



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

## ***Síndrome de Choque en Enfermedad de Kawasaki en Niños Mexicanos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría***

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL  
DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD  
ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA

PRESENTA

DRA. LUISA BERENISE GAMEZ GONZALEZ

TUTORES  
DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA  
DRA. MIREYA MUÑOZ RAMIREZ  
M.C. CHIHARU MURATA



MÉXICO, D.F.

2012



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por acompañarme y darme las fuerzas para continuar todos los días.

A mis padres por su amor y apoyo incondicional en todos los aspectos de mi vida.

A mi hermana por estar siempre a mi lado.

A mis maestros de Alergia e Inmunología por ser los pilares de mi formación profesional.

A mi tutor por su incansable apoyo y consejos durante estos dos años.

A mis amigos por sus palabras de aliento en los momentos difíciles.

Al Instituto Nacional de Pediatría por brindarme la oportunidad de realizar una meta más en mi desarrollo profesional.

A los niños por su valiosa compañía, sin ellos nada de esto sería posible.

## INDICE

1. Resumen	.....	2
2. Antecedentes y Marco Teórico	.....	3-13
3. Justificación	.....	13
4. Pregunta de Investigación	.....	14
5. Objetivos	.....	14
6. Material y Métodos	.....	14
7. Tipo y Diseño de Estudio	.....	14-15
8. Análisis Estadístico	.....	16
9. Consideraciones Éticas	.....	17
10. Resultados	.....	18-19
11. Discusión	.....	20-21
12. Conclusiones	.....	22
13. Bibliografía	.....	23-25
14. Anexos	.....	26-29

## RESUMEN

Título: Síndrome de Choque en Enfermedad de Kawasaki en Niños Mexicanos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría

Autores: Dra. Luisa Berenise Gámez González 1. Dr. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada 2, Dra. Mireya Muñoz Ramírez 3. M. en C. Chiharu Murata

1. Médico Residente de segundo año Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría.
2. Médico Adscrito Inmunología Clínica. Instituto Nacional de Pediatría.
3. Médico Adscrito Terapia Intensiva. Instituto Nacional de Pediatría.
4. M. en C. de la Investigación. Asesor metodológico.

**Antecedentes:** La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica aguda febril autolimitada, que afecta principalmente a pacientes pediátricos menores de 5 años. Recientemente se han descrito casos de enfermedad de Kawasaki que tienen como manifestación clínica más importante un estado de choque, lo cual es muy poco común en la enfermedad de Kawasaki clásica, donde la inestabilidad hemodinámica no asociada al manejo de gammaglobulina intravenosa, es infrecuente. Esta nueva faceta descrita de la enfermedad de Kawasaki se le ha llamado síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki. La causa de este estado de choque es desconocida pudiendo ser multifactorial, sin embargo, se sugiere que el fenómeno propio de la vasculitis que implica fragilidad capilar, disfunción miocárdica y disregulación de citocinas, es el desencadenante de este estado de choque.

**Objetivo:** El objetivo principal del presente trabajo es determinar la frecuencia de Síndrome de Choque en Enfermedad de Kawasaki en Niños Mexicanos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

**Material y Métodos:** Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal para la realización del objetivo primario. Se revisaron los expedientes de pacientes de 0 a 18 años de edad con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki que cumplieron nuestros criterios de selección. Se recolectaron variables clínicas de laboratorio y gabinete.

**Análisis Estadístico:** Reportamos la frecuencia absoluta y relativa de Síndrome de Choque en Enfermedad de Kawasaki encontrada en el Instituto Nacional de Pediatría. El estimador de la frecuencia relativa del síndrome se reportará con su intervalo de confianza de 95%.

**Resultados:** La prevalencia de síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki es de 4.6% que corresponde a 10 casos (2.8%-9%) IC 95%.

**Conclusión:** En nuestro estudio observamos la presencia de síndrome de choque en la enfermedad de Kawasaki en un 4.6% de los pacientes (10 casos) que correspondieron a los pacientes con manifestaciones clínicas severas, con necesidad de manejo en unidad de cuidados intensivos pediátricos. Se concluye que el síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki es un factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios gigantes y fenómenos de isquemia/infarto.

## ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis multisistémica aguda febril autolimitada, que afecta casi principalmente a pacientes pediátricos menores de 5 años <sup>(1)</sup>.

A la fecha se reconoce en todo el mundo que la enfermedad de Kawasaki es causa importante de morbimortalidad en niños durante su fase aguda, así como factor de importantes secuelas cardiacas que ponen en peligro la vida del niño, a causa del daño al aparato cardiovascular <sup>(2)</sup>. Es una enfermedad inflamatoria sistémica aguda de etiología desconocida, cuyo diagnóstico es fundamentalmente clínico. Sin embargo, este diagnóstico resulta complicado debido a lo inespecífico de los síntomas y signos, sin que exista, además, ninguna prueba de laboratorio que lo confirme precozmente<sup>(3)</sup>.

La importancia de la enfermedad es manifiesta en países industrializados, donde ha llegado a ser la cardiopatía adquirida más frecuente en la edad pediátrica <sup>(3)</sup>.

La primera descripción de la enfermedad de Kawasaki (EK) fue realizada en Japón por el Dr. Tomisaku Kawasaki en el año 1961. En el año 1962, T. Kawasaki realizó una comunicación sobre siete casos clínicos, denominándolos como “síndrome febril no-escarlatina con descamación” y en el año 1964 comunicó 22 casos clínicos más, denominándolos como “síndrome mucocutáneo ocular” <sup>(2)</sup>. En el año 1965, el Dr. Noburu Tanaka realizó una autopsia a un niño que tenía el diagnóstico de síndrome mucocutáneo ocular, que había muerto en forma súbita e inesperada, descubriendo una trombosis en una arteria coronaria. La primera publicación de la EK fue en el año 1967 , en idioma japonés, por T. Kawasaki, publicada en una revista de alergia, refiriendo 50 casos clínicos y estableciendo los criterios diagnósticos de la enfermedad <sup>(2)</sup>.

Es una enfermedad febril aguda que provoca una vasculitis sistémica, con afectación predominante de arterias de pequeño-mediano calibre. Principalmente pueden lesionarse las arterias coronarias originando aneurismas, los cuales pueden complicarse con trombosis u obstrucción coronaria y generar isquemia miocárdica <sup>(5)</sup>. Desarrollan alteraciones coronarias un 15-25% de los pacientes que no reciben tratamiento, disminuyendo en gran medida la aparición de estas complicaciones con un tratamiento precoz <sup>(6)</sup>. Aunque las lesiones coronarias regresan en la mayoría de los casos, los niños con estas alteraciones tienen un mayor riesgo de presentar infarto de miocardio o muerte súbita <sup>(7)</sup>. Incluso se ha sugerido que pudieran estar relacionados en la etiología de algunos infartos agudos de miocardio en adultos jóvenes <sup>(8)</sup>.

Si no se instaura un tratamiento apropiado, entre el 18% y el 23% de los pacientes pueden desarrollar aneurismas cardiacos que, finalmente, pueden desencadenar muerte súbita, infarto agudo del miocardio o enfermedad cardiaca isquémica crónica <sup>(8)</sup>.

