



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

“FACTORES DE RIESGO PARA RECURRENCIA EN LA
ENFERMEDAD DE KAWASAKI”

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN

INMUNOLOGIA Y ALERGIA PEDIATRICA

PRESENTA :
DR. GIOVANNI SORCIA RAMIREZ

TUTOR :
LUIS MARITN GARRIDO GARCIA
FRANCISCO JAVIER ESPINOSA ROSALES

MÉXICO, D.F., 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FACTORES DE RIESGO PARA RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Sorcía Ramirez G.*- Garrido García LM.**- Espinosa Rosales FJ.***

*Residente de Inmunología y Alergia Pediátrica del INP.

** Médico Adscrito al servicio de Cardiología del INP.

*** Jefe de la Unidad de Inmunología y Alergia Pediátrica del INP.

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis de vasos de mediano calibre, de etiología desconocida que predomina en niños menores de 5 años y está caracterizada por fiebre, exantema, linfadenopatía y afección mucocutánea.

El diagnóstico se basa en criterios clínicos: fiebre y al menos 4 de 5 hallazgos físicos comunes. La recurrencia de la EK es un fenómeno bien establecido, afecta aproximadamente al 3% de los pacientes con EK. Se cree que el riesgo de padecer una recurrencia es más alto que aquel que tiene la población en general de padecer un primer episodio. La mayoría de la información sobre la recurrencia se ha obtenido del grupo de supervivencia de EK en Japón, sin embargo existen diferencias epidemiológicas de este grupo con la población hispana, por lo que es importante estimar el riesgo de recurrencia con la finalidad de proponer programas de atención oportunos lo cual disminuirá las complicaciones; costo de atención hospitalaria y mejorará la calidad de vida.

Objetivo

Identificar los factores de riesgo asociados a recurrencia de la enfermedad de Kawasaki en niños atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Material y Métodos

Es un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, comparativo, de casos y controles, analítico y retroactivo. Se realizará una comparación entre los datos clínicos, los exámenes de laboratorio, el tratamiento empleado y el desarrollo de lesiones coronarias entre los pacientes con EK y aquellos pacientes que tuvieron recurrencia de la EK en los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de agosto de 1995 a diciembre del 2014.

Análisis Estadístico.

Se compararán los pacientes con enfermedad de Kawasaki con los pacientes que presentaron una o más recurrencias de la enfermedad. Se realizará prueba T de Student para muestras independientes en las variables cuantitativas que tengan distribución normal o una prueba de U de Mann-Whitney y χ^2 de Pearson con las variables categóricas. Para el análisis multivariado, se calculará el OR de cada factor de riesgo encontrado con respecto al evento de desenlace a través de pruebas de regresión logística. Posteriormente se observarán aquellos factores de riesgo que sean estadísticamente significativos y se analizarán nuevamente el OR de forma combinada a través de regresión logística múltiple, con la finalidad de obtener la probabilidad combinada de desarrollar recurrencia de la EK.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACION

1. ¿Cuál es la frecuencia de recurrencia de la EK en niños mexicanos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a recurrencia de la EK en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría

3. MARCO TEORICO

3.1 EPIDEMIOLOGIA

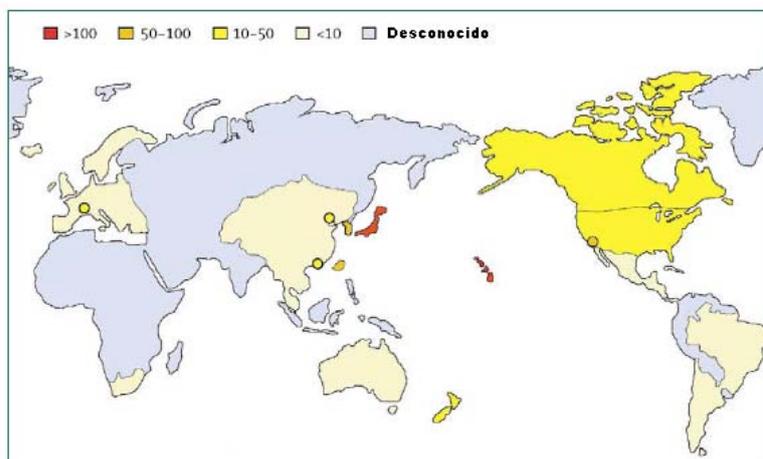
La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que afecta vasos sanguíneos de mediano y pequeño calibre, y su principal complicación es la formación de aneurismas de las arterias coronarias en 15 a 25% de pacientes sin tratamiento. Los pacientes que presentan ectasia o aneurismas en coronarias, tienen un alto riesgo de sufrir trombosis de arterias coronarias, angina, infarto al miocardio o muerte súbita. Actualmente es la principal causa de cardiopatía adquirida en los países desarrollados^{1,2}.

Tomisaku Kawasaki en Japón hizo la descripción original del padecimiento en 1967; estudió 50 niños entre 1961 y 1967 en forma sistematizada^{2,3}. La enfermedad se consideraba benigna hasta 1971, cuando se publicaron varios casos de muerte, en cuya autopsia se observaron oclusión trombótica completa y aneurismas de arterias coronarias con infarto del miocardio².

La EK ocurre mayoritariamente en niños menores de 5 años (80 %) con un pico a los 9 a 11 meses reportado por Makino y cols⁴. En este estudio la incidencia anual en Japón fue de 268.6 casos/100,000 niños menores de 5 años, en Corea se reportan 113,1 casos/100,000 niños menores de 5 años y en Estados Unidos se reportan 19 casos/100,000 niños menores de 5 años⁵. En México, se desconoce la tasa de incidencia de EK siendo probablemente al igual que en lo reportado en Latinoamérica de 3 casos por 100 000 niños menores de 5 años al año^{6,7} (Figura 1). Las tasas de mortalidad han disminuido en los últimos años (1% en 1974 a 0.1% 1995 en Japón) por un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.^{5,6,7,8,9,10}

La mayoría de muertes ocurren en los primeros 6 meses del inicio de la enfermedad con incremento en la frecuencia entre los 14 a 45 días después de instalada la fiebre, generalmente asociada a trombosis coronaria y rara vez por ruptura aneurismática, esto es debido a que la vasculitis coronaria se acompaña de plaquetosis e hipercoagulabilidad¹.

Figura 1: Número de casos de EK por 100 000 niños menores de 5 años.⁶



3.2. ETIOLOGÍA

La etiología de la EK es desconocida. Las características clínicas, epidemiológicas y exámenes de laboratorio sugieren un agente infeccioso, sin embargo nunca se ha identificado; por lo que hipótesis de una respuesta inmune anormal ante una infección o de una respuesta inflamatoria inducida por superantígenos derivados de estreptococos o estafilococos también se ha sospechado^{1,2,3}. Debido a la gran variación de incidencia entre los diferentes grupos étnicos, se ha sugerido una predisposición genética hacia la enfermedad. Sin embargo, ninguna de estas hipótesis ha sido sustentable ni confirmada¹.

3.3 ANATOMIA PATOLOGICA

A pesar de que las arterias coronarias siempre están involucradas en los hallazgos de autopsia, la EK es una vasculitis generalizada que involucra todos los vasos sanguíneos del cuerpo y se han observado aneurismas de arterias celiacas, mesentéricas, femorales, iliacas, renales, axilares y braquiales. La EK, desde un punto de vista anatomopatológico, comparte muchas características con la poliarteritis nodosa, por lo que actualmente se acepta que ambas representan una arteritis necrotizante con formación de aneurismas que ingresan a una vía común de inflamación crónica y cicatrización^{1,7}. En la etapa aguda de la enfermedad se producen cambios inflamatorios en varios órganos como miocardio, pericardio, vasos sanguíneos, meninges, pulmón, tejido linfático e hígado. En los vasos más afectados (arterias coronarias), se produce inflamación de la capa media, edema y necrosis del músculo liso, al perderse la integridad de la pared se favorece la dilatación y formación de aneurismas¹.

