.91	36.24 ± 42.88	37.61 ± 40.40
Mediana	27	27	26
Rango	3 - 195	2 - 200	3 - 176

En la mayoría de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki fueron valorados médicamente en varias ocasiones previo al diagnóstico definitivo de la enfermedad. El promedio de consultas previas al diagnóstico en la Ciudad de México fue de 2.58, en el Estado de México fue de 2.8 y en otros estados de 3.03 consultas. Tabla 8.

Tabla 8. Consultas previas al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki de acuerdo al lugar de procedencia

No Consultas	<i>Ciudad de México</i> <i>n = 273</i>	<i>Estado de México</i> <i>n = 91</i>	<i>Otros estados</i> <i>n = 33</i>
Promedio	2.58 ± 1.25	2.81 ± 1.40	3.03 ± 1.47
Mediana	2.0	3.0	3.0
Mínimo – máximo	1 - 6	1 - 6	1 - 7

Al hacer el análisis del número de consultas médicas previo al diagnóstico definitivo de la enfermedad de Kawasaki, las delegaciones de la Ciudad de México con mayor número de consultas fueron Tlalpan 2.32 ± 1.48 consultas por paciente, Iztapalapa 2.84 ± 1.03 consultas por paciente, Álvaro Obregón 2.50 ± 1.36 consultas por paciente. Los resultados completos del número de consultas en las diferentes Delegaciones de la Ciudad de México, se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Consultas previas al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki por Delegación de la Ciudad de México.

<i>Delegación</i>	<i>Promedio</i>	<i>Mediana</i>	<i>Mínimo - Máximo</i>
Álvaro Obregón	2.50 ± 1.36	2.0	1 - 5
Azcapotzalco	2.00 ± 1.40	2.0	1 - 3
Benito Juárez	2.33 ± 1.53	2.0	1 - 4
Coyoacán	2.44 ± 1.10	2.5	1 - 5
Cuajimalpa			
Cuauhtémoc	2.25 ± 0.50	2.0	2 - 3
Gustavo A. Madero	2.13 ± 1.13	2.0	1 - 4
Iztacalco	2.89 ± 1.62	4.0	1 - 5
Iztapalapa	2.84 ± 1.03	3.0	1 - 5
Magdalena Contreras	2.07 ± 1.22	2.0	1 - 4
Miguel Hidalgo	2.0 ± 1.73	3.0	1 - 4
Milpa Alta	3.14 ± 1.57	3.0	1-5
Tláhuac	3.15 ± 1.26	3.0	1-5
Tlalpan	2.32 ± 1.48	2.0	1-5

Venustiano Carranza	2.82 ± 1.33	3.0	1-5
Xochimilco	2.82 ± 2.35	2.5	1-6

En la gran mayoría de los casos en las valoraciones médicas previas al diagnóstico se indicaron uno o más antibióticos como tratamiento del padecimiento que motivó la atención previa al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki. El número de pacientes que recibió antibióticos previo al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki fue de 339 casos (85.4%) y solo en 58 casos no se administraron antibióticos (14.6%) En la Ciudad de México se administraron antibióticos en 233 casos (85.3%) en el Estado de México se administró antibiótico en 75 casos (82.4%) y en 31 casos de los pacientes diagnosticados en otros Estados de la República (93.9%). Los resultados del promedio de antibióticos utilizados y del número de antibióticos utilizados se muestran en las tablas 10 y 11.

Tabla 10. Uso de antibióticos previo al diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki por lugar de procedencia

<i>No antibióticos</i>	<i>Ciudad de México n = 233</i>	<i>Estado de México n = 75</i>	<i>Otros estados n = 31</i>
Promedio	1.47 ± 1.06	1.67 ± 1.36	1.94 ± 1.28
Mediana	1.0	1.0	2.0
Mínimo - máximo	1 - 6	1 - 6	1 - 5

Tabla 11. Número de antibióticos previo al diagnóstico de enfermedad de Kawasaki por lugar de procedencia

<i>No antibióticos</i>	<i>Ciudad de México n = 273</i>		<i>Estado de México n = 91</i>		<i>Otros estados n = 33</i>	
	No	%	No	%	No	%
0	40	14.6	16	17.6	2	6.1
1	101	36.9	28	30.7	11	33.3
2	66	24.1	22	24.2	12	36.4
3	30	10.9	8	8.8	1	3.0
4	7	2.6	7	7.7	3	9.1
5	1	0.4	2	2.2	2	6.1
6	1	0.4	1	1.1	0	

El número de consultas previas y el uso de antibióticos está relacionado con el tiempo el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Kawasaki. Los días en promedio del inicio de las manifestaciones al diagnóstico en la Ciudad de México fue de  $8.37 \pm 5.8$  días, en el Estado de México fue de  $9.51 \pm 6.21$  días, y en otros estados el promedio al diagnóstico fue de  $9.58 \pm 5.62$  días. Los resultados completos del tiempo al diagnóstico de acuerdo al lugar de procedencia, se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Tiempo al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki de acuerdo al lugar de procedencia

<i>Días al diagnóstico</i>	<i>Ciudad de México</i> <i>n = 273</i>	<i>Estado de México</i> <i>n = 91</i>	<i>Otros estados</i> <i>n = 33</i>
Promedio	$8.37 \pm 5.8$	$9.51 \pm 6.21$	$9.58 \pm 5.62$
Mediana	6	7	8
Mínimo - máximo	1 - 30	4 - 30	4 - 32

El tiempo al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki se correlacionó con la presencia de aneurismas coronarios al diagnóstico. En el grupo total de estudio se diagnosticaron lesiones coronarias al ingreso en 120 casos (30.2%). Al analizar las presencia de lesiones coronarias al diagnóstico por el lugar de procedencia, encontramos que en la Ciudad de México se diagnosticaron 66 casos (24.2%), Estado de México en 35 casos (38.5%), y en el resto de los Estados de la República en 19 casos (57.6%) Los resultados completos se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Casos con aneurismas coronarios en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki de acuerdo al lugar de procedencia.

