



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”

Centro Médico Nacional La Raza

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA
ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN UNA UNIDAD MEDICA
DE ALTA ESPECIALIDAD**

T E S I S

**Que para obtener el Título en
PEDIATRÍA**

PRESENTA

DRA. GABRIELA REYES RAMOS

ASESOR

DR. FRANCISCO CRUZ OLIVO

**MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PEDIÁTRICA**



MÉXICO, D.F.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

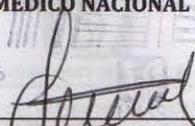
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

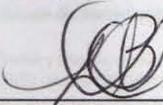
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

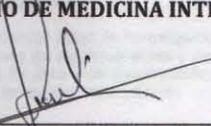
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
C.M.N. LA RAZA

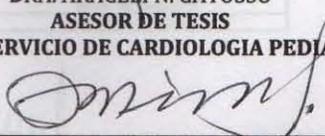
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

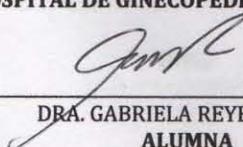

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD


DRA. LUZ ELENA BRAVO RÍOS
PROFESOR TITULAR
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA


DR. FRANCISCO CRUZ OLIVO
DIRECTOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIATRICA


DRA. ARACELI N. GAYOSSO
ASESOR DE TESIS
JEFE DEL SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA


DR. FILIBERTO ISAAC GOMEZ MENDOZA
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL
HOSPITAL DE GINECOPEDIATRÍA 3A, IMSS


DRA. GABRIELA REYES RAMOS
ALUMNA
CURSO ESPECIALIZACION DE PEDIATRÍA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **17/04/2013**

M.C. FRANCISCO CRUZ OLIVO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI
EN UNA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2013-3502-40

ATENTAMENTE


DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD Y SEGURIDAD SOCIAL

Agradecimientos

*A Dios por permitirme seguir adelante cada día,
y contar con su bendición en cada minuto de mi vida.*

*A mis padres por el amor y la dedicación
de sus vidas a mi cuidado y superación diaria.*

A mi esposo e hijo que hacen que mis fuerzas nunca se agoten.

A mis hermanos por las alegrías que me contagian.

*A todas las personas que de alguna forma
contribuyeron a mi formación, Gracias!*

Índice

Agradecimientos	3
Resumen	i
Antecedentes	1
Justificación.....	7
Planteamiento del problema.....	8
Objetivo General.....	9
Objetivos Específicos.....	9
Hipótesis de trabajo.....	10
Material y Métodos	11
Diseño.....	11
Universo de trabajo	11
Tamaño de la muestra	11
Criterios de selección.....	11
Variables.....	12
Descripción General del Estudio	18
Principios Éticos.....	18
Recursos y factibilidad	19
Bioseguridad.....	19
Resultados	20
Discusión.....	32
Conclusiones	¡Error! Marcador no definido.
Referencias bibliográficas	35
Anexos	38

Resumen

Introducción: La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una enfermedad aguda febril, con afectación sistémica y de etiología desconocida. Se ha descrito en todos los grupos étnicos y raciales, hasta en el 85% de los casos se presenta en menores de 5 años, siendo menos frecuente antes de los 6 meses y después de los 8 años, sin embargo en estos grupos de edad se incrementa el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Los hombres se afectan más que las mujeres con una relación 1,35 a 1. La mortalidad se estima en 0.05%, con una tasa de recurrencia menor al 4%. La etiología es desconocida, sin embargo las variaciones estacionales con un pico entre febrero y mayo, y un patrón epidémico cíclico sugiere un probable origen infeccioso. El diagnóstico es clínico, se realiza con base a criterios diseñados por un grupo de expertos con el objetivo fundamental de establecer un diagnóstico temprano e instaurar un tratamiento oportuno para evitar la complicación más grave que es la formación de aneurismas. Probablemente toda la mortalidad atribuida a la enfermedad está relacionada con la afectación del sistema cardiovascular, que se puede acompañar de derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca, miocarditis, insuficiencia valvular, arritmias cardíacas e infarto agudo al miocardio. El diagnóstico requiere de un alto índice de sospecha, pericia y destreza por parte del médico. El retraso en el diagnóstico y tratamiento se asocian a una mayor incidencia de aneurismas coronarios. La forma de presentación, así como la frecuencia de las complicaciones, recidivas y respuesta a tratamiento parece ser semejante en las diferentes poblaciones, sin embargo en México no existe información que acredite este hecho, de la misma manera que el comportamiento y las características clínicas de la enfermedad.

Objetivos: Determinar las características clínicas y epidemiológicas, de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki que fueron atendidos en la UMAE Hospital General. Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo en pacientes de 0 a 16 años con Enfermedad de Kawasaki que fueron atendidos en la UMAE Hospital General. Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional "La Raza", IMSS, en el periodo de enero de 1999 a Diciembre de 2012. Se registraron las características clínicas, demográficas y epidemiológicas, forma de presentación, resultados de estudios de laboratorio, y la presencia o no de aneurismas coronarios registrados en el expediente clínico. Se realizó estadística descriptiva de las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas y frecuencias para las variables cualitativas. De manera adicional, se efectuó el análisis con tablas de 2 x 2 para asociar las manifestaciones clínicas y de laboratorio con la presencia de aneurismas coronarios empleando la prueba de χ^2 , así mismo se analizaron las diferencias entre las medias de las variables cuantitativas de los pacientes con y sin aneurismas mediante la prueba t de Student. Se empleó un valor de p menor o igual a 0.05 para determinar significancia estadística.

Resultados: Se incluyeron en total 92 pacientes en el estudio, con una mayor frecuencia del sexo masculino. La edad promedio fue de 2 años 3 meses (27.6 meses). Se observó una frecuencia similar de presentación en las estaciones de otoño, invierno y primavera; y una frecuencia menor en el verano. La mayor parte de los pacientes se presentó en la fase aguda de la enfermedad y con una latencia de casi 13 días entre el inicio de la fiebre y el diagnóstico definitivo con la administración de la

gammaglobulina aunque con un rango muy variable de 5 a 60 días lo que permite concluir que aún se trata de una entidad de difícil diagnóstico a pesar de que contamos con criterios bien descritos.

Respecto a las manifestaciones clínicas se observó de mayor a menor frecuencia de presentación: fiebre, rash polimorfo, conjuntivitis, eritema labial, adenopatías, descamación en manos, pies y periné, eritema de boca, edema en manos y pies, eritema palmar y plantar. En relación a los hallazgos de laboratorio se observó de mayor a menor frecuencia elevación de la VSG, de la PCR, de la DHL, trombocitosis, leucocitosis, elevación de la ALT, de la AST, hipoalbuminemia, piuria estéril leucopenia y trombocitopenia. Los aneurismas se presentaron en 44.6% de los pacientes siendo en su mayor parte bilaterales. Los pacientes con aneurismas fueron más jóvenes, presentaron una velocidad de sedimentación más elevada y tuvieron una latencia mayor entre el inicio de la fiebre y el diagnóstico definitivo respecto a los pacientes sin aneurismas.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con inmunoglobulina G intravenosa y con ácido acetilsalicílico observándose una respuesta adecuada en la mayor parte de ellos.

Conclusiones: Aunque en general las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes son similares a las reportadas en la literatura, existen diferencias discretas que pueden atribuirse a las peculiaridades genéticas, raciales, étnicas y ambientales de nuestra población.

Se recomienda la realización de estudios de casos y controles, estudios de cohorte y estudios prospectivos que permitan establecer los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios y determinar su evolución a largo plazo en nuestra población.

Antecedentes

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una enfermedad aguda febril, con afectación sistémica y de etiología desconocida. Se presenta más comúnmente en niños menores de 5 años. Se describió por primera vez en 1967 por el Dr. Tomisaku Kawasaki, es la primera causa de cardiopatía adquirida en los Estados Unidos de Norteamérica (EU) y Japón.^{1,2}

Epidemiología

Es una enfermedad que se presenta en todas las latitudes. Se ha descrito en todos los grupos étnicos y raciales, hasta en el 85% de los casos se presenta en menores de 5 años, siendo menos frecuente antes de los 6 meses y después de los 8 años, sin embargo en estos grupos de edad se incrementa el riesgo de complicaciones cardiovasculares³. Se han reportado desde la etapa neonatal hasta adolescentes con un pico de incidencia entre los 9 y 11 meses de edad^{4,5}.

El lugar donde ocurre la mayor incidencia es Japón con más de 186,000 casos reportados hasta este momento, y una incidencia de 151/100,000 niños menores de 4 años, en EU, de acuerdo a la región y al grupo étnico, es de 6 a 67/100,000 niños menores de 5 años de origen no asiático y de 44/100,000 niños de origen asiático⁶, en Canadá se describe una incidencia de 20.6/100,000 niño menores de 5 años de edad⁷, en Chile se ha calculado en 3/100,000 en menores de 5 años⁸, en China se refiere de 22/100,000 niños⁹ y, en Gran Bretaña, de 8.1/100,000 niños menores de 5 años⁶.

En México no obstante los reportes existentes, se desconoce la incidencia de la enfermedad. Se observa un incremento gradual de la enfermedad en el ámbito mundial, especialmente en Japón, que es el país donde ocurre con mayor frecuencia¹⁰. Los hombres se afectan más que las mujeres con una relación 1,35 a 1. La mortalidad se estima en 0.05%, con una tasa de recurrencia menor al 4%.⁶

Etiología y fisiopatología

La etiología es desconocida, sin embargo las variaciones estacionales con un pico entre febrero y mayo, y un patrón epidémico cíclico sugiere un probable origen infeccioso.^{3,6,11-12}

El conocimiento acerca de los cambios patogénicos que ocurren en la enfermedad es limitado debido a la dificultad para analizar in vivo muestras de tejido de las arterias coronarias. Existe un número importante de cambios inmunorreguladores, la activación del sistema inmune es el hallazgo central en la enfermedad y la concentración de las citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas, incluyendo al Factor de Necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina-1(IL-1), interleucina-6(IL-6) e Interleucina-8 (IL-8), se encuentran elevadas en la fase aguda de la enfermedad.¹³⁻¹⁴

La enfermedad se iniciaría con la exposición a un microorganismo, toxina o antígeno que activa elementos celulares del sistema inmune, citocinas proinflamatorias las cuales se incrementan en la fase aguda de la enfermedad, de estas principalmente $TNF\alpha$, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, receptor 2 de interleucinas (sIL-2R) e interferón gama (IFN γ).¹⁵⁻¹⁷

Las paredes vasculares son atacadas por los anticuerpos citotóxicos activados dando origen a la lesión vascular característica. Se encuentra acumulación subendotelial de células mononucleares, células T primarias, monocitos y macrófagos, la inflamación transmural ocurre cuando los infiltrados inflamatorios desde el lumen y la adventicia, ingresan a la capa media, con edema y necrosis del músculo liso, finalmente ocurre destrucción de la capa media y la formación de aneurismas¹³⁻¹⁹.

Se desconoce porqué solo algunos pacientes presentan esta complicación, se ha sugerido que una respuesta específica del huésped influye en la cascada de eventos que culminan con la formación de los aneurismas³.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, se realiza con base a criterios diseñados por un grupo de expertos²² (ANEXO 1) el objetivo fundamental es establecer un diagnóstico temprano e instaurar un tratamiento oportuno para evitar la complicación más grave que es la formación de aneurismas^{2,11-12}.

Manifestaciones clínicas más importantes

1) Fiebre: 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 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. Con el tratamiento adecuado (IGIV y AAS), la fiebre remite en uno a dos días después de iniciado el mismo.