Desde 1984 se ha utilizado el tratamiento basado en gammaglobulina endovenosa y aspirina con la finalidad de conducir a la rápida resolución de la inflamación, así como reducir la frecuencia y severidad de las anomalías coronarias. La enfermedad ha sido descrita en todas las razas, incluyendo mestizos mexicanos <sup>(9)</sup>.

### ***Epidemiología***

La Enfermedad de Kawasaki afecta primariamente a niños pequeños y tiene una considerable variabilidad geográfica y racial. La EK es más frecuente en menores de 4 a 5 años, siendo poco frecuente por debajo de los tres meses, aunque puede presentarse en todas las edades, desde la etapa neonatal a la adolescencia. Aproximadamente el 80% de los pacientes se presentan entre los 6 meses y los 5 años <sup>(6,10)</sup>.

Los varones son más afectados que las niñas, con una relación de 1,4 a 1. La incidencia de la enfermedad de Kawasaki es variable según diferentes países. En Japón es de 108 casos por 100.000 niños menores de cinco años de edad, siendo el país de mayor incidencia. En EE.UU. es de 10 casos por 100.000 niños menores de cinco años de origen no asiático y de 44 casos por 100.000 en los de origen asiático <sup>(6)</sup>.

En nuestro país no se conoce con exactitud la incidencia de esta patología, se estima que hay reportados en la literatura mexicana aproximadamente 50 casos, estimándose una incidencia de 6 casos por 100 000 habitantes. El primer reporte nacional fue hecho por el doctor Rodríguez Suárez en 1977. <sup>(6)</sup>

Se describe actualmente una influencia genética en la enfermedad de Kawasaki, niños asiáticos particularmente japoneses son los grupos étnicos más afectados, como se comentó previamente. Las bases genéticas moleculares de la enfermedad de Kawasaki es un campo en emergencia, se ha descrito la asociación de la enfermedad de Kawasaki con el gen ITPKC, un regulador negativo de la activación de células T, y actualmente se han encontrado genes asociados con la apoptosis que también pueden estar potencialmente relacionados a esta susceptibilidad genética, lo que lleva a la conclusión que muy probablemente está susceptibilidad en la enfermedad de Kawasaki sea poligenética <sup>(19,20)</sup>

### ***Etiología***

La etiología de esta entidad continúa siendo desconocida. Sin embargo, diversos aspectos clínicos y epidemiológicos sugieren una etiología infecciosa. Al ser una enfermedad autolimitada, acompañada de fiebre, exantema, enantema y adenopatía, sugiere una causa infecciosa.

Es una enfermedad que tiene un patrón de incidencia estacional, sin embargo, el predominio estacional varía de unas publicaciones a otras refiriendo en su mayoría un predominio durante los meses de primavera e inicio del verano, como sucede en las infecciones virales. El hecho de que la enfermedad se presenta predominantemente en la edad preescolar, e infrecuentemente en lactantes, escolares y adultos, sugiere la presencia de algún factor (probablemente un anticuerpo neutralizante) que protege en contra de la enfermedad (los lactantes estarían protegidos con los anticuerpos maternos transferidos *in utero* o mediante la lactancia) .<sup>(9)</sup>

En contra de la etiología infecciosa, está el hecho de la escasa evidencia de que la EK pueda contagiarse de persona a persona, aunque la mayoría de los individuos podrían presentar una infección asintomática y solo algunos desarrollar síntomas de EK . Durante picos epidémicos de EK se ha tratado de hallar un factor ambiental común, describiéndose asociación con determinados limpiadores de alfombras, proximidad a lugares con agua estancada (lagunas, etcétera) y antecedente de una enfermedad respiratoria previa, pero ninguno ha sido probado.

A pesar de una probable etiología infecciosa, no hay evidencia firme para ningún germen. Se ha vinculado con diferentes virus (parvovirus B19, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, otros herpes virus, virus del sarampión, etcétera), pero no se ha demostrado como agente etiológico de ninguno de éstos. También se ha vinculado con bacterias tales como: *Mycoplasma pneumoniae*, *Propionibacterium acnes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, meningococo, etcétera)

Usando microscopia electrónica en el epitelio bronquial de niños con enfermedad de Kawasaki se han encontrado cuerpos de inclusión citoplasmáticos que son consistentes en agregados de proteínas virales y ácidos nucleicos. Estudios adicionales indican que estos cuerpos de inclusión contienen moléculas RNA pero no DNA, y se han identificado en el 85% de los casos de enfermedad de Kawasaki aguda y en casos de enfermedad de Kawasaki fatal y 25% de los controles, sugiriendo que virus de RNA pueden ser causa de infección persistente<sup>(21)</sup>.

Se menciona en la literatura una posible relación entre el síndrome de shock tóxico (SST) estafilocócico y estreptocócico con la EK. El SST presenta fiebre, afectación eritematosa de las mucosas, erupción cutánea con descamación, signos que comparte con la EK. En forma similar, las enfermedades estreptocócicas mediadas por toxinas (escarlatina) presentan síntomas comunes con la EK<sup>(12)</sup>. Además de los síntomas comunes al SST y la EK, se ha propuesto que ambas entidades comparten la patogenia del superantígeno, ya que ambas presentan severos disturbios inmunológicos, lo que se reafirma, además, por la respuesta favorable que estas dos entidades tienen al tratamiento con IGIV.

Aunque no se ha podido establecer un vínculo definitivo, esta hipótesis es la que más aceptación presenta actualmente.

## **Patología**

Desde el punto de vista patológico la enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica, que afecta fundamentalmente a las arterias de calibre mediano, aunque también están afectadas pequeñas y grandes arterias, capilares y venas. La afectación de las arterias coronarias es frecuente, siendo la más llamativa ya que puede producir infarto de miocardio. La EK fatal es indistinguible desde el punto de vista anatomopatológico, de la poliarteritis nodosa, por lo que actualmente se acepta que representan la misma enfermedad <sup>(26)</sup>.

Estudios histopatológicos del corazón han demostrado cambios que pueden dividirse en tres etapas, dependiendo del estadio de la enfermedad:

### Cambios tempranos:

Están presentes los primeros 10 días de la enfermedad, se caracteriza por un infiltrado inflamatorio intenso en los vasos de las arterias coronarias así mismo se producen cambios inflamatorios en varios órganos (miocarditis, pericarditis, valvulitis, meningitis aséptica, neumonitis, linfadenopatía, hepatitis), siendo manifestaciones de la presencia de células inflamatorias en los tejidos comprometidos.

### Cambios subagudos:

Ocurren en el período de 10 a 40 días después del principio de la fiebre, y disminuyen progresivamente. En esta etapa, el infiltrado inflamatorio cambia de un predominio de leucocitos polimorfonucleares a células mononucleares. La fragmentación de la lámina elástica interna y daño a la media es lo que da como resultado un aneurisma. La causa de la muerte durante este estadio suele ser un infarto agudo del miocardio, favorecido por trombosis aguda de la arteria coronaria.

### Cambios tardíos:

Se presentan después de 40 días de iniciada la enfermedad. Se caracterizan por cicatrización y fibrosis de las lesiones de la coronaria sin ningún otro signo de inflamación. Aunque la vasculitis de las arterias coronarias es la más conocida, pueden afectarse otras arterias de gran y mediano tamaño con debilitamiento de la pared y formación de aneurismas y estenosis. Las más comúnmente afectadas son: renales, ilíacas, paraováricas, mesentéricas, pancreáticas, hepáticas, esplénicas y axilares.