<i>Aneurismas coronarios</i>	<i>Ciudad de México</i> <i>n = 273</i>	<i>Estado de México</i> <i>n = 91</i>	<i>Otros estados</i> <i>n = 33</i>
No pacientes	66	35	19
Porcentaje	24.2%	38.5%	57.6%

Finalmente, se realizó un análisis en los pacientes diagnosticados en la Ciudad de México, correlacionando las Delegaciones de referencia, con el tiempo al diagnóstico de la enfermedad y el desarrollo de lesiones coronarias. Estos hallazgos se muestran en la tabla 14.

## 10. DISCUSIÓN

Hasta el momento no se tiene una etiología de la EK ni una prueba diagnóstica de laboratorio específica, por lo que el diagnóstico depende de la pericia médica en base a los criterios establecidos por Tomisaku Kawasaki (presencia de  $\geq 5$  días de fiebre y  $\geq 4$  de las 5 manifestaciones clínicas principales de la enfermedad).<sup>1, 16, 93</sup> De ahí la importancia de hacer uso de todos los recursos epidemiológicos y clínicos para hacer el diagnóstico.<sup>8</sup>

En el INP se tienen registros de pacientes diagnosticados con EK desde hace 21 años, analizamos los datos de 10 años de 1995 a 2015.

Dividimos la discusión en 3 partes: 1) en relación con la distribución geográfica de los casos atendidos en el INP. 2) Incidencia de AC, porcentaje de uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y días de fiebre antes del diagnóstico de EK. 3) Acceso a servicio de salud y manejo previos al diagnóstico definitivo. Situaciones que pretenden valorar los factores que promueven un retraso diagnóstico y de tratamiento y por tanto mayor número de complicaciones cardíacas.

La epidemiología de la EK es diversa, se han hecho varios estudios para valorar la estación climática, relación con agentes infecciosos, geografía, etnia, nivel socioeconómico, urbanización, etc. De todos los parámetros epidemiológicos solo se tiene una relación constante con el origen étnico y la edad de presentación.<sup>50, 51, 52, 53, 54, 55</sup>

La relación con las estaciones climáticas en Japón, el país con mayor incidencia, se ha observado predominio en invierno, un patrón similar se ha visto en Canadá, Estados Unidos y Europa, China se presenta con mayor frecuencia en primavera y verano, Chile finales de invierno e inicio de primavera, Brasil mayo-junio y noviembre-diciembre y México primavera e invierno.<sup>53, 56, 57, 58, 9</sup>

Dados la edad de presentación, el comportamiento auto limitado, los patrones climáticos, epidemias y estudios de análisis de agrupación espacial y temporal de casos, sugiere que un agente infeccioso desencadena la respuesta inmunológica causante de la EK.<sup>54, 50, 55, 96</sup> Sin embargo hasta el momento no se ha encontrado ningún agente infeccioso específico.<sup>59, 60, 94</sup>

El lugar geográfico con mayor incidencia de EK es Japón, que maneja la mayor tasa con 254/100 000 <4 años según la encuesta bianual 2011-2012. La incidencia alta se mantiene en niños de origen asiático que nacen y crecen en otras zonas geográficas, sugiriendo un factor genético.<sup>3, 61, 55, 59, 62</sup>

En Europa la incidencia es de 15.2/100.000 niños <5 años en Irlanda, la incidencia más alta del continente. Francia 9/100 000, Inglaterra 8.4/100 000 niños <5 años, Finlandia 7.2/100 000, Suecia 6.2/100 000, Países bajos 5.8 /100 000 niños < 5 años, Dinamarca 3.6- 4.9/100 000 niños <5 años.<sup>61, 55, 63, 64</sup>

En países como Estados Unidos que está compuesto por personas de diferentes orígenes étnicos se han hecho estudios para valorar la incidencia en base a la etnia de origen observando que las personas de ascendencia asiática y de las Islas de Pacífico es de 32.5/100 000 niños <5 años de edad, afroamericanos no hispanos 16.9/100 000 niños <5 años e hispanos 11.1/100 000 niños <5 años, y más bajo en blancos 9.1/100 000 niños <5 años.<sup>1,3</sup> La incidencia mantiene un aumento gradual con respecto al tiempo.<sup>3,5</sup>

En estudios realizados en Latinoamérica la incidencia va de 6.7- 8.7/100 00 niños <5 años en Chile,<sup>65, 58</sup> 3.4 /100 000 niños < 10 años en Trinidad y Tobago,<sup>66</sup> 2.7 /100 000 niños < 5 años en Jamaica.<sup>67</sup>

En México, se desconoce la incidencia de EK siendo probablemente similar a lo reportado en Latinoamérica (3/100 000 <5 años).<sup>1,96</sup> Según un estudio realizado por Sotelo-Cruz hasta mayo del 2012, se habían publicado menos de 250 casos en México. En el 2016 en un hospital de tercer nivel de atención pediatría en la Ciudad de México se registraron 204 pacientes en 10 años, en ambos estudios predominó el sexo masculino sobre el femenino y la edad promedio de atención fue 33 meses.

La población atendida en nuestro estudio es homogénea en cuanto a etnicidad predominando mestizos con ascendencia indígena-americano y europea. Al igual que en las publicaciones, en nuestro estudio la enfermedad se presentó con mayor frecuencia en personas menores de 5 años (38.6 meses), con predominio en pacientes masculinos (68.3%).<sup>1, 3, 9</sup> De estos pacientes el 68.8% fue procedente de la Ciudad de México, el 22.9% del Estado de México, estado geográficamente muy cercano a la Ciudad de México. 8.3% procedieron de otros estados. La baja atención a pacientes de otros estados alejados de la Ciudad de México se puede deber a lejanía geográfica con el INP, acceso a transporte y posible atención en



otros centros hospitalarios, no tanto a baja incidencia de la enfermedad, esto no se sabe con certeza ya que no se llevan registros confiables de la enfermedad a nivel nacional.

