



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

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

**“Recurrencia en Enfermedad de Kawasaki: Experiencia en el Instituto  
Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido entre agosto  
de 1994 y diciembre 2017”**

**TESIS**

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

**PRESENTA:  
DRA. TANIA MARÍA VARGAS VAZQUEZ**

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

**ASESORES METODOLÓGICOS:  
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



CIUDAD DE MEXICO.

2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**


**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“Recurrencia en Enfermedad de Kawasaki: Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido entre agosto de 1994 y diciembre 2017”**

TITULO DE LA TESIS



**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



**DR. JOSE N. REYNES MANZUR**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA**  
TUTOR DE TESIS



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO  
QUINTANA**

ASESOR METODOLOGICO



**FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN  
CASTILLO**

## **INDICE**

RESUMEN	1
1. Agradecimientos	2
2. Marco teórico y antecedentes	3
3. Planteamiento del problema y pregunta de investigación	16
4. Justificación	17
5. Objetivos	17
6. Material y métodos	17
7. Análisis estadístico	18
8. Resultados	19
9. Discusión	23
10. Conclusiones	25
11. Bibliografía	26
12. Anexos	29

## RESUMEN

**Introducción** La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis de medianos vasos, aguda, autolimitada de etiología desconocida que ocurre predominantemente en hombres, menores de 5 años. La recurrencia en EK es un fenómeno descrito en 3% de la población y se define como un nuevo episodio al menos 14 días después de recuperación del estado basal posterior a un evento índice.

**Material y métodos** Es un estudio observacional, de casos y no casos, retrospectivo analítico. Se incluyeron pacientes de 1 mes a 18 años de cualquier sexo diagnosticados con EK en el Instituto Nacional de Pediatría que cumplieran con la definición y aquellos que no. Se compararon ambos grupos, se tomó como significativo una  $p < 0.05$ .

**Resultados** Se encontró 3.6% de recurrencia. La media de edad al diagnóstico de EK recurrente fue de  $27.9 \pm 36.4$  meses una relación por sexo de 9:1. Por otro lado, en el grupo de los no recurrentes fue de  $36.9 \pm 35.3$  meses con una relación 1.7:1 respectivamente. En nuestro estudio, los pacientes masculinos presentaron más recurrencias ( $p = 0.015$ ). Además, hubo significancia estadística para aquellos que presentaron aneurismas coronarios al inicio del cuadro y posteriormente recurrieron ( $p = 0.014$ ).

**Conclusiones** A pesar de contar con una de las casuísticas más amplias en EK y recurrencia en América Latina, necesitamos aumentar nuestro tamaño de muestra para demostrar asociaciones. Sin embargo, se identificaron dos variables (sexo masculino y aneurismas coronarios al diagnóstico) con las que podemos proponer programas de seguimiento en el futuro.

## **1. AGRADECIMIENTOS**

A mi madre, quien todos los días me empuja a crecer con trabajo, dedicación y cariño siendo el pilar más grande para alcanzar mis metas. A mi hermana que ha sido el ejemplo más valioso de honestidad, valentía y complicidad. A mis “abys” cuya guía constante me da seguridad para seguir en este camino. A mi tutor por la confianza depositada en mí. A mis amigos, porque juntos se camina mejor. A mis pacientes que con su sonrisa hacen que todo valga la pena.

## 2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis de medianos vasos, aguda, autolimitada de etiología desconocida que ocurre predominantemente en pacientes hombres, menores de 5 años. Los cambios histopatológicos que ocurren en la EK afectan predominantemente las arterias coronarias por lo que la formación de aneurismas coronarios es la complicación más frecuente en hasta 15-25% de los pacientes que no inician tratamiento. Actualmente, la EK se entiende como una respuesta inmunológica disparada por la exposición de un hospedero predispuesto genéticamente a un antígeno ampliamente disponible en el ambiente.<sup>1,2</sup>

La primera descripción de este trastorno ocurrió en 1967 por Tomisaku Kawasaki quien describió un síndrome clínico en 50 niños a los cuales estudió por fiebre y exantema. De manera inicial, la EK se concibió como una entidad benigna hasta que se encontraron datos en una autopsia realizada en un paciente diagnosticado por Kawasaki de oclusión trombótica de las arterias coronarias. Finalmente, en 1970 se publica la primera encuesta nacional Japonesa sobre EK en donde se documentan 10 casos post-mortem con alteraciones secundarias a aneurismas coronarios.<sup>3</sup>

La EK ocurre predominantemente en menores de 5 años (76%) con un pico de incidencia reportado entre los 9-11 meses.<sup>2,4</sup> En este estudio la incidencia anual en Japón fue de 268.6 casos/100,000 niños menores de 5 años, en Corea se reportan 113,1 casos/100,000 niños menores de 5 años y en Estados Unidos se reportan 19 casos/100,000 niños menores de 5 años<sup>5</sup>. En México, se desconoce la tasa de incidencia de EK siendo probablemente igual que en lo reportado en Latinoamérica de 3 casos por 100 000 niños menores de 5 años al año.<sup>5,6,7,8,9,10</sup> En Marzo de 2018, Nakamura y colaboradores, publicaron un estudio retrospectivo, transversal en el cual enviaron cuestionarios sobre los casos confirmados con diagnóstico de EK en 2013 y 2014. En esta ocasión refiriéndose a la más reciente Encuesta Nacional de EK en Japón la cual se realizó en 2015. De ahí obtuvieron que el pico de incidencia se presentó entre los 9 y los 11 meses y que el riesgo de padecer la enfermedad disminuía con la edad. Las variables de temporalidad y estacionalidad no cambiaron pues persistió con aumento en la incidencia en Enero con aumento gradual en los meses de verano lo cual apoya la hipótesis de que se trata de un patógeno aéreo que desencadena una respuesta inmune exagerada. En esta encuesta nacional que es la número 23 se encontró que la tasa de incidencia de la EK en Japón va en aumento con una incidencia de 308 casos nuevos en 2014, la más alta reportada hasta el momento.<sup>33</sup>

La tasa de mortalidad ha disminuido conforme se ha tenido mayor entendimiento acerca de la enfermedad. En Japón, la tasa de mortalidad reportada entre 2011 y 2012 fue de 0.015% mientras que en EUA se reporta una tasa de mortalidad cercana al 0.17% para pacientes hospitalizados. La causa de muerte en virtualmente todos los pacientes con EK puede atribuirse a daño cardíaco siendo ésta más probable durante los 15-45 después del inicio de la fiebre puesto que en este momento se encuentra una vasculitis coronaria asociada a un aumento en el recuento plaquetario y un estado general de hipercoagulabilidad.<sup>2</sup>

La etiología de la EK es desconocida hasta este momento. Las características clínicas, epidemiológicas y exámenes de laboratorio parecen sugerir un agente infeccioso, sin embargo nunca se ha identificado de manera inequívoca.<sup>11</sup> Por otro lado, la descripción de casos de síndromes de fiebre recurrentes asociados a la presencia de EK en un mismo paciente sugiere una base genética de susceptibilidad para la enfermedad la cual se entiende como predisposición a desregulación inflamatoria.<sup>12, 13</sup> Otros artículos postulan que la susceptibilidad para la enfermedad puede estar ligada a inmadurez inmunológica debido a la edad más común de presentación de la EK.<sup>1</sup> Finalmente, existen estudios epidemiológicos los cuales han relacionado la incidencia de la enfermedad con cambios troposféricos en las corrientes de aire que se originan en el noreste de China las cuales sugieren un patógeno transmitido por vía aérea.<sup>2</sup> Sin embargo, ninguna de estas hipótesis ha sido sustentable ni confirmada.

Debido a que no existe ninguna prueba diagnóstica específica ni hallazgos patognomónicos de la enfermedad, el diagnóstico se basa en la presencia de criterios específicos y una definición de caso.<sup>11</sup> La definición de EK clásico se basa en la presencia de  $\geq 5$  días de fiebre y  $\geq 4$  de los 5 criterios clínicos principales (Cuadro 1).<sup>2,10</sup> En caso de que existan más de cuatro de estos

**Cuadro 1. Principales criterios para diagnosticar enfermedad de Kawasaki**

Se requieren cinco de los seis criterios para establecer un diagnóstico seguro.

- Fiebre
- Inyección conjuntival.
- Lesiones orales:
  - Labios eritematosos, secos y fisurados.
  - Eritema orofaríngeo difuso.
  - Lengua de fresa.
- Alteraciones en la región distal de las extremidades:
  - Induración de manos y pies.
  - Eritema de las palmas y de las plantas.
  - Descamación de las puntas de los dedos de manos y pies.
  - Suroos transversales en las uñas de las manos (líneas de Beau).
- Exantema eritematoso.
- Linfadenopatía cervical.
- Enfermedad no explicada por otro proceso patológico conocido.