2) Afectación ocular: se caracteriza por hiperemia conjuntival. Existe compromiso de la conjuntiva bulbar, más que la conjuntiva palpebral. No se acompaña de exudado, lo que se conoce como “conjuntivitis seca”, estrictamente no está afectada la conjuntiva, es la presencia de pequeños vasos dilatados la que establece el enrojecimiento. La hiperemia conjuntival es menor alrededor del iris, formando un halo más claro alrededor del mismo. Es común la presencia de uveítis anterior, lo que puede detectarse por lámpara de hendidura.

3) Cambios en labios y boca: los cambios en los labios se manifiestan por eritema, sequedad, fisuras y sangrado espontáneo o al mínimo tacto (figura 2). A nivel de la boca se evidencia eritema de la mucosa oral y faríngea, lengua aframbuesada con papilas prominentes

eritematosas. No se observan ulceraciones, exudados, ni manchas de Koplik. La lengua aframbuesada no es específica de la EK, y puede estar presente en otras enfermedades mediadas por toxinas (enfermedades estreptocócicas y estafilocócicas). Las alteraciones en ojos y boca determinan imágenes características.

4) Erupción cutánea: las manifestaciones cutáneas pueden adoptar varias formas de presentación. 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. El eritema cutáneo es más marcado en el área del pañal, siendo fácilmente confundido con una dermatitis del pañal o candidiasis. Las manifestaciones cutáneas en el área perineal también se presentan en enfermedades estreptocócicas y estafilocócicas. 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 (50%). Estas manifestaciones se observan tanto en los niños que utilizan pañales como en los que no los usan. Es frecuente la descamación perianal y la presencia de eritema a nivel del meato urinario.

5) Cambios en las extremidades: a nivel de las extremidades se presenta eritema bilateral de las palmas y de las plantas. Se caracteriza por ser intenso, con cambios abruptos, llegando a desaparecer, dejando una piel de características normales, para posteriormente reaparecer. Se intensifica con la fiebre. Las manos y pies presentan edema, sobre todo a nivel del dorso, que no deja godete. Es un edema “molesto”, evidenciándose porque el niño “no quiere pararse”, “no quiere caminar”, o no puede sostener objetos con sus manos. Esto es debido al dolor determinado por la inflamación de pequeñas y medianas articulaciones. 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 movilizarlo. 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 de la piel, pero la adenopatía no presenta fluctuación, y no se

obtiene pus si es puncionada. Es frecuente que los pacientes con EK se confundan con otros problemas como adenitis de cuello, por tanto hay que tener en cuenta a la EK en los pacientes con adenopatía inflamatoria de cuello que no responde a los antibióticos y que no tiene otra causa que la explique.

Algunos pacientes pueden presentar manifestaciones sistémicas como irritabilidad, llanto frecuente y ataque al estado general. Otros datos clínicos menos frecuentes son meningitis aséptica, uveítis anterior, artralgias y/o artritis, diarrea, hepatomegalia, esplenomegalia, íleo, pancreatitis, hidrocolecisto, hepatitis, neumonitis, otitis media, piuria estéril o uretritis, orquitis y eritema o induración en el sitio de la inoculación de la vacuna BCG^{11,23}.

El curso de la enfermedad se divide en tres etapas clínicas: Aguda, sub-aguda y convalecencia. La fase aguda dura de una a dos semanas, se caracteriza por fiebre y las manifestaciones clásicas de la enfermedad. En esta etapa se pueden presentar la miocarditis y la pericarditis. La fase subaguda inicia al desaparecer la fiebre, la erupción cutánea y la adenopatía cervical, puede haber irritabilidad, anorexia y la hiperemia conjuntival, además descamación a nivel de los dedos y pies. Esta etapa puede prolongarse hasta cuatro semanas de iniciada la enfermedad. Los aneurismas de las arterias coronarias se presentan habitualmente en esta fase con un riesgo elevado de complicaciones, derivadas de la afectación endotelial. La etapa de convalecencia ocurre hasta que retrocede toda la sintomatología y finaliza cuando se normaliza el valor de la velocidad de eritrosedimentación (VES), aproximadamente de 6 a 8 semanas luego del inicio de la enfermedad.

De las lesiones más graves en la enfermedad se encuentran las alteraciones de las arterias coronarias. Virtualmente toda la mortalidad atribuida a la enfermedad esta relacionada con la afectación del sistema cardiovascular, que se puede acompañar de derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca, miocarditis, insuficiencia valvular, arritmias cardíacas e infarto agudo al miocardio. La frecuencia en la formación de aneurismas coronarios se describe con similar frecuencia en todas las series, a pesar de que la mayor incidencia de la enfermedad ocurre en el Japón. Se presenta hasta en un 20-25% de los casos no tratados y en el 10-15% de los casos que recibieron tratamiento con gammaglobulina^{6,7,12}. En México, se desconoce la frecuencia de esta complicación, los reportes aislados pueden no reflejar la magnitud del problema; Alarcón y cols.²⁴ (1991) lo encontró en el 31.2% (5 de 16 casos) de su serie, Galnarez y cols.²⁵ (1991) lo describe en 53.8% (7 de 13 casos); Cruz y cols.²⁶ (2001) en 57% (4 de 7 casos), Rodríguez-Carbajal y cols.²⁷ (2003) en 35.7% (5 de 14 casos).

La historia natural de los aneurismas en las arterias coronarias depende del tamaño y tipo de lesión. El mejor pronóstico se describe para los aneurismas fusiformes menores de 8mm y el peor para los aneurismas gigantes de más de 8mm. Se ha señalado una evolución que varía desde la remisión de las lesiones, hasta infarto miocárdico fatal, cerca del 20% de quienes

presentaron aneurismas durante la fase aguda de la enfermedad, desarrollaran estenosis coronaria y subsecuentemente requerirán algún tipo de tratamiento para esta secuela^{12,29-30}.

Se entiende por aneurisma coronario a la dilatación de las arterias coronarias en su diámetro interno, considerándose aneurisma pequeño aquel con una medición de 3 a 5mm, aneurisma mediano de 5 a 8mm y aneurisma gigante más de 8mm³⁰.

En estudios longitudinales de hasta 21 años en Japón encuentran una regresión de los aneurismas hasta en el 50%, estenosis en el 20% y persistencia de aneurismas sin estenosis en el 40%³¹.

En aquellos que muestran regresión (50% de los casos) esta ocurre, en la mayoría de las veces, en un lapso de 5 años, para las lesiones leves (3-4mm) en un máximo de 2 años y en las lesiones moderadas el 80% lo hace alrededor de los 5 años. La estenosis en las arterias coronarias y la hipodistensibilidad son factores de riesgo potencial para futuras complicaciones³². Puede ocurrir oclusión trombótica de los aneurismas debido a estasis del flujo y la reducción súbita a través del aneurisma, aún en los casos donde existió regresión de los aneurismas, persiste disfunción vascular y anomalías morfológicas a largo plazo³³.

Debe buscarse de manera intencionada en todo adulto joven con infarto al miocardio o muerte súbita, una historia de enfermedad en la infancia compatible con enfermedad de Kawasaki³⁴.

La participación de los aneurismas coronarios en pacientes con EK se relaciona con un mayor riesgo para el desarrollo de aterosclerosis en la edad adulta³⁵.

Tratamiento

El tratamiento, una vez confirmada la enfermedad, esta dirigido a limitar el proceso inflamatorio, reducir el desarrollo de aneurismas coronarios y otras complicaciones secundarias a la vasculitis. Lo anterior se establece a base de gammaglobulina humana intravenosa a dosis de 2 g/kg dosis única y ácido acetil salicílico a razón de 100 mg/kg^{3,23}. Existen reportes de otros tipos de medicamentos empleados especialmente en pacientes con fiebre refractaria y aneurismas gigantes, tales como metotrexato, dipiridamol, ciclosporina, infliximab, etc^{1,12}.

Se ha sugerido una posible influencia genética debido a que la enfermedad se presenta con mayor frecuencia en asiáticos y asiático-americanos. En Japón el riesgo de adquirir la enfermedad entre hermanos es de 10 veces mayor que en la población general³⁶. No obstante, los estudios existentes han fallado en encontrar esta asociación entre enfermedad de Kawasaki, y algún marcador del complejo mayor de histocompatibilidad¹².

Los investigadores han tratado de identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar la complicación más grave, que es la formación de aneurismas coronarios, los

estudios han sugerido que niveles séricos incrementados de deshidrogenada láctica, bilirrubinas, glutamiltranspeptidasa, proteína C reactiva, hemoglobina menor a 9g/dl, cuenta de leucocitos con más de 50% neutrófilos o más de 50% de bandas, y/o más de 75% de neutrofilos o más de 10% de bandas, así como características demográficas (sexo masculino, menores de 6 meses y mayores de 8 años), y una como respuesta incompleta a la administración de gammaglobulina humana; se asocian al desarrollo ulterior de aneurismas coronarios³⁷⁻³⁹.

Es precisamente, del conocimiento en la forma de presentación de la enfermedad, curso y frecuencia de las complicaciones, que permiten al médico que atiende esta enfermedad, generar nuevas líneas de investigación, por lo que es necesario conocer las características clínicas, de laboratorio y gabinete, de los pacientes con EK que son atendidos en la UMAE Hospital General. Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza.

Justificación

La EK es la principal causa de cardiopatía adquirida en niños, la complicación más grave es el desarrollo de aneurismas coronarios que ocurre hasta en el 30% de los casos.

El diagnóstico requiere de un alto índice de sospecha, pericia y destreza por parte del médico. El retraso en el diagnóstico y tratamiento se asocian a una mayor incidencia de aneurismas coronarios. La forma de presentación, así como la frecuencia de las complicaciones, recidivas y respuesta a tratamiento parece ser semejante en las diferentes poblaciones, sin embargo en México no existe información que acredite este hecho, de la misma manera que del comportamiento y las características clínicas de la enfermedad. Fue necesario, por tanto, determinar las características clínicas de presentación, laboratorio y gabinete, de los pacientes con EK en niños Mexicanos, atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General. Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Los estudios epidemiológicos no se reducen al simple recuento de casos dentro de una población y su utilidad no se limita a describir las características de las enfermedades o su frecuencia, sino que, entre otros, permite integrar la historia natural de la enfermedad, e identificar líneas de investigación de los problemas de salud a los que se enfrenta el médico.

Planteamiento del problema

¿Cuáles son las características clínicas, de laboratorio, ecocardiográficas y epidemiológicas de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki que fueron atendidos en la UMAE Hospital General. Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS?

Objetivo General

Determinar las características clínicas y epidemiológicas, de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki que fueron atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General. Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Objetivos Específicos

1. Conocer la edad de diagnóstico media de la enfermedad.
2. Identificar en qué género es más frecuente la enfermedad.
3. Conocer cuáles son los síntomas más frecuentes de la enfermedad.
4. Conocer la estación del año con mayor número de casos de la enfermedad.
5. Identificar las principales alteraciones de laboratorio presentes en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki.
6. Comparar las características clínicas y epidemiológicas, de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki que son atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General. Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, con lo reportado en la literatura internacional.

Hipótesis de trabajo

No existe, por tratarse de un estudio descriptivo.

Material y Métodos

Diseño

Se efectuó un estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo.

Universo de trabajo

Pacientes de 0 a 16 años con Enfermedad de Kawasaki atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, de Enero de 1999 a Diciembre de 2012.

Tamaño de la muestra

Muestra no paramétrica, casos consecutivos por convenir así al estudio

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Edad de 0 a 16 años
2. Género masculino y femenino
3. Con el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, de acuerdo a los criterios de la AHA⁴⁰.
4. Originarios de la Republica Mexicana
5. Expediente clínico disponible en forma física o electrónica.