En cuanto al medio socioeconómico no se tienen datos constantes ya que mientras en Estados Unidos y Chile se ha observado mayor cantidad de casos en medios socioeconómicos altos en Inglaterra ha sido en medios socioeconómicos bajos.<sup>57, 55, 58</sup> Sin embargo con relación al nivel de urbanización se ha observado una constante al detectar mayor cantidad de casos en zonas urbanizadas.<sup>68, 57</sup>

El 91.7% de los pacientes valorados en el INP proceden de zonas suburbanas y urbanas.<sup>69</sup> La población atendida en el INP es mayoritariamente de medios socioeconómicos medios a bajos.<sup>69, 70</sup> Las delegaciones de la Ciudad de México con mayor número de casos fueron: Tlalpan, Iztapalapa y Coyoacán tal vez debido a la cercanía geográfica con el INP y capacidad de traslado.

Al igual que en el estudio de LuAnn-Minich et al. de 2007, donde estudian los factores de riesgo para el diagnóstico tardío de la Enfermedad de Kawasaki, la lejanía geográfica con respecto al Instituto de atención se relacionó con tardanza en el diagnóstico. En nuestro trabajo el tiempo al diagnóstico fue de: 8 días en personas procedentes de otros Estados con respecto a 6 días en pacientes procedentes de la Ciudad de México. Se observó también un mayor número de pacientes con AC 57.6% en otros estados con respecto a 24.2% en la Ciudad de México.<sup>71</sup>

Tabla 14. Relación de pacientes de la Ciudad de México en relación a la Delegación de referencia, tiempo al diagnóstico y número de lesiones coronarias en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki

<i>Delegación</i>	<i>No Casos</i>	<i>Aneurismas Coronarios</i>	<i>%</i>	<i>Días al diagnóstico.</i>	<i>Mínimo – Máximo (días)</i>
Tlalpan	48	13	27.0	8.46 ± 7.74	3 - 41
Iztapalapa	44	11	25.0	7.47 ± 3.49	3 - 21
Coyoacán	36	6	16.7	7.83 ± 4.63	1 - 26
Álvaro Obregón	23	9	39.1	10.56 ± 8.62	2 - 40
Xochimilco	21	3	14.7	7.74 ± 3.41	4 - 15
Magdalena Contreras	18	3	16.7	7.50 ± 4.60	4 - 20
Tláhuac	12	3	25.0	7.57 ± 2.74	4 - 12
Gustavo A. Madero	10	5	50.0	9.80 ± 5.55	5 - 20
Venustiano Carranza	10	1	10.0	11.25 ± 8.31	3 - 30
Iztacalco	9	3	33.3	7.67 ± 4.36	3 - 17
Milpa Alta	7	1	14.3	10.00 ± 6.60	4 - 22
Cuauhtémoc	6	2	33.3	6.67 ± 1.63	5 - 9
Miguel Hidalgo	3	1	33.3	5.67 ± 3.21	2 - 8
Benito Juárez	3	1	33.3	7.67 ± 5.51	4 - 14
Cuajimalpa	2	0	0	11.00 ± 1.41	10 - 12
Azcapotzalco	2	1	50.0	6.00 ± 2.83	4 - 8

Se ha reportado que los pacientes de origen hispano tienen mayor incidencia de aneurismas coronarios en relación con retraso en el diagnóstico. Y se ha observado una mayor gravedad de la enfermedad en población mexicana.<sup>62, 72, 61,</sup>

73

En nuestro grupo de estudio se observó un 30.2% de pacientes con aneurismas coronarios (AC), aun cuando el 100% de los pacientes recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV). El diagnóstico en promedio fue en el día 8.79 de fiebre, considerando el día uno de la enfermedad el primer día de fiebre.<sup>16</sup> Estas cifras son similares a las observadas en otros estudios en México como el de García-Rodríguez<sup>74</sup> 29.4% tuvieron AC, 82.8% recibieron IGIV. Y el de Sotelo-Cruz<sup>9</sup> 32% tuvieron AC y 78% recibió IGIV.

En series de casos de América Latina: Cuba tuvo una incidencia de AC de 42.8%, a pesar de que el 100% recibieron IGIV, el diagnóstico estuvo cercano al día 10

de fiebre.<sup>75</sup> Venezuela reporto 35.7% AC, 89% recibieron IGIV.<sup>76</sup> Chile entre 10.1-35% de AC, cerca del 100% de los pacientes recibieron IGIV, diagnóstico en el día 5.21.<sup>58, 77</sup> Estos países con incidencias de AC mayores a los observados en nuestro estudio. Jamaica tuvo una incidencia semejante a la nuestra con 28% de AC con diagnóstico en el día 9.1, sin embargo solo el 12% de la pacientes recibieron IGIV debido a que el servicio de salud no puede costear los gastos económicos referentes a la IGIV.<sup>67</sup> Argentina tuvo una incidencia de AC entre 18-23%, 92.3-98% recibieron IGIV y el diagnóstico se realizó el día 8 de la enfermedad.<sup>78, 79</sup> Brasil 18.5% con AC, 98.5% recibieron IGIV.<sup>56</sup> Trinidad y Tobago 17.8% AC, 86.7% recibieron IGIV.<sup>66</sup> En un pequeño estudio de 8 casos en Colombia no se encontraron AC y el 100% recibió IGIV.<sup>80</sup> Actualmente se lleva a cabo un registro latinoamericano de pacientes con EK que pretende recabar estadísticas confiables de los pacientes latinoamericanos, en un reporte preliminar de datos recabados hasta el 2016 en niños mayores de 5 años la incidencia de AC fue de 9.8%, 91.5% recibieron IGIV y diagnóstico a los 7 días.<sup>81</sup>