últimos, en especial en presencia de eritema y edema de manos y pies, el diagnóstico se puede establecer con solo 4 días de fiebre.<sup>10</sup>

El diagnóstico de EK incompleta puede realizarse con la presencia de una enfermedad febril que no cumple con criterios para la definición operacional mencionada previamente y hallazgo de aneurismas coronarios por ecocardiografía.<sup>10,2</sup> Cerca del 10% de casos con EK son incompletos



presentándose mayormente en lactantes, edad en la que es más frecuente la presentación de aneurismas coronarios. <sup>1, 10</sup>

Las manifestaciones clínicas pueden clasificarse como clásicas, no clásicas y cardíacas:

Manifestaciones clásicas:

**Fiebre:** Duración mínima de 5 días con alza térmica de alto grado (>39°C a 40°C) que en pacientes sin tratamiento dura de 1-3 semanas ( $\bar{x}$ =12 días). De manera usual, resuelve a las 36 horas de haber completado tratamiento con GGIV. <sup>2,3,10</sup>

**Cambios en extremidades:** Cambios llamativos en manos y pies. Es notable la presencia de eritema de palmas y planas los cuales se tornan edematosos e indurados. Estos cambios usualmente ocurren en la fase aguda de la enfermedad. Posteriormente, en la fase subaguda de 2 a 3 semanas, inicia un proceso de descamación fina. En la fase de convalecencia (1 a 2 meses) pueden observarse líneas de Beau en las uñas. <sup>2,3,10</sup>

**Exantema:** Puede ser polimorfo. Usualmente se presenta dentro de los primeros 5 días posteriores al inicio de la fiebre. Sin embargo, puede también presentarse antes de la descamación periungueal que sucede en la fase subaguda o incluso tener comportamiento bifásico y aparecer y desaparecer durante varios días. <sup>2, 3, 10</sup>

**Conjuntivitis:** Los pacientes con EK presentan inyección conjuntival bilateral la cual respeta el área perilímbica y es no purulenta. A la exploración física con lámpara de hendidura se puede observar uveítis anterior. <sup>2</sup>

**Cambios en cavidad oral:** De manera inicial, se encuentran cambios en labios con eritema, sequedad, descamación, grietas, fisuras y sangrado. Los cambios a nivel lingual tienen que ver con la prominencia de papilas gustativas prominentes que le dan aspecto “aframbuesado” a la lengua. La aparición de úlceras o exudados no es compatible con el diagnóstico de la EK. <sup>2,3,10</sup>

**Linfadenopatía cervical:** Puede considerarse el menos común de los hallazgos principales de EK ocurriendo en un 50-75% de los casos. Usualmente está confinado al triángulo cervical anterior, es unilateral y mide  $\geq 1.5$  cm de diámetro. En ocasiones, pueden encontrarse conglomerados menores que desaparecen al defervescer la fiebre. <sup>2,3,10</sup>

Puesto que la EK es una vasculitis sistémica, se pueden identificar lesiones inflamatorias en diversos tejidos lo cual da lugar a las manifestaciones no clásicas de la enfermedad. <sup>2</sup>

**Neurológicas:** En la literatura existen reportes de casos en los que hasta un 30% de los pacientes pueden desarrollar manifestaciones neurológicas entre las que destacan: meningitis aséptica, déficits motores transitorios, infartos cerebrales, ataxia y crisis convulsivas. <sup>15</sup>

**Oculares:** Durante la fase aguda de la enfermedad puede aparecer fotofobia, precipitados corneales y opacidades en humor vítreo que pueden ser unilaterales o bilaterales. La uveítis anterior puede estar presente hasta en un 80% de casos y resuelve de manera completa sin dejar secuelas. <sup>10</sup>

**Pulmonares:** Hasta 15% de los pacientes con EK presentan alteraciones radiográficas al momento de la presentación las cuales incluyen: neumonitis intersticial, reforzamiento peribronquial y derrame pleural. Es importante mencionar que estos datos se deben a la presencia de insuficiencia cardíaca. Aún así, se pueden encontrar nódulos pulmonares aislados a consecuencia de daño vasculítico. <sup>2, 10</sup>

**Gastrointestinales:** Durante los primeros días del inicio de la enfermedad pueden encontrarse dolor abdominal, diarrea y náuseas los cuales se observan en hasta el 20% de los pacientes. La complicación abdominal más frecuente consiste en hidrocolecisto el cual ocurre hasta en un 60% de casos. Normalmente se trata de una complicación autolimitada que resuelve espontáneamente y rara vez se documenta ictericia de origen obstructivo o pancreatitis. Las pruebas de funcionamiento hepático pueden estar alteradas en un 15%. <sup>10</sup>

**Genitourinarias:** El 50-90% de los pacientes presentan uretritis y una pequeña porción de los varones afectados con EK puede desarrollar úlcera meatal e hidrocele. <sup>10</sup>

**Músculo-esqueléticas:** Mialgias y artralgias que se presentan en el 30% de los pacientes y es una sintomatología que generalmente dura desde semanas a meses. Existen reportes de casos en los que se documenta rabdomiólisis con elevación concomitante de AST, DHL y CK. <sup>10</sup>

**Cutáneas:** En una serie de 295 pacientes con EK se observó que el 36% de ellos presentaban eritema e induración en el sitio de aplicación de la vacuna BCG de 6 meses a un año posterior a su aplicación. Esta reacción cutánea, de la cual se desconoce la causa, ha sido incluida dentro de las guías diagnósticas como un dato orientador hacia el diagnóstico. <sup>2,10</sup> El 10% de los lactantes presentan eritema y descamación durante la fase aguda de la enfermedad. <sup>2,10</sup>

### **Manifestaciones cardíacas**

Las manifestaciones cardíacas representan la mayoría de la morbilidad y mortalidad relacionada con la EK ya sea durante la fase aguda o a largo plazo. Hasta el 60% de los

pacientes presenta taquicardia y ritmo de galope. Frecuentemente el electrocardiograma muestra alteraciones inespecíficas del segmento ST y onda T así como alteración en el PR (bloqueo AV de primer grado). Hasta un 50-70% de los pacientes pueden presentar miocarditis la cual ocurre antes del daño coronario y sin daño isquémico concomitante. La excepción a la presentación usual de miocarditis leve es el colapso cardiovascular o choque por EK la cual se presenta como cuadro inicial en un 5% de los niños que requieren expansores de volumen y agentes vasoactivos. Un 25-30% de los pacientes presentan involucro pericárdico con derrame que no causa repercusión en la mayoría de los casos. En la literatura existen variaciones entre el porcentaje de compromiso valvular que va desde un 1% a 25% con predominio de afectación mitral.<sup>2</sup>

Sin embargo, a pesar de todo lo anterior, las manifestaciones más frecuentes en pacientes con EK son las lesiones a nivel de arterias coronarias. Las anomalías descritas en pacientes con EK durante la fase aguda de la enfermedad varían desde dilatación hasta la formación de aneurismas con probabilidad de trombosis de estos. Los aneurismas coronarios se presentan en un 15-25% de todos los pacientes que no reciben ningún tratamiento y este porcentaje disminuye hasta un 5% en los pacientes en quien se inicia tratamiento con GGIV. La mayoría de los pacientes presentan únicamente dilatación de las arterias coronarias la cual resuelve dentro de los primeros 4 a 8 días de la enfermedad. Los pacientes con involucro coronario grave (aneurismas gigantes) usualmente son asintomáticos a menos que se desarrolle isquemia miocárdica momento en el cual puede desarrollarse otra complicación de este involucro: infarto del miocardio. Así mismo, se han descrito aneurismas en otras arterias de mediano calibre entre las que destacan la axilar, subclavia, braquial, femoral, iliaca, esplénica y mesentérica.<sup>2,3,10</sup>

La historia natural de la EK se divide típicamente en tres fases:

**Aguda:** Fase febril que generalmente dura de 1-2 semanas. Se caracteriza por la aparición de los datos clásicos que conforman los criterios diagnósticos. Es importante mencionar que no todos pueden estar presentes al momento de la evaluación y que se ha documentado que en la mayoría de los casos pudieron haber resuelto previamente.

Frecuentemente se presenta miocarditis con involucro leve de pericardio. Afección coronaria manifestada como ectasia coronaria y durante esta fase la presencia de aneurismas es menos frecuente.<sup>1,2,3,10</sup>

**Subaguda:** La fase subaguda inicia al momento en el que la fiebre, el exantema y la linfadenopatía resuelven. Aproximadamente ocurre de 1 a 2 semanas después del inicio de la enfermedad. Pueden persistir algunos síntomas e inicia la descamación de inicio periungueal. Es común que durante esta fase aparezca trombocitosis y es más frecuente la detección de aneurismas coronarios. Es también la fase en la que el riesgo de muerte súbita es más alto.