## **Patogenia**

No se comprende del todo la patogenia de los cambios vasculares en la enfermedad de Kawasaki. Diversos estudios mencionan que hay una activación de monocitos y PMN en vasos sanguíneos y piel, considerándose que causen daño por estallido respiratorio aumentado, activación de linfocitos T, linfocitos B y monocitos con aumento en la producción de citocinas proinflamatorias e incremento de IL1a, TNFa, IL6, IL2 y disminución de TGFβ e interferones.

Aunque los neutrófilos son las células inflamatorias predominante en la periferia de los vasos sanguíneos en Kawasaki agudo, no son las células predominantes en el infiltrado inflamatorio de los tejidos. Los tejidos inflamados muestran gran cantidad de células mononucleares, linfocitos y células plasmáticas, linfocitos CD8 predominan sobre linfocitos CD4, todo esto consistente con una respuesta inmune desencadenada por patógenos intracelulares <sup>(18)</sup>.

También se ha visto cambios importantes en las subpoblaciones de linfocitos T, con una Disminución de células T reguladoras (CD4+ CD25+Foxp3)

### ***Manifestaciones clínicas Clásicas***

El diagnóstico de EK es clínico. No existe ningún examen ni test de laboratorio específico. El diagnóstico se basa en el reconocimiento de los aspectos clínicos, que incluyen:

- Fiebre de más de cinco días de duración
- Presencia de cuatro de cinco criterios principales: afectación ocular, cambios en labios y boca, erupción cutánea, cambios en las extremidades, adenopatía de cuello
- Sin otra causa que explique la enfermedad.

Los pacientes que presentan cuatro criterios principales (incluyendo la fiebre), pueden ser catalogados como EK, si presentan anomalías coronarias demostrables por ecocardiografía o coronariografía.

La bibliografía de origen japonés considera que si sólo se detectan cuatro de los síntomas clásicos, la enfermedad se cataloga como Kawasaki atípico, y si hay tres síntomas principales se cataloga como Kawasaki sospechoso.

En Japón no se requiere estudio ecocardiográfico para realizar el diagnóstico cuando la sintomatología no es completa.

Según el Tercer Simposio de Tokio en 1988, para hacer el diagnóstico son necesarios 5 criterios clínicos de los 6 que se proponen (fiebre  $\geq$  5 días + 4 de los otros 5 criterios) <sup>(13)</sup>. Sin embargo, se han publicado casos que no cumplen todos los criterios y en los que posteriormente se encuentran alteraciones cardiológicas. Por esta razón, se admite también como enfermedad de Kawasaki los casos que cumplen solo cuatro criterios pero hay presencia de aneurismas en la ecocardiografía <sup>(13,14)</sup>.

La bibliografía de origen estadounidense, en tanto, requiere para catalogar como Kawasaki atípico tres o menos de los síntomas clásicos y demostrar la presencia de aneurismas coronarios. El requisito de demostrar anomalías coronarias para catalogar un caso de EK como incompleto o atípico ha sido cuestionado por

algunos autores, ya que se corre el riesgo de no diagnosticar la enfermedad en algunos pacientes.

En casos de fiebre de menos de cinco días de duración y presencia de los otros signos clásicos, puede realizarse diagnóstico de EK por parte de médicos experimentados en el diagnóstico de la enfermedad.

Se deben considerar como formas incompletas de la enfermedad aquellos casos con fiebre de  $\geq 5$  días asociada a 2 o 3 de los criterios clínicos. En estos pacientes los hallazgos analíticos, sin ser criterios diagnósticos, pueden ser útiles para apoyar la sospecha diagnóstica. Además, en niños menores de 6 meses con fiebre de  $\geq 7$  días de duración, con parámetros de laboratorio de inflamación sistémica, y ninguna otra explicación del síndrome febril, hay que considerar la realización de una ecocardiografía, porque en ellos las manifestaciones clínicas principales de la enfermedad de Kawasaki pueden estar ausentes.

En la actualidad se han admitido nuevas modificaciones en los criterios de la definición de esta enfermedad, aunque existen algunas discrepancias entre la escuela americana y la japonesa. Para el Centro de Control de la Enfermedad en Atlanta, la sola presencia de fiebre es criterio suficiente <sup>(15)</sup>. Sin embargo, la escuela japonesa establece que esta sea de al menos 5 días de duración <sup>(16)</sup>.

A continuación se describen a detalle las manifestaciones clínicas:

- 1) **Fiebre:** la fiebre es generalmente elevada, 39 a 40°C, o mayor. El primer día de la fiebre es considerado el primer día de la enfermedad, aunque algunos pacientes pueden presentar uno o más de los otros síntomas clínicos el día antes del inicio de la fiebre. La duración de la fiebre, en ausencia de tratamiento, es de una a dos semanas, pero puede prolongarse hasta tres o cuatro semanas.
- 2) **Afectación ocular:** Se evidencia una hiperemia conjuntival, que es característica. La afectación de la conjuntiva bulbar es más evidente que la de la conjuntiva palpebral. No se acompaña de exudado, configurando una “conjuntivitis seca”, aunque estrictamente no está afectada la conjuntiva, sino que es la presencia de pequeños vasos dilatados la que determina el enrojecimiento.
- 3) **Labios y boca:** Se encuentra comúnmente eritema, sequedad, fisuras y sangrado espontáneo o al mínimo tacto. A nivel de la boca se evidencia eritema de la mucosa oral y faríngea, lengua aframbuesada con papilas prominentes eritematosas.
- 4) **Erupción cutánea:** Lo más característico es la presencia de un *rash* cutáneo eritematoso, polimorfo, máculo-papular no específico. En ocasiones se presenta una erupción de tipo escarlatiniforme o con manifestaciones

similares al eritema polimorfo. No se presentan vesículas ni bullas. En ocasiones pueden presentarse pequeñas pústulas, sobre todo en las zonas de extensión. Las lesiones elementales pueden acompañarse de púrpura, lo que es poco frecuente, pero característico. Las manifestaciones cutáneas se acentúan con la fiebre y son cambiantes. La descamación cutánea en la fase aguda de la enfermedad está presente sobre todo en el área perineal, afectando el escroto en los varones y en las niñas los labios mayores.

- 5) **Extremidades:** Se presenta eritema bilateral de las palmas y de las plantas. Las manos y pies presentan edema, sobre todo a nivel del dorso, que no deja godet. La inflamación articular puede afectar medianas y grandes articulaciones, aunque lo más frecuente es que afecte a las de pequeño tamaño, evidenciándose a nivel de las manos por la presencia de dedos de aspecto fusiforme.

El dolor aumenta con la movilización, y en el lactante se manifiesta por llanto al moverlo. En la etapa de convalecencia de la enfermedad, se observa descamación a nivel periungueal, que puede acompañarse de otras alteraciones en las uñas y descamación en las plantas. Después de uno a dos meses de la enfermedad, pueden desarrollarse surcos transversales en las uñas (líneas de Beau). Estas líneas desaparecen con el crecimiento de la uña y en ocasiones se produce el recambio de ésta.

- 6) **Adenopatía cervical:** la adenopatía cervical es el signo menos frecuente en comparación con las otras manifestaciones clínicas. Aunque se considera que el tamaño de la adenopatía debe tener como mínimo 1,5 cm, cuando está presente es notoria. Habitualmente es unilateral. Puede acompañarse de eritema.