Criterios de exclusión

No aplica.

Criterios de no inclusión.

1. Pacientes con expedientes incompletos

Variables

Puesto que no se establecen relaciones entre las variables del estudio, o pueden clasificarse como independientes o dependientes.

Edad

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Numérica discreta

Unidad de análisis: Número de meses

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona. ⁽⁴¹⁾

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el nacimiento, hasta el momento de ingresar al estudio expresado en meses.

Sexo

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica (Masculino, femenino)

Definición conceptual: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer. ⁽⁴¹⁾

Definición operacional: Características fenotípicas que distinguen a los hombres de las mujeres que se identifican en la exploración que se efectuó al ingreso.

Leucocitos

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Numérica discreta

Unidad de análisis: Miles/dl

Definición conceptual: Son células que forman parte del sistema inmunitario del cuerpo humano, se encuentran principalmente en la sangre. ⁽⁴²⁾

Definición operacional: Características fenotípicas que distinguen a los hombres de las mujeres que se identifican en la exploración que se efectuó al ingreso

Plaquetas

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Numérica discreta

Unidad de análisis: Millones/mm³

Definición conceptual: Células producidas por los megacariocitos en la médula ósea, mediante el proceso de fragmentación citoplasmática, desempeñan un papel importante en la coagulación⁽⁴²⁾

Definición operacional: Recuento de plaquetas expresada en millones por mm³

Transaminasas

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Numérica discreta

Unidad de análisis: U/dl

Definición conceptual: Proteínas que se encuentran en el interior de las células de diferentes órganos. Las más conocidas son aspartatoaminotransferasa (AST ó GOT) y alaninoaminotransferasa (ALT - GPT) Aspartato amino transferasa (TGO) método colorimétrico de punto final (Reitman Frankel) y Alanina amino transferasa (TGP) polvo método enzimático U. V. cinético NAD dependiente estabilidad⁽⁴²⁾.

Definición operacional: Determinación de aspartato amino transferasa (AST) y de alaninoaminotransferasa (ALT) expresada en U/dl

Deshidrogenasa láctica

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Numérica discreta

Unidad de análisis: UI/L

Definición conceptual: La deshidrogenasa láctica (LDH) cataliza la interconversión del piruvato y el lactato. Los músculos en ejercicio convierten la glucosa en lactato (y los glóbulos rojos la metabolizan), el cual es liberado en la sangre y finalmente absorbido por el hígado. Éste, a su vez, convierte el lactato en glucosa y la libera en la sangre. Dicha glucosa es luego absorbida por los músculos en reposo, los glóbulos rojos y otros tejidos⁴²

Definición operacional: Concentración de deshidrogenada láctica expresada en UI/L

Albúmina

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Numérica discreta

Unidad de análisis: UI/L

Definición conceptual: Es una proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano. Es sintetizada en el hígado.

Definición operacional: Concentración de albumina expresada en UI/L

Hemoglobina

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Numérica discreta

Unidad de análisis: g/dl

Definición conceptual: Es una heteroproteína de la sangre, de peso molecular 68.000, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, en mamíferos y otros animales. La forman cuatro cadenas polipeptídicas (globina) a cada una de las cuales se une un grupo hemo, cuyo átomo de hierro es capaz de unirse de forma reversible al oxígeno.

Definición operacional: Determinación de hemoglobina expresada en g/dl

Velocidad de Sedimentación Globular

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Numérica discreta

Unidad de análisis: mm/hr

Definición conceptual: Es la tasa que mide cuán rápido los eritrocitos (glóbulos rojos de la sangre) caen al fondo de un tubo de ensayo. Se calcula midiendo la distancia en que la sangre sedimenta en una hora⁴³.

Definición operacional: Es la prueba inespecífica más utilizada en la práctica clínica para valorar la inflamación. Su aumento se debe al incremento de concentración de algunas proteínas de fase aguda, que favorecen la agregación de los hematíes, expresada en mm/hr.

Proteína C reactiva

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Numérica discreta

Unidad de análisis: mg/dl

Definición conceptual: Es una proteína que se encuentra en bajas concentraciones en condiciones normales y que debe su nombre a que es precipitada por el polisacárido C del neumococo. Su síntesis se realiza en el hepatocito en respuesta a un estímulo inflamatorio y es inducida por Citocinas especialmente la interleucina 6⁴³.

Definición operacional: Cuantificación de Proteína C reactiva, expresada en mg/dl

Estaciones del año

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Politómica

Unidad de análisis: Primavera, Verano, Otoño e Invierno

Definición conceptual: Las estaciones son los períodos del año en los que las condiciones climatológicas imperantes se mantienen, en una determinada región, dentro de un cierto rango. Es el tiempo que tarda el sol en recorrer la eclíptica desde cualquiera de los puntos equinocciales y los dos puntos solsticiales⁴⁴

Definición operacional: Estación del año en la que realizó el diagnóstico de EK

Aneurismas Coronarios

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica (Presente – ausente)

Definición conceptual: Dilatación de las arterias coronarias en su diámetro interno, considerándose aneurisma pequeño aquel con una medición de 3 a 5mm, aneurisma mediano de 5 a 8mm y aneurisma gigante más de 8mm⁴⁰.

Definición operacional: El diagnóstico se establece mediante ecocardiografía, procedimiento que se realiza por un experto (Cardiólogo Pediatra), con un equipo HP sonus 5500^{MR}, con transductor de alta frecuencia que de acuerdo a la edad del paciente, es de 4 mHz (lactantes y prescolares) o de 8 mHz (escolares), obteniéndose las mediciones de los diámetros internos de las arterias coronarias mediante los siguientes ejes: eje corto para los grandes vasos, eje largo para el ventrículo izquierdo y apical de 5 cámaras.

Fiebre

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica, Presente, ausente

Definición conceptual: Es el aumento temporal en la temperatura del cuerpo, en respuesta a alguna enfermedad o padecimiento.

Definición operacional: Aumento de temperatura es generalmente elevada: 39 a 40°C registrado en expediente clínico al momento del diagnóstico.¹¹

Conjuntivitis no exudativa

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Categórica

Unidad de análisis: Dicotómica, Presente/ Ausente

Definición conceptual: Inflamación o infección de la membrana que recubre los párpados (conjuntiva) sin la acumulación de secreciones o material líquido.

Definición operacional: A nivel ocular se evidencia una hiperemia conjuntival, que es característica. Registrado en el expediente clínico al momento de diagnóstico¹¹.

Rash polimorfo.

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Categórica

Unidad de análisis: Dicotómica, Presente / Ausente.

Definición conceptual: Exantema, Erupción Eritema. Pueden producirse con o sin fiebre. Caracterizado por la presencia de lesiones rojizas, elevadas y simétricas en todo el cuerpo.

Definición operacional: La presencia de una erupción de tipo escarlatiniforme o con manifestaciones similares al eritema polimorfo. No se presentan vesículas ni bullas. Registrado en el expediente clínico al momento de diagnóstico¹¹.

Cambios en labios y boca.

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Categórica

Unidad de análisis: Dicotómica, Presente/Ausente

Definición conceptual: Eritema (a la inflamación superficial de la piel como consecuencia del exceso de riego sanguíneo que provocará vasodilatación y que es acompañada por manchas rojas), Sequedad (Esta piel, es muy característica por su aspecto seco, áspero, irritado y enrojecido, incluso pueden aparecer grietas, y ocasionar un molesto prurito, Fisuras (lesión de la piel en forma de surco, pequeña y profunda, de color rojo) y Sangrado espontáneo (Se refiere a la pérdida de sangre)

Definición operacional: Es la presencia de eritema, sequedad, fisuras y sangrado espontáneo o al mínimo tacto. A nivel de la boca se evidencia eritema de la mucosa oral faríngea, lengua aframbuesada con papilas prominentes eritematosas. . Registrado en el expediente clínico al momento de diagnóstico¹¹.

Cambios en extremidades.

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Categórica

Unidad de análisis: Dicotómica. Presente /Ausente

Definición conceptual: Eritema bilateral de las palmas y plantas, edema, sobre todo a nivel del dorso de manos y pies.

Definición operacional: Presencia a nivel de las extremidades de 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. Registrado en el expediente clínico al momento de diagnóstico¹¹.

Adenopatía cervical.

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Categórica

Unidad de análisis: Dicotómica, Presente/ Ausente.

Definición conceptual: Una tumefacción, aumento de volumen o inflamación de los ganglios linfáticos, acompañado o no de fiebre.

Definición operacional: La presencia de crecimiento ganglionar como mínimo 1,5 cm. Habitualmente Unilateral. Registrado en el expediente clínico al momento de diagnóstico¹¹.

Descripción General del Estudio

Se revisaron los expedientes de pacientes de 0 a 16 años con Enfermedad de Kawasaki atendidos en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, de Enero de 1999 a Diciembre de 2012, una vez aplicados los criterios de selección de los pacientes se procedió a la recolección de datos en las hojas correspondientes, posteriormente se codificaron y se vaciaron en una hoja de cálculo para finalmente proceder al análisis estadístico en el programa SPSS 21.0 ®. Se realizó estadística descriptiva empleando frecuencias y tablas para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Para establecer la presencia o ausencia de asociaciones estadísticamente significativas entre la presencia de aneurismas coronarios y las manifestaciones clínicas y características epidemiológicas de los pacientes se utilizaron tablas de contingencia de 2 x 2 y la prueba de χ^2 para establecer significancia estadística. Para las variables cuantitativas se empleó la prueba t de Student para muestras independientes. En todos los casos se utilizó un intervalo de confianza de 95% y un nivel alfa igual o menor de 0.05.

Principios Éticos

El proyecto se sometió a evaluación por el Comité de Investigación y Ética de la Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza, IMSS.

Se apega a las consideraciones éticas referidas en la Ley General de salud Título quinto, vigente al 19 de Enero del 2004, así como al código sanitario de los Estados Unidos Mexicanos.

No existe riesgo en la realización de este estudio observacional, no será identificada la identidad de los pacientes a incluir, por tanto no es necesario consentimiento informado por escrito del paciente o tutor.

Recursos y factibilidad

Humanos

Se contó con Médico Residente de Pediatra quién fue el encargado de la recolección de datos. Además en el Centro Médico la Raza se tuvo bajo control y seguimiento los pacientes con enfermedad de Kawasaki necesarios para completar el estudio.

Materiales

El edificio de consulta externa del Centro Médico Nacional La Raza contó con el área física donde se concentraron los expedientes clínicos requeridos para el estudio.

Financieros

Se contó con el equipo necesario para el mismo sin necesidad de realizar ninguna erogación fuera de las institucionales que son inherentes a la atención de los derechohabientes.

Bioseguridad

Debido a que este estudio analizó en forma retrospectiva la información almacenada en los archivos de nuestro hospital no hubo riesgo alguno para los pacientes ni para los investigadores.

Resultados

Características de la población de estudio

Se analizaron en total los expedientes de 92 pacientes del periodo de Enero de 1999 a Diciembre de 2012 tras aplicarse los criterios de selección; de ellos 55 fueron del sexo masculino (59.8%) y 37 del sexo femenino (40.2%) (ver Gráfico 1). La edad promedio de los pacientes fue de 27.6 meses (M 27.6, Me 23.5, Mo 18.0, s 17.3 meses) con un rango de 4 a 89 meses. La edad promedio en las mujeres fue de 29 meses con un rango de 4 a 89 meses y en los hombres de 26 meses con un rango de 4 a 48 meses (ver Gráfico 2).