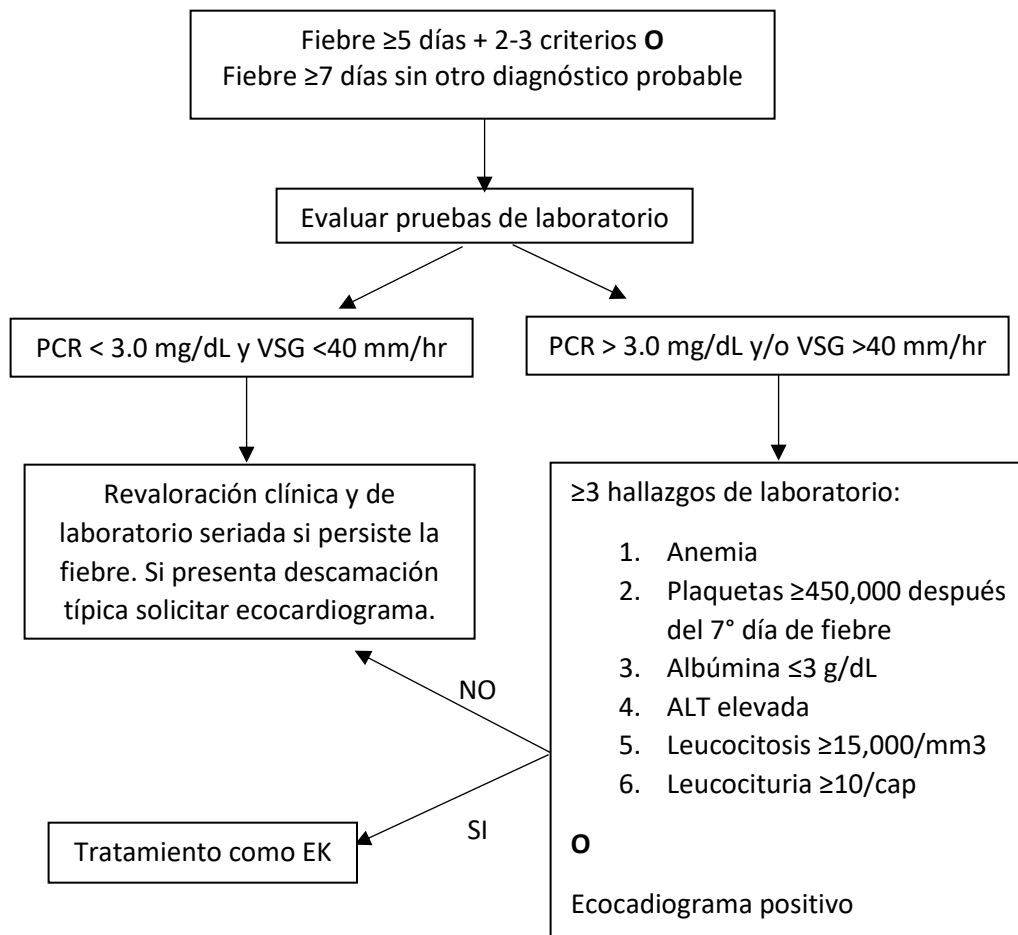
1,2,3,10

**Convalecencia:** Finalmente, la fase de convalecencia inicia una vez que todos los datos clínicos de la enfermedad han resuelto y continúa hasta que los laboratorios que indican inflamación (Velocidad de Sedimentación Globular y Proteína- C Reactiva) se normalizan. Ocurre generalmente 6-8 semanas posterior al inicio de la fiebre.<sup>1,2,3,10</sup>

Datos de laboratorio

Las pruebas de laboratorio y sus hallazgos son inespecíficos y su papel en el diagnóstico de EH cobra importancia en el contexto de un paciente con presentación no clásica pero aun así sugestiva de la enfermedad. Por esto, han sido incluidos en los algoritmos de la Asociación Americana del Corazón (AHA) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) dentro de los algoritmos de evaluación de pacientes con sospecha de EK incompleto y para el seguimiento.<sup>2</sup>

**Figura 1. Evaluación del paciente con sospecha de EK incompleta**



La elevación de los reactantes de fase aguda como signo de inflamación es una característica prácticamente universal en los pacientes con enfermedad de Kawasaki por lo que una proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y conteo plaquetario normal (trombocitosis reactiva) después de 7 días de evolución debe hacer sospechar de un diagnóstico distinto a la EK. <sup>2</sup>

Durante la fase aguda es común observar leucocitosis con predominio de polimorfonucleares, este hallazgo se puede encontrar en aproximadamente 50% de los casos. Normalmente se puede encontrar anemia normocítica normocrómica y este hallazgo está directamente relacionado con el tiempo de evolución de la enfermedad y casi siempre resuelve una vez que se ha controlado la inflamación y en algunos estudios su severidad se ha correlacionado con la aparición de lesiones coronarias. La trombocitosis es una característica típica de la EK que ocurre alrededor de la segunda semana de la enfermedad con un pico esperado durante la

tercera semana y con normalización de las cifras durante la cuarta a sexta semanas. En presencia de trombocitopenia podría hablarse de un signo de coagulopatía por consumo y esta supone factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios. Por otro lado, en un 40-60% de los pacientes se pueden encontrar elevaciones de leves a moderadas en transaminasas y gamma-glutamil transpeptidasa e hiperbilirrubinemia leve en un 10% de los casos. La hipoalbuminemia es común y se asocia con enfermedad más grave y una fase aguda más prolongada. El perfil lipídico puede encontrarse alterado con disminución del colesterol total, HDL y apolipoproteínas.

En los casos de pacientes que se presentan con artritis que amerita artrocentesis, normalmente se puede obtener líquido de aspecto purulento que al análisis citológico puede reportar entre 125 a 300 000 leucocitos sin embargo los cultivos y la tinción de Gram serán negativos para agentes infecciosos bacterianos. Otro dato que se ha encontrado de manera consistente en hasta 80% de los casos es piuria estéril pero este ha sido siempre poco específico para la EK. Finalmente, en niños a los que se realiza punción lumbar por hallazgos neurológicos aproximadamente el 30% presenta pleocitosis con predominio de mononucleares con glucosa y proteínas normales.<sup>2,10</sup>

Durante la fase de convalecencia, los parámetros de laboratorio presentan mejoría paulatina. Sin embargo es importante mencionar que la VSG puede elevarse con tratamiento con base en GGIV por lo que el marcador sérico más útil para monitorizar el descenso de la inflamación en este caso es la PCR. En esta fase, podemos echar mano de estudios de gabinete. De manera inicial, el electrocardiograma puede manifestar arritmias y trastornos de la repolarización por el compromiso miocárdico durante la fase aguda de la enfermedad. La ecografía abdominal puede revelar hidrocolecisto hasta en un 15% de los pacientes. La radiografía de tórax puede demostrar hallazgos sutiles como infiltrado intersticial, reforzamiento peribronquial, derrame pleural e infiltrados reticulonodulares que al corroborar con estudio tomográfico se traducen en nódulos pulmonares que corresponden a células inflamatorias.<sup>2,10</sup>

## Tratamiento

El tratamiento durante la fase aguda de la enfermedad tiene como objetivo la reducción de la inflamación, el mayor daño a la pared coronaria y evitar el riesgo de trombosis en los vasos que ya están afectados.<sup>1,2,10</sup> Todos los pacientes que cumplan los criterios establecidos para la EK deben recibir tratamiento tan pronto como el diagnóstico sea confirmado.

De manera inicial, se aplica una sola dosis de Gammaglobulina intravenosa (GGIV) a dosis alta de 2 gramos por kilogramo de peso. Este tratamiento debe ser iniciado dentro de los primeros 10 días del inicio de la enfermedad. Sin embargo, en caso de que el diagnóstico se haga más allá de este límite el tratamiento debe ser aun así instaurado en pacientes con fiebre persistente, signos de inflamación sistémica persistente (elevación de VSG o PCR >3 mg/dL) o evidencia de lesiones coronarias.<sup>2</sup>

Por otro lado, el ácido acetilsalicílico (ASA) ha sido utilizado primero a altas dosis por su potencial antiinflamatorio y posteriormente, al resolver la fase febril, a dosis antiagregantes. Sin embargo, no parece tener efecto en la frecuencia de aparición de aneurismas coronarios. Durante la fase aguda, se ha descrito una dosis total de 80-100 miligramos/kilogramo/día y en otros estudios de 30 a 50 miligramos/kilogramo/día. En la literatura no existe evidencia que favorezca una dosis sobre la otra, así como no existe evidencia contundente sobre la duración de la misma. En algunos centros, la dosis se reduce a antiagregante una vez que el paciente ha cumplido 48-72 horas sin fiebre mientras que otros centros continúan dosis altas de ASA hasta el día 14 de la enfermedad. Una vez que se cumple este periodo se inicia dosis baja 3-5 miligramos/kilogramo/día la cual se continua hasta que durante el seguimiento se corrobora ausencia de lesiones coronarias.<sup>2,10,16</sup>