En etapas más avanzadas puede desarrollarse estenosis y oclusión arterial resultado de una remodelación activa con proliferación de la íntima y neoangiogénesis con trombosis agregada¹.

3.4 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

No existen hallazgos patognomónicos de laboratorio; por lo tanto la definición epidemiológica de caso se basa en criterios clínicos, fiebre por lo menos 5 días y ≥ 4 de 5 criterios clínicos confirman un caso clásico (Cuadro 1).^{1,10}

Generalmente no todas las características clínicas están presentes al mismo tiempo en la evolución del padecimiento y un seguimiento cercano es necesario. Los pacientes con fiebre ≥ 5 días y < 4 criterios clínicos principales pueden ser diagnosticados con EK cuando se detecta por angiografía coronaria o ecocardiografía bidimensional lesiones en arterias coronarias^{1,10}. En presencia de ≥ 4 de los criterios clínicos el diagnóstico de EK puede realizarse en el día 4 de la enfermedad.^{1,10}

CUADRO 1 CRITERIOS CLINICOS DIAGNOSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI¹

I. Fiebre persistente por ≥ 5 días o lesiones coronarias (aneurisma o ectasia) y por lo menos 4 de los siguientes criterios clínicos.

1. Inyección conjuntival bilateral sin exudado.
2. Cambios en la cavidad oral consistentes en:
 - Eritema y/o fisuras de labios.
 - Lengua en frambuesa.
 - Eritema orofaríngeo difuso.
3. Exantema polimorfo disseminado.
4. Cambios en manos y pies consistentes en:
 - Edema indurado periférico
 - Eritema difuso de palmas y plantas
 - Descamación periungueal de palmas y plantas tras 2 a 3 semanas
5. Adenopatía cervical usualmente unilateral ≥ 1.5 cm de diámetro.

3.5 MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones de la enfermedad se pueden clasificar en clásicas, no clásicas y cardíacas.^{1,10.}

3.5.1 MANIFESTACIONES CLÁSICAS

Fiebre. Tiene una duración mínima de cinco días; un comienzo abrupto, frecuentemente de 40° C o más, con dos a cuatro picos por día. En niños no tratados persiste generalmente una a dos semanas con promedio de 12 días. Cede en 24 a 48 h en pacientes tratados con GGIV.^{1,2,10.}

Se considera que la enfermedad se inicia el primer día de fiebre, se puede acompañar de: tos, rinorrea, náuseas, vómito, dolor abdominal.^{1,2,10.}

Inyección conjuntival. Se afecta más la conjuntiva bulbar que la palpebral o tarsal en forma bilateral; no hay exudado, no hay ulceraciones o edema de la conjuntiva ni de la córnea. La hiperemia conjuntival aparece en la primera semana de la enfermedad, inicia entre el segundo y quinto día, y dura una a dos semanas en pacientes que no reciben tratamiento.^{1,2,10,11}

Cambios en los labios y la cavidad oral. La manifestación inicial es un eritema rojo brillante de los labios que progresa en los siguientes tres días a inflamación, grietas, fisuras y sangrado. La lengua se observa enrojecida y edematosa con prominencia de las papilas lo que da la apariencia de frambuesa.

Aparece eritema difuso de la mucosa orofaríngea. No hay ulceraciones orales ni linguales.^{1,2,10,11}

Exantema polimorfo. El exantema puede adoptar muchas formas, el tipo más común es maculopapular, intensamente eritematoso que se inicia en el tronco y en las extremidades; con ligera elevación en sus márgenes con pápulas de 2 a 3 mm de extensión o placas coalescentes de

varios centímetros. La distribución es difusa; se observa frecuentemente en la cara formando una pseudomascara y en menores de cinco años puede ser muy acentuado en el periné y en las ingles. Esto sucede antes de que ocurra la descamación periungueal que aparece en la fase subaguda y puede estar presente en la fase febril aguda.^{1,2,10,11}

El exantema puede desaparecer en un área y aparecer en otra durante varios días, lo que es más aparente cuando la fiebre es alta.^{1,2,10,11}

También es común un exantema tipo eritema multiforme con placas pruriginosas muy elevadas. Este exantema aparece generalmente los primeros cinco días del inicio de la fiebre.^{1,10,11.}

Cambios en extremidades periféricas. Es característico en manos y pies, el eritema limitado a las palmas y las plantas, es llamativo el cambio abrupto de lo normal al eritema superficial. Las manos y los pies se tornan edematosos o firmemente indurados, lo cual impide que los pacientes efectúen la bipedestación, caminar o sostener objetos con las manos. Es muy evidente la descamación de los dedos de las manos y pies; afecta inicialmente las zonas de las uñas; puede extenderse y abarcar las palmas y plantas; adoptando forma de guante o calcetín. Se manifiesta en la fase subaguda, entre el décimo y vigésimo día de evolución.^{1,10.}

Adenopatía cervical no purulenta. Ocurre en 50 a 75% de los casos y se debe palpar por lo menos un ganglio mayor de 1.5cm de diámetro.

Ocasionalmente hay ganglios linfáticos conglomerados de gran tamaño que reducen al desaparecer la fiebre.

Todos los criterios diagnósticos, excepto la linfadenopatía cervical, se observan en más del 90% de los pacientes según lo descrito en la literatura.^{10,11}

3.5.2. MANIFESTACIONES NO CLÁSICAS

Existen además manifestaciones adicionales debido a las lesiones inflamatorias en muchos tejidos; identificando signos y síntomas neurológicos, oculares, respiratorios, gastrointestinales, genitourinarios, musculoesqueléticos y cutáneos; estas manifestaciones adicionales, son de utilidad para apoyar el diagnóstico de EK; pero el daño al sistema cardiovascular es el más grave.

Manifestaciones neurológicas. Hasta 30% de los casos pueden desarrollar afección neurológica como: meningitis aséptica, hemiplejía transitoria, infarto cerebral, ataxia, crisis convulsivas y encefalopatía focal. Puede ocurrir parálisis facial transitoria con una duración máxima de tres meses y recuperación espontánea y completa¹².

Manifestaciones oculares. En la fase aguda: fotofobia, y se observan precipitados quéricos diminutos, uveítis anterior leve y opacidades en el humor vítreo en uno o ambos ojos. La uveítis se observa hasta en 80% de los casos y se resuelve sin dejar secuelas.¹⁰

Manifestaciones pulmonares. Existen alteraciones radiográficas pulmonares en 15% de los niños; neumonitis intersticial, reforzamiento peribronquial y derrame pleural. Estos datos se deben a insuficiencia cardíaca. Se han observado nódulos pulmonares a consecuencia de vasculitis^{10,13}.

Manifestaciones gastrointestinales. El dolor abdominal, la diarrea y las náuseas son comunes; se observan en 20% de los pacientes en los primeros días de la enfermedad; ocasionalmente, son acentuados y pueden sugerir un abdomen agudo. El hidrocolecisto puede ocurrir hasta en el 60% de los pacientes. Es una complicación autolimitada y se resuelve espontáneamente. Rara vez aparece ictericia obstructiva o pancreatitis. Se observan alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en 14.5% de casos.^{10,13}

Manifestaciones genitourinarias. La uretritis ocurre en 50 a 90% de los pacientes. Una pequeña porción de varones desarrolla una úlcera meatal y puede ocurrir hidrocele¹⁰.

Manifestaciones musculoesqueléticas. Artralgias y artritis ocurren en 30% de los pacientes. Tiene duración de dos semanas hasta tres meses. La artritis puede aparecer en la primera semana, en pequeñas y grandes articulaciones; se acompaña de leucocitosis en el líquido sinovial de 100,000 a 300,000/ mm³. Se han reportado casos de rabdomiolisis con elevación de AST, DHL, CK (secundario a fiebre)¹⁰.