### ***Manifestaciones cardíacas***

Las manifestaciones cardíacas son uno de los hechos más importantes en la enfermedad de Kawasaki. Aproximadamente el 15-25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, incluyendo dilatación difusa y formación de aneurismas. La dilatación coronaria puede detectarse a partir de los 7-10 días de iniciada la enfermedad, pero es entre la tercera y cuarta semana en donde se produce el pico de mayor incidencia.

Se define arteria coronaria normal como la medida  $< 2$  DS de un niño sano con similar superficie corporal. Ectasia coronaria se define como una medida  $> 2$  DS de un niño sano con similar superficie corporal, con un diámetro máximo de 4 mm. Aneurisma coronario se define como una medida entre 4 a 8 mm de diámetro, y aneurisma gigante si mide más de 8mm de diámetro.

El desarrollo de aneurismas coronarios se vincula con el riesgo de muerte súbita, por trombosis coronaria e infarto agudo de miocardio. También puede presentarse datos de miocarditis y de pericarditis.

## ***Enfermedad de Kawasaki con inestabilidad hemodinámica***

### *Enfermedad de Kawasaki con inestabilidad hemodinámica: Síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki*

Se describe en la literatura casos de enfermedad de Kawasaki que tienen como manifestación clínica más importante un estado de choque, lo cual es muy poco común en la enfermedad de Kawasaki clásica, donde la inestabilidad hemodinámica no asociada al manejo de gammaglobulina intravenosa, es infrecuente.

Esta nueva faceta descrita de la enfermedad de Kawasaki se le ha llamado síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki desde el año 2008 cuando surgen los primeros reportes de pacientes pediátricos en Estados Unidos, en donde se describe una incidencia de 7% de este síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki (17,36).

La causa de este estado de choque es desconocida pudiendo ser multifactorial, y una posible explicación incluye el fenómeno propio de la vasculitis que implica fragilidad capilar, disfunción miocárdica y disregulación de citocinas.

Los pacientes con enfermedad de Kawasaki asociado a un estado de choque tienen mayor probabilidad de presentar afección cardíaca y de tener una respuesta pobre al tratamiento con gammaglobulina intravenosa<sup>(17,36)</sup>, por tal motivo, reviste una gran importancia estudios epidemiológicos que determinen los factores de riesgo asociados que presentan estos pacientes que los hacen desarrollar dicha inestabilidad hemodinámica y presentar con esto mayor afección cardiológica. Por otro lado es de enfatizar que en los reportes de este síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki la población hispana se ha encontrado en mayor número de casos y aún no existen reportes en México describiendo esta complicación.

Siendo una forma de presentación clínica recientemente descrita de la enfermedad de Kawasaki, este síndrome de choque se ha determinado identificando precisamente datos clínicos de choque en pacientes con enfermedad de Kawasaki, sin ninguna otra causa clínica que lo explique. En los reportes de la literatura se define choque como un estado de hipoperfusión periférica asociado a una disminución de la presión arterial sistólica mayor al 20% de la basal para edad del paciente, esto en correlación a lo descrito para definición de estado de choque por la Asociación Americana de Cardiología en sus programas de Soporte de Reanimación Pediátrico Avanzado avalados a nivel mundial<sup>(,36,39)</sup>

## ***Otras manifestaciones***

Se considera que durante el desarrollo de la enfermedad puede presentarse diversas manifestaciones clínicas en distintos aparatos y sistemas como a nivel de sistema nervioso central (irritabilidad, letargo, coma), hepático (alteración de enzimas hepáticas), gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal), etc. <sup>(8,26)</sup>.

## ***Evolución de la enfermedad***

El curso de la EK puede ser dividido en tres fases clínicas: agudo, sub-agudo y convalecencia.

### **Fase aguda febril**

Tiene una duración de una a dos semanas, se caracteriza por fiebre, inyección conjuntival, eritema de mucosa bucal, edema de manos, exantema, adenopatías, diarrea y en ocasiones se puede observar disfunción hepática. Es en esta etapa que se presenta la miocarditis y la pericarditis. La arteritis está presente, pero rara vez se detectan la presencia de aneurismas por ecocardiografía.

### **Fase subaguda**

Se considera concluye el día 30 de la enfermedad. Comienza cuando retrocede la fiebre, la erupción cutánea y la adenopatía cervical, pero puede persistir irritabilidad, anorexia y la hiperemia conjuntival, con descamación a nivel de los dedos y pies. Los aneurismas de las arterias coronarias se desarrollan en esta fase y el riesgo de muerte súbita es alto.

### **Fase de convalecencia**

Comienza cuando todos los signos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la tasa de eitrosedimentación retorna a lo normal, habitualmente en plazos de 6 a 8 semanas de iniciada la enfermedad.

## ***Kawasaki Incompleto***

Los criterios diagnósticos se establecieron para identificar los casos de la enfermedad considerados como clásicos. Sin embargo, hay pacientes que se presentan con menos de cuatro criterios, incluso en la literatura se han descrito casos de esta enfermedad sin fiebre. Desde la perspectiva clínica, la necesidad de reconocer tempranamente la EK ha permitido definir, cada vez más, que un número importante de casos de la enfermedad no reúne las características clásicas y cerca de un 40% de los pacientes que desarrollan alteraciones coronarias tienen presentaciones atípicas.

### ***Caso recurrente de Kawasaki***

Se considera como un nuevo episodio que cumpla con los criterios de caso de enfermedad de Kawasaki y comienza más de 3 meses después del episodio inicial y después de que han regresado a lo normal VSG, PCR y plaquetas.

### ***Diagnóstico diferencial***

El diagnóstico diferencial se plantea con otras enfermedades febriles que cursan con erupción cutánea: escarlatina, síndrome de piel escaldada, síndrome de shock tóxico, síndrome de Stevens-Johnson, reacción a drogas, artritis reumatoidea juvenil, infecciones virales (adenovirus), sarampión, leptospirosis, infección por rickettsias. Los datos clínicos y de laboratorio pueden ayudar a excluir estas posibilidades.

### ***Estudios de laboratorio y gabinete***

Los hallazgos de laboratorio en son inespecíficos, pero presentan características particulares. En la fase aguda de la enfermedad se puede observar aumento de leucocitos con desviación a la izquierda. Además de los clásicos criterios, gran cantidad de datos analíticos se han relacionado con la aparición de aneurismas coronarios. Entre ellos la elevación de la PCR y velocidad de sedimentación glomerular, leucocitos  $> 12.000 \mu\text{g/l}$ , plaquetas  $< 350.000 \mu\text{g/l}$ , niveles bajos de Hb, hematocrito  $< 35\%$ , albúmina sérica disminuida, elevación de transaminasas, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  o interleucinas 6 y 8, hiponatremia <sup>(22, 23, 25,37)</sup>. Koyanagi et al<sup>34</sup> en 1998 establecieron como factores de riesgo para aneurismas gigantes coronarios ( $> 8\text{mm}$  de diámetro) la elevación de la PCR y niveles bajos de potasio sérico<sup>34</sup>. Varias publicaciones recientes también mencionan, con resultados poco concluyentes, la posible utilidad de la procalcitonina como marcador de riesgo de aneurismas coronarios <sup>(35)</sup>.