Es importante mencionar que a pesar de este tratamiento instaurado de manera oportuna existe un porcentaje de niños que desarrollaran complicaciones coronarias. El 20% desarrollará dilatación coronaria transitoria. El 5% desarrollará dilatación aneurismática y el 1% aneurismas gigantes.<sup>2</sup>

Se han realizado estudios en población japonesa que demuestran que la asociación de corticoesteroides con el tratamiento inicial estándar (GGIV y ASA) en pacientes con alto riesgo disminuye la prevalencia de lesiones coronarias, duración de la fiebre e inflamación. Sin embargo, la heterogeneidad metodológica no permite reproducir dichos resultados en población fuera de Japón.<sup>1,2,16</sup>

La falla al tratamiento inicial se define con la persistencia o recurrencia de fiebre por  $\geq 36$  horas posteriores a la administración de GGIV. Aproximadamente el 10-20% de los pacientes presentan este cuadro del que aún se desconoce la etiología exacta, pero se sabe que conlleva un riesgo aumentado de presentar lesiones coronarias.<sup>2,16</sup>

A partir de esto, se han creado modelos de predicción de riesgo que incorporan criterios muy similares a los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios.<sup>1,2,10,16</sup> De

manera inicial, las guías de tratamiento de la AHA recomiendan una segunda dosis de GGIV a la misma dosis 2 g/kg. Los corticosteroides en dosis pulsadas han demostrado ser una alternativa que ha probado mejoría de la sintomatología.<sup>2,16</sup>

Existen diversos reportes de fármacos utilizados en casos refractarios los cuales han ido en aumento.<sup>1,16</sup> Se ha utilizado infliximab como inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa con resultados aceptables. La ciclosporina como inhibidor específico de la calcineurina ha sido utilizado también con buenos resultados en pacientes altamente resistentes a la terapéutica convencional.

### **Recurrencia de la Enfermedad de Kawasaki**

Actualmente no existe una definición aceptada universalmente para un episodio de EK recurrente. En 2012, Chahal et al., definieron una recurrencia de EK como un episodio que ocurre al menos 14 días posteriores a la recuperación del estado basal posterior a un evento índice de EK, es decir, sin fiebre o signos activos de inflamación.<sup>17</sup> Posteriormente, en 2013, Yang y colaboradores definieron un caso recurrente de EK con un espacio entre el primer y segundo episodios de  $\geq 2$  meses.<sup>18</sup> Esta definición fue retomada en 2015 por Maddox et al., quienes llevaron a cabo un estudio retrospectivo en el que compararon datos demográficos entre población norteamericana y japonesa.<sup>11</sup> Al parecer, esta última es la definición más aceptada puesto que en 2017, Tissandier et al. la utilizaron para el reporte de un caso de colapso cardiovascular como complicación de una recurrencia de EK.<sup>19</sup>

La recurrencia en EK es un fenómeno descrito en Japón en aproximadamente 3% de la población.<sup>20</sup> En el continente americano, se encontró que en EUA la EK presenta una tasa de recurrencia de 1.7% y en Canadá de 2.9 episodios/1000 pacientes-año.<sup>11,17</sup>

En la literatura mundial existen reportes de casos en donde se describe el fenómeno de recurrencia. En 1986, Vargo reportó un caso de recurrencia de EK en un paciente masculino de 12 meses quien tuvo un episodio clásico y un año después presentó un episodio similar. En esta ocasión, el daño coronario sólo se presentó durante el segundo evento.<sup>21</sup> Ese mismo año, Keren publicó tres casos con recurrencia y fue el primero en sugerir alteraciones inmunológicas como factor de riesgo para el desarrollo de un episodio recurrente.<sup>22</sup>

En 1989, se reportó el primer caso de recurrencia en población de Taiwan con un caso índice que ocurrió a los 15 meses de edad y recurrió 7 meses posterior a su resolución. Ambos eventos fueron diagnosticados con todos los criterios para EK clásica.<sup>23</sup>



Los primeros análisis sobre la recurrencia en familias con EK fueron descritos en 1989 por un grupo japonés dirigido por Kawasaki quienes reportaron la presencia de la enfermedad en hermanos partiendo de la asociación de pacientes que en la infancia padecieron EK y en encuestas nacionales posteriores se encontraron registros de sus hijos en las mismas circunstancias. En este estudio la metodología utilizó un cuestionario que se envió a 5200 familias en el cual se solicitaba expresamente información sobre la presencia de la enfermedad en hermanos. De estas 5200 encuestas, 2648 fueron susceptibles de dar seguimiento y se encontró afección familiar en 37 familias de las cuales, 33 presentaron la enfermedad en distintas épocas y 4 de manera sincrónica.<sup>25</sup> Posteriormente, en un análisis retrospectivo de las Encuestas Nacionales de EK en Japón se reportó una incidencia de 1.5% de casos familiares de un total de 63, 399 pacientes con EK confirmada. Con esto, se sugirió una predisposición genética como probable determinante de la enfermedad.<sup>24</sup>

En 1994, Matsubara y cols., reportaron el caso de una familia con 3 hijos quienes presentaron EK. En dos de ellos se observó recurrencia con presencia de lesiones coronarias y en uno de ellos, aneurismas gigantes. Como único factor común identificable se encontró la presencia de un haplotipo de HLA heredado del padre.<sup>12</sup>

En 2012, Tan reportó el caso de un paciente femenino de 4 años con antecedente de EK a los 2 años que se presentó con datos compatibles con obstrucción de vía aérea superior de manera aguda. Durante el estudio de la paciente, se documentaron múltiples linfadenopatías cervicales así como una imagen sugestiva de flemón retrofaríngeo el cual fue susceptible de drenaje quirúrgico. Durante su estancia hospitalaria presentó persistencia de la fiebre y desarrolló hiperemia conjuntival bilateral, queilitis y un exantema polimorfo lo cual llevó al diagnóstico de recurrencia de EK. El tratamiento fue con GGIV y ASA con lo que presentó adecuada evolución con resolución completa de la sintomatología.<sup>26</sup>

Ese mismo año, Yuan reportó el caso de un masculino de 19 años con un episodio previo de EK a los 12 años. Después de 7 años presentó un cuadro caracterizado por fiebre, alteraciones orales y descamación palmar y plantar. Además, se corroboró inflamación por parámetros de laboratorio a expensas de leucocitosis, trombocitosis, elevación de VSG, PCR, AST y ALT. El tratamiento y evolución fue similar y no se encontraron lesiones coronarias.<sup>27</sup>

En 2014, Garrido reportó un caso de un paciente que cursó con tres recurrencias de la enfermedad. El episodio inicial ocurrió al año de vida, dos recurrencias a los 3 años y la última

a los 7 años. En su artículo, se hizo énfasis sobre la sospecha clínica temprana en aquellos casos que ya han presentado un cuadro inicial y que nuevamente cumplan con los criterios clínicos para la realización y diagnósticos oportunos y prevención de lesiones coronarias.<sup>28</sup>

La caracterización de factores de riesgo bien definidos para la recurrencia de la EK a nivel mundial enfrenta muchas limitaciones dentro de las cuales destaca el número limitado de casos de recurrencia de la enfermedad. Por otro lado, las distintas variables tanto clínicas como de laboratorio utilizadas para la definición de los distintos casos hacen difícil establecer una relación del cuadro inicial y de la recurrencia de la EK.

En 1996, Nakamura reportó un análisis de casos y controles que incluyó 150 pacientes con EK recurrente. Los datos se obtuvieron de la 12va Encuesta Nacional de Enfermedad de Kawasaki que Japón realiza cada dos años. En este reporte, analizaron como probables factores de riesgo la edad al momento del diagnóstico, el sexo del paciente, uso de GGIV y la presencia de lesiones cardíacas. Los resultados arrojaron que el sexo del paciente y la presencia de lesiones cardíacas no tenían efecto sobre el riesgo de recurrencia. Sin embargo, los niños que se encuentran entre 1 y 2 años presentaban mayor probabilidad de recurrencia (OR = 1.42, CI 95% , 0.94-2.13) y el uso de GGIV incrementó el riesgo de recurrencia en los primeros 12 meses posteriores al primer evento (OR = 2.66, CI 95%, 1.06-6.66).<sup>29</sup> Posteriormente, en 2001, reportó un análisis de la tasa de incidencia y sus factores de riesgo relacionados basándose en la 13va y 14va Encuestas Nacionales de Enfermedad de Kawasaki en Japón. Se analizaron como potenciales factores de riesgo la edad, el número de días entre el inicio de la enfermedad y la visita al hospital durante el primer episodio, el valor máximo de proteína C reactiva, la presencia/ausencia de lesiones cardíacas y dosis de GGIV administrada. Se encontraron 217 casos de recurrencia para una tasa de incidencia de 6.89 por 1000 personas/año. Las niñas fueron menos predispuestas a sufrir una recurrencia dentro del primer año de ocurrido el primer episodio sin embargo esta información no fue estadísticamente significativa. Por otro lado, aquellos pacientes con lesiones o afectación cardíaca tuvieron más riesgo de padecer una recurrencia. Finalmente, los pacientes con PCR >10 mg/dL y aquellos tratados con >1.5G de GGIV tuvieron mayor riesgo de recurrencia sin embargo estos datos no fueron estadísticamente significativos.<sup>30</sup>