En Asia el país con mayor incidencia de AC es China que en las diferentes series va de 15.4 a 55.4%.<sup>82, 61</sup>

En Europa el país con menor incidencia de AC es Islandia con 4% e Italia con 24% es el país que tiene mayor incidencia.<sup>61, 64, 83, 84</sup> Llama la atención la incidencia baja de AC a pesar del diagnóstico después del día 6 de la enfermedad en países como Austria con 18.75%,<sup>85</sup> y Países Bajos con 13.5%, 96.6% recibieron IGIV y diagnóstico fue al día 7.5.<sup>63</sup>

En Estados Unidos y Canadá por la diversidad de etnias y culturas se observan incidencias de AC entre 4-24% con un 89-100% de tratamiento con IGIV, dependiendo de la serie.<sup>86, 61, 57, 87, 88, 62, 72</sup>

Los pacientes que desarrollaron AC tuvieron un diagnóstico más tardío (12.6 días), que los niños que no tuvieron AC (7.2 días).<sup>88</sup> De la misma manera los pacientes con diagnóstico tardío desarrollaron más AC (24%), con respecto a los pacientes con diagnóstico temprano (8.6%) a pesar de que el 100% de los pacientes recibieron IGIV.<sup>87</sup>

El retraso en el diagnóstico, es decir más allá del día 10 y por tanto retraso en la administración de dosis de IGIV, se asocia fuertemente con el desarrollo de complicaciones cardiacas, principalmente AC.<sup>1, 3, 24, 56, 91, 25</sup> Sin tratamiento los AC ocurren hasta en un 25% de pacientes.<sup>88, 7, 24, 5, 26</sup>

En todas las series de casos de América Latina y en nuestro trabajo a pesar de que un porcentaje alto de pacientes reciben IGIV, el diagnóstico es tardío

(después del día 7 de la enfermedad), este es el principal factor de riesgo asociado con la incidencia alta de AC en población latina.<sup>62, 72, 61, 92</sup>

A pesar de que existen estudios que consideran como tratamiento temprano con IGIV antes del día 10 de fiebre,<sup>89, 95</sup> se ha observado que los días críticos de tratamiento son entre el día 5 y 7, momento en el que existe menor probabilidad de tener aneurismas coronarios, al disminuir la inflamación de las arterias coronarias y la dilatación progresiva.<sup>89, 1</sup> En la última encuesta japonesa el inicio del tratamiento con IGIV fue el día 6 en 96.1% de los casos y solo 9.3% desarrollo AC<sup>3, 5, 53</sup> demostrando que un diagnóstico precoz y tratamiento con IGIV puede reducir la incidencia de anomalías de la arteria coronaria a <5%.<sup>25, 59, 5, 24, 26</sup>

Otros factores de riesgo para retraso en el diagnóstico son aquellos relacionados con la atención médica: acceso a servicios de salud, número de consultas, uso de antibióticos, capacitación del personal de salud; y aquellos relacionados con la presentación de la enfermedad: enfermedad incompleta, extremos de la edad, dispersión de los síntomas.

Una de las hipótesis de un diagnóstico tardío es un retraso o pobre acceso a los servicios de salud.<sup>72</sup> Sin embargo en series norteamericanas se ha observado que hasta un 95.1% tuvieron acceso a servicio de salud al menos una vez dentro de los primeros 5 días de la enfermedad y un 56% se presentaron por primera vez a un proveedor médico el día 1 o 2 de la enfermedad.<sup>87</sup> Los pacientes hispanohablantes buscaron atención médica más temprano en el curso de la enfermedad que los no hispanohablantes.<sup>88</sup> En el presente estudio el 99% de los pacientes tuvieron al menos una consulta previa al diagnóstico que descarta la barrera del acceso a servicios de salud.

En nuestro estudio se registraron un promedio de 2.8 consultas previas al diagnóstico, valor que se incrementó con respecto a la lejanía del lugar geográfico de referencia. El número de consultas fue mayor que lo publicado en otras series como: México 1.5 consultas,<sup>74</sup> Caracas 1.8 consultas,<sup>76</sup> Latino-América 1.<sup>81</sup> En estudios comparativos no se observó relevancia estadística en el número de consultas previas al diagnóstico entre niños con aneurismas coronarios (3.7 consultas) y niños sin aneurismas coronarios (2.7 consultas).<sup>88</sup> Sin embargo si existe relación estadísticamente significativa entre el número de consultas y el retraso en el diagnóstico, 44% de los pacientes con diagnóstico tardío tuvieron más de 4 consultas contra 34% de pacientes con diagnóstico temprano.<sup>87</sup> Los

casos provenientes de otros estados diferentes a la Ciudad de México fueron más propensos a estar hospitalizados por otros diagnósticos. Esto es similar a lo observado en otras series donde los pacientes con diagnóstico tardío fueron 7.5 veces ( $P = 0.024$ ) más propensos a haber sido hospitalizado por un diagnóstico erróneo antes de obtener un diagnóstico del EK.<sup>88</sup> En México se observa que las consultas previas al diagnóstico son por lo general con diferentes médicos, lo que hace que no se tenga una continuidad de la enfermedad y que cada médico en particular haga juicios diagnósticos diferentes, aunado al cambio de antibióticos en cada nueva visita médica, este fenómeno debería estudiarse con mayor profundidad y promover más la cultura médica en la población general.