Manifestaciones cutáneas. Se observan eritema e induración en el sitio de aplicación de la vacuna BCG seis meses a un año después de la inmunización, lo que se ha observado en 36% de 295 pacientes con EK. Este dato se ha incluido en las guías diagnósticas para la EK por el Comité Japonés de Investigación¹³. Se desconoce la causa de esta reacción cutánea. En el 10% de lactantes pequeños se observan eritema y descamación perianal durante la fase aguda de la enfermedad. Las líneas de Beau son surcos transversales profundos en las uñas de las manos y los pies que pueden aparecer uno o dos meses después del inicio de la enfermedad.^{10,13}

3.5.3. MANIFESTACIONES CARDIACAS

El 60% de los pacientes tiene taquicardia y ritmo de galope; hasta un 50% de los pacientes pueden presentar miocarditis en la fase aguda pudiéndose acompañar de arritmias cardíacas, el 20% de los pacientes muestran signos de insuficiencia cardíaca congestiva; entre el 25 a 30% presentan pericarditis y derrame pericárdico. Existe compromiso valvular con porcentajes que han variado en la literatura entre el 1% al 25% principalmente afección mitral. El electrocardiograma frecuentemente muestra bloqueo AV de 1er grado, alteraciones en el segmento ST y onda T, y disminución de voltaje de la onda R correspondientes a miocarditis^{1,13}.

Sin embargo las manifestaciones cardíacas más frecuentes en los pacientes con EK son las lesiones en arterias coronarias. Las lesiones descritas en las arterias de estos pacientes son ectasia, dilatación, aneurismas y trombosis. Los aneurismas coronarios se presentan en el 15-25%

de todos los pacientes no tratados pero este riesgo disminuye hasta el 5% en los pacientes tratados con GGIV. El infarto al miocardio es otra complicación en los pacientes con aneurismas coronarios.^{1,13}

Oki y colaboradores en el año 2000 mencionan una prevalencia posterior a 1 mes del inicio de manifestaciones del 10.2%, que disminuyó al 4.2% tras 1 año de seguimiento, de los 1594 pacientes estudiados 10 de ellos presentaron aneurismas gigantes y 3 tuvieron un desenlace fatal.¹²

3.6 CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI.

De acuerdo a las recomendaciones actuales de la American Heart Association (AHA)¹, el diagnóstico se puede dividir en:

3.6.1 EK típica o completa: Cumple con cuatro criterios clásicos en presencia de fiebre >38.0 °C, de más de 5 días de duración. Cuando se presentan <4 criterios clásicos, incluyendo la fiebre de más de 5 días pero con alguna alteración coronaria, también se puede establecer el diagnóstico de EK^{1,10}.

3.6.2 EK atípica o incompleta: Existen menos de cuatro criterios clásicos. Se estima que al menos 10% de los casos de EK son incompletos. Estos casos son más frecuentes en lactantes, donde la probabilidad de desarrollar aneurismas coronarios es mayor. En la autopsia los hallazgos son idénticos a los casos clásicos y los datos de laboratorio de estos casos son similares a los de casos clásicos^{1,10}.

3.7 EVOLUCION CLINICA

El curso de la EK se divide en tres fases:

Fase aguda: La fase febril aguda, generalmente dura entre una a dos semanas. Se caracteriza por fiebre, adenopatía cervical, inyección conjuntival, cambios de la mucosa oral, eritema y edema de las manos y pies, meningitis aséptica, disfunción hepática y diarrea.

Es frecuente la miocarditis y puede haber derrame pericárdico. Puede además existir arteritis coronaria manifestada por ecocardiografía bidimensional como ectasia y de manera menos frecuente como aneurismas coronarios^{1,2,7,10}.

Fase subaguda: La fase subaguda empieza cuando la fiebre, el exantema, y la linfadenopatía se resuelven, aproximadamente una a dos semanas después del inicio de la fiebre; pero pueden persistir la irritabilidad, la anorexia, la inyección conjuntival, y los cambios de la mucosa oral. Se observa descamación de los dedos. Durante esta fase que generalmente dura hasta cuatro semanas después del inicio de la fiebre, aparece trombocitosis. En esta fase es más frecuente

detectar aneurismas de las arterias coronarias y es cuando el riesgo de muerte súbita es más alto.^{1,10.}

Fase de convalecencia: La fase de convalecencia empieza cuando todos los datos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva se normalizan, generalmente seis a ocho semanas después del inicio de la fiebre^{1,2,7,10.}

3.8 EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE INICIAL

Los datos que el laboratorio aporta son inespecíficos y no confirman el diagnóstico de EK sin embargo actualmente existen parámetros que se toman en cuenta en los algoritmos de la AHA y la AAP en relación al diagnóstico y tratamiento.¹ (Figura 2)

Fase Aguda: La elevación de los reactantes de inflamación es universal en Kawasaki y poco común en infecciones virales. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan leucocitosis $> 15,000/\text{mm}^3$ con neutrofilia, la aparición de plaquetopenia en esta fase se ha asociado con mayor incidencia de lesiones coronarias e infarto de miocardio. La presencia de anemia normocítica-normocrómica se asocia al tiempo de evolución, tiene resolución espontánea. Su intensidad se ha asociado con la gravedad de la afectación coronaria. En pacientes con artritis por lo general muestran un líquido sinovial de aspecto purulento con un conteo de leucocitos entre 125 000 a 300 000/ mm^3 con un nivel de glucosa normal tinción de Gram y cultivos negativos. El perfil de lípidos por lo general se encuentra alterado con la presencia de colesterol plasmático disminuido así como las HDL y la apolipoproteína AI. La hipoalbuminemia es también un indicador de riesgo para enfermedad coronaria más severa. En el líquido cefalorraquídeo puede haber pleocitosis con predominio de neutrófilos; la glucosa y las proteínas son normales. El examen general de orina muestra piuria estéril en el 60% de los casos que puede ser intermitente^{1,10.}

Fase subaguda: La cifra de plaquetas suele ser normal en la primera semana de la enfermedad; aumenta en la segunda semana y alcanza un máximo a las tres semanas con una media de 800,000 plaquetas/ mm^3 ; no es útil para el diagnóstico oportuno de la EK. Se observa un aumento de IgG, IgM, IgA e IgE séricas. Algunos estudios muestran asociación entre la presencia de aneurismas coronarios y la disminución sérica de IgM; el aumento del nivel sérico de IgG e IgA, también se ha relacionado con afección coronaria^{1,10.}

Fase de convalecencia: Existe normalización de los parámetros de laboratorio. En los análisis de gabinete iniciales se destacan las alteraciones electrocardiográficas como arritmias y trastornos de la repolarización.

Otros estudios de imagen que pueden mostrar anomalías son el ultrasonido abdominal, con hidrops de la vesícula biliar en 15% de los pacientes. La radiografía de tórax puede demostrar anomalías en el 15% de los pacientes observando incremento en el grosor del intersticio, reforzamiento peribronquial, pequeños derrames pleurales y menos frecuente infiltrados de tipo

reticulogranular; por TAC de pulmón se pueden observar nódulos pulmonares que corresponden a células inflamatorias.^{1,10.}