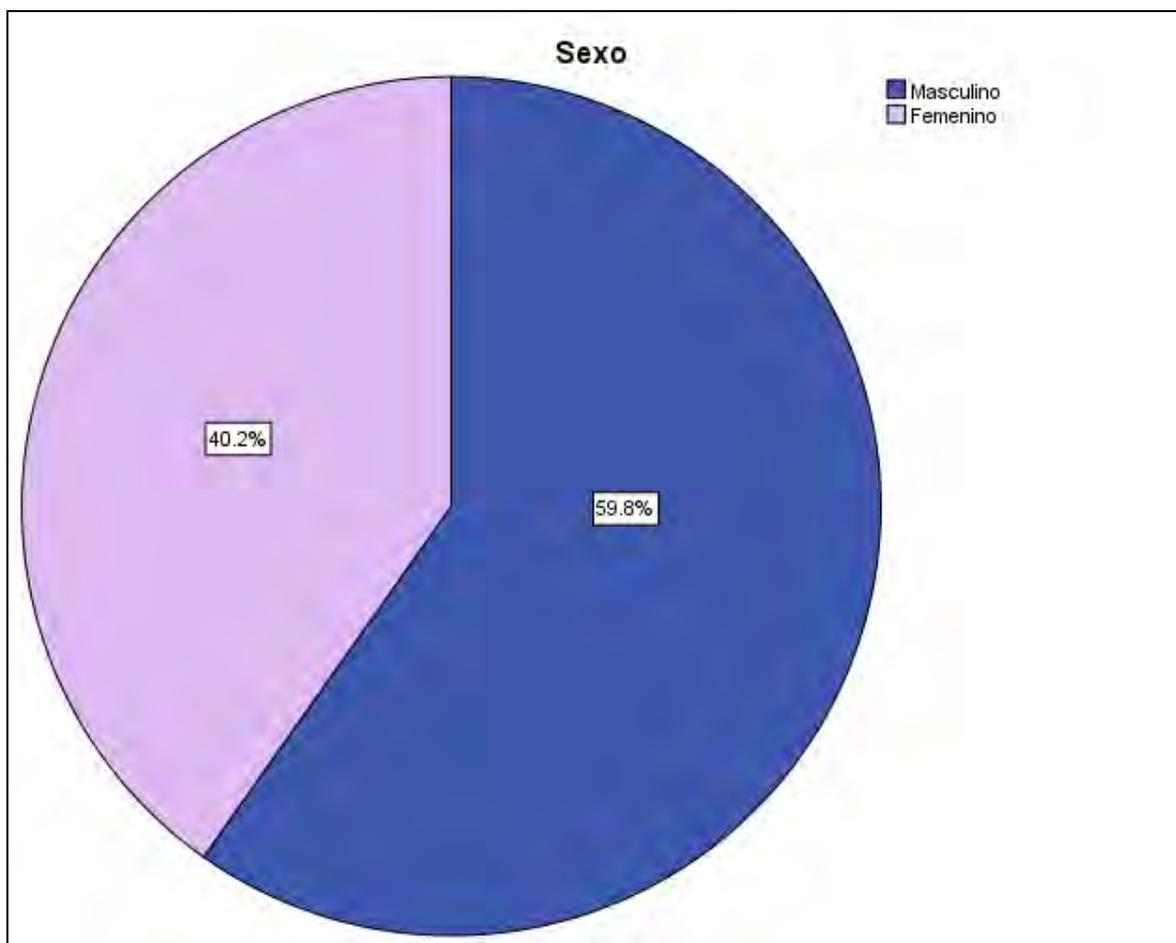


Gráfico 1. Frecuencia de pacientes según sexo.

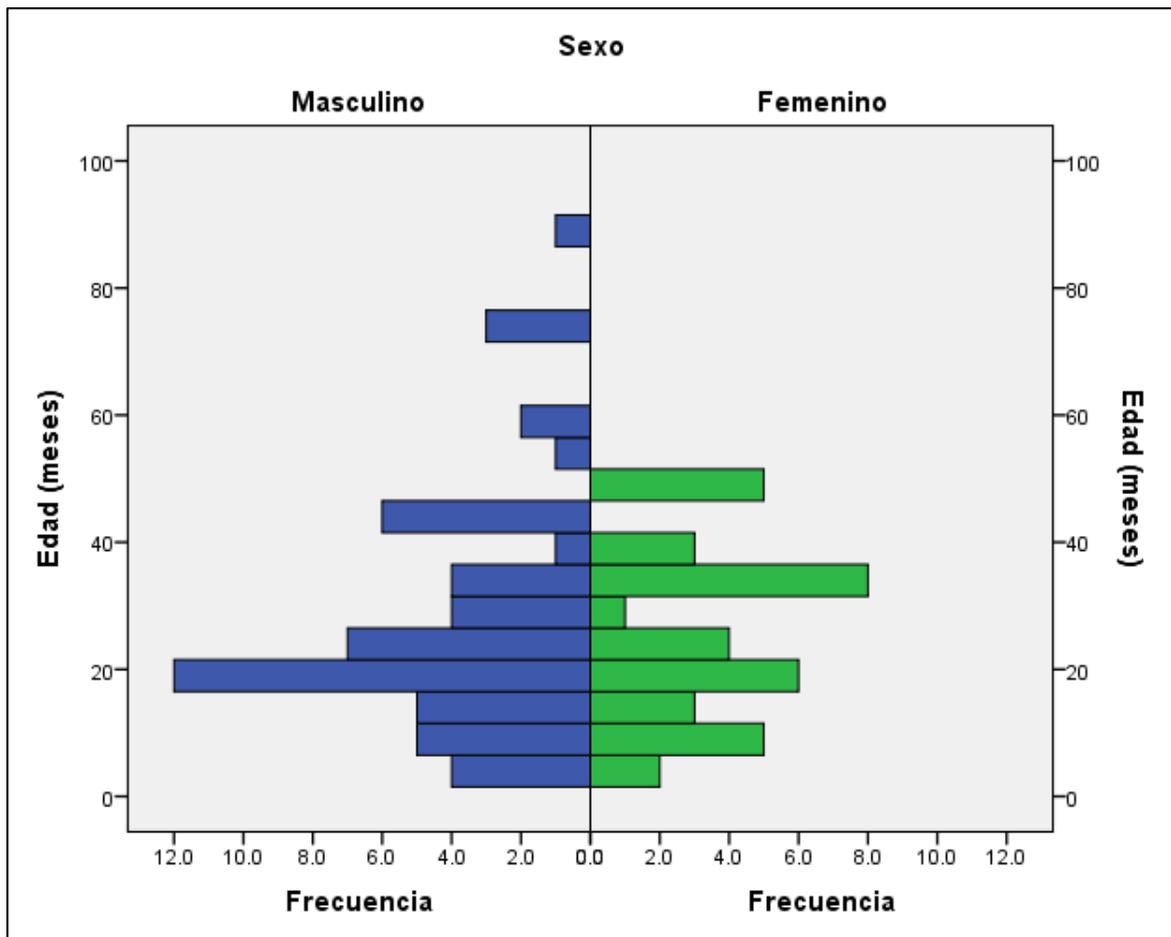


Gráfico 2. Distribución de pacientes según edad.

Manifestaciones clínicas

La estación del año en que se presentó la enfermedad fue en primavera en 27 pacientes (29.3%), en Invierno en 27 pacientes (29.3%), en Otoño en 25 pacientes (27.2%) y en Verano en 13 pacientes (14.1%) (ver Gráfico 3).

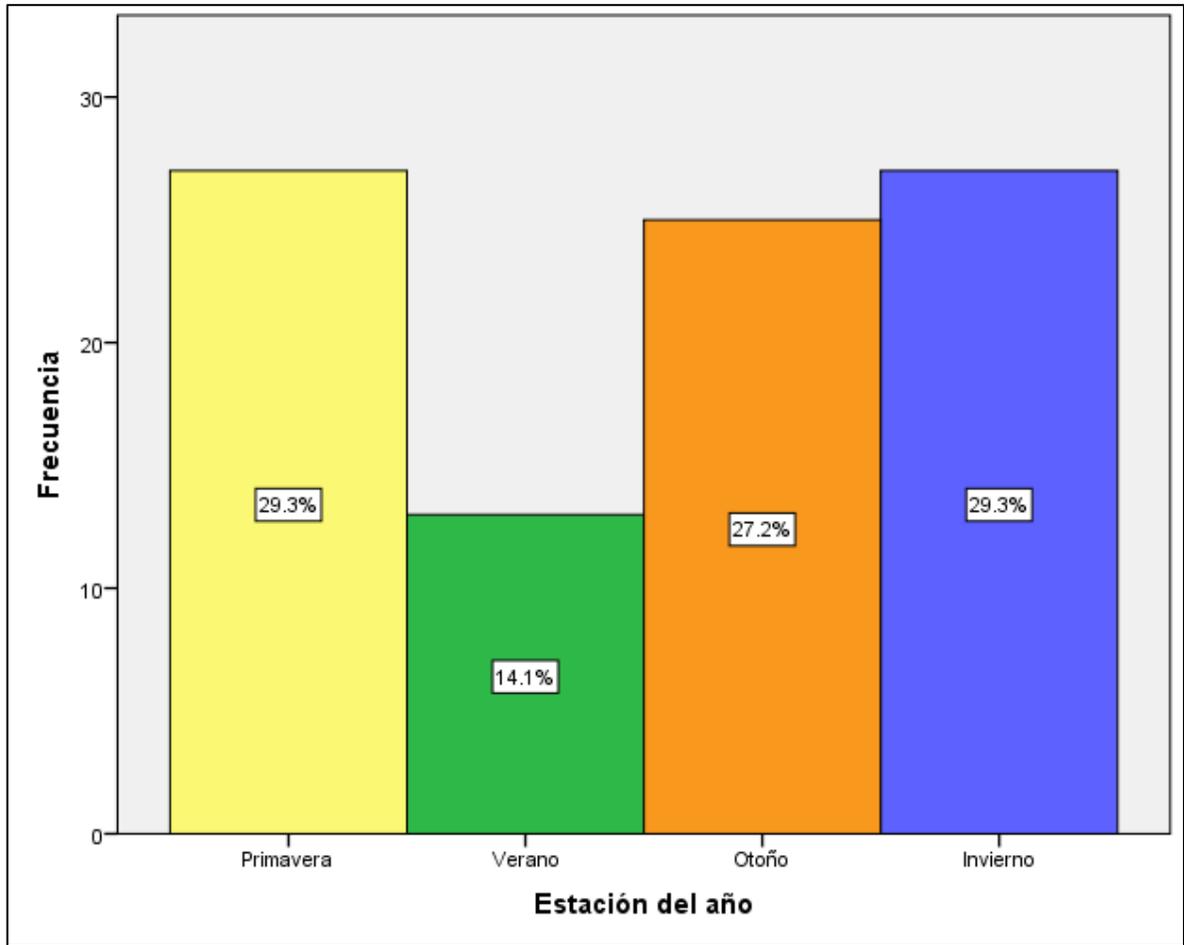


Gráfico 3. Frecuencia de pacientes según estación del año.

La latencia entre la presentación de la fiebre y el inicio del tratamiento, que puede considerarse el momento de diagnóstico definitivo, fue en promedio de 12.95 días (M12.95, Me 10.0, Mo 10, s 8.7 días) con un rango de 5 a 60 días.