El número de antibióticos usados sugiere el número de diagnósticos alternativos que se tuvieron previo al diagnóstico defectivo. Incluso hay autores que refieren que el recibir antibióticos por otros diagnósticos retrasa el diagnóstico.<sup>87</sup> En nuestro estudio el 85.4% de los pacientes recibieron antibióticos previos al diagnóstico definitivo, en otras publicaciones en México se han registrado uso de antibióticos en 59%<sup>(9)</sup> y 76.5%,<sup>74</sup> en Latino-América 67.1%,<sup>81</sup> Austria 78.1%.<sup>85</sup> Del grupo de estudio recibieron entre 1 y 2 antibióticos diferentes, 36.4% de los pacientes provenientes de Otros Estados recibieron 2 antibióticos contra 24.1% en la Ciudad de México y 24.2% del Estado de México. El número de antibióticos utilizados fue similar a lo publicado en la literatura.<sup>81, 87</sup> En un estudio comparativo entre pacientes con diagnóstico temprano y diagnóstico tardío no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto al número de antibióticos. Los diagnósticos iniciales que sugirieron uso de antibiótico fueron principalmente cuadros infecciosos (faringitis por estreptococos, otitis media o el síndrome viral).<sup>87</sup> En Canadá un estudio comparativo entre grupos de edad no hubo diferencia estadísticamente significativa en el uso de antibióticos.<sup>86</sup>

A pesar de que en estudios comparativos se ha especulado que el tipo de proveedor médico (pediatra vs médico familiar), número de antibióticos recibidos o número de visitas al médico, no está relacionado con el diagnóstico después del décimo día,<sup>87</sup> la capacidad diagnóstica del personal de salud es otro tema a debatir como factores de riesgo para diagnóstico tardío. Entre 21.4-36.8% de los pacientes son diagnosticados con EK en consultas primarias, los diagnósticos alternativos más frecuentes son reacciones alérgicas y enfermedades infecciosas.<sup>56, 67</sup> En los extremos de edad de presentación de EK solo un 50% de los pediatras y un 25% de los especialistas en enfermedades infecciosas

sospechan EK.<sup>86</sup> Los pediatras son los que mayormente hacen diagnóstico presuntivo de EK.<sup>67</sup>

Por otra parte existen diferentes patrones de presentación de la enfermedad de Kawasaki que pudieran dificultar el diagnóstico oportuno por el personal de salud. Se ha observado que los extremos de edad (<1 año o >9 años) dificultan el diagnóstico debido que es más frecuente encontrar presentaciones incompletas de la enfermedad y las presentaciones incompletas tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria.<sup>25, 86, 72, 76, 90, 25, 93</sup> Una de las causas que se ha identificado para el retraso diagnóstico por parte de los médicos es la falta de criterios clínicos (<4 criterios clínicos) y el número de consultas médicas previas.<sup>88</sup> En pacientes con presentación incompleta de la enfermedad la fiebre prolongada y la falta de respuesta a la IGIV incrementaron hasta 2.46 veces la probabilidad de desarrollar aneurismas.<sup>24, 25, 88</sup> En estudios comparativos entre pacientes con diagnóstico temprano y tardío, se identificó que los pacientes con diagnóstico temprano tuvieron mayor agrupación de los síntomas antes del 6 días de la enfermedad, mientras que los pacientes con diagnóstico tardío tuvieron dispersión de los síntomas en el transcurso de 9 días posteriores a iniciar la fiebre, es 3 veces más probable de que falten 2 o más criterios clínicos para el diagnóstico ( $p= 0.032$ ), haciendo que se presentaran más tarde a una segunda consulta, mayor falla en el diagnóstico por médicos de primer contacto y por tanto un riesgo 2.8 veces mayor de tener aneurismas de la arteria coronaria.<sup>88, 87, 71</sup>

En nuestro caso el Instituto de Salud de atención es un Hospital-Escuela que forma médicos especialistas en infectología, inmunología y cardiología pediátricas entre otros, consideramos que la familiarización con la enfermedad es mayor y por tanto mayor la sospecha diagnóstica. Aun así sigue siendo importante mayor conocimiento sobre la enfermedad en personal médico de todos los niveles, con la finalidad de realizar diagnóstico oportuno y disminuir secuelas cardíacas.<sup>67, 72, 66</sup>

## 11. CONCLUSIONES

En cuanto a distribución geográfica, se observó que un porcentaje alto proceden de zonas suburbanas y urbanas. Y que la lejanía geográfica con respecto al instituto de atención se relacionó con tardanza en el diagnóstico.

Al igual que en otros estudios realizados en población mexicana, la incidencia de aneurismas coronarios sigue siendo alta, asumiéndose en este estudio que ello se debía a un diagnóstico tardío (después del día 7 de la fiebre).

Las dificultades con las que se enfrentan los pacientes para acceder tardíamente al diagnóstico son:

- más de 2 consultas previas al diagnóstico definitivo que es el número más alto publicado hasta el momento,
- uso de antibióticos por la relación que tiene con diagnósticos erróneos,
- conocimiento pobre de la enfermedad en el personal de salud y en la población en general.

Se descartan la barrera de pobre acceso a salud ya que el 99% de los pacientes tuvieron al menos una consulta previa al diagnóstico.

Es necesario seguir haciendo campañas para promover el conocimiento de la enfermedad en el personal médico y en la población en general, con la finalidad de hacer diagnósticos más tempranos por tanto tratamiento más temprano y prevenir complicaciones cardíacas como AC.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation*. 2004;110: 2747-2771.
- 2 Son MBF, Newburger JW. Kawasaki Disease. *Pediatr in Rev* 2013;34:151-161.
- 3 Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, et al. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011-2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2015;25:239-245.
- 4 Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Sadakane A, Uehara R, et al. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: The 19th nationwide survey. *Pediatr Internat* 2010;52:790-794.
- 5 Nakamura Y, Yahiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan. Results from the Nationwide Survey in 2005-2006. *J Epidemiol* 2008;18:167-172.
- 6 Yashiro UR, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Pediatr* 2003;92:694-697.
- 7 Burns JC, Glode MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004; 364:533-44.
- 8 Martínez-Ruíz M, del Castillo MF, Borque AC, Garcia-Miguel MJ, Gómez MI, Martínez-Cortés F, Baquero Artiago F. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *Ann Pediatr (Barc)* 2003;59:323-327.
- 9 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 Mex* 2013;83:214-222.
- 10 Garrido-Garcia LM. Soto-Blanquel JL, Espinosa-Rosales FJ. Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en un Hospital Pediátrico de Tercer Nivel de la Ciudad de México *Acta Pediatr Mex* 2015, en prensa
- 11 Leung DY, Meissner HC, Shulman ST, et al. Prevalence of Superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:742-746.
- 12 Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Masc CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001;166:1334-343.