Puede presentarse eosinofilia, hasta en un tercio de los casos. Es frecuente la anemia normocítica y normocrómica. El recuento plaquetario es normal en la fase aguda presentándose trombocitosis en la fase sub-aguda. La presencia de plaquetopenia en la fase aguda se asocia con mayor incidencia de lesiones coronarias e infarto de miocardio. La Velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva están elevadas en la fase aguda y pueden persistir valores elevados durante cuatro a seis semanas. En el examen de orina se puede detectar piuria estéril. A nivel del líquido cefalorraquídeo se detecta pleocitosis con predominio de monoculeares. Es frecuente el aumento en el valor de las transaminasas en la fase aguda, que pueden adoptar un perfil de tipo colestático con aumento de las bilirrubinas.

Son frecuentes las alteraciones inmunológicas. En las etapas iniciales existe disminución de IgG, y en la fase subaguda aumento en valores de IgG, IgM, IgA e IgE.

En cuanto a los estudios de gabinete el ecocardiograma es el principal recurso para identificar anomalías coronarias.

### **Tratamiento**

El tratamiento actualmente establecido como estándar viene recogido en el Consenso del Comité de Enfermedades Cardiovasculares en el niño de la Asociación Americana de Pediatría, y consiste en la administración de una dosis de gammaglobulina por vía intravenosa (2g/kg) asociada a ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias (80-100mg/kg) hasta 48-72h después del cese de la fiebre, para continuar con ácido acetilsalicílico a dosis antiagregantes (3-5mg/kg) al menos durante 2 semanas y, si existen alteraciones coronarias, hasta que estas desaparezcan<sup>(22,23,37,38)</sup>. En pacientes que no respondan al tratamiento con gammaglobulina se ha sugerido el uso de corticoides sistémicos, infliximab, ciclosporina A, ciclofosfamida, metotrexato, urinastatina e incluso plasmaféresis<sup>(22,23,25,37)</sup>.

Aunque en general se trata de una enfermedad con buen pronóstico, su importancia se debe a la afectación coronaria que puede provocar. Es fundamental un índice de sospecha alto ante la presencia de fiebre y alguno de sus criterios clínicos ya que el tratamiento precoz (en los primeros 10 días tras el inicio de la fiebre) acorta la duración de los síntomas y disminuye la aparición de aneurismas.

### **JUSTIFICACION**

La enfermedad de Kawasaki se considera la segunda vasculitis sistémica más común en niños en México y la primera causa de cardiopatía adquirida.

Se han descrito factores de riesgo asociados a la enfermedad de Kawasaki y al desarrollo de aneurismas coronarios, y a pesar del avance en el conocimiento de la enfermedad queda aún un amplio campo de investigación en todos los rubros de la historia natural de esta enfermedad.

El entendimiento cada vez mejor de la fisiopatología de esta enfermedad ha permitido un diagnóstico y tratamiento oportuno disminuyendo probabilidad de complicaciones sobre todo de tipo cardiovasculares. Recientemente en la literatura médica se reporta un síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki cuya principal manifestación clínica es precisamente un estado de hipoperfusión periférica causada por la misma vasculitis, siendo estos pacientes probablemente los que más complicaciones cardiovasculares desencadenan y la identificación oportuna de estos pacientes permite realizar las medidas terapéuticas más

adecuadas para el desenlace satisfactorio de la enfermedad sobre todo evitando el desarrollo de cardiopatía adquirida en la edad pediátrica.

El síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki ha sido identificado en pacientes hispanos en una mayor proporción en comparación a niños asiáticos a pesar de que la prevalencia de la enfermedad de Kawasaki es mayor en este último grupo étnico. Sin embargo, no existen reportes en México de esta presentación clínica de la enfermedad de Kawasaki ni de los factores de riesgo asociados a estos pacientes. En el Instituto Nacional de Pediatría se atiende un número considerable de pacientes con enfermedad de Kawasaki, por lo que se puede realizar un estudio descriptivo por medio del cual determinar la frecuencia de este síndrome en niños mexicanos.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la frecuencia de Síndrome de Choque en Enfermedad de Kawasaki en Niños Mexicanos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría?

### **OBJETIVO PRIMARIO**

Determinar la frecuencia de Síndrome de Choque en Enfermedad de Kawasaki en Niños Mexicanos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Establecer la asociación entre el síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki y el desarrollo de complicaciones cardíacas.
2. Establecer la asociación entre el síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki y la refractariedad al tratamiento con gammaglobulina intravenosa.
3. Comparar mortalidad y morbilidad entre los casos de Síndrome de Choque en Enfermedad de Kawasaki y Enfermedad de Kawasaki sin Descompensación hemodinámica: los casos de análisis de supervivencia.

### **HIPÓTESIS**

No existe suficiente información en la literatura para proponer una hipótesis descriptiva en la estimación de la frecuencia de este síndrome.

### **MATERIAL Y METODO**

#### **Tipo de estudio**

Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal para la realización del objetivo primario. Al considerar los objetivos secundarios se adquirirá la característica comparativa y longitudinal.

### **Población de estudio**

*Población objetivo:* Pacientes mexicanos con enfermedad de Kawasaki .

*Población elegible:* Pacientes con enfermedad de Kawasaki que ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría en un período de tiempo de enero 2001 a enero 2011.

### **Criterios de Inclusión**

- Niños con enfermedad de Kawasaki atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, cuyo diagnóstico fue establecido en el periodo de enero 2001 a enero 2011
- Niños entre 0 y 18 años de edad en el momento del diagnóstico
- Cualquier sexo

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con cardiopatía congénita o adquirida de cualquier variedad previo al diagnóstico de enfermedad de Kawasaki

### **Ubicación del estudio**

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Pediatría con base en la revisión de los expedientes.

### **Procedimiento**

1. Identificar los expedientes del registro de la libreta de ingreso al INP con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, búsqueda intencionada de los casos a analizar, solicitar la búsqueda automatizada al departamento de archivo clínico de los casos.
2. Se revisarán los expedientes resultantes y se confirmará inicialmente el diagnóstico de los pacientes de enfermedad de Kawasaki , una vez corroborado se procederá a obtener la información de dichos expediente en el formato de recolección de datos elaborado para este proyecto con las variables descritas (Anexo 1)

## **Variables ( Anexo 1)**

Tipo de enfermedad de Kawasaki: Tomaremos en cuenta tres divisiones : Enfermedad de Kawasaki clásico, Enfermedad de Kawasaki atípico o incompleto y Síndrome de Choque en enfermedad de Kawasaki , con las siguientes definiciones.

Enfermedad de Kawasaki: Enfermedad caracterizada por fiebre de más de 5 días de evolución más 4 de 5 criterios clínicos principales : afectación ocular, cambios en labios y boca, erupción cutánea, cambios en las extremidades, adenopatía de cuello.

Enfermedad de Kawasaki Atípico o Incompleto: Presencia de tres o menos de los síntomas clásicos y la presencia de aneurismas coronarios.