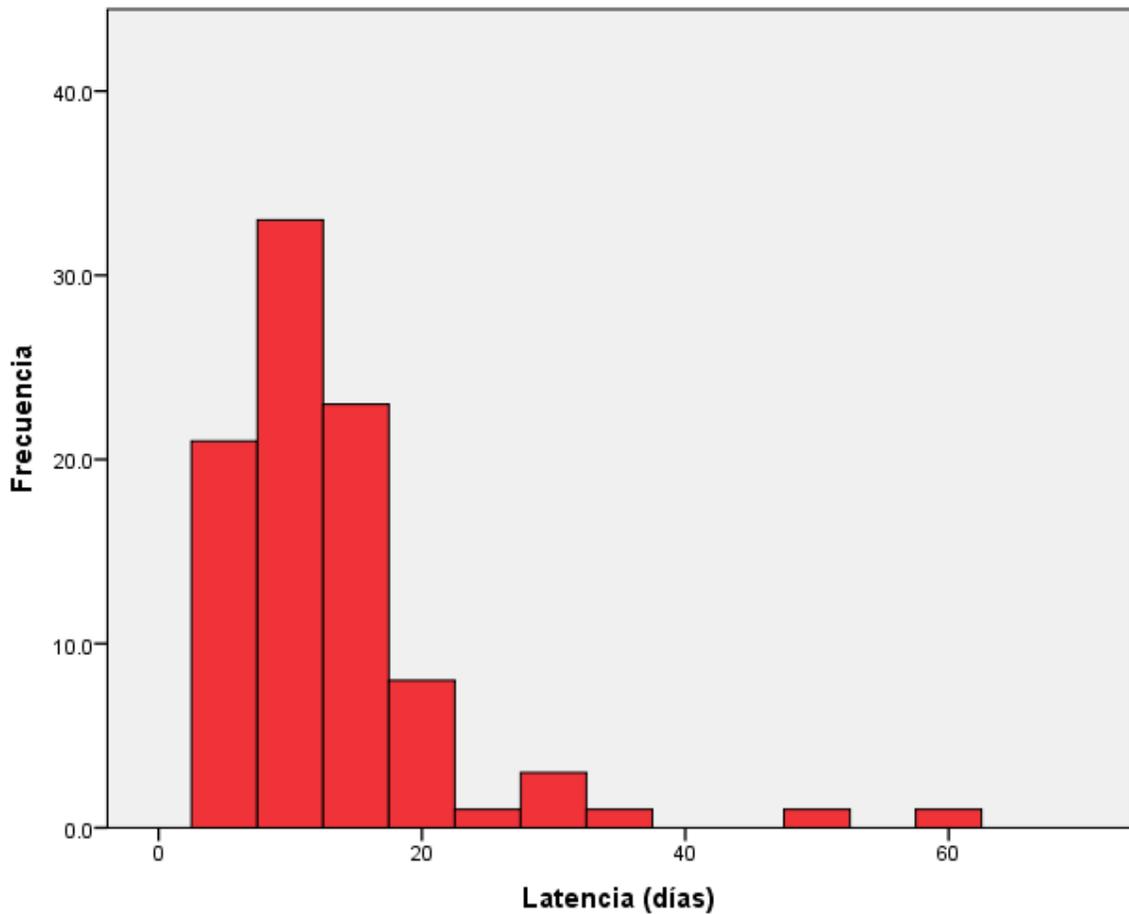


Gráfico 4. Distribución de los pacientes de acuerdo al tiempo de diagnóstico.

Respecto a la fiebre, fue una manifestación universal ya que se presentó en 91 pacientes (98.9%); el rash polimorfo en 82 pacientes (89.1%), la conjuntivitis bilateral no exudativa en 79 pacientes (85.9%), eritema labial en 75 pacientes (81.5%), adenopatías en 58 pacientes (63.0%), la descamación de manos, pies y periné en 52 pacientes (56.5%); el eritema en boca en 49 pacientes (53.3%), el edema en manos y pies en 46 (50.0%) y el eritema en palmas y plantas en 11 (12.0%) (ver Tabla 1).

Manifestación clínica	Recuento (n)	Frecuencia (%)
Fiebre	91	98.9
Rash polimorfo	82	89.1
Conjuntivitis	79	85.9
Eritema labial	75	81.5
Adenopatías	58	63.0
Descamación	52	56.5
Eritema de boca	49	53.3
Edema en manos y pies	46	50.0
Eritema de manos y plantas	11	12.0

Tabla 1. Frecuencia de presentación de las diferentes manifestaciones clínicas.

Del total de pacientes 48 se presentaron en la etapa aguda (52.2%), 34 en la subaguda (37%) y 10 en la de convalecencia (10.9%) (ver Gráfico 4).

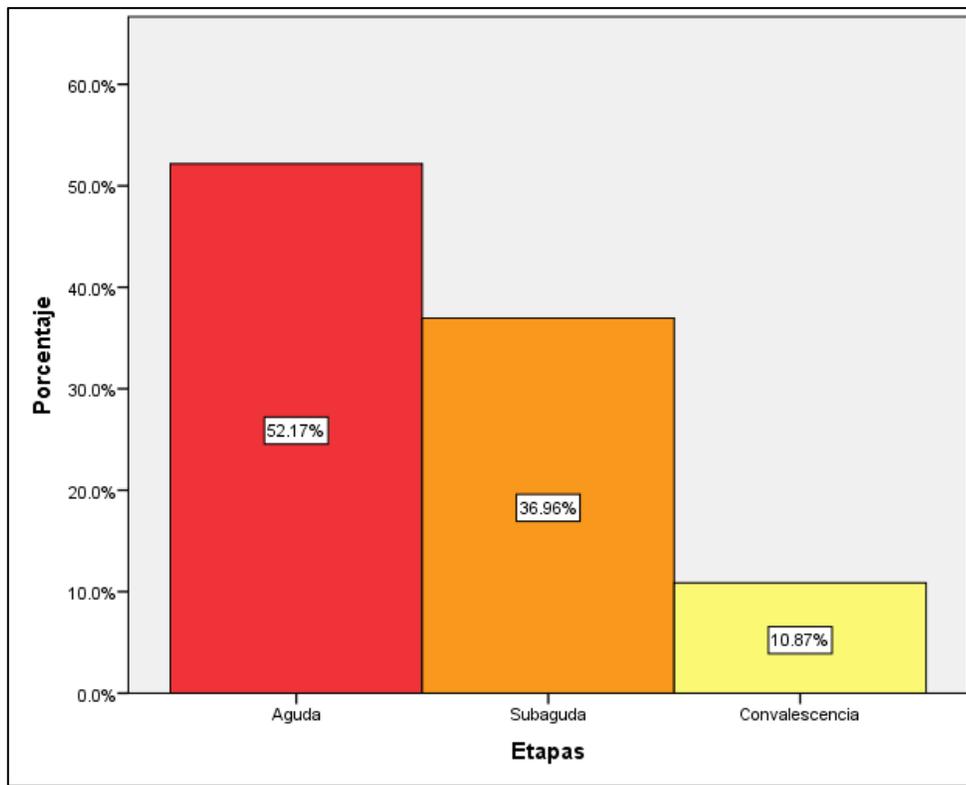


Gráfico 5. Distribución de pacientes según etapa en la historia natural de la enfermedad.

Hallazgos de laboratorio

Los valores absolutos de las diversas variables analizadas se describen en la tabla 2 mediante las medidas de tendencia central correspondientes.

Laboratorio	Medidas de tendencia central				
	Media	Mediana	Moda	Rango	Desviación
Hemoglobina	11.18	11.2	11.6	8.0 a 14.4	1.46
Leucocitos	14,948	13,450	11,800	2,342 a 33,000	6,498
Plaquetas	542,554	514,000	700,000	40,000 a 109,5000	221,249
Albúmina	3.35	3.30	3.0	1.5 a 5.3	0.61
VSG	32.14	33.00	34.00	0 a 60.00	11.63
PCR	36.49	22.00	40.00	0 a 252.0	41.19
AST	62.7	36.5	27.0	10.0 a 807.0	99.1
ALT	51.6	27.5	14.0	6.0 a 342.0	69.1
DHL	544.8	501.0	539.0	170.0 a 2156.0	290.7

Tabla 2. Valores de laboratorio en la muestra de estudio.

Respecto a las alteraciones de laboratorio (definidas mediante los niveles de corte establecidos de acuerdo a la edad de cada paciente) se presentó anemia en 33 pacientes (35.9%) siendo la hemoglobina normal en 59 (64.1%). El recuento leucocitario fue normal en 56 pacientes (60.9%), mientras que 33 pacientes presentaron leucocitosis (35.9%) y leucopenia en 3 (3.3%). En relación a las plaquetas el recuento fue normal en 37 pacientes (40.2%), con trombocitosis en 53 (57.6%) y con trombocitopenia en 2 (2.2%). Se observó hipoalbuminemia en 14 pacientes (15.2%). La DHL se elevó en 56 pacientes (60.9%), la ALT en 27 pacientes (29.3%) y la AST en 20 pacientes (21.7%). La velocidad de sedimentación globular se elevó en 90 pacientes (97.8%). La PCR fue normal (menor de 1 mg/L) sólo en 7 pacientes (7.6%), se elevó en 85 pacientes (92.4%), discretamente (1 a 10 mg/L) en 25 (27.2%) y marcadamente (>10 mg/L) en 60 (65.2%). Se observó piuria estéril en 5 pacientes (5.4%) (ver Tabla 3).

Laboratorio	Frecuencia
VSG elevada	97.8%
PCR elevada	92.4%
PCR elevación marcada	65.2%
PCR elevación discreta	27.2%
DHL elevada	60.9%
Trombocitosis	57.6%
Leucocitosis	35.9%
Elevación de ALT	29.3%
Elevación de AST	21.7%
Hipoalbuminemia	15.2%
Piuria estéril	5.4%
Leucopenia	3.3%
Trombocitopenia	2.2%

Tabla 3. Frecuencia de las diversas alteraciones de laboratorio.

Aneurismas coronarios

Se observó la presencia de aneurismas coronarios en 41 de los 92 pacientes (44.6%). De estos pacientes 29 presentaron aneurismas bilaterales (70.7%), 12 presentaron aneurismas unilaterales (29.3%) de los cuales 7 se observaron en la arteria coronaria izquierda (17.1%) y 5 en la coronaria derecha (12.2%) (ver Gráfico 6).