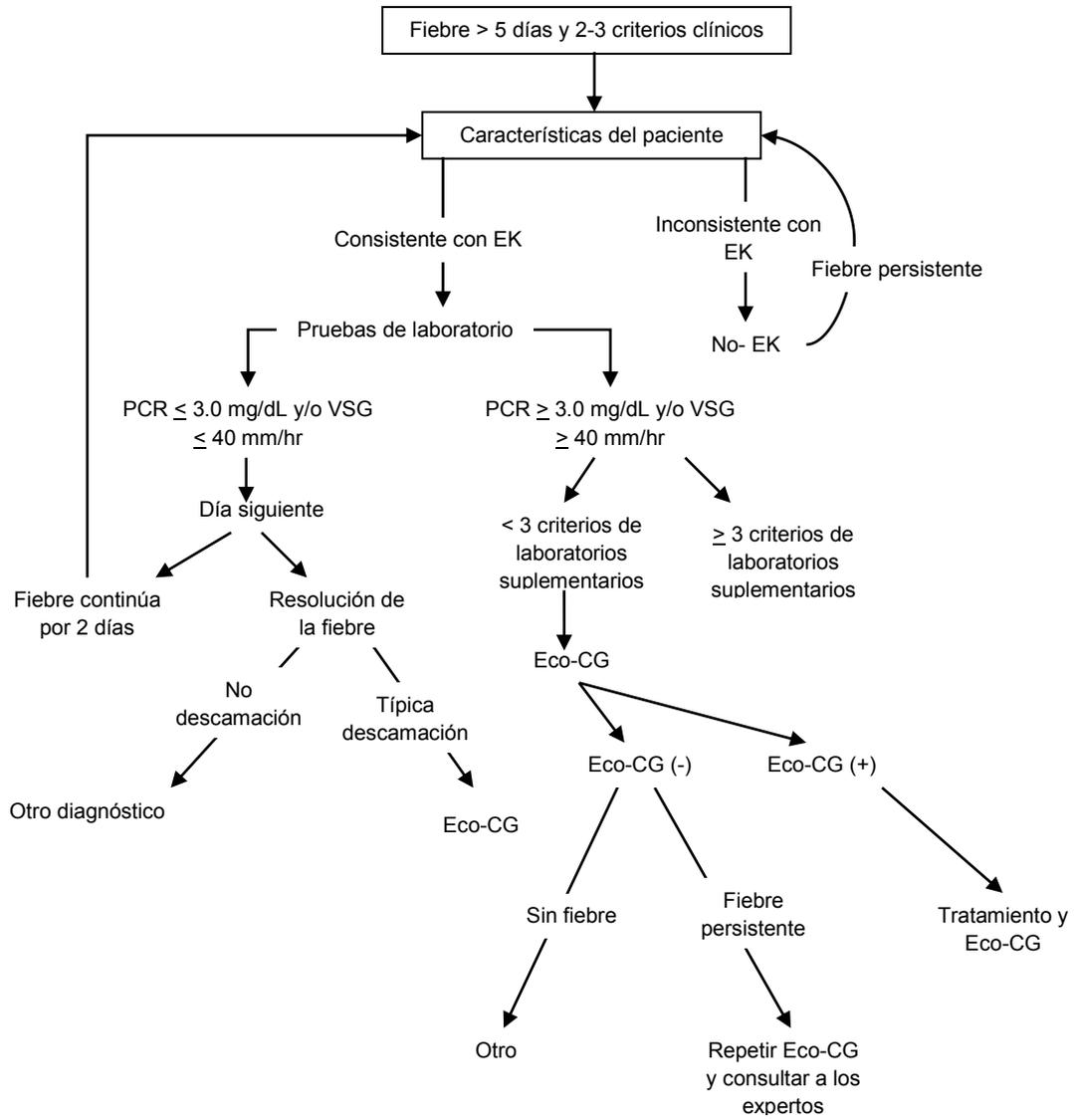
3.9 HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS

A pesar de que la definición actual de EK provee una herramienta útil para la vigilancia epidemiológica, no es el método óptimo para el reconocimiento de un niño con una vasculitis sistémica, que requiere un tratamiento rápido para evitarlas complicaciones.

Sin embargo no existe un estándar de referencia para el diagnóstico de la EK; una herramienta como el ecocardiograma, es ideal como modalidad de imagen al ser poco invasiva, accesible y permitir un seguimiento; permite identificar hasta en el 50% de pacientes hallazgos patológicos y además ha mostrado que un número sustancial de niños con EK y anomalías de las arterias coronarias no son identificados por la definición clásica de EK.

El algoritmo diagnóstico de la AHA y de la AAP (Figura 2) permite auxiliar a los médicos en la decisión de a que pacientes con signos y síntomas sugestivos de EK se les debe realizar ecocardiografía y quienes deben ser tratados con GGIV.^{1,6,8,9,13}

Figura 2. Evaluación del paciente con sospecha de EK incompleto.



3.9.1 DEFINICIONES

ECTASIA O DILATACION (diámetro mayor al esperado para la superficie corporal¹⁴) Se define como una medida de la arteria coronaria > 2 DS en comparación con un niño sano con similar superficie corporal.

ANEURISMA CORONARIO Corresponde a un segmento de arteria coronaria que forma una protuberancia en el trayecto de la arteria observado por el ecocardiografista¹⁵. En segmentos periféricos también se define como aneurisma coronario cuando el diámetro interno de un segmento coronario periférico es ≥ 1.5 el diámetro del segmento adyacente.^{1,8,15}

Los aneurismas son clasificados como pequeños (≤ 5 mm de diámetro interno), medianos (5 a 8 mm) o gigantes (≥ 8 mm).

ESTENOSIS CORONARIA Las lesiones tipo estenosis se clasifican en 3 grupos: oclusión (100% obstrucción), estenosis segmentaria o estenosis localizada.¹⁶

3.9.2 HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS EN FASE AGUDA DE LA EK

Las siguientes definiciones para el diagnóstico de EK fueron publicadas en el 2004 por la AHA y la AAP.^{1,17}

Se considera positivo para el diagnóstico de EK si cualquiera de estas 3 condiciones se presenta:

1. Puntaje z de la arteria Coronaria Izquierda porción Descendente Anterior (CIDA) o de la Arteria Coronaria Derecha proximal (ACD) mayor o igual a 2.5. (Una dimensión de arterias coronarias que es mayor o igual a 2.5 desviaciones estándar para la superficie corporal promedio para la edad).
2. Las arterias coronarias cumplen con los criterios de aneurismas coronarios del Ministerio de Salud Japonés.
3. Si 3 o más características sugestivas existen, incluyendo brillo perivascular, pérdida del adelgazamiento progresivo normal en coronarias, disminución de la función del ventrículo izquierdo, regurgitación mitral, derrame pericardico, o puntaje z en LAD o RCA entre 2 y 2.5.^{1,15}

Actualmente se considera que al correlacionar la superficie corporal del paciente con el diámetro interno de las arterias coronarias en base a puntajes z hasta un 50% de pacientes muestran anomalías en la fase aguda de la EK.¹⁵

En el estudio realizado por Baer AZ y cols¹⁵ en el año 2006 encontraron que en el ecocardiograma al diagnóstico de la EK un 44% de pacientes presentaban lesiones coronarias; ectasia en 31% y aneurismas en 13%. Los estudios previos a esta estandarización de criterios

mostraban en cuanto a la frecuencia en que se detectaban lesiones durante la fase aguda por ecocardiografía rangos muy variables, pues no existían definiciones operacionales concretas y no seguían una metodología uniforme, variando la cifra de detección entre el 0 al 20.8%; por lo general entre el 10-20%.^{8,9,15}

El ecocardiograma inicial debe ser realizado tan pronto como se sospeche el diagnóstico de EK. Este estudio inicial establece una medición basal para el seguimiento longitudinal; las anomalías ecocardiográficas que se observan en algunos pacientes durante la fase aguda de la EK son:

- a) Disminución de la fracción de acortamiento y contractilidad ventricular deprimida hasta en un 50% de pacientes secundario a miocarditis.¹⁷
- b) Insuficiencia mitral (aproximadamente 1% de pacientes), o de otras válvulas.¹⁷
- c) Derrame pericárdico hasta en un 25% de los pacientes.¹⁷
- d) Arteritis coronaria: La presencia de ectasia coronaria, pérdida del adelgazamiento progresivo normal y el brillo perivascular coronario son datos sugerentes de arteritis; sin embargo se desconoce la frecuencia en la que cada uno de estos hallazgos patológicos se encuentran.¹

3.9.3 HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS EN FASE SUBAGUDA DE LA EK

Los aneurismas coronarios usualmente se desarrollan durante la etapa subaguda de la enfermedad. El 50% de los aneurismas coronarios desaparecen durante la evolución de la enfermedad, pero si persisten, incrementan su tamaño o provocan estenosis coronaria evolucionan a muerte (~0.1%) por infarto agudo al miocardio o ruptura aneurismática.