En 2012, se realizó un estudio en Ontario, Canadá tratando de identificar factores de riesgo para la recurrencia de la EK. Durante el periodo de estudio (1995-2006) se diagnosticaron 1,010 casos de la enfermedad y de esos, se encontraron 17 recurrencias en 16 pacientes; el 66% de estos fueron masculinos. El segundo evento se presentó con una media de 1.5 años

posterior al primer evento con un rango de 2 semanas hasta 5 años. Ninguno de los factores clínicos asociados que intentaron relacionar como factores de riesgo obtuvo significancia estadística. En general se encontró una incidencia de recurrencia equivalente a 2.9 episodios/1000 pacientes-año de seguimiento o 2.4 episodios/1000 pacientes-año una vez que se excluyeron los casos que presentaron un cuadro similar dentro de los primeros meses del caso índice en cuyo caso se calificó como “recrudescencia” más que como recurrencia. Se reportó una incidencia de recurrencia en población  $\leq 4$  años de 5.47/1,000 pacientes-año, en el grupo de 5-9 años con un rango de 2.61/1,000 pacientes-año, y por último en el grupo mayor a 9 años una incidencia de recurrencia de 0.68/1,000 pacientes-año, con un intervalo de confianza de 95%. En los tres grupos se encontró una significancia estadística con una  $p < 0.001$ . No se encontró asociación entre la edad de inicio de la EK y la recurrencia.<sup>17</sup> Notablemente, durante el análisis de la 21va Encuesta Nacional de Enfermedad de Kawasaki se calculó el riesgo de recurrencia de EK en 6.9 episodios por cada 1000 pacientes-año lo cual representa el doble de la reportada en el estudio canadiense.<sup>31</sup>

En 2015 se publicó el análisis de la 22va Encuesta Nacional de Enfermedad de Kawasaki en Japón en la cual se observó recurrencia en 946 pacientes (3.5%). La incidencia reportada del 2011-2012 de 253 casos/100 000 niños entre 0-4 años siendo la más alta reportada hasta el momento. Sin embargo, no se realizó análisis estadístico sobre potenciales factores asociados a la recurrencia.<sup>4</sup>

En otro intento por identificar factores de riesgo para recurrencia de la EK, Hai-Ming, realizó un seguimiento de 1,151 pacientes con antecedente de EK, de los cuales 22 presentaron recurrencia (1.91%). Nueve pacientes fueron del sexo masculino y trece del sexo femenino, con una relación hombre/mujer de 1:1.4. La edad del primer episodio de EK en promedio fue a los  $26 \pm 16.9$  meses, con un rango desde los 4 meses hasta los 4.8 años. La edad promedio en la recurrencia fue de  $39.5 \pm 19.5$  meses, con un rango de los 11 meses a los 6 años. El intervalo de tiempo entre los dos episodios fue de  $12 \pm 2$  meses. Veintiún pacientes (95.5%) presentaron la recurrencia en un lapso de 2 años posterior al primer episodio y 1 caso (4.5%) lo desarrolló 2 años después.

Se realizó una comparación entre el grupo de recurrencia y el grupo control (solo 1 episodio), en los que se observó que el sexo femenino ( $p < 0.026$ ), la duración de la fiebre antes del inicio de la inmunoglobulina ( $p < 0.001$ ), niveles altos de ALT ( $p < 0.038$ ), niveles altos de AST ( $p < 0.001$ ), niveles bajos de Hemoglobina ( $p < 0.001$ ), mostraron significancia estadística. En el análisis multivariado, se observó que la duración de la fiebre ( $p < 0.009$ ), los niveles elevados

de AST ( $p < 0.001$ ) y hemoglobina baja ( $p < 0.010$ ) fueron factores predictores independientes de la recurrencia de la EK. Así también se observó que los pacientes que tuvieron alteraciones coronarias en el primer evento pueden tener un mayor riesgo de presentar complicaciones cardíacas en la recurrencia, un hecho importante que se debe de considerar en el seguimiento de los pacientes con recurrencia de la EK.<sup>32</sup>

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, el fenómeno de recurrencia en la Enfermedad de Kawasaki, se considera un fenómeno bien establecido, pero poco estudiado. Con una incidencia mundial reportada entre 0.8% (EUA) y 3% (Japón). La mayor parte de los datos que se conocen al respecto han sido obtenidos de las Encuestas Nacionales de Enfermedad de Kawasaki que se realizan bianualmente en Japón. Por tratarse de una enfermedad cosmopolita, el entorno epidemiológico y sus diferencias demográficas proveen mayor interés para investigar los factores de riesgo fuera de estos grupos poblacionales y sobre todo en población hispana. Sin embargo, en México no existe un registro de esta entidad clínica; además, los artículos publicados en la actualidad no incluyen población hispana en su análisis.

Entre los niños que presentan recurrencia de la EK, algunos estudios han observado que los parámetros de laboratorio muestran significancia estadística al momento de relacionar episodios de la enfermedad como lo son la elevación de AST y disminución en la cifra de Hemoglobina. Sin embargo, otros reportes no encontraron lo mismo probablemente debido a la limitación natural del proceso inflamatorio.

Por tal motivo, es importante realizar un análisis y descripción de las características del fenómeno de recurrencia en pacientes hispanos para poder así incidir en el diagnóstico y sobre todo en el tratamiento oportuno de estos pacientes y evitar las comorbilidades asociadas.

**Pregunta de investigación:** ¿Cuál es la frecuencia de recurrencia de la EK en niños atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de agosto 1995 a diciembre 2017?

¿Cuáles son las características principales de la recurrencia de la EK en los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría?

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

La EK es una vasculitis que predomina en la infancia, en algunos países, principalmente asiáticos es la primera causa de vasculitis de la infancia y la primera causa de cardiopatía adquirida en edad pediátrica. Esta enfermedad presenta una morbilidad elevada a corto y largo plazo (15-25% lesiones coronarias sin tratamiento con GGIV y 40% con aneurismas persistentes y estenosis coronaria con una mortalidad elevada por infarto agudo al miocardio). La recurrencia varía de manera amplia entre las diferentes poblaciones. Se han realizado varios intentos para poder predecir que pacientes tienen mayor riesgo de presentar recurrencia de esta enfermedad, no siendo hasta el momento concluyentes.

El problema radica en que existen factores que favorecen la recurrencia, la identificación de ellos al diagnóstico de la enfermedad; así como el análisis de la interacción de los mismos entre la etapa aguda y subaguda de la enfermedad permitirá conocer que pacientes están en mayor riesgo de recurrir y así generar programas de atención oportunos.

#### **5. OBJETIVOS**

**General:** Describir el fenómeno de recurrencia y sus variantes clínicas de los casos de pacientes con Enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría diagnosticados entre agosto de 1994 y diciembre 2017; para promover diagnóstico y tratamiento oportunos y disminuir morbimortalidad por complicaciones.

##### **Específicos:**

- Determinar la frecuencia de recurrencia en la población diagnosticada con Enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de estudio
- Caracterizar las variantes en cuadro clínico en los casos de EK recurrente en pacientes atendidos en el INP durante el periodo de estudio
- Describir el comportamiento de los factores de riesgo descritos en la literatura internacional para la recurrencia de EK en los pacientes atendidos en el INP durante el periodo de estudio

#### **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

##### **Búsqueda de la literatura**

**Palabras clave utilizadas:** Síndrome de Kawasaki, Enfermedad de Kawasaki, Síndrome mucocutáneo, Síndrome linfomucocutáneo, Recurrencia en Enfermedad de Kawasaki,

Recurrencia en Síndrome de Kawasaki, Criterios de riesgo para recurrencia en Enfermedad de Kawasaki.