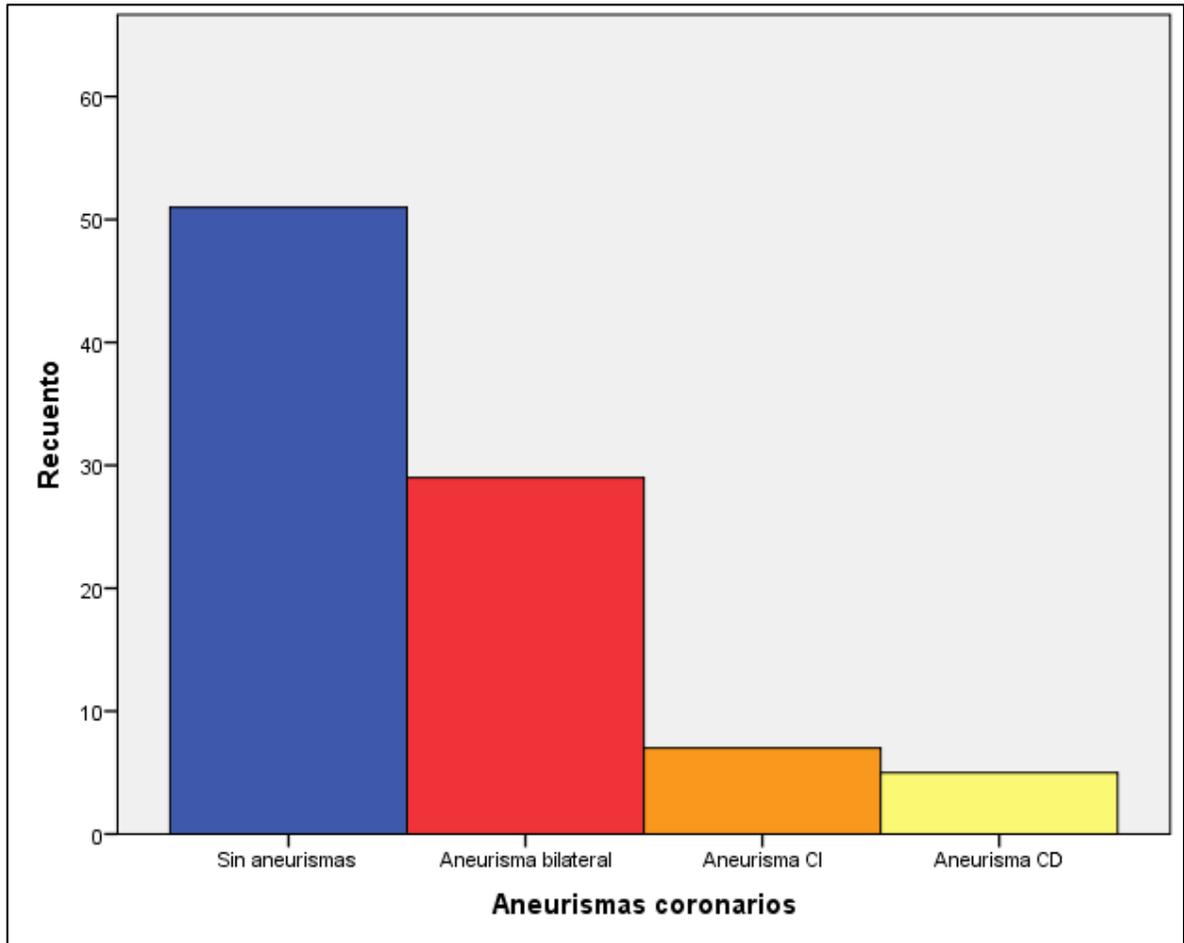


Gráfico 6. Distribución de pacientes según la presencia de aneurismas coronarios.

De los 36 pacientes con aneurisma en la arteria coronaria izquierda (29 bilaterales y 7 unilaterales) la dilatación promedio fue de 4.08 mm (M 4.08, Me 4.00, Mo 4.00, s 1.16 mm) con un rango de 1.70 a 6.99 milímetros (ver Gráfico 7).

Los aneurismas de la arteria coronaria derecha presentes en 34 pacientes (29 bilaterales y 7 unilaterales) tuvieron un diámetro promedio de 3.72 mm (M3.72, Me 3.75, Mo 4.00, s 1.16 mm) con un rango similar de 1.80 a 7.00 milímetros (ver Gráfico 8).

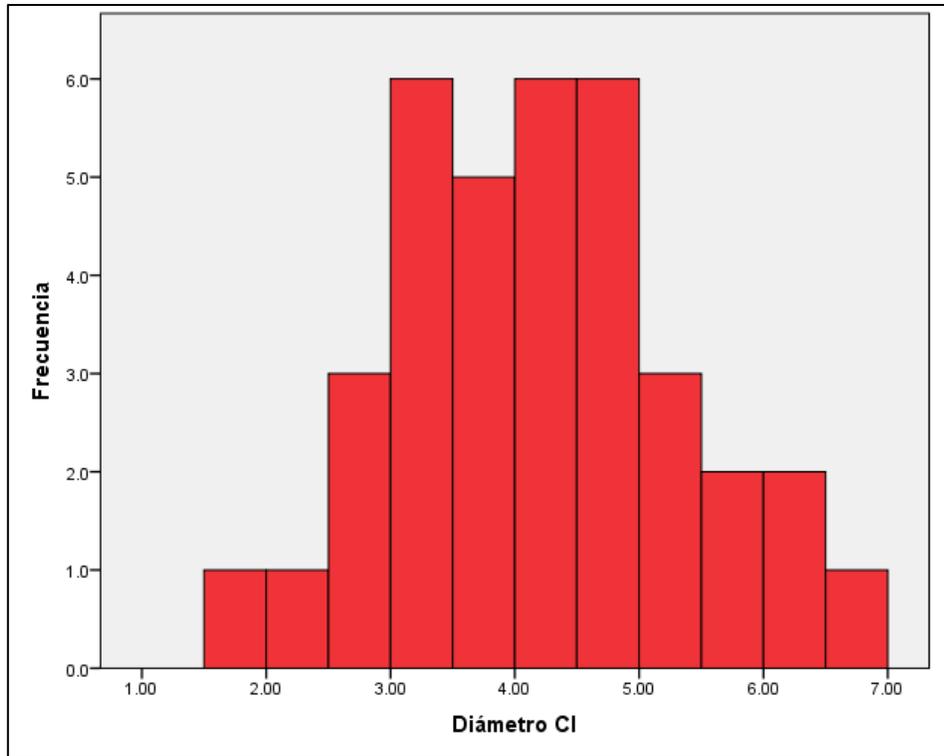


Gráfico 7. Histograma del diámetro de la arteria coronaria izquierda.

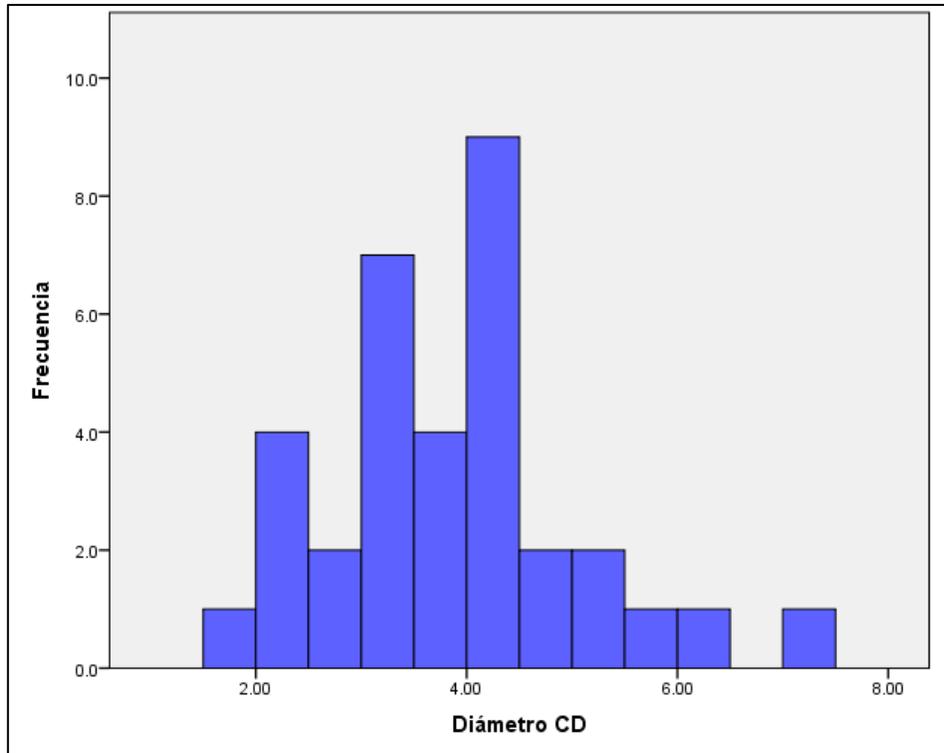


Gráfico 8. Diámetro de la arteria coronaria derecha.

Tratamiento

Todos los pacientes recibieron tratamiento con inmunoglobulina G intravenosa (100%) y con ácido acetilsalicílico (100%). Se reportó resistencia a tratamiento en 5 de ellos (5.4%) mientras que en los restantes 87 se observó adecuada respuesta (94.6%). Se administraron otros tratamientos en 2 pacientes (2.2%).

Análisis inferencial

No se observaron asociaciones estadísticamente significativas mediante la prueba de χ^2 en el análisis de tablas de contingencia para las distintas variables cualitativas (sexo, manifestaciones clínicas, etc.) con la presencia o ausencia de aneurismas coronarios.

En relación a las variables cuantitativas se realizó la prueba t de Student para establecer si la diferencia de las medias entre los pacientes agrupados según la presencia o ausencia de aneurismas coronarios, observándose significancia estadística en la edad, la latencia y la velocidad de sedimentación globular (ver Tabla 4). Los pacientes con aneurismas coronarios fueron más jóvenes con una edad promedio de 23.61 meses respecto a los pacientes sin aneurismas coronarios que tuvieron una edad promedio de 30.80 meses (ver Gráfico 9). Respecto a la latencia (inicio de tratamiento), esta fue más tardía en los pacientes con aneurismas con un promedio de 14.93 días, mientras que en los pacientes sin aneurismas fue de 11.16 días (ver Gráfico 10). La velocidad de sedimentación globular se mantuvo en promedio más elevada en los pacientes con aneurismas coronarios (36.15 mm/h) respecto a los pacientes sin aneurismas coronarios (28.92 mm/h) (ver Gráfico 11).

Variable	Diferencia de medias	Prueba t de Student	Valor de p
Edad (meses)	-7.19	-2.02	0.047
Latencia (días)	3.77	2.09	0.040
VSG	7.22	3.09	0.003

Tabla 4. Resultados de la prueba t de Student.

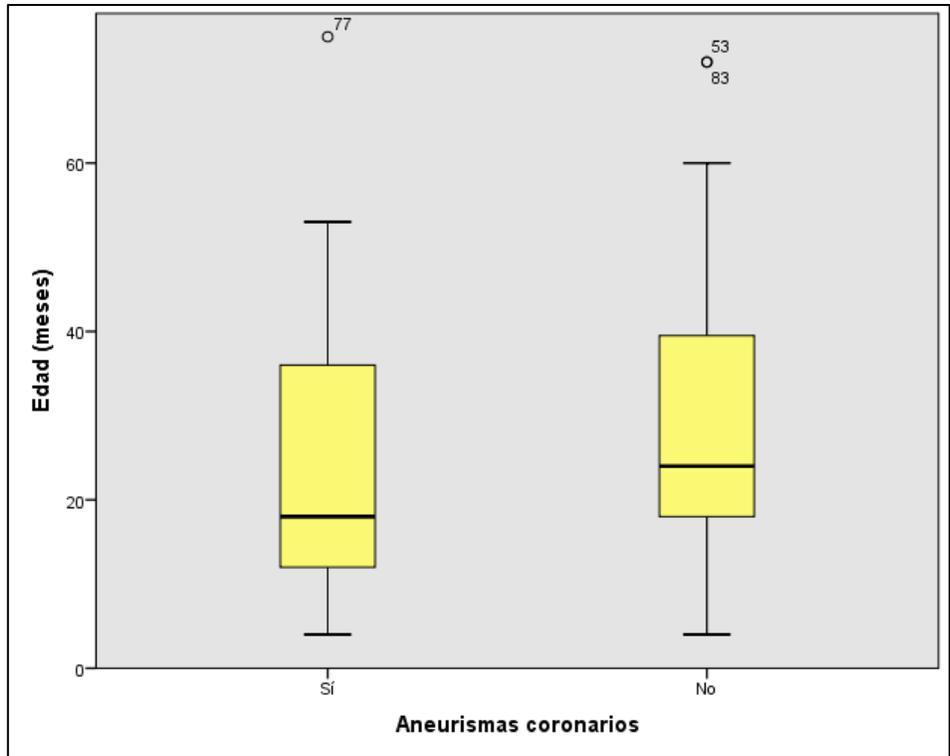


Gráfico 9. Diferencia de medias para la edad en pacientes con y sin aneurismas coronarios.