Se considera Síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki a aquel paciente con enfermedad de Kawasaki más cualquiera de las siguientes condiciones que ameritaron manejo con expansión de volumen y/o agentes vasoactivos o transferencia a unidad de terapia intensiva: hipotensión sistólica para edad ( Recién nacido de 0-28 días TA sistólica <60mmHg, Lactantes de 1 a 12 meses < 70mmHg, Niños de 1 a 10 años de edad <70 + (edadx2)mmHg, niños mayores de 10 años < 90mmHg ), descenso en la presión sistólica >20% de la basal para edad , o signos clínicos de pobre perfusión : taquicardia, prolongación de llenado capilar, disminución de los pulsos, oliguria, cambios en estado neurológico no atribuidos a otra causa )

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se describirá la frecuencia absoluta y relativa de Síndrome de Choque en Enfermedad de Kawasaki encontrada en el Instituto Nacional de Pediatría. El estimador de la frecuencia relativa del síndrome se reportará con su intervalo de confianza de 95%.

En caso de que se realicen los objetivos secundarios, las asociaciones del Síndrome de Choque en enfermedad de Kawasaki con complicaciones cardíacas y refractariedad al tratamiento se evaluarán con la prueba de  $\chi^2$ . La comparación de la mortalidad y morbilidad entre los casos de Síndrome de Choque en Enfermedad de Kawasaki y Enfermedad de Kawasaki sin Choque se realizará con base en la construcción de la curva de Kaplan-Meier, por comparar las medianas del tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la identificación del evento de interés. La significancia estadística se reconoce al nivel de  $\alpha < 0.05$ . Todos los análisis estadísticos se realizarán con el paquete estadístico JMP9 del SAS Institute, Inc.

## **Consideraciones éticas**

En base al Artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos este estudio no genera riesgo ya que se trata de un trabajo descriptivo y retrospectivo donde se guardará la confidencialidad de los datos protegiendo la identidad de los pacientes en todo momento por lo que no se manejarán nombres, ni domicilios y tampoco será necesario un consentimiento informado.

## RESULTADOS

La prevalencia de síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki es de 4.6% que corresponde a 10 casos (2.8%-9%) IC 95%.

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki**

Variables	Número de casos (%) <sup>a</sup> / Mediana (Rango intercuartil) <sup>b</sup>
Sexo masculino/Total	133/213 (62%)
Edad	23 meses (28.5 meses)
Categoría de enfermedad de Kawasaki	
Clásico	149 (70%)
Incompleto	64 (30%)
Desarrollo alteraciones coronarias	126 (60%)
Aneurisma	
Pequeño	47 (22%)
Mediano	32 (15%)
Gigante	2 (1%)
Derrame	10 (4%)
Infarto/isquemia	6 (2%)
Choque	10 (4.6%)
Fase de diagnóstico de Alteración cardiaca	
Aguda	82 (38%)
Subaguda	32 (17%)
Convalecencia	10 (4%)

a. Número de casos (%)

b. b.Rango intercuartil

**Tabla 2. Comparación entre pacientes con Síndrome de choque en Enfermedad de Kawasaki vs pacientes Enfermedad de Kawasaki sin choque.**

Característica Clínica	Con choque (n=10)	Sin choque (n=203)	p
Masculino	7(70%)	126(62%)	0.613
Edad (meses) <sup>1</sup>	42	23	0.144
Tipo de Enfermedad de Kawasaki			
Clásico	4 (40%)	145(71%)	0.034
Incompleto	6(60%)	58 (29%)	
Aneurisma Gigante	3 (30%)	0 (0%)	<0.001
Derrame pericárdico	2 (20%)	8 (4%)	0.019
Infarto/ Isquemia	4 (40%)	2 (1%)	<0.001
Manifestaciones Gastrointestinales	9 (90%)	61 (30%)	<0.001
Dolor abdominal	7 (70%)	24 (11%)	<0.001
Vomito	7 (70%)	35 (17%)	<0.001
Diarrea	3 (30%)	31 (25%)	0.214
Melena	1 (10%)	0 (0%)	<0.001
Resistencia a Gammaglobulina <sup>2</sup>	5 (50%)	24 (12%)	<0.001
Recaída de la enfermedad	2 (20%)	6 (3%)	0.005
Defunción	1 (10%)	0 (0%)	<0.001

<sup>1</sup>mediana ;<sup>2</sup> Un paciente con choque sin administración de GGIV. Para comparación de proporción se utilizó Fisher's exact test, y para comparación de variables comparativas se utilizó Wilcoxon Rank Sums Test

## DISCUSION

La enfermedad de Kawasaki sigue siendo una enfermedad en la cual el diagnóstico es completamente clínico, y actualmente se reconoce que cursa con distintas presentaciones desde la forma clásica descrita hace poco más de 40 años, hasta casos incompletos, atípicos y actualmente casos reconocidos que cursan con un estado de choque como característica principal. La causa de este estado de choque es desconocido, una posible explicación es que la misma vasculitis desencadene una fragilidad capilar importante con disfunción miocárdica y disregulación de citocinas inflamatorias.<sup>(40)</sup>

De las características generales obtuvimos cifras epidemiológicas muy similares a la literatura en cuanto al género y la edad de presentación clínica, predominando en el sexo masculino y en menores de 5 años de edad. En cuanto a alteraciones en las arterias coronarias, lo cuál es de las principales causas de morbi mortalidad en estos pacientes, en nuestra serie se encontró afección hasta en el 60% de los casos la gran mayoría tratados con gammaglobulina intravenosa, lo cual es mayor a los reportes de la literatura que van de 20 a 25% sin administración de gammaglobulina disminuyendo a 5% con su aplicación.<sup>(14,23)</sup> En cuanto al porcentaje de regresión de las alteraciones cardiacas encontradas en nuestro estudio fue de 37% versus 49% de los reportes médicos.<sup>(4, 41,42)</sup>

En nuestro estudio encontramos una frecuencia de 4.6% de casos de síndrome de choque en pacientes que cumplían criterios de enfermedad de Kawasaki, en comparación al estudio realizado por Kanegaye y cols.<sup>(36)</sup> donde se encontró en el 7% de un total de 187 pacientes en su mayoría los casos de choque correspondientes a pacientes hispanos, sin embargo, es mayor que lo encontrado por Dominguez et al donde describen una frecuencia del 3.3%.<sup>(17)</sup> Los pacientes que desarrollaron síndrome de choque el 100% ameritó manejo en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos ilustrando la severidad que reviste este tipo de presentación clínica. De estos el 100% presentó datos de hipoperfusión entre los principales fueron manifestaciones clínicas como: llenado capilar retardado,

somnolencia y pulsos periféricos débiles y cifras de hipotensión arterial, siendo este grupo de pacientes en donde se requirió manejo ventilatorio y de aminas vasoactivas.

Al comparar el grupo de pacientes de enfermedad de Kawasaki sin choque con aquellos con choque las asociaciones que tuvieron significancia estadística fueron: las manifestaciones gastrointestinales, ya sea dolor abdominal, vomito y/o diarrea. Otro punto de interés fue el alto porcentaje de pacientes de choque que presentaron refractariedad a la aplicación de gammaglobulina, lo cual ya había sido observado por otros autores, reiterando que estos pacientes revisten un mayor grado de severidad de la enfermedad en parte relacionado con la falta de diagnóstico al momento de ingreso, además que el 100% de estos pacientes habían sido atendidos previamente con diagnóstico de algún proceso infeccioso. Otra variable que resultó interesante fue el rubro de alteraciones coronarias, presentándose aneurismas gigantes en 3 pacientes con enfermedad de Kawasaki y choque y en ningún paciente sin choque, por lo que el cursar con estado de choque puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios gigantes. El único caso de mortalidad observado en la serie fue el de un paciente que desarrolló signos y síntomas de estado de hipoperfusión en el evento agudo de la enfermedad, desarrollando aneurisma coronario gigante e infarto, falleciendo probablemente de estas complicaciones un año después.