**Bases de datos consultadas:** Pubmed, Imbiomed, Artemisa, Embase, Medigraphic, Biblioteca Cochrane y MDConsult.

**Periodo de la búsqueda:** 1967-2017

- a) **Tipo de estudio:** Es un estudio de casos y no casos, retrospectivo, analítico.
- b) **Universo elegible:** Pacientes mexicanos, de cualquier sexo, de 1 mes a 18 años que hayan acudido a Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki y bajo tratamiento en el periodo comprendido de 1995 al diciembre del 2014.
- c) **Criterios de selección para los casos:** Paciente de 1 mes a 18 años y cualquier sexo que haya sido diagnosticado con EK completa o incompleta durante el periodo de estudio y que cumpla con la definición previamente descrita de recurrencia.
- d) **Criterios de selección para los no casos:** Paciente de 1 mes a 18 años y cualquier sexo que haya sido diagnosticado con EK completa o incompleta durante el periodo de estudio y que no cumpla con la definición previamente descrita de recurrencia.
- e) **Criterios de exclusión:** Pacientes de 1 mes a 18 años y de cualquier sexo que hayan sido diagnosticados con EK completa o incompleta durante el periodo de estudio y no cuente con las variables a investigar consignadas en el expediente clínico.
- f) **Variables a investigar**
  - Definiciones operacionales y variables, Ver Anexo No. 1
  - Hoja de recolección de datos, Ver Anexo No. 2

## 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recopilaron los datos a través de una base de datos en Excel acerca de las características y sus diversas variantes en pacientes con EK atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido en el estudio. Se consignaron los datos de la hoja de recopilación de datos que se muestra en el Anexo No.2.

Posteriormente se realizó un análisis de riesgo mediante Odds Ratio (OR) con intervalos de confianza de 95% a través del paquete estadístico SPSS versión 21, para caracterizar el fenómeno de recurrencia de la EK en pacientes mexicanos.

## **8. RESULTADOS**

Durante el periodo comprendido entre agosto 1994 y diciembre 2017 se encontraron 560 registros de pacientes que fueron diagnosticados con Enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría.

Para fines de este estudio, se consideró como caso a todo paciente de 1 mes a 18 años y cualquier sexo que haya sido diagnosticado en el INP con EK completa o incompleta durante el periodo de estudio y que cumpliera con la definición de recurrencia. De la muestra total se identificaron 20 (3.6%) pacientes que posterior al evento inicial de EK presentaron al menos un episodio más de la enfermedad catalogándose como recurrentes. En este grupo se encontró una relación de 9 pacientes masculinos por cada femenino. La edad media al diagnóstico de los pacientes recurrentes fue de 27.9 meses (DE  $\pm$  36.4 meses). (Tabla1: Tabla comparativa)

Por otro lado, se consideró como control a todo paciente de 1 mes a 18 años y cualquier sexo que haya sido diagnosticado con EK completa o incompleta en el INP durante el periodo de estudio y que no cumpliera con la definición de recurrencia. En este rubro, se incluyeron a los pacientes restantes que representan el 96.4% de la muestra total. En este grupo se encontró una relación por sexo de 1.7 pacientes del sexo masculino por cada femenino. La media de edad al diagnóstico fue de 36.9 meses (DE  $\pm$ 35.3 meses). (Tabla 1: Tabla comparativa)

Se realizó un análisis bivariado para comparar ambos grupos y se determinó su asociación utilizando la prueba de Chi cuadrada y una razón de ventajas para determinar la magnitud de esta en caso de encontrarse asociación. La primera variable a determinar fue la edad con una  $p=0.75$  (IC95% 0.8-6.2) para lo cual se agrupó a los pacientes en dos grupos. El primero fue el de menores de dos años en el que se encontró que de los recurrentes únicamente 14 pertenecían a este grupo mientras que de los no recurrentes 6 (2.2%) pertenecieron a este grupo. En cuanto a los mayores de 2 años se encontraron 95% y 97.8% respectivamente. (Tabla 1: Tabla comparativa)

La siguiente variable a analizar fue el sexo con una  $p= 0.015$  (IC95% 1.1-22.5). En este rubro encontramos 18 pacientes del sexo masculino recurrentes contra 2 del sexo femenino. La

razón de ventajas resultó con 5.1 veces mayor riesgo de presentar un episodio de recurrencia en el caso de los pacientes varones. (Tabla 1: Tabla comparativa)

Para analizar los días de fiebre al diagnóstico se estableció un valor de corte por criterio clínico mayor de 10 días. En este rubro, de los pacientes recurrentes, 4.6% perteneció al grupo de más de 10 días y 2.9% al de menos de 10 días. Para los no recurrentes, la mayoría se ubicó en el grupo de menor tiempo de fiebre al diagnóstico con 371 pacientes mientras que 165 de ellos se presentaron con 10 o más días al diagnóstico con una  $p=0.295$  (IC95% 0.646-4.1). (Tabla 1: Tabla comparativa)

En el caso de alteraciones del Sistema Nervioso Central (SNC) al diagnóstico encontramos 5.6% de pacientes que si las presentaron y fueron recurrentes contra 3.1% de pacientes que no las presentaron y posteriormente fueron recurrentes para EK. En este caso, el mayor grupo fue el grupo que no las presentó y no recurrió con 472 pacientes en total con una  $p=0.268$  (IC95% 0.606-5.82). (Tabla 1: Tabla comparativa)

Para el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki incompleta se encontró que 3 (15%) pacientes del grupo recurrente habían cumplido con dichos criterios mientras que en el grupo de no recurrentes 17 (85%) pacientes no habían recibido tal diagnóstico. Nuevamente, el mayor número de pacientes se encontró en el grupo no recurrente sin diagnóstico de EK incompleta con una  $p=0.667$  (IC95% 0.218-2.658). En lo que respecta al diagnóstico de EK atípica se encontró que solamente un paciente fue diagnosticado como tal del grupo de los recurrentes  $p=0.147$  (IC95% 0.033-1.8). (Tabla 1: Tabla comparativa)

Otra variable importante fue la presencia de arritmias al diagnóstico. En este aspecto se encontró que 8.3% de los casos recurrentes las presentaron mientras que el porcentaje restante fue de los casos no recurrentes. Por otro lado, de los pacientes que no presentaron estas alteraciones al diagnóstico únicamente un 2.7% fue no recurrente con una  $p=0.760$  (IC95% 0.092-5.7). (Tabla 1: Tabla comparativa)

Como factor más importante de morbilidad en estos pacientes tenemos la presencia de aneurismas coronarios. Para este análisis encontramos que en el grupo de los recurrentes, 45% de ellos no los presentaban al diagnóstico mientras que 55% sí los presentaron. Se estimó una razón de ventajas de 2.9 veces más riesgo de recurrir si se presenta este factor al diagnóstico con una  $p=0.014$  (IC95% 1.1-7.2). (Tabla 1: Tabla comparativa)



De los pacientes a los que se les indicó esteroide durante un primer episodio de la enfermedad únicamente 2.9% recurrieron mientras el porcentaje restante no lo hizo. De los pacientes a quienes no se les indicó, el 3.4% recurrió y 96.6% no lo hizo  $p=0.717$  (IC95% 0.318-2.2). Finalmente se analizó el comportamiento de los pacientes que durante su primer episodio de la EK recibieron el tratamiento aceptado mundialmente por las guías de manejo encontrando que no tenía una asociación estadísticamente significativa con la recurrencia puesto que únicamente 3.1% de los pacientes que lo recibieron presentaron un segundo episodio de la enfermedad. Por otro lado, se analizó también a aquellos pacientes que ameritaron una segunda dosis de gammaglobulina intravenosa durante su primer internamiento por EK. De estos pacientes, el 100% de los que la recibieron fueron no recurrentes  $p=0.246$  (IC95% 1.02-1.05). (Tabla 1: Tabla comparativa)

**Tabla 1.** Comparación entre pacientes con EK recurrente y no recurrente

Variables		Recurrentes N=20 (%)	No recurrences N=560 (%)	OR (IC95)	p
Edad	≤ 2 años	14 (70)	268 (49.7)	2.3 (0.893-6.2)	0.075
	> 2 años	6 (30)	271 (50.3)		
Sexo	Masculino	18 (90)	343 (63.5)	5.1 (1.1-22.5)	<b>0.015</b>
	Femenino	2 (10)	197 (36.5)		
Días de fiebre	≥ 10 días	8 (42.1)	165 (30.8)	1.6 (0.646-4.1)	0.295
	< 10 días	11 (57.9)	371 (69.2)		
Alt. SNC	Sí	4 (5.6)	67 (12.4)	1.8 (0.606-5.8)	0.268
	No	15 (78.9)	472 (87.6)		
EK Incompleto	Sí	3 (15.8)	106 (19.8)	0.761 (0.218-2.6)	0.667
	No	16 (84.2)	430 (89.2)		
EK atípico	Sí	1 (5)	89 (17.4)	0.250 (0.033-1.8)	0.147
	No	19 (95)	423 (82.6)		
Arritmias al diagnóstico	Sí	1 (8.3)	50 (11.1)	0.725 (0.092-5.7)	0.76
	No	11 (91.7)	399 (88.9)		
Aneurismas coronarios	Sí	11 (55)	157 (29.4)	2.9 (1.1-7.2)	<b>0.014</b>
	No	9 (45)	377 (70.6)		
Uso de esteroide	Sí	8 (47.1)	272 (51.5)	0.8 (0.3-2.2)	0.717
	No	9 (52.9)	256 (48.5)		
Aplicación de GGIV	Sí	3 (15.8)	35 (6.5)	2.6 (0.7-9.6)	0.116
	No	16 (84.2)	501 (93.5)		
Segunda dosis GGIV	Sí	0 (0)	34 (6.3)	1.04 (1.02-1.05)	0.246
	No	20 (100)	504 (93.7)		

## 9. DISCUSIÓN

En respuesta a las preguntas de investigación y para cumplir los objetivos específicos establecidos en el protocolo se encontró que, para nuestra población, la recurrencia de Enfermedad de Kawasaki tiene una frecuencia del 3.6% lo cual concuerda con la reportada en la literatura por Vargo quien refieren un 3% para esta entidad clínica.<sup>4</sup>

Existen estudios publicados por Nakamura, que refieren que los pacientes con EK tienen mayor riesgo de recurrir dentro de los primeros dos años de vida.<sup>29</sup> Sin embargo, esta asociación no resultó estadísticamente significativa para nuestra población. Por otro lado, llama la atención que, en este estudio, de los pacientes que recurrieron con EK el 70% eran menores de 2 años como se reporta en la literatura y probablemente no se encontró asociación debido al tamaño de muestra pero deberá tratarse como un aspecto importante para la evaluación y el seguimiento de pacientes que se presenten con cuadro clínico compatible con EK.