Se ha demostrado que el ecocardiograma transtorácico bidimensional tiene una sensibilidad y especificidad tan alta como del 95% y 99% respectivamente para la detección de aneurismas coronarios; para detectar lesiones tipo estenosis en la EK tiene una sensibilidad del 85% para la arteria coronaria derecha y del 80% en la arteria coronaria izquierda.¹⁵

En orden de mayor a menor frecuencia, los sitios comunes de aneurismas en coronarias incluyen arteria coronaria izquierda descendente anterior (CIDA proximal) y arteria coronaria derecha (ACD proximal), seguidas del Tronco de la arteria Coronaria izquierda (LMCA), después la arteria coronaria circunfleja izquierda (ACCI) y finalmente Arteria coronaria derecha distal (ACD distal) y la unión entre la ACD y la arteria coronaria descendente posterior.¹

En 1998 de Zorzi y colaboradores¹⁸ demostraron que las arterias coronarias de algunos pacientes con EK cuando son ajustadas a la superficie corporal, muestran dimensiones coronarias mayores a lo esperado en comparación a las arterias coronarias de diámetros normales; y que arterias coronarias normales son de diámetro mayor que lo esperado, cuando se comparan con referencias establecidas para la superficie corporal.

Actualmente solo existen puntajes z para tronco de la coronaria izquierda, descendente anterior y la arteria coronaria derecha. (Figura 3)

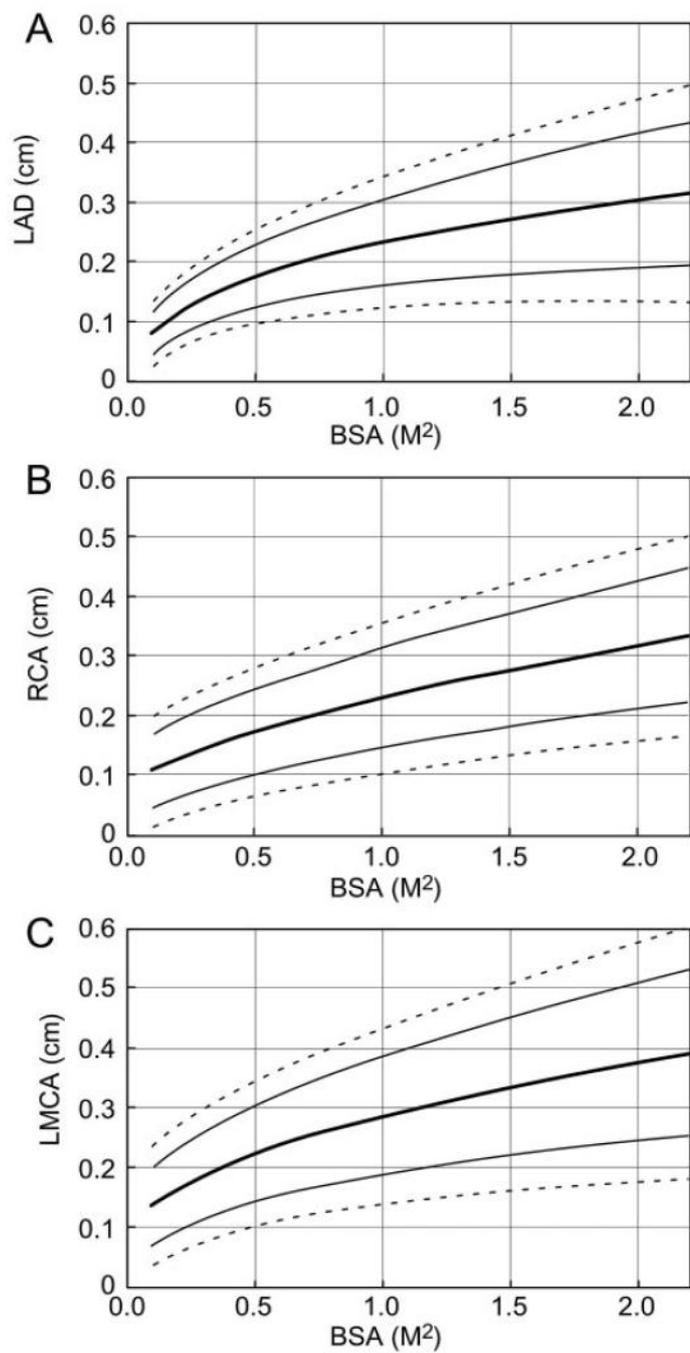


Figura 3 Promedio y límites de 2 y 3 DE para el tamaño de CIDA proximal (A), ACD (B) y LMCA (C) de acuerdo al área de superficie corporal para niños \leq de 18 años.

3.10 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la EK, abarca a las enfermedades caracterizadas principalmente por erupción cutánea, “ojo rojo” y fiebre prolongada. En México por su frecuencia cabe destacar enfermedades como escarlatina, síndrome de Stevens-Johnson y otras reacciones medicamentosas, sarampión, síndrome estafilocócico de piel escaldada, síndrome de choque tóxico y artritis reumatoide. En el Cuadro 2 se citan una lista de diagnósticos diferenciales con características clínicas semejantes a EK.

Cuadro 2. Diagnóstico diferencial de ojo rojo, fiebre prolongada y erupción cutánea	
Enfermedad de Kawasaki *. Enfermedades estreptocócicas y estafilocócicas mediadas por toxinas (escarlatina, síndrome de choque tóxico). Infección por adenovirus y otros (enterovirus, sarampión*). Reacción a drogas y síndrome de Stevens-Johnson*. Leptospirosis*.	Infección por <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> . Infección por rickettsias. Síndrome de Reiter *. Enfermedad inflamatoria intestinal*. Enfermedad post-infecciosa mediada por complejos* (p. Ej. post-meningococcemia). Sarcoidosis*. Lupus eritematoso sistémico*. Bechet*
* Se acompañan de uveítis anterior	

3.11 TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en función del tiempo:

3.11.1 TRATAMIENTO A CORTO PLAZO

Durante la fase aguda el objetivo del tratamiento es reducir la inflamación de la pared de las arterias coronarias y prevenir la trombosis coronaria. En esta fase los niños con EK son tratados con una sola dosis de GGIV (2 g/Kg) y con Aspirina (80mg/Kg de peso/día) dentro de los 10 primeros días de iniciada la fiebre y si es posible en los primeros 7 días. Si el paciente se demoró el diagnóstico más allá del décimo día de la enfermedad, está indicado el tratamiento con GGIV si persiste febril o presenta signos de actividad de la enfermedad.^{1,2,19.}

A pesar de un tratamiento adecuado y oportuno alrededor del 5% de pacientes con EK desarrollan al menos dilatación coronaria transitoria y un 1% desarrolla aneurismas coronarios gigantes.¹

La utilización de corticoesteroides en el tratamiento inicial de la EK adicionados al tratamiento con GGIV, persiste controversial, por lo que las guías internacionales no incluyen a los corticoesteroides dentro del esquema de tratamiento inicial, aun en los meta-análisis más recientes muestran que la adición de corticoesteroides en tratamientos con aspirina y GGIV logra

una disminución en la prevalencia de aneurismas coronarios pero, aparentemente debido a la gran heterogeneidad metodológica no existe una diferencia estadísticamente significativa.^{8,9.}

3.11.2 FALLA AL TRATAMIENTO

Una falla al tratamiento se define como la persistencia o recurrencia de fiebre por 36 o más horas, después de la administración de la GGIV. Este cuadro lo presentan del 10% al 15% de los pacientes con EK, y conlleva un mayor riesgo de anomalías coronarias.

Los factores de riesgo para falla al tratamiento inicial son similares a los factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios^{1,8,9.} Las guías terapéuticas de la AHA recomiendan una segunda dosis de GGIV a 2g/Kg en pacientes con fiebre 36 o más horas después de haber completado la infusión de GGIV inicial, en la ausencia de otras explicaciones aparentes.

Los corticosteroides han sido investigados como una alternativa a la segunda dosis de GGIV, sin embargo la AHA recomienda usarlos solo si la fiebre persiste después del segundo bolo de GGIV a dosis de 30mg/kg de peso de metilprednisolona para 2-3 horas, 1 vez al día, por 1 a 3 días^{1.} En los últimos años se han reportado un aumento de casos refractarios al tratamiento inicial.