Los estudios de laboratorio continúan siendo un apoyo complementario en el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, sobre todo revisten gran importancia en los casos incompletos o atípicos, en nuestro estudio observamos que entre los considerados de factores de mal pronóstico se encontró hipoalbuminemia en 9 de los 10 pacientes que presentaron síndrome de choque. Los niveles séricos de proteína C reactiva, no se relacionaron con mala evolución de la enfermedad o mayor severidad.

## **CONCLUSION**

En nuestro estudio observamos la presencia de síndrome de choque en la enfermedad de Kawasaki en un 4.6% de los pacientes (10 casos) que correspondieron a los pacientes con manifestaciones clínicas severas, con necesidad de manejo en unidad de cuidados intensivos pediátricos. Se concluye que el síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki es un factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios gigantes y fenómenos de isquemia/infarto. Se requiere de una sospecha clínica oportuna de esta patología ya que algunos casos se presentan como atípicos o incompletos, y quizá manejo inmunológico más enérgico ya que se observó mayor frecuencia de resistencia al manejo de gammaglobulina intravenosa, y con ello disminuir el riesgo de problemas cardiacos. No encontramos una mayor prevalencia de este síndrome de choque en la población hispana, como se había señalado en la literatura médica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Burns JC, Kawasaki disease: A brief history; *Pediatrics*. 2000 Aug;106(2):E27.
2. Burns Jane ., et al.; Commentary: Translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967 ; *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2002 :21: 993-995
3. Takahashi K, Pathogenesis of Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol*. 2011 ;164;1:20
4. Rae S.M. Yeung Kawasaki disease: update on pathogenesis *Current Opinion in Rheumatology* 2010, 22:551–560
5. Word LE, Tulloh RM. Kawasaki disease in children. *Heart*. 2009; 95:787-92.
6. Nakamura Y, Yashiro 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 (4):167–172
7. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Oki I, et-al. Mortality among persons with a history of Kawasaki disease in Japan: mortality among males with cardiac sequelae is significantly higher than that of the general population. *Circ J*. 2008; 72:134-8.
8. Pongratz G, Gansser R, Bachmann K, Singer H, Worth H. Miocardial infarction in an adult resulting from coronary aneurisms previously documented in childhood after an acute episode of Kawasaki Disease. *Eur Heart J*. 1994; 15:1002-4.
9. Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, Margarita Espinosa-López, Alberto Contreras-Verduzco, Víctor Hernández Bautista, Francisco Espinosa-Rosales , *Espectro clínico de la enfermedad de Kawasaki, Asma alergia e inmunología pediátrica*; 2005;14: 60-63
10. Harnden A, Takahashi M, Burgner D. Kawasaki disease. *BMJ*. 2009; 338:1133-8.
11. Vizcaíno-Alarcón A, Arévalo-Salas A, Rodríguez-López AM, Sadowinsky-Pine S. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1999;48(6):398-408
12. Matsubara K, Fukaya T. The role of superantigens of group A *Streptococcus* and *Staphylococcus aureus* in Kawasaki disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2007; 20:298-303.
13. Management of Kawasaki syndrome. A Consensus Statement prepared by North American participants of the Third International Kawasaki Disease symposium. Tokio, Japan. December 1988. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8:663-7.
14. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et-al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation*. 2004; 110:2747-71.
15. Yeo Y, Kim T, Ha K, Jang G, Lee J, Lee K, et-al. Incomplete Kawasaki disease in patients younger than 1 year of age: a possible inherent risk factor. *Eur J Pediatr*. 2009; 168:157-62.
16. Kawasaki T. Kawasaki disease. *Acta Paediatr*. 1995; 84:713-5.
17. S. R. Dominguez, K. Friedman, R. Seewald, M. S. Anderson, L. Willis, and M. P. Glode Kawasaki Disease in a Pediatric Intensive Care Unit: A Case-Control Study; *Pediatrics*; 2008; 122(4): 786 - 790.

18. Brown TJ, Crawford SE, Cornwall ML, Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2001;184(7):940–943.
19. Onouchi Y. Molecular genetics of Kawasaki disease. *Pediatr Res* 2009; 65:46- 54
20. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet* 2008;40(1):35–42.
21. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, et al. Cytoplasmic inclusion bodies are detected by synthetic antibody in ciliated bronchial epithelium during acute Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005;192(10): 1757–1766.
22. Son MB, Gauvreau K, Ma L, Baker A, Sundel R, Fulton D, et-al. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US Pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics*. 2009; 129:1-8.
23. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, et-al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003.
24. Inoue Y, Okada Y, Shinohara M, et al. A multicenter prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 2006;149(3):336–341.
25. Burns JC, Mason WH, Hauger SB, et al. Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. *J Pediatr* 2005; 146:662–667.
26. Pinnaa G, Kafetzisb DA, Tselkasc O, Chrysanthi L. Kawasaki disease: an overview. *Skevakib Curr Opin Infect Dis*. 2008; 21:263-70.
27. Rowley A., Pathogenesis and management of Kawasaki disease ,*Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010; 8(2): 197–203.
28. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW, US Multicenter Kawasaki Disease Study Group. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 1998; 81:1116-20.
29. Honkanen VE, McCrindle BW, Laxer RM, Feldman BM, Schneider R, Silverman ED. Clinical relevance of the risk factors for coronary artery inflammation in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol*. 2003; 24:122-6.
30. Koren G, Lavi S, Rose V, Rowe R. Kawasaki disease: review of risk factors for coronary aneurysms. *J Pediatr*. 1986; 108:388-92.
31. Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Curns AT, Ballah K, Schonberger LB. Kawasaki syndrome and risk factors for coronary artery abnormalities: United States, 1994-2003. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25:245-9.
32. Zhang T, Yanagawa H, Oki I, Nakamura Y, Yashiro M, Ojima T, et-al. Factors related to cardiac sequelae of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr*. 1999; 158:694-7.
33. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Tajimi M, Oki I, et-al. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2003; 45:410-3

34. Koyanagi H, Nakamura Y, Yanagawa H. Lower level of serum potassium and higher level of C-reactive protein as an independent risk factor for giant aneurysms in Kawasaki disease. *Acta Paediatr.* 1998; 87:32-6
35. Catalano-Pons C, André MC, Chalumeau M, Guérin S, Gendrel D. Lack of value of procalcitonin for prediction of coronary aneurysms in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26:179-80
36. John T. Kanegaye, Matthew S. Wilder, Delaram Molkara, Jeffrey R. Frazer, Jane C Burns ;Recognition of a Kawasaki Disease Shock Syndrome ;*Pediatrics* 2009;123;783-789
37. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et-al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation.* 2004; 110:2747-71.
38. Tse SML, Silverman ED, McGrindle BW, Yeung RSM. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2002; 140:450-5.
39. Ralston M, Hazinski MF, Zaritsky AL, Schexnayder SM, Kleinman ME. *Pediatric Advanced Life Support Provider Manual.* Dallas, TX: American Heart Association; 2006
40. Natterer J et al Capillary leak leading to shock in Kawasaki disease without myocardial dysfunction *Cardiology in the Young* 2011; 21:1- 4
41. Yeung RS. Kawasaki disease: update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 551-60.
42. Pinnaa G, Kafetzisb DA, Tselkasc O, Chrysanthi L. Kawasaki disease: an overview. *Skevakib Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21:263-70.
43. Rowley A., Pathogenesis and management of Kawasaki disease ,*Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8(2): 197–203.