En el presente estudio se encontró una asociación entre el sexo y la recurrencia de EK estadísticamente significativa con un riesgo 5.1 veces mayor de presentar la recurrencia para los pacientes del sexo masculino. Este resultado concuerda con los reportes en Japón, EUA e incluso otros de México por Garrido, en donde también se reportó, aunque con reservas.<sup>28, 29, 30</sup> Tomando en cuenta que la enfermedad inicial es más frecuente en varones es importante reconocer que se trata de un área de oportunidad para determinar si esta asociación tiene algún factor de confusión por el comportamiento de la enfermedad original. Sin embargo, por el momento este resultado sugiere que los programas de atención y seguimiento deberán ser más rigurosos en caso de los pacientes varones y que la sospecha diagnóstica es imperativa.

El dato clínico pivote en los pacientes con EK es la fiebre prolongada por lo que se armaron dos grupos por criterio clínico con un valor de corte de 10 días para discernir si la duración de la fiebre al diagnóstico confiere riesgo para la recurrencia. Existen estudios que no especifican el tiempo exacto sin embargo refieren una relación directamente proporcional entre los días de fiebre y el riesgo de recurrencia.<sup>32</sup> Para esta población, la asociación entre los días de fiebre no fue estadísticamente significativa si bien es cierto que podemos inferir que existen diversos factores que influyen en este aspecto. Además del tamaño de muestra, el Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia para esta patología en donde el nivel de sospecha diagnóstica es alto al enfrentarnos a un paciente con fiebre prolongada.

Al ser un centro de referencia existen pacientes que, aunque no cumplen con el cuadro clínico típico o completo, se diagnostican con EK por el alto nivel de sospecha como ya se comentó previamente. En este caso, las intervenciones que se realizan tanto diagnósticas como terapéuticas son las mismas. En este caso no existió asociación estadísticamente significativa entre los pacientes que se diagnosticaron con EK incompleta y EK atípica. Así mismo, existen reportes de que los pacientes que al diagnóstico se presentan específicamente con alteraciones a nivel de Sistema Nervioso Central tienen mayor riesgo de recurrencia.<sup>28</sup> La asociación para esta variable en específico tampoco fue estadísticamente significativa para nuestra población, aunque existen estudios aislados reportados en la literatura que sí logran hacer esta asociación. Al analizar los datos podemos inferir que se trata de una circunstancia debida al tamaño de la muestra ya que solo contamos con un paciente con esta alteración. Reconocemos este rubro como área de oportunidad que permitirá un análisis más completo al contar con más casos recurrentes.

Una de las causas de morbi-mortalidad más importante en estos pacientes es la afección cardíaca a la que se exponen mientras no tengan tratamiento. En este rubro se analizó la presencia de arritmias en el electrocardiograma inicial para la cual no hubo significancia estadística ya que solo el 2% de los pacientes que las presentaron fueron recurrentes. Por otro lado, la presencia de aneurismas coronarios es otro dato pivote que es susceptible de vigilancia estricta y un potencial blanco para mejorar los programas de atención de estos pacientes. En este respecto, se encontró que 55% de los pacientes con recurrencia los presentaron al diagnóstico mientras que 45% de ellos no los presentaron. Esto nos arroja significancia estadística y le confiere un riesgo casi tres veces mayor de presentar una recurrencia por lo que al momento de enfrentarnos a un paciente con estas características la sospecha diagnóstica deberá ser elevada. Estos datos concuerdan con la literatura internacional puesto que para la mayoría de los autores existe esta asociación, aunque con variaciones mínimas en el riesgo que supone su presencia.<sup>29, 30</sup>

Finalmente se analizaron dos medidas terapéuticas distintas las cuales, en estudios reportados predominantemente en literatura japonesa por Nakamura y colaboradores, mostraron asociación con la recurrencia de EK. Primero, el uso de esteroides que no tuvo relación estadísticamente significativa para nuestra población de estudio. La segunda medida, fue la aplicación de gammaglobulina intravenosa. Inicialmente se compararon a todos los pacientes que recibieron gammaglobulina intravenosa durante su primer internamiento por EK encontrando que solo el 3.1% de ellos recurrió lo cual no les confiere riesgo de recurrencia

como se reporta.<sup>32</sup> Posteriormente, se analizó a aquellos pacientes quienes ameritaron una segunda dosis de gammaglobulina como marcador clínico de gravedad de la enfermedad. Para nuestra población, no hubo asociación estadísticamente significativa ya que ninguno de los pacientes que recurrió ameritó una segunda dosis de dicho tratamiento.

## **10. CONCLUSIONES**

A pesar de contar con una de las casuísticas más amplias en EK y recurrencia en América Latina, necesitamos aumentar nuestro tamaño de muestra para demostrar asociaciones entre los factores de riesgo que se han propuesto en literatura internacional. Los resultados arriba mencionados apoyan la inferencia de que nuestra población se comporta de manera distinta a lo reportado en el panorama internacional. Sin embargo, se identificaron dos variables (sexo masculino y aneurismas coronarios al diagnóstico) con las que podemos proponer programas de seguimiento para los pacientes que se diagnostiquen con EK en el Instituto Nacional de Pediatría y en México en el futuro.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Newburger J, Takahashi M, Burns J. Kawasaki Disease. *JACC*. 2016 Apr 12;67(14):1738-49
2. McCrindle B, Rowley A, Newburger J, Burns J, Bolger A, Gewitz M, Jackson M, Takahashi M, Sha P, Kobayashi T, Wu M, Saji T, Pahl E. Diagnosis, Treatment and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the AHA. *Circulation*. 2017; 135: 00-00
3. Kim DO. Kawasaki Disease. *Yonsei Med J*. 2006; 47:759-772.
4. Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, Kojo T, Uehara R, Kotani K, Yanagawa H. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011–2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2015; 25(3):239-245
5. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012;22:79-85
6. Burns JC, Glode MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004; 364:533–44
7. Sotelo N, González LA. Kawasaki Disease: A Rare Pediatric Pathology in Mexico. Twenty Cases Report from the Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Arch Cardiol Mex* 2007;77:299-307
8. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y. Kawasaki T, Incidence Survey of Kawasaki Disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001; 10:33.
9. Freeman A, Shulman S. Kawasaki Disease: Summary of the American Heart Association Guidelines. *Am Fam Physician* 2006;74:1141-8
10. Rodríguez HR, Carbajal RL, Reynes MJ, Barrios RF, Zarco JR. Abordaje Diagnóstico y Terapéutico de la Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2006;27:36
11. Maddox R, Holman R, Uehara R, Callinan L, Guest J, Schonberger L, Nakamura Y, Yashiro M, Belay E. Recurrent Kawasaki Disease, United States and Japan. *Pediatr Int*. 2015; 57(6):116-1120.
12. Matsubara T, Furukawa S, Ino T, Tsuji A, Park I, Yabuta K. A sibship with recurrent Kawasaki Disease and coronary artery lesion. *Acta Padiatr*. 1991;83:1002-4.
13. Broderick L, Tremoulet A, Burns J, Bastian J, Hoffman H. Recurrent Fever Syndromes in Patients after Recovery from Kawasaki Syndrome. *Pediatrics*. 2011.
14. Tabarki B., Mahdhaoui A, Habib S, Moncef Y, Ahmed S. Kawasaki Disease with Predominant Central Nervous System Involvement. *Pediatr Neurol* 2001;25:239-241
15. Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W. Risk Factors for Nonresponse to Therapy in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2008; 153:365-8.