- 13 Amano S, Hazama F, Hamshima Y. Pathology of Kawasaki disease. Pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Jpn Circ J* 1979;43:633-643.
- 14 Nichols L, Lagana S, Parwani A. Coronary artery aneurysm. A review and hypothesis regarding etiology. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:823-828.
- 15 Kim SH, Kim KH, Kim DS. Clinical characteristics of Kawasaki disease according to age at diagnosis. *Indian Pediatr* 2009;46:585-590.
- 16 Fimbres AM, Shulman ST. Kawasaki Disease. *Pediatr Rev* 2008;29:308-316.
- 17 Mason WH, Takahashi M. Kawasaki Syndrome. State of the Art. *Clin Infect Dis* 1999;28:169-187.
- 18 Freeman A, Shulman ST. Issues in the diagnosis of Kawasaki disease. *Progr Pediatr Cardiol* 2004;19:123-128.
- 19 Yim D, Burgner D, Cheung M. Echocardiography in Kawasaki Disease. In Bajraktari G. Echocardiography in Specific Diseases. In Tech Editors. 2012;139-152.
- 20 de Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, et al. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998;133:254-258.
- 21 McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Newburger JW. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: Risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007;116:174-179.
- 22 Dallaire F, Dahdah N. New Equations and a Critical Appraisal of Coronary Artery Z Scores in Healthy Children. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:60-74.
- 23 Manhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved Classification of Coronary Artery Abnormalities Based Only on Coronary Artery z-Scores After Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2010;31:242-249.
- 24 Kim J-J, Hong YM, Yun SW, Han MK, Lee K-Y, et al. Assessment of Risk Factors for Korean Children with Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2012;33:513-520
- 25 Vijayan AP, Dinesh KB and Divia Nath KR. Coronary Artery Dilatation in Incomplete Kawasaki Disease. *Indian Pediatrics volume 46, July 17, 2009: 607-609.*

- 26 Patil S, Shirodkar S, Pinto RJ, Dalvi B. Giant coronary artery aneurysm with a thrombus secondary to Kawasaki disease. *Ann Pediatr Card* 2008;1:59-61.
- 27 Garrido-Garcia LM, Soto-Blanquel JL, González-Garay A. Estudio de asociación entre los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa aguda y subaguda de la enfermedad de Kawasaki. Tesis de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México. México 2009.
- 28 Moura C, Costa P, Silva JC. Giant Coronary Aneurysms in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2008;29:230-231.
- 29 Sunagawa K, Mitsumata M, Ayusawa M, Kusumi Y. Ruptured Giant Aneurysm of the Left Anterior Descending Coronary Artery in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2008;29:1115-1119.
- 30 Morikawa Y, Ohashi Y, Harada K, Asai T, Okawa S, et al. Coronary risks after high-dose gamma-globulin in children with Kawasaki disease. *Pediatr International* 2000;42:464-469.
- 31 Ha K-S, Jang GY, Lee JH, Lee KC, Hong YS, et al. Incomplete clinical manifestation as a risk for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Eur J Pediatr* 2013;172:343-349.
- 32 Garrido-Garcia LM, Morales-Garnica GA, González-Garay A. Factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la etapa aguda de la Enfermedad de Kawasaki. Tesis de Pediatría. Instituto Nacional de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México. México 2015.
- 33 Lin M-C, Hsu C-M, Fu Y-C. Giant coronary aneurysms developed in a child of Kawasaki disease with only 3 days of fever. *Cardiol Young* 2010;20:339-341.
- 34 Al-Mashham Y, Sinclair BG, Duncan WJ. Giant coronary arterial aneurysms and thrombosis in an infant with Kawasaki disease. *Cardiol Young* 2006;16:510.
- 35 Lee J, Kim GB, Kwon BS, Bae EJ, Noh CI. Two Cases of Super-Giant Coronary Aneurysms after Kawasaki Disease. *Korean Circ J* 2014;44:54-58.
- 36 Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, et al. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr International* 2003;45:410-413.

- 37 Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Tanihara S, Ojima T, et al. Giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: A case-control study. *Pediatr International* 2002;44:254-258.
- 38 Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr International* 2004;46:33-38.
- 39 Shulman ST, Rowley AH. Advances in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2004;163:285-291.
- 40 Royle J, Burger D, Curtis N. The diagnosis and management of Kawasaki disease. *J Pediatr Child Health* 2005;41:87-93.
- 41 Sundel RP, Baker AL, Fulton DR, Newburger JW. Corticosteroids in the initial treatment of Kawasaki disease: report of a randomized trial. *J Pediatr* 2003;142:611-616.
- 42 Sasaguri Y, Kato H. Regression of aneurysms in Kawasaki disease. A Pathological study. *J Pediatr* 1982;100:225-231.
- 43 Suzuki A, Kamiya T, Arakaki Y, Kinoshit Y, Kimura K. Fate of coronary arterial aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1994;74:822-824.
- 44 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. *Pediatr Cardiol* 2001;22:138-142.
- 45 Lemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease. Vascular wall morphology and function. *Heart* 2000;83:307-311.
- 46 Suzuki A, Yamagishi M, Kimura K. Functional behavior and morphology of the coronary artery wall in patients with Kawasaki disease assessed by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:291-296.
- 47 Sugimura T, Yokoi H, Sato N. Interventional treatment for children with severe coronary artery stenosis with calcification after long-term Kawasaki disease. *Circulation* 1997;96:3928-3933.
- 48 Mitani Y, Okuda Y, Shimpo. Impaired endothelial function in epicardial coronary arteries after Kawasaki disease. *Circulation* 1997;96:454-461.
- 49 Naoe S, Madua H. Kawasaki disease as a risk factor for early onset atherosclerosis. From pathological stand point of view. *Prog Pediatr Cardiol* 1997;6:211-218.