## Anexo 1. Cuadro de Variables

Nombre del paciente	Apellido paterno: apellido de la familia del paciente tomado de lado del padre.  Apellido materno: apellido de la familia del paciente tomado de lado de la madre.  Nombre(s)Nombre de pila del paciente.	Registro del nombre del paciente en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Apellido paterno/apellido materno/Nombre(s)
Número de expediente	Número asignado por archivo clínico que identifica al paciente en forma individual	Número que aparece en la portada del expediente clínico del paciente	Cualitativa	Nominal	Número
Edad:	Tiempo transcurrido desde el nacimiento y el ingreso hospitalario	Diferencia de la fecha de nacimiento y fecha de diagnóstico registrados en el expediente clínico.	Cuantitativa	Continua	Meses
Sexo	Fenotipo genérico	Registro de género en expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Masculino  Femenino
Raza o etnia	Población humana en la cual los miembros se identifican entre ellos, normalmente con base en una real o presunta genealogía y ascendencia común, o en otros lazos históricos.	Registro de raza en expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Hispano  Afroamericano  Caucásico  Asiático
Tipo de Enfermedad de Kawasaki	Enfermedad caracterizada por fiebre de más de 5 días de evolución más 4 de 5 criterios clínicos principales.  Enfermedad de Kawasaki con criterios incompletos o atípicos  Enfermedad caracterizada por fiebre de más de 5 días de evolución más 4 de 5 criterios clínicos principales más estado de hipoperfusión tisular definido como : cualquiera de las siguientes condiciones que ameritaron manejo con expansión de volumen y/o agentes vasoactivos o transferencia a unidad de terapia intensiva: hipotensión sistólica para	Registro de positividad de enfermedad de Kawasaki en la base de datos del archivo clínico	Cualitativa	Nominal	Enfermedad de Kawasaki clásico  Enfermedad Kawasaki atípico  Síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki

	<p>edad ( Recién nacido de 0-28 días TA sistólica &lt;60mmhg, Lactantes de 1 a 12 meses &lt; 70mmHg, Niños de 1 a 10 años de edad &lt;70 + (edadx2)mmHg, niños mayores de 10 años &lt; 90mmHg ), descenso en la presión sistólica &gt;20% de la basal para edad , o signos clínicos de pobre perfusión : taquicardia, prolongación de llenado capilar, disminución de los pulsos, oliguria, cambios en estado neurológico no atribuidos a otra causa ) :</p>				
Desarrollo de alteración de arterias coronarias	<p>Presencia en ecocardiograma de aneurisma coronario : dilatación localizada del vaso y/o ectasia dilatación difusa del vaso.</p>	<p>Reporte en expediente clínico de estudio ecocardiográfico de aneurismas coronarios o ectasia coronaria</p>	Cualitativa	Nominal	<p>Aneurisma pequeño: medición de 5 a 8 mm</p> <p>Aneurisma gigante: mayor a 8mm</p> <p>Ectasia coronaria.</p>
Desarrollo de derrame pericárdico	<p>Presencia en ecocardiograma de derrame pericárdico</p>	<p>Reporte en expediente de estudio ecocardiográfico de derrame perocárdico.</p>	Cualitativa	Nominal	<p>Si</p> <p>No</p>
Desarrollo de Infarto al miocardio	<p>Presencia de zona de infarto diagnosticada por electrocardiograma</p>	<p>Reporte en expediente clínico de estudio electrocardiográfico con datos de infarto .</p>	Cualitativa	Nominal	<p>Si</p> <p>No</p>
Respuesta a tratamiento con gammaglobulina intravenosa	<p>Aplicación de gammaglobulina intravenosa y desaparición de fiebre.</p>	<p>Reporte en expediente de aplicación de gammaglobulina intravenosa y tiempo de desaparición de estado febril.</p>	Cualitativa	Nominal	<p>≤ 36 hrs / &gt;36 hrs</p>

Niveles de PCR en sangre	Niveles de proteína C reactiva, reactante de fase aguda producida a nivel hepático,	Niveles de proteína C reactiva reportado en expediente tomado durante episodio de enfermedad de Kawasaki.	Cuantitativa	Numérica	Niveles de PCR reportados en unidades mg/ml.
Resolución de enfermedad de Kawasaki	Vía de desenlace de proceso patológico .	Reporte en expediente de vía de desenlace de la enfermedad.	Cualitativa	Nominal	Defunción  No defunción
Tiempo transcurrido entre diagnóstico de Kawasaki y el alta hospitalaria del paciente	Período de tiempo comprendido entre el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki y el egreso del paciente	Reporte en expediente clínico	Cuantitativa	Continua	Días
Tiempo transcurrido entre diagnóstico de Kawasaki y fallecimiento del paciente	Período de tiempo comprendido entre el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki y fallecimiento del paciente	Reporte en expediente clínico	Cuantitativa	Continua	Días
Complicación cardiaca	Alteraciones de las arterias coronarias, derrame pericárdico, infarto al miocardio.	Reporte emitido de ecocardiograma anormal , referido en expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Si  No
Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki y el desarrollo de complicación cardiaca.	Período de tiempo comprendido entre el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki y el desarrollo de complicación cardiaca.	Reporte en expediente clínico	Cuantitativa	Continua	Días
Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki y la resolución de la complicación cardiaca	Período de tiempo comprendido entre el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki y el desarrollo de complicación cardiaca	Reporte en expediente clínico	Cuantitativa	Continua	Días

**Anexo 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

**Síndrome de Choque en Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos**

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Género \_\_\_\_\_

Raza: Hispano \_\_\_\_\_ Afroamericano \_\_\_\_\_ Asiático \_\_\_\_\_ Caucásico \_\_\_\_\_ No documentado \_\_\_\_\_

Expediente \_\_\_\_\_

Enfermedad de Kawasaki Clásico \_\_\_\_\_ Incompleto \_\_\_\_\_

Fiebre \_\_\_\_\_

Ojos \_\_\_\_\_

Boca \_\_\_\_\_

Manos \_\_\_\_\_

Piel \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_ Tiempo de inicio de síntomas al diagnóstico \_\_\_\_\_ días

**Disminución de cifras de TA sistólica >20% con respecto a basal de acuerdo a edad /signos clínicos de hipoperfusión**

Hipotensión Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Signos clínicos de hipoperfusión Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ - Descripción \_\_\_\_\_

**Momento de aparición de hipotensión en transcurso de enfermedad:**

Fase aguda \_\_\_\_\_ fase subaguda \_\_\_\_\_ Fase convalecencia \_\_\_\_\_

Uso de vasopresores Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Ventilación mecánica Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Leucopenia Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Trombocitopenia Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Niveles de PCR \_\_\_\_\_

Ecocardiograma Derrame \_\_\_\_\_ Miocarditis \_\_\_\_\_ Infarto \_\_\_\_\_ arritmias \_\_\_\_\_

Aneurismas coronarios \_\_\_\_\_ Diámetro \_\_\_\_\_ mm

Respuesta a tratamiento con gammaglobulina a las 36 hrs. Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_