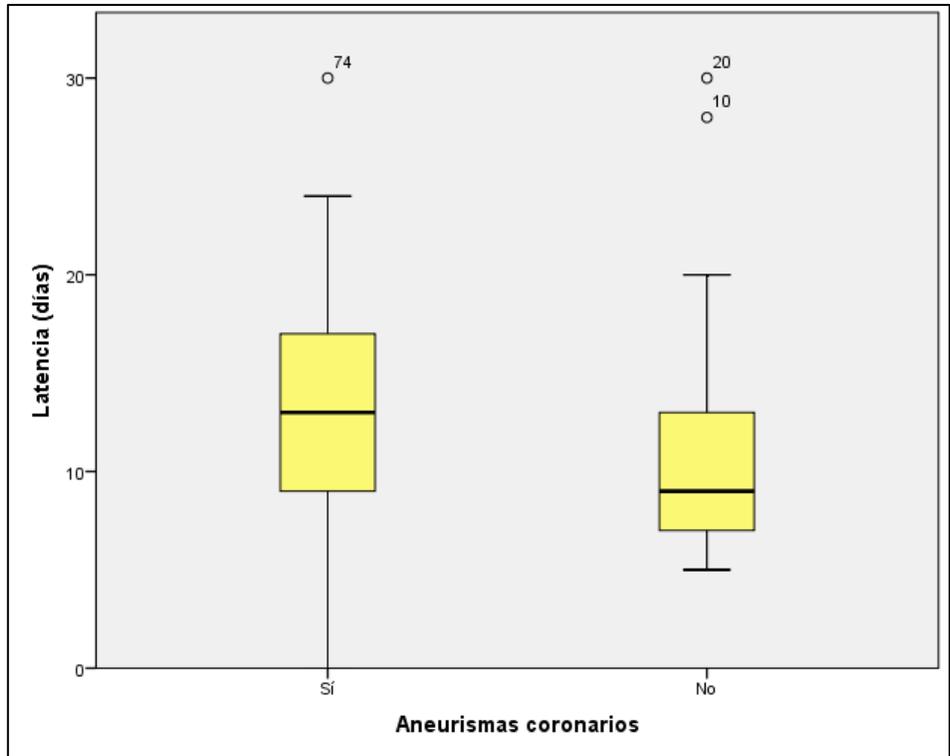


Gráfico 10. Diferencia de medias en la latencia de los pacientes con y sin aneurismas coronarios.

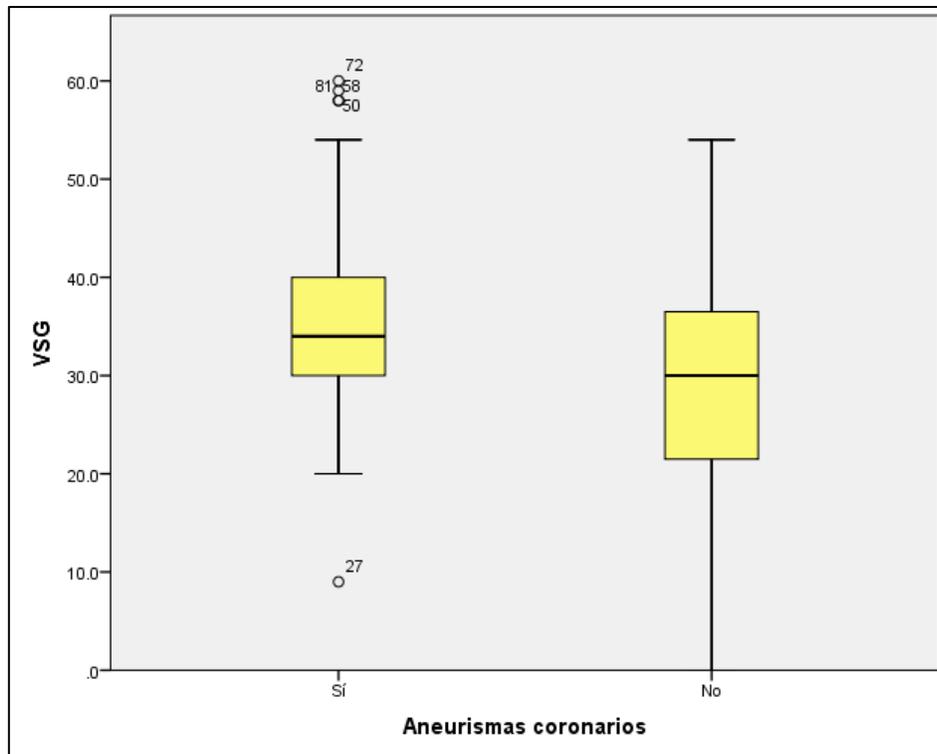


Gráfico 11. Diferencia de medias en la VSG de los pacientes con y sin aneurismas coronarios.

Discusión

La enfermedad de Kawasaki se ha identificado en diversos países, siendo los de Oriente donde se observa en proporciones notables, considerándosele un problema de salud. En América, el país con mayor número de casos identificados es Estados Unidos de Norteamérica, con 2,500 casos anuales, en México no se conoce su incidencia real. La importancia del diagnóstico temprano en esta enfermedad, radica en que con tratamiento oportuno con gammaglobulina y ácido acetilsalicílico, es posible reducir la aparición de aneurismas en las arterias coronarias y, por otro lado, reducen el riesgo de que los niños que padecen la enfermedad desarrollen cardiopatía isquémica al llegar a las etapas de la adolescencia y del adulto joven. La enfermedad se diagnostica con mayor frecuencia en menores de cinco años, aunque puede manifestarse en los adolescentes. En este trabajo de los 92 expedientes analizados, se obtuvo un predominio de afectación del sexo masculino con un total de 55 pacientes (59.8%) y femenino de 37 pacientes (40.2%) que coincide con lo reportado en la literatura que indica el predominio de varones, de 1.5:1 sobre sexo femenino.^{25,26}

Las edades variaron de los 4 meses a los 89 meses (7.4 años) de edad, con edad promedio de 27.6 meses, se han descrito casos referidos desde el tercer mes de vida, aunque la mayoría se encuentran entre los doce meses y cinco años de edad. Los pacientes con aneurismas coronarios fueron más jóvenes con una edad promedio de 23.61 meses respecto a los pacientes sin aneurismas coronarios que tuvieron una edad promedio de 30.80 meses. La época del año en que la enfermedad se presenta es en invierno y primavera, dato que se menciona en la mayor parte de los estudios^{25,26}.

La fiebre fue el síntoma más constante, en el 98.9 % de los enfermos. Hay que considerar que muy recientemente algunos autores han propuesto incluir a la fiebre como un síntoma más no obligado y sin número de días. Exantema y conjuntivitis se encuentran en similar porcentaje de casos (89.1% y 85.9 % respectivamente), eritema labial en 81.5% de los pacientes, adenopatías 63%, la descamación de manos, pies y periné en 56.5% de los enfermos.²⁵

En este estudio se diagnosticaron después de la fase aguda un 47.9% de los casos, lo que denota la falta de sospecha de la enfermedad, que empobrece el pronóstico. Por lo expuesto, la enfermedad debe considerarse como un diagnóstico diferencial en todo menor de 5 años con fiebre persistente y alguno de los 5 criterios ya descritos.²⁵

No existen estudios de laboratorio específicos, pero lo que se observa con mayor constancia es: trombocitosis (57.6%), elevación de DHL (60.9%), incremento en la velocidad de sedimentación globular (97.8%) y la PCR (92.4%). La velocidad de sedimentación globular se mantuvo en promedio más elevada en los pacientes con aneurismas coronarios (36.15 mm/h) respecto a los pacientes sin aneurismas coronarios (28.92 mm/h).²⁶

El estudio ecocardiográfico es parte importante de diagnóstico, actualmente la AHA, considera que este procedimiento es crucial en el diagnóstico, en especial en aquellos pacientes con cuadros atípicos o incompletos, que tienen fiebre y menos de cuatro signos²⁶. Llama la

atención la frecuencia de afectación del área cardiaca; la presencia de aneurismas coronarios en 41 de los 92 pacientes, 44.6%, reportando afectación bilateral en 29 pacientes 70.7%, siendo mas frecuente su presencia en la coronaria izquierda, el promedio de dilatación varia de 3.72mm a 4.08mm. Por otro lado, la aparición de la lesión coronaria se establece a partir del doceavo día, según ha sido demostrado en estudios histopatológicos ²⁶.

¿Porqué nosotros consideramos puede explicarse una mayor frecuencia de aneurismas coronarios en nuestra población?, aquí vale la pena resaltar el tiempo promedio en el que los pacientes recibieron gammaglobulina intravenosa, donde se considera el inicio tardío como el mayor o principal factor de riesgo para formación de aneurismas coronarios, como se describe en la literatura, tomando en cuenta las condiciones genéticas que se han explorado en población mexicana de niños con Enfermedad de Kawasaki y pueden relacionarse ⁴⁵.

En relación al tratamiento, el esquema con el que se obtienen mejores resultados es con el uso de aspirina y gammaglobulina intravenosa, su efecto principal radica en el bloqueo de citocinas y anticuerpos sobre las células endoteliales de la pared vascular. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno previenen las lesiones vasculares, las que se presentan en 10% de los casos contra el 25% que ocurre en pacientes no tratados; algunos pueden presentar resistencia a los medicamentos la que se traduce por persistencia de la fiebre y agravamiento de las lesiones coronarias, tales pacientes deben considerarse bajo un esquema terapéutico especial, como repetir la gammaglobulina a intervalos menores de una semana, adicionar metilprednisolona al tratamiento y en casos refractarios algunos recomiendan dar ciclofosfamida y “pulsos” de metilprednisolona. En los que persiste dilatación coronaria o tienen fenómenos de trombosis, se ha utilizado dipiridamol, pentoxifilina, ticlopidina y fibrinolíticos. Los pacientes con isquemia miocárdica coronaria, pueden ser candidatos para angioplastia transluminal, colocación de puentes coronarios y hasta trasplante cardiaco²⁶. En los 92 niños, se aplicó gammaglobulina en dosis única, se repitió el tratamiento por resistencia al uso de gammaglobulina intravenosa en 5 pacientes 5.4%; hubo necesidad de agregar otros tratamientos en 2.2%. En un 100% de los casos se manejo con Ácido acetilsalicílico.

Conclusiones

Mediante un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal se establecieron las características clínicas y epidemiológicas de un grupo de pacientes con enfermedad de Kawasaki en un hospital de tercer nivel en México.

Se observó una mayor frecuencia de pacientes del sexo masculino. La edad promedio fue de 2 años 3 meses (27.6 meses). Se observó una frecuencia similar de presentación en las estaciones de otoño, invierno y primavera; y una frecuencia menor en el verano. La mayor parte de los pacientes se presentó en la fase aguda de la enfermedad y con una latencia de casi 13 días entre el inicio de la fiebre y el diagnóstico definitivo con la administración de la gammaglobulina aunque con un rango muy variable de 5 a 60 días lo que permite concluir que aún se trata de una entidad de difícil diagnóstico a pesar de que contamos con criterios bien descritos.