16. Chahal N, Somi Z, Manlhiot C, Clarizia N, Ashley J, Yeung R, McCrindle B. Rate, associated factors and outcomes of recurrence of Kawasaki disease in Ontario Canada. *Pediatr Int.* 2012; 54: 383-387
17. Yang H, Du Z, Fu P. Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. *Eur J Pediatr.* 2013/07/26; 172: 1641-1647
18. Tissandier C, Lang M, Lusson JR, Boef B, Merlin E, Dauphin C. Kawasaki Shock Syndrome Complicating a Recurrence of Kawasaki Disease. *Pediatrics.* 2014; 134 (6): 00-00
19. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 40-44
20. Vargo TA, Huhta JC, Moore WH, Person DA, Edwards MS. Recurrent Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* 1986; 64:199-202.
21. Keren G, Passwell J, Cohen BE. Recurrent Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (Kawasaki disease): A Report of Three Cases. *J Med.* 1986;17:365-71
22. Chen CY, Wu JR. Relapse of Kawasaki Disease: a Case Report. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi.* 1989 Mar; 5(3):189-93.
23. Yanagawa H, Kawasaki T, Shigematsu I. Nationwide Survey on Kawasaki Disease in Japan. *Pediatrics* 1987;80:58-62
24. Yasuyuki F, Yosikazu N, Kiyomi S, Norihisa H, Masayo K, Masaki N, Hiroshi Y, Tomisaku K. Kawasaki in Families. *Pediatrics* 1989; 84:666–9.
25. See XA, Prakash V, Tan KKH. Recurrent Kawasaki Disease Presenting as Acute Airway Obstruction. *Singapore Med J* 2012; 53:e264-e266.
26. Yuan K, Park JK, Qubti MA, Haque UJ. Recurrent Kawasaki Disease with Strawberry Tongue and Skin Desquamation in a Young Adult. *J Clin Rheumatol* 2012 Mar; 18:96-8.
27. Garrido-García LM, Mata-Favela N, Yamasaki- Nakashimada MA. Enfermedad de Kawasaki con tres recurrencias. Presentación de un caso clínico. *Acta Pediat Mex* 2014;35:388-392.
28. Nakamura Y, Yanagawa H. A Case-Control Study of Recurrent Kawasaki Disease Using the Database of the Nationwide Surveys in Japan. *Eur J Pediatr* 1996;155:303–307
29. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence Rate of Recurrent Kawasaki Disease and Related Risk Factors: From the Results of Nationwide Surveys of Kawasaki Disease in Japan. *Acta Paediatr* 2001;90: 40-44

30. Lin YT, Manlhiot C, Ching JC et al. Repeated Systematic Surveillance of Kawasaki Disease in Ontario from 1995 to 2006. *Pediatr Int.* 2010; 52:699–706.
31. Yang H, Du Z, Fu P. Clinical features of recurrent Kawasaki disease and its risk factors. *Eur J Pediatr.* 2013 Jul 26; 172: 1641-1647
32. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Sano T, Ae R, Kosami K, Kojo T, Aoyama Y, Kotani K, Yanagawa H. Epidemiological Observations of Kawasaki Disease in Japan, 2013-2014. *Pediatr Int.* 2018 Mar 2. doi: 10.1111/ped.13544 en prensa.



## 12. ANEXOS

### ANEXO 1. DEFINICIÓN OPERACIONAL Y DE VARIABLES

#### Variable Dependiente

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Recurrencia de Enfermedad de Kawasaki	Padecimiento que comienza 15 días después del episodio inicial de la EK, o después de que han regresado a lo normal VSG, PCR y plaquetas	Cualitativa Dicotomica Nominal	1=Si 2= No

#### Variables independientes

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición de la variable
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos, los animales y las plantas	Nominal	1= masculino 2= femenino
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	Meses
Fiebre	Aumento en la temperatura corporal por arriba de 38.5° centígrados	Cualitativa Nominal Dicotomica	1= Si 2= No
Hiperemia conjuntival	Presencia de eritema conjuntival bilateral no exudativo.	Cualitativa Nominal Dicotomica	1=Si 2= No
Alteraciones en los labios y cavidad oral.	Presencia de cambios en cavidad bucal y labios: Enrojecimiento de labios, lengua en fresa, eritema difuso de mucosas bucal y faríngea.	Cualitativa Nominal Dicotomica	1= Si 2= No
Exantema Polimorfo	Presencia de dermatosis inespecífica, difusa y generalizada.	Cualitativa Nominal Dicotomica	1= Si 2= No
Cambios en extremidades	Presencia de edema y/o eritema de las palmas y plantas de los pies en fase aguda, y descamación ungueal en la fase de convalecencia.	Cualitativa Nominal Dicotomica	1= Si 2= No

Adenopatía cervical no purulenta	Aumento de volumen en ganglios linfáticos cervicales mayor a 1.5 cm .	Cualitativa Nominal  Dicotomica	1= Si 2= No
EK Incompleta	Padecimiento con menos de 4 criterios de la EK.	Cualitativa Nominal  Dicotomica	1= Si 2= No
EK atípica	EK donde las manifestaciones clinicas principales no pertenecen a las descritas de manera clasica.	Cualitativa Nominal  Dicotomica	1= Si 2= No
Tiempo de inicio de las manifestaciones al tratamiento con GGIV	Número de días de inicio del primer síntoma sugerente de EK a la administración de GGIV.	Cuantitativa discreta	Días
Tratamiento con Inmunoglobulina IV	Administracion de concentrado de IgG proveniente de plasma de donadores.	Cualitativa Nominal  Dicotomica	1= Si 2= No
PCR	Reactante de fase aguda. Se considerara elevada si existe una determinación analítica mayor a 13.9 mg/dL	Cuantitativa continua	mg/dL
VSG	Reactante de fase aguda. Se considerara elevada si existe una velocidad de eritrosedimentación globular mayor a 50 m/hora.	Cuantitativa continua	mm/h
Albúmina	Proteína sérica más abundante del organismo. Se definirá como hipoalbuminemia a la determinación analítica menor a 3 gramos/Litro	Cuantitativa continua	g/L
Neutrófilos séricos	Fracción mayoritaria de Glóbulos blancos. Se definirá como neutrofilia a un porcentaje >68%.	Cuantitativa continua	Porcentaje
Plaquetas	Célula sanguínea participante en la primera fase de la coagulación. Se definirá como plaquetosis al número de plaquetas >350 000/mm <sup>3</sup> y se definirá como plaquetopenia a un numero de plaquetas <150 000/mm <sup>3</sup>	Cuantitativa continua	Número de plaquetas

Leucocitos	Célula sanguínea de la estirpe de glóbulos blancos derivados de medula osea. Se definirá leucocitosis a la cifra de leucocitos > 15 000 /mm <sup>3</sup>	Cuantitativa continua	Numero de glóbulos blancos
Na	Electrolito sérico con determinación analítica. Se definirá como hiponatremia a la cuantificación menor o igual a 132 mEq/L	Cuantitativa discreta	mEq/L
K	Electrolito sérico con determinación analítica. Se definirá como hipokalemia a la cuantificación menor o igual a 4 mEq/L	Cuantitativa discreta	mEq/L
ALT	Alanina aminotransferasa se definirá como ALT elevada a la determinación analítica mayor a 50 UI/L	Cuantitativa discreta	UI/L
AST	Aspartato aminotransferasa se definirá como AST elevada a la determinación analítica mayor a 50 UI/L	Cuantitativa discreta	UI/L
Lesión Cardíaca	Presencia de lesiones a nivel de arterias coronarias : Ectasia o Aneurismas.	Cualitativa Nominal dicotómica	1= Si 2= No

**ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

RECURRENCIA EN ENFERMEDAD DE KAWASAKI		
1. Número consecutivo		
2. Registro		
3. Género	0. Masc 1 Fem	
4. Edad (Meses)		
5. Días de fiebre al diagnostico (Días)		
6. Recurrencia de Enfermedad de Kawasaki	0.No 1. Si	
7. Enfermedad de Kawasaki	0. Completa 1. Incompleta 3. Atípica.	
8. Hiperemia conjuntival no exudativa	0. No 1. Si	
9. Alteraciones en cavidad oral	0. No 1. Si	
10. Linfadenopatía cervical No purulenta	0. No 1. Si	
11. Exantema polimorfo	0. No 1. Si	
12. Alteración en extremidades	0. No 1. Si	
13. Uso de GGIV en el primer episodio	0. No 1. Si	
14. Días de fiebre post GGIV		
15. 2da dosis de GGIV	0. No 1. Si	
16. Esteroide	0. No 1. Si	
17. PCR (mg/dl)		
18. VSG (mm/hr)		
19. Albumina (g/L)		
20. AST (U/L)		
21. ALT (U/L)		
22. Na (mEq/L)		
23. K (mEq/L)		
24. Hemoglobina (mg/dL)		
25. Plaquetas (Numero/mm <sup>3</sup> )		
26. Lesión cardiaca	0. No 1. Si	