- 50 Burns J C, Cayan D R, Tong G, Bainto E V, Turner C L, Shike H, et al. Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. *Epidemiology* 2005; 16: 220-5.
- 51 Dean A G, Melish M E, Hicks R, Palumbo N E. An epidemic of Kawasaki syndrome in Hawaii. *J Pediatr* 1982; 100: 552-7.
- 52 Bell D M, Brink E W, Nitzkin J L, Hall C B, Wulff H, Berkowitz I D, et al. Kawasaki syndrome: description of two outbreaks in the United States. *N Engl J Med* 1981; 304: 1568-75.
- 53 Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Sadakane A, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results of the 2009-2010 nationwide survey. *J Epidemiol* 2012; 22: 216-21.
- 54 Kao AS, Getis A, Brodine S and Burns JC. Spatial and Temporal Clustering of Kawasaki Syndrome Cases. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 November; 27(11): 981–985.
- 55 Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Yeates D, Goldacre M, Burgner D. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28: 21-4.
- 56 Magalhães C, Vasconcelos P, Pereira MR, Alves N, Gandolfi L, Pratesi R. Kawasaki disease: a clinical and epidemiological study of 70 children in Brazil. *Tropical Doctor* 2009; 39: 99–101.
- 57 Ichida F, Fatica NS, O'Loughlin JE, Klein AA, Snyder MS, Levin AR, Ehlers KH, Lesser ML and Engle MA. Epidemiologic Aspects of Kawasaki Disease in a Manhattan Hospital. *Pediatrics* Vol. 84 No. 2 August 1989.
- 58 Borzutzky A, Hoyos-Bachilloglu R, Cerda J, Eduardo Talesnik E. Rising hospitalization rates of Kawasaki Disease in Chile between 2001 and 2007. *Rheumatol Int* (2012) 32:2491–2495.
- 59 Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, Tombolini M, et al. Kawasaki disease: An evolving paradigm Autoimmunity Reviews xxx (2015) xxx–xxx.
- 60 Laupland KB, Dele-Davies H. Epidemiology, Etiology, and Management of Kawasaki Disease: State of the Art. *Pediatr Cardiol* 1999, 20:177–183.
- 61 Uehara R and Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012;22(2):79-85.
- 62 Tremoulet AH, Devera G, Best BM, Jimenez-Fernandez, Sun X, Jain S and Burns JC. Increased incidence and severity of Kawasaki disease among filipino-Americans in San Diego Country. *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 30, Number 10, October 2011: 909- 911.

- 63 Tacke CE, Breunis WB, Rodrigues R, Breur JM, Kuipers IM, and Kuijpers TW. Five Years of Kawasaki Disease in the Netherlands A National Surveillance Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal* Volume 33, Number 8, August 2014: 793-797.
- 64 Fischer TK., Holman RC., Yorita KL., Belay ED., Melbye M, and Koch A. Kawasaki Syndrome in Denmark. *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 26, Number 5, May 2007.
- 65 Hoyos-Bachiloglu R, García Álvaro S. Morales P, Cerda J, Talesnik E y Borzutzky A. Distribución geográfica de la enfermedad de Kawasaki en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33 (1): 12-18.
- 66 Guelmo E, Jones A, Ojiegbe J, Vanterpool H, Williams C, Mungroe K. Epidemiological trends of Kawasaki disease among paediatric patients admitted to the Wendy Fitzwilliam Paediatric Hospital, Trinidad, during 2004-2007. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* (2009) 103, 823-826.
- 67 Pierre R, Sue-Ho R and Watson D. Kawasaki syndrome in Jamaica. *Pediatr Infect Dis J*, 2000;19:539–43.
- 68 Chang WP, Wu SJ, Chang WC, Kuo HC. Population-based study of the association between urbanization and Kawasaki disease in Taiwan. *Sci World J*. 2013;2013:169 365.
- 69 Panorama sociodemográfico de Ciudad de México 2015/Instituto Nacional de estadística y Geografía- México: INEGI, c2016.
- 70 Estimaciones del CONEVAL con base en el MCS-ENIGH 2010, la muestra del Censo de Población y Vivienda 2010, el Modelo Estadístico 2015 para la comunidad del MCS-ENIGH y la Encuesta Intercensal 2015.
- 71 LuAnn-Minich L, Sleeper A, Andrew M. Atz, Brian W. McCrindle, Lu M, Colan SD, et al. Diagnóstico tardío de Enfermedad de Kawasaki. Factores de riesgo para diagnóstico tardío de Enfermedad de Kawasaki. *Newburger and for the Pediatric Heart Network Investigators Pediatrics* 2007;120;1434-1440.
- 72 Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Ballah K, and Schonberger LB. Kawasaki Syndrome and Risk Factors for Coronary Artery Abnormalities United States, 1994–2003 *The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 25, Number 3, March 2006: 245-249.
- 73 Gámez-González LB, Murata C, Muñoz-Ramírez M, Yamazaki-Nakashimada M. Clinical manifestations associated with Kawasaki