Si el paciente persiste refractario a estos regímenes terapéuticos, existen reportes donde se han utilizado inmunosupresores como la ciclofosfamida, el Infliximab u otros fármacos inmunosupresores como la ciclosporina.⁹

Si durante la fase aguda o subaguda existe ectasia, aneurismas pequeños o estables será suficiente la administración de aspirina.

En pacientes con aneurismas coronarios gigantes, la aspirina puede ser administrada en conjunto con otros fármacos antiagregantes y antitrombóticos como dipiridamol, heparina, warfarina o clopidogrel para prevenir trombosis e infarto al miocardio.

3.11.3 TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

Este tratamiento está enfocado a aquellos individuos con aneurismas coronarios y el objetivo es prevenir complicaciones asociadas como trombosis coronaria con posterior isquemia al miocardio o el infarto. La presencia de un aneurisma predispone a condiciones de flujo sanguíneo anormales, condicionando un incremento de la activación plaquetaria con el mayor riesgo de trombosis en pacientes con aneurismas gigantes. Los regímenes antitromboticos en pacientes con aneurismas gigantes son dosis bajas de aspirina en conjunto con warfarina con la finalidad de mantener el INR entre 2.0 y 2.5. Algunos expertos recomiendan sustituir warfarina por heparina de bajo peso molecular.

El tratamiento integral depende del grado de afectación de las arterias coronarias que se establece con base a la estratificación por grupos según el riesgo relativo de isquemia miocárdica. La AHA ha clasificado a estos pacientes dependiendo del riesgo de desarrollar infarto al miocardio en cinco niveles de riesgo (del nivel I al nivel V)¹ Cuadro 3

3.12 PRONÓSTICO

Aproximadamente el 15-25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, incluyendo ectasia y formación de aneurismas¹. Incluso de los pacientes tratados con GGIV en la fase de aguda de la enfermedad 5% desarrollaran aneurismas y el 1% aneurismas gigantes¹. Por angiografía se describe que entre el 50% al 67% de los casos presentan regresión de las lesiones coronarias dentro del primer o segundo año de la enfermedad (a excepción de los pacientes con aneurismas gigantes que por lo general no muestran regresión); 25% presentan disminución del tamaño de aneurismas, con o sin estenosis coronaria; el 15% retroceso de aneurismas pero con estenosis coronaria y 10% presentan irregularidades de los vasos coronarios pero sin estenosis. En seguimientos a largo plazo, se estima que 40% de los pacientes con aneurismas persistentes y estenosis coronaria desarrollaran infarto de miocardio. El porcentaje de niños con EK que desarrollarán aneurismas gigantes es variable, reportándose valores de entre 1 a 4%, con una mortalidad elevada en el primer año de establecida la enfermedad.

Actualmente es posible que al contar con puntajes z y con criterios que son más sensibles en la detección de lesiones se sugiere que estos pacientes deben ser evaluados de manera cercana por el riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular temprana²⁰.

Cuadro 3 Tratamiento durante el seguimiento en la Enfermedad de Kawasaki^{1,9}.

Riesgo	Tratamiento	Actividad Física	Seguimiento	Coronariografía
I Sin cambios coronarios (en ninguna fase de la enfermedad)	Ninguno posterior a las 1eras 6-8 sem	Sin restricciones posterior a las 1eras 6-8 sem	Descartar factores de riesgo cardiovasculares. Asesoramiento con intervalos de 5 años	No se recomienda
II Ectasia (transitoria desaparece en las 1eras 6-8 sem)	Ninguno posterior a las 1eras 6-8 sem	Sin restricciones posterior a las 1eras 6-8 sem	Descartar factores de riesgo cardiovasculares. Asesoramiento con intervalos de 3-5 años	No se recomienda
III 1 aneurisma pequeño o mediano en coronarias (>3-<6 mm o puntaje z 3-7)	Aspirina a dosis bajas (3-5 mg/kg/d) hasta que se documente regresión del aneurisma	En pacientes <11 años sin restricciones posterior a las 1eras 6-8 sem. Pacientes de 11-20 años la actividad física se guía por la realización de un ecocardiograma con estrés bianual o gammagrama perfusorio; los deportes de contacto o de alto impacto no se recomiendan en paciente con tratamiento antiplaquetario	Consulta con el cardiólogo anual, seguimiento con ECG y Ecocardiograma también descartar factores de riesgo cardiovasculares, realizar ecocardiograma con estrés / gammagrama perfusorio.	Coronariografía si los exámenes no invasivos sugieren isquemia
IV ≥1 aneurisma grande (≥6mm) o gigante o múltiples aneurismas complejos en la misma arteria coronaria sin oclusión	Tratamiento con antiagregantes plaquetarios y warfarina (INR 2.0-2.5) o heparina de bajo peso molecular. Deben ser combinados en pacientes con aneurismas gigantes.	Los deportes de contacto o de alto impacto no se recomiendan por el riesgo de sangrado. Otra actividad física deberá ser guiada por el resultado del ecocardiograma con estrés bianual o gammagrama perfusorio	Seguimiento bianual con ecocardiograma y ECG. Realizar anualmente un ecocardiograma con estrés / gammagrama perfusorio.	La 1era coronariografía al 6-12 meses, antes si esta clínicamente indicado; repetir coronariografía si por clínica o pruebas no invasivas / exámenes de laboratorio, sugieren isquemia. Valorar indicaciones electivas.
V Estenosis de la arteria coronaria	Tratamiento con aspirina a dosis bajas y warfarina o heparina de bajo peso molecular si los aneurismas gigantes persisten. Usar β-bloqueadores para reducir el consumo de O ₂ miocárdico	Los deportes de contacto o de alto impacto no se recomiendan por el riesgo de sangrado. Otra actividad física deberá ser guiada por el resultado del ecocardiograma con estrés bianual o gammagrama perfusorio.	Seguimiento bianual con ecocardiograma y ECG. Realizar anualmente un ecocardiograma con estrés / gammagrama perfusorio.	Se recomienda la coronariografía con fines terapéuticos.

3.13 RECURRENCIA DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI

En la actualidad no existe una definición aceptada para describir recurrencia en la enfermedad de Kawasaki, en algunos reportes se describe como aquel evento subsecuente que comienza al menos 14 días posterior al evento inicial de EK, periodo durante el cual no se observa la presencia de fiebre o datos de inflamación, acompañado de la presencia de 3 de los 5 criterios clínicos clásicos más fiebre por al menos 5 días²¹. En otros reportes se define como la presencia de un nuevo evento 3 meses después del episodio inicial, o después de que han regresado a la normalidad la VSG, PCR y plaquetas²². La recurrencia de la enfermedad de Kawasaki es un fenómeno descrito aproximadamente en EUA < 1%, Hawái 2.3% y en Japón ~3%^{1,21}. En México no existe reportes sobre la incidencia y la recurrencia de la enfermedad de Kawasaki.

En la literatura especializada mundial existen varios reportes de casos sobre recurrencia donde se describen incluso afectación familiar y diferentes presentaciones clínicas.

En 1986, Vargo reportó un caso de recurrencia en un masculino de 12 meses de edad que cumplió criterios clásicos para EK y que un año después presentó un cuadro similar. La lesión cardíaca solo se presentó en el episodio de recurrencia²². En el mismo año Keren publicó una serie de 3 pacientes, con recurrencia de la EK, sugirió la presencia de alteraciones inmunológicas como factor de riesgo para el desarrollo de recurrencia.²³

En Taiwán en 1989, se reportó el primer caso de recurrencia en esa población, ocurriendo el primer evento a los 15 meses de edad y la recurrencia 7 meses después. En ambos eventos se cumplieron los criterios para EK clásica, las diferencias entre los eventos fue que en la recurrencia se observó una menor duración de la fiebre y una mayor descamación de palmas y plantas.²⁴

Los primeros análisis de la recurrencia en familiares fueron descritos en 1989, donde un grupo japonés dirigido por Tomisaku Kawasaki, reportó la presencia de afección en hermanos basados en la asociación japonesa de padres con hijos con, EK. Se envió un cuestionario a 5200 familias, preguntando la presencia de la enfermedad en hermanos, de las cuales 2648 fueron motivo de seguimiento, se reportó la presencia de afección familiar en 37 familias, de las cuales 33 presentaron la afección en diferente época y 4 el mismo periodo de inicio²⁵. En un análisis posterior del Censo Nacional de la EK en Japón a finales de 1984, se reportó una incidencia de 1.5% casos con afección familiar de un total de 63,399 pacientes con EK. Se sugirió que una mayor exposición a un agente infeccioso familiar o una predisposición genética son factores determinantes de la enfermedad²⁶.

En 1994, Matsubara y colaboradores reportaron el caso de una familia con 3 hijos, de los cuales todos presentaron EK, y en dos de ellos se observó recurrencia, presentando lesiones coronarias y en el menor de hijos, un aneurisma gigante. El único factor común identificado fue la presencia de un haplotipo de antígeno de histocompatibilidad heredado del padre²⁷.

En 2012, Tan, reportó el caso de un femenino de 4 años de edad, con antecedente de EK a los 2 años de edad, que presentó obstrucción de la vía aérea de manera aguda. Se documentó la presencia de múltiples linfadenopatías cervicales y una imagen sugestiva de flemón retrofaringeo, por lo que se realizó drenaje del mismo, durante su estancia hospitalaria persistió con fiebre y desarrolló hiperemia conjuntival bilateral, queilitis y exantema polimorfo, por lo que se realizó el diagnóstico de recurrencia de la EK. Se trató con GGIV y ASA, con lo que tuvo una evolución favorable con resolución de la sintomatología²⁸.

También en el 2012, Yuan reportó el caso de un masculino de 19 años de edad que tuvo el antecedente de EK a los 12 años de edad. Después de 7 años presentó un nuevo episodio caracterizado por fiebre, alteraciones en cavidad oral y descamación en palmas y plantas. Además de inflamación corroborada por parámetros de laboratorio (Leucocitosis, Trombocitosis, VSG Y PCR elevada, además AST y ALT elevadas. Se realizó ecocardiograma donde no se encontraron lesiones coronarias²⁹.

En México, Garrido, reportó un caso de EK con tres recurrencias. Donde el episodio inicial ocurrió al año de vida, y las recurrencias a los 3 años (2 episodios) y a los 7 años el último. Se enfatizó sobre la sospecha de recurrencia en aquellos casos que han presentado un cuadro inicial y que cumplen con los criterios clínicos para poder realizar un diagnóstico oportuno y prevenir la aparición de lesiones coronarias³⁰.

El esfuerzo de identificar factores de riesgo para la recurrencia de la EK a nivel mundial tiene diferentes limitaciones, dentro de las cuales destaca el pequeño número de casos de recurrencia, las diferentes variables, clínicas y de laboratorio utilizadas hacen difícil establecer la relación del primer cuadro de EK con la recurrencia.

En 1996, Nakamura reportó un análisis de casos y controles de 150 pacientes con recurrencia de EK, basado en el 12vo Censo Nacional de Enfermedad de Kawasaki de Japón, donde se analizaron como factores de riesgo la edad al diagnóstico, el sexo, el uso de GGIV como tratamiento y la presencia de complicaciones cardíacas. Los resultados finales concluyeron que el sexo y la afección cardíaca no afectaban el riesgo de recurrencia. Sin embargo los niños entre 1 a 2 años de edad tenían mayor probabilidad de recurrencia (OR = 1.42, CI 95% , 0.94-2.13), y el uso de GGIV incrementó el riesgo de recurrencia en los primeros 12 meses posterior al primer evento. (OR = 2.66, CI 95%, 1.06-6.66)³¹. En el 2001, un análisis posterior basado en los 13vo y 14vo Censos Nacionales de EK en Japón, donde se agregó la PCR como factor de riesgo de recurrencia realizado por el mismo grupo, reportó una mayor prevalencia de recurrencia de EK en menores de 3 años de edad, en los que tuvieron afección cardíaca, elevación de PCR (>10mg/dL) y haber recibido GGIV en el primer evento, siendo estos dos últimos estadísticamente no significativos³².

En el 2012, el grupo de estudio de la EK en Ontario, Canada, realizó un estudio tratando de identificar factores de riesgo para recurrencia de EK. Durante 11 años, se diagnosticaron 1010 casos de EK y se encontraron 17 casos de recurrencia en 16 pacientes (un paciente tuvo 2 recurrencias). En los casos de recurrencia, el 66% fueron del sexo masculino. El evento se presentó con una mediana de 1.5 años posterior al primer evento con un rango de 2 semanas a 5 años. Los factores clínicos asociados a recurrencia de EK, no fueron identificados, sin embargo se observó una mayor incidencia de recurrencia con respecto a la población que presenta un primer evento de EK, (2.9 episodios /1,000 pacientes – años) vs (26.2 episodios/100,000 pacientes – años). Se reportó una incidencia de recurrencia en población ≤ 4 años de 5.47/1,000 pacientes-año, en el grupo de 5-9 años con un rango de 2.61/1,000 pacientes-año, y por último en el grupo mayor a 9 años una incidencia de recurrencia de 0.68/1,000 pacientes- año, con un intervalo de confianza de 95%. En los tres grupos se encontró una significancia estadística con una $p < 0.001$. No se encontró asociación entre la edad de inicio de la EK y la recurrencia.²¹

En el más reciente Censo Nacional de la Enfermedad de Kawasaki de Japón se diagnosticaron 26,691 casos de EK, y se observó recurrencia en 946 pacientes (3.5%). Con una incidencia del 2011 al 2012 de 253 casos/100,000 niños entre 0-4 años de edad, siendo la recurrencia la más alta reportada hasta el momento en Japón. Sin embargo, no se realizó un análisis más profundo sobre los factores asociados a la recurrencia⁴.

Es de hacer notar que en el 21avo Censo Nacional de EK en Japón reportado en 2010, se calculó el riesgo de recurrencia de EK de 6.9 episodios por cada 1,000 pacientes/año, lo cual representa el doble de la recurrencia reportada en Ontario³³.

En otro intento por identificar factores de riesgo para recurrencia de la EK, Hai-Ming, realizó un seguimiento de 1,151 pacientes con antecedente de EK, de los cuales 22 presentaron recurrencia (1.91%), Nueve pacientes fueron del sexo masculino y trece del sexo femenino, con una relación hombre/mujer de 1:1.4. La edad del primer episodio de EK en promedio fue a los 26 ± 16.9 meses, con un rango desde los 4 meses hasta los 4.8 años. La edad promedio en la recurrencia fue de 39.5 ± 19.5 meses, con un rango de los 11 meses a los 6 años. El intervalo de tiempo entre los dos episodios fue de 12 ± 2 meses. Veinte y un pacientes (95.5%) presentaron la recurrencia en un lapso de 2 años posterior al primer episodio y 1 caso (4.5%) lo desarrolló 2 años después. Se realizó una comparación entre el grupo de recurrencia y el grupo control (Solo 1 episodio), en los que se observó que el sexo femenino ($p < 0.026$), la duración de la fiebre antes del inicio de la Inmunoglobulina ($p < 0.001$), niveles altos de ALT ($p < 0.038$), niveles altos de AST ($p < 0.001$), niveles bajos de Hemoglobina ($p < 0.001$), mostraron significancia estadística. En el análisis multivariado, se observó que la duración de la fiebre ($p < 0.009$), los niveles elevados de AST ($p < 0.001$) y hemoglobina baja ($p < 0.010$) fueron factores predictores independientes de la recurrencia de la EK. Así también se observó que los pacientes que tuvieron alteraciones coronarias en el primer evento pueden tener un mayor riesgo de presentar complicaciones cardíacas en la recurrencia, un hecho importante que se debe de considerar en el seguimiento de

los pacientes con recurrencia de la EK³⁴.

3.13.1 FACTORES DE RIESGO PARA RECURRENCIA EN LA EK

Se han descrito en las diferentes series de pacientes con EK múltiples factores de riesgo para recurrencia: Cuadro 4^{21,22,32,34}

Cuadro 4. Episodio inicial vs Recurrente : Características Clínicas y Resultados.													
	McCrindle, 2012		Pei-pei Fu 2013		Nakamura 1996				Hirata 2001				
	Recurrencia de EK	p	Recurrencia de EK	Multivariado	Factores observados de 150 casos y 1173 controles		Valores Crudos y Ajustados OR con 95% de IC		Tasa de incidencia y cociente de riesgo de recurrencia en EK para potenciales factores de riesgo				
	N (%) Casos				N (%) Casos	N (%) Controles	Crudo	Ajustado (a)	Numero de casos	Numero de recurrencias	Tasa de Incidencia	Cociente de riesgo IC 95%*	
Datos Demograficos y presentacion clinica	10		22	p					10679	217			
Genero (Femenino), n(%)					61 (40.7)	503 (42.9)	Referencia	Referencia	4426	85	0.90	(0.70-1.24)	0.93
Genero (Masculino), n(%)					89 (59.3)	670 (57.1)	1.05(0.73-1.50)	0.99(0.69-1.43)	6253	132	1.00		
Edad al diagnostico (Años), Media (Rango)	5.0 (1.3-16.2)	0.01											
<1 año					44 (29.3)	383 (32.7)	Referencia	Referencia	3250	77	1.00		1.00
1-2 año					53 (35.3)	323(27.5)	1.42 (0.94-2.13)	1.44 (0.95-2.16)	4412	105	1.00	(0.76-1.41)	1.03
> 3 años					30 (20)	174 (14.8)	0.59 (0.341.02)	0.60(0.34-1.04)					
4 años					6 (4.0)	76 (6.5)							
3 – 4 años									1895	25	0.56	(0.38-0.96)	0.60
> 5 años					5 (3.3)	96 (8.2)			1122	10	0.38	(0.22-0.82)	0.42

Presentacion incompleta, n(%)	3 (19)	0.69											
Fiebre antes del diagnostico (Dias), Media (Rango)	6 (3-10)	0.01	8.5 ± 5.3	0.009									
0-4									59903	132	1.00		1.00
5-9									4481	83	0.83	(0.64-1.15)	0.86
≥10									205	2	0.42	(0.12-1.95)	0.48
Fiebre despues del tratamiento con IGGIV (Dias),Media (Rango)			1.7 ± 1.3										
Media de albumina (g/dL)	37 (18-43)	0.03	32.2 ± 6.2										
Media AST (U/L)	14 (3-82)	0.23	75 ± 122	<0.001									
Media ALT (U/L)	36 (18-72)	0.45	47.5 ± 57										
Media PCR (mg/dL)	121 (13-221)	0.16	71 ± 42										
<3									985	17	1.00		1.00
3.0-9.9									4679	88	1.09	(0.59-1.69)	1.00
10-14.9									2535	55	1.26	(0.65-1.99)	1.00
≥15									2214	50	1.30	(0.60-1.92)	1.14
Media VSG (mm/h)	95 (1-134)	0.32	71.5 ± 34										
Media Hb (/cm3)	113 (77-136)	0.52	104 ± 24	0.01									
Media Plaquetas (/cm3)	331 (142-751)	0.16	315 ± 123										

Media de Leucocitos (/cm3)	12.1 (3.5-29.9)	0.05	18.1 ± 8.2										
Tratamiento n (%).													
ASA	15 (94)	1											
Ig IV	15 (94)	0.6											
Ninguna								1507	28	1.00			1.00
1-999								968	14	0.77	(0.43-1.64)		0.84
1000-1499								4564	81	0.95	(0.61-1.58)		0.98
1500-1999								1237	34	1.50	(0.88-2.62)		1.52
2000-								2003	50	1.37	(0.83-2.29)		1.38
2da Aplicación de Ig	3 (19)	1	21 (95.5)										
Esteroides	1 (6)	0.6											
IGG IV 1er evento													
-					29 (19.3)	350 (29.8)	Referencia	Referencia					
+					121 (80.7)	823 (70.2)	1.49 (0.89-2.50)	1.50 (0.88-2.57)					
Duración total de la fiebre (Días), Media (Rango)	7(4-11)	0.02											
Puntuación Z máxima de la AC, Media (Rango)	+0.8 (-0.3, 7.1)	0.18											
Anormalidades en Coronaria, n(%)	1 (6)	1	8 (36.5)										

-					131 (87.3)	1020 (87.0)	Referencia	Referencia	9419	176	1.00		1.00
+					19 (12.7)	153 (13.0)	1.05 (0.71- 1.56)	0.97 (0.56- 1.69)	1260	41	1.76	(1.26- 2.58)	1.80

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente la recurrencia de la Enfermedad de Kawasaki es considerada un fenómeno bien establecido, con una incidencia entre 0.8% en EUA y de manera predominante se observa una mayor recurrencia en población asiática de hasta un 3% en de acuerdo a los datos de Japón,. La mayor parte de esta información se obtuvo de los Censos Nacionales Japoneses de la Enfermedad de Kawasaki que se realizan cada 2 años. El entorno epidemiológico y sus diferencias proveen un gran interés de investigar los factores asociados a recurrencia fuera de estos grupos y en población hispana. En México, sin embargo no existe un registro de esta entidad; además los artículos hasta ahora publicados no incluyen a población hispana.

Entre los niños con recurrencia de la EK, algunos estudios han observado que los parámetros de laboratorio muestran cierta significancia estadística entre los episodios, como son la elevación de AST y la disminución de Hb, sin mostrar aparente relación con las secuelas cardíacas del primer evento. Sin embargo en otros reportes no se encontraron diferencia de los datos previamente mencionados, probablemente a la limitación natural del proceso inflamatorio.

5. JUSTIFICACIÓN

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

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

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Identificar los factores de riesgo asociados a recurrencia de la enfermedad de Kawasaki en niños atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

6.2 Objetivos específicos

1. Determinar la frecuencia de recurrencia de la EK en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría
2. Identificar los factores de riesgo asociados a recurrencia de la EK en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría

7. HIPOTESIS

Los factores de riesgo para desarrollar recurrencia de la EK en niños atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría son:

- 1) Edad menor a 2 años^{21,31,32}
- 2) Sexo Masculino^{21,31,32}
- 2) Uso de Inmunoglobulina en el primer episodio^{21,31,32}
- 3) Duración de la fiebre (> 10 días)^{21,32}
- 4) Plaquetas < 350,000/mm^{32,34}
- 5) Concentración de hemoglobina < 10mg/dL^{21,34}
- 6) Aneurismas coronarios al diagnóstico^{31,32}
- 7) Alanina aminotransferasa (>50 U/L)^{21,34}
- 8) Aspartato aminotransferasa (>50 U/L)^{21,34}
- 9) PCR >10MG/dL^{22,32}
- 10) VSG elevada³⁴
- 11) Albumina disminuida^{21,34}
- 12) Sodio disminuido³⁴
- 13) Leucocitosis³⁴
- 13) Lesión cardíaca^{21,31,32.}

La incidencia será igual a la reportada en la literatura mundial. (aproximadamente 3.5%)

8. MATERIAL Y METODOS

8.1 Metodología de la Búsqueda y Síntesis de la Literatura

Palabras clave utilizadas

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

Bases de datos consultadas

Pubmed, Imbiomed, Artemisa, Embase, Medigraphic, Biblioteca Cochrane y MDConsult.

Periodo de la búsqueda: 1967-2014.

Criterios de inclusión

Humanos; masculino y femenino; idiomas, inglés y español; tipo de artículos: pruebas clínicas, guías prácticas, aleatorizados controlados, revisiones, pruebas clínicas controladas, edades: desde el nacimiento hasta la adolescencia.

Criterios de exclusión

Modelos animales, estudios genéticos y otros idiomas, casos-reporte y estudios que no establecieron una definición de recurrencia en Enfermedad de Kawasaki.

Variables para la síntesis de la literatura

Las variables a través de las cuales se sintetizó