Respecto a las manifestaciones clínicas se observó de mayor a menor frecuencia de presentación: fiebre, rash polimorfo, conjuntivitis, eritema labial, adenopatías, descamación en manos, pies y periné, eritema de boca, edema en manos y pies, eritema palmar y plantar. En relación a los hallazgos de laboratorio se observó de mayor a menor frecuencia elevación de la VSG, de la PCR, de la DHL, trombocitosis, leucocitosis, elevación de la ALT, de la AST, hipoalbuminemia, piuria estéril leucopenia y trombocitopenia. Los aneurismas se presentaron en 44.6% de los pacientes siendo en su mayor parte bilaterales. Los pacientes con aneurismas fueron más jóvenes, presentaron una velocidad de sedimentación más elevada y tuvieron una latencia mayor entre el inicio de la fiebre y el diagnóstico definitivo respecto a los pacientes sin aneurismas.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con inmunoglobulina G intravenosa y con ácido acetilsalicílico observándose una respuesta adecuada en la mayor parte de ellos.

Aunque en general las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes son similares a las reportadas en la literatura, existen diferencias discretas que pueden atribuirse a las peculiaridades genéticas, raciales, étnicas y ambientales de nuestra población.

Se recomienda la realización de estudios de casos y controles, estudios de cohorte y estudios prospectivos que permitan establecer los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios y determinar su evolución a largo plazo en nuestra población.

Referencias bibliográficas

1. Burns CJ, Kushner IH, Bastian JF, et al. Kawasaki Disease: A Brief History. *Pediatrics* 2000;e27.<http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/2/e27>(Sept 23,2004).
2. Brogan PA, Bose A, Burgner D, et al. Kawasaki disease: an evidence based approach to diagnosis, treatment, and proposal for future research. *Arch Dis Child* 2002;86:286-90.
3. Burns CJ, Glodé PM. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004;364:533-44
4. Stanley TV, Grimwood K. Classical Kawasaki disease in a neonate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2000;86:F135-36.
5. Stocheim JA, Innocentini N, Shulman S. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr* 2000;137:250-2.
6. Nakamura Y, Yanawa H. The worldwide epidemiology of Kawasaki disease. *Prog in Pediatr Cardio* 2004;<http://www.elsevier.com/located/ppedcard> (Octubre 12, 2004).
7. Han RK, Sinclair B, Newman A et al. Recognition and management of Kawasaki disease. *Can Med Assoc* 2000;162:807-13.
8. Banfi A. Enfermedad de Kawasaki. *Rev Chil Pediatr* 2001;76:487-95
9. Dongzhong DU, Tuohong Z, Lu L, et al. Epidemiologic picture of Kawasaki disease in Beijing from 1995 through 1999. *Ped Infect Dis J* 2002;21:103-7
10. International Kawasaki disease symposium: Hakone, Japan December 4-7, 2001. Thirty-year-observation on the Incidence Rate of Kawasaki Disease in Japan. *Pediatr Res* 2003;53:158.
11. Petit PJ. Enfermedad de Kawasaki. *Arch Pediatr Urug* 2003;74:99-113.
12. Hokanen VEA, McCrindle BW, Laxer RM. Clinical relevance of the Factor for Coronary Artery Inflammation in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:122-6.
13. Donald L, Patrick S, Cody M. The immunopathogenesis and management of Kawasaki Syndrome. *Arthritis Rheum* 1998;41:1538-47.
14. Jeanette JC, Sciarrorota J, Takahashi K, Naoe S. Predominance of monocyte and macrophages in the inflammatory infiltrates of acute Kawasaki disease arteritis. *Pediatr Res* 2002;53:94A.
15. Maury CP, Salo E, Pelkonen P. Elevated circulating tumor necrosis factor-alpha in patients with Kawasaki disease. *J Lab Clin Med* 1989;113:651-4.
16. Matsubara T, Furakawa S, Yabuta K. Serum levels of tumor necrosis factor, interleukin 2 receptor, and interferon-gamma in Kawasaki disease involved coronary-artery lesions. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;56:29-36.
17. Lang BA, Silverman ED, Kaxer RM, Lau AS. Spontaneous tumor necrosis factor production in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1989;115:939-43.
18. Leung DYM, Collins T, Lapierre LA, Geha RS, Pober JS. Immunoglobulin M antibodies in the acute phase of Kawasaki syndrome lyse cultured vascular endothelial cells stimulated by gamma interferon. *J Clin Invest* 1986;77:1428-35.
19. Jeanette JC. Implication for pathogenesis of patterns of injury in small and medium-sized vasculitis. *Cleveland Clin J Med* 2003;69:III-33-8.
20. Senzaki H, Masutani S, Kobayashi J, et al. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2001;104:860-3.

21. Chua PK, Melish ME, Yu Q, et al. Elevated Levels of matrix metalloproteinases 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 during the acute phase of Kawasaki disease. *CDLI* 2003;10:308-14.
22. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease. Diagnosis guidelines for Kawasaki disease. *Am J Dis Child* 1990;144:1218-9.
23. Freeman AF, Shulman TS. Issues in the diagnosis of Kawasaki disease. *Progres Pediatr Cardiol* 2004: <http://www.elsevier.com/located/ppedcard> (Octubre 12, 2004).
24. Alarcón-Viscaino A, Salas-Arévalo A, López-Rodríguez A, Pine-Sadowinski S. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1991;48:398-408.
25. González-Galnares M, Vázquez-Urban H, Santamaría-Díaz H, Gorbea-Robles C. Enfermedad de Kawasaki en México: análisis de 13 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:409-16.
26. Cruz NS, González-Ramos L, Gómez-Rivera N, Ríos MAM. Enfermedad de Kawasaki. Experiencia en siete niños. *Rev Mex Pediatr* 2001;68:189-95.
27. Rodríguez-Carbajal L, Román ZJ, Figueroa LM, Herrera RR, Fuentes BR, Manssur RJ. Las vasculitis. Frecuencia en un hospital de tercer nivel. *Acta Pediatr Mex* 2003;24:269-78.
28. Sierra AMS. Alteraciones ecocardiográficas en pacientes pediátricos con enfermedad de Kawasaki en el Centro Médico Nacional La Raza, del período comprendido de 1999-2003. Tesis de Posgrado Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Enero 2004.
29. Suzuki A, Kamiya T, Kuwahara N et al. Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: cardiac-catheterization findings of 1100 cases. *Pediatr Cardiol* 1986;7:3-9.
30. Dejan SA, Taubert AK, Takahashi M, Et al. Guidelines for Long-term Management of Patients With Kawasaki Disease. *Circulation* 1994;89:916-22.
31. Kato H, Sugimura T, Akagi T, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease :10-21 year follow-up study of 549 patients. *Circulation* 1996;94:1379-85.
32. Kuramochi Y, Ohkubo T, Takechi N, Fukumi D, Uchikoba Y, Ogawa S. Hemodynamic factors of thrombu formation in coronary aneurysms associated with Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2000;42:470-75.
33. Iemura M, Ishii M, Sugimura T, Akagi T, Kato H. Long term consequences of regressed coronary aneurysms after Kawasaki disease : vascular wall morphology and fuction. *Heart* 2000;83:307-11.
34. Kato H, Inosue O, Kawasaki T, Fujiwara H, Watanabe T, Tochima H. Adult coronary artery disease probably due to childhood Kawasaki disease. *Lancet* 1992;340:1127-29.
35. Noto N, Okada T, Yamasuge M, et al. Noninvasive assesment of the early progression of atherosclerosis in the adolescents with Kawasaki disease and Coronary artery lesions. *Pediatrics* 2001;107:1095-99.
36. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence of recurrent Kawasaki disease and related risk factor from the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in japan. *Acta Pediatr* 2001;90:40-44.
37. Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S, Predictors of noronary artery lesions after intravenous gamma globulin treatment in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2000;137:177-80.
38. Beiser AS, Takahashi M, Baker AL, Saundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Am J Cardiol* 1998;81:1116-20.

39. Honkanen E, McCrindle EW, Laxer RM, Feldman BM, Schneider R, Silverman ED. Clinical relevance of the risk factor for coronary artery inflammation in Kawasaki disease. *Pediatr Cardiol* 2003;24:122-26.
40. Newburger JW, Takahashi M, Gerber AM et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young. American Heart Association. *Circulation* 2004;110:2747-71.
41. Diccionario de la real academia española de la lengua. Versión en línea: <<http://buscon.rae.es/drae/>> Fecha de consulta 20 Mayo 2006.
42. Murry, Robert; Granner, Daryel; Mayes Peters; Rodwell, Victor. 2001. Bioquímica de Harper. 25 ed. México D.F. Manual Moderno. (Varios capítulos).
43. Freire GM. Análisis en las enfermedades reumáticas. *Guías Clínicas* 2001;17:1-13.
44. López Soberanes C. Las estaciones del año, *Polaris*, Órgano de difusión de la Sociedad Astronómica del planetario alfa. 2006;11:1-4.
45. Cruz-Olivo F, García -Elorriaga G, Gonzalez-Bonilla C, Del Rey-Pineda G, and Mancilla-Ramírez J. Tumor Necrosis Factor -308 and Lymphotoxin β 252 Polymorphisms in Mexican Children with Kawasaki Disease and Coronary Aneurysms. *Arch Med Res* 2011; 42:602-11.

Anexos

Anexo 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

“Características clínicas y epidemiológicas de la Kawasaki, experiencia en una Unidad Médica de Alta Especialidad”

No Control _____

Nombre: _____
Cédula _____ Fecha del diagnóstico: _____
Sexo: Masculino () Femenino ()
Edad al momento del diagnóstico (meses): _____
Estación del año en que se estableció en diagnóstico: _____
Fase de la enfermedad al momento del diagnóstico:
Aguda () Subaguda () Convalecencia ()

MANIFESTACIONES CLINICAS:

MANIFESTACION	DESCRIPCION
FIEBRE	
ADENOPATIA CERVICAL	
CAMBIOS EN MUCOSAS	
CAMBIOS EN EXTREMIDADES	
RASH	
ERITEMA CONJUNTIVAL	

OTROS: _____

LABORATORIO:

ESTUDIO	RESULTADO
Hb (g/dl)	
LEUCOCITOS miles/dl	
PLAQUETAS millones/mm ³	
AST mg/dl	
ALT mg/dl	
DHLmg/dl	
ALBUMINA g/dl	
VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR mm/hr	
PROTEINA C REACTIVA mg/dl	

TRATAMIENTO:

IgIV SI () NO ()

ASA _____

OTROS _____

ANEURISMAS CORONARIOS SI _____ NO _____

LOCALIZACIÓN: Izquierda () Derecha () BILATERAL ()

Dimensión (mm): (DER) _____ (IZQ) _____

Observaciones:

RECAIDA _____

Cuadro 1. Criterios para el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki

- Fiebre de más de 5 días de duración
- Cuatro de los siguientes 5 signos:
 - Conjuntivitis bilateral no exudativa
 - Rash polimorfo
 - Cambios de labios y boca
 - Labios rojos, secos, fisurados
 - Eritema de boca y faringe
 - Cambios de extremidades
 - Eritema de palmas y plantas
 - Edema de manos y pies
 - Descamación de manos, pies y periné
 - Adenopatía cervical
 - Mayor de 15mm unilateral, única, dolorosa, no supurada
- No evidencia de otra enfermedad que explique las manifestaciones clínica.

*En Japón, si se detectan solo cuatro de los síntomas clásicos se considera Kawasaki Atípico, y si hay tres síntomas principales se cataloga como Kawasaki sospechoso. En ese país no se requiere el estudio ecocardiográfico para realizar el diagnóstico cuando la sintomatología no es completa.

**En EU para considerar como Kawasaki atípico son necesarios al menos tres de los síntomas clásicos y demostrar la presencia de aneurismas coronarios.

****En el **Hospital Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza**, se siguen los lineamientos señalados por la AHA^a.

^a .- Newburger JW, Takahashi M, Gerber AM et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young. American Heart Association. Circulation 2004;110:2747-71.