- disease shock syndrome in Mexican children. *Eur J Pediatr.* 2013;172:337-42.
- 74 García-Rodríguez F, Flores-Pineda AJ, Villarreal-Treviño AV, et al. Enfermedad de Kawasaki en un hospital pediátrico en México. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016;73(3):166---173.
- 75 Morales-Leiva M, Luis-Álvarez MC, Seigle-Díaz F, Pantoja-Pereda O. Comportamiento clínico-epidemiológico de la enfermedad de Kawasaki. *Rev Cubana Pediatr.* 2011;83:158-65.
- 76 Garrido E, Martín A, Natera I, Aguilera D, Reitich J, Salgado J, Valer F, Veitía J, De Gouveia M, De Caro A, Acuña M. Síndrome de Kawasaki. Enfoque clínico integral en cuatro centros del área metropolitana de Caracas. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* 2006; Vol 69 (1): 11-18.
- 77 Budnik OI, Hirsch BT, Fernández CC, Yáñez PL, Zamorano RJ. Enfermedad de Kawasaki: una serie clínica. *Rev Chilena Infectol.* 2011;28:416-22.
- 78 Schroh AM, Domínguez P, Laghezza LB, Melonari PA, Olguín M and Miatello R. Kawasaki Disease: Heart Disease During Childhood. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(4):387-90.
- 79 Krasovec S, Bezrodnik L, Gaillard MI, Carabajal P, Ginaca A, Vainstein E. Enfermedad de Kawasaki evaluación inmunológica de 26 casos. *Medicina Buenos Aires* 2001; 61: 8-14.
- 80 Carrillo-Hernández NJ, Lequerica-Segrera P, Guerrero-Tinoco G, Diaz-Canedo D. Características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad de Kawasaki en niños hospitalizados en el Hospital Napoleón Franco Pareja de la Ciudad de Cartagena en el periodo comprendido entre enero del 2005- diciembre del 2010. Trabajo de tesis.
- 81 Ulloa-Gutierrez R, Garrido-García LM, Estripeaut Dora, et al. Kawasaki disease in children older than 5 years of age among 20 Latin American countries: a prospective multinational multicenter study of the REKAMLATINA network. Cartel presentado congreso IDWeek, Advancing Science, Improving Care, New Orleans, oct-2016.
- 82 Zhu H, Yu SF, Bai YX, Liang YY, Su XW and Pan JY. Kawasaki disease in children: Epidemiology, clinical symptoms and diagnostics of 231 cases in 10 years. *Experimental and therapeutic Medicine* 10: 357-361, 2015.

- 83 Madrigal-Terrazas A, Sánchez-Bayle M, Tamariz-Martel A. Complicaciones y evolución de la enfermedad de Kawasaki en 23 pacientes. *Anales Españoles de pediatría* VOL. 46 N° 6, 1997: 547-554.
- 84 González E, Villanueva J, Ros J, Pons M, Ruiz S. Enfermedad de Kawasaki. Presentación de cincuenta casos. *An Esp Pediatr* 1999;50:39-43.
- 85 Binder E, Griesmaier E, Giner T, Sailer-Höck M, Brunner J. Kawasaki disease in children and adolescents: clinical data of Kawasaki patients in a western region (Tyrol) of Austria from 2003-2012. *Pediatr Rheumatol*. 2014;12:37.
- 86 Manhiot C, Yeung RS, Clarizia NA, Chahal N, McCrindle BW. Kawasaki disease at the extremes of the age spectrum. *Pediatrics*. 2009 Sep;124(3):e410-5.
- 87 Anderson MS, Todd JK and Glodé MP. Delayed Diagnosis of Kawasaki Syndrome: An Analysis of the Problem. *Pediatrics* Vol. 115 No. 4 April 2005.
- 88 Wilder MS, Palinkas LA, Kao AS, Bastian JF, Turner CL, Burns JC. Delayed Diagnosis by Physicians Contributes to the Development of Coronary Artery Aneurysms in Children With Kawasaki Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 March; 26(3): 256–260.
- 89 Friedman KG, Gauvreau K, Hamaoka-Okamoto A, Tang A, Berry E, Tremoulet AH, Mahavadi VS, Baker A, deFerranti SD, Fulton DR, Burns JC, Newburger JW. Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease: Risk Factors for Progressive Disease and Adverse Cardiac Events in the US Population. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003289 doi: 10.1161/JAHA.116.003289.
- 90 Momenah T, Sanatani S, Potts J, Sandor G, Human DG and Patterson M. Kawasaki Disease in the Older Child. *Pediatrics* Vol. 102 No. 1 July 1998.
- 91 Schroh AM, Domínguez P, Laghezza LB, Melonari PA, Olguín M and Miatello R. Kawasaki Disease: Heart Disease During Childhood. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59(4):387-90.
- 92 Ulloa-Gutiérrez R, Salgado AP, Tremoulet AH. Kawasaki disease in Latin American children: past, current, and future challenges. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3:280-1.
- 93 Forsey J and Mertens L. Atypical Kawasaki disease: a clinical challenge. *Eur J Pediatr* (2012) 171:609–611.

- 94 Bayers S, Shulman ST and Paller AS. Kawasaki disease Part I. Diagnosis, clinical features, and pathogenesis. *Jam Acad Dermatol*, October 2013, volume 69, number 4, pag.: 501 e1-e11.
- 95 Bayers S, Shulman ST and Paller AS. Kawasaki disease. Part II. Complications and treatment. *Jam Acad Dermatol*, October 2013, volume 69, number 4, pag.: 513 e1- e8.
- 96 Sotelo-Cruz N. Curso atípico o incompleto de la enfermedad de Kawasaki en edades pediátricas. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016;73(3):147-148.
- 97 Secretaria de Salud. Dirección General de Información en Salud. Cubos dinámicos. Egresos Hospitalarios 2000-2017. <http://sinba08.salud.hob.mx/cubos/csaeh2000-2017.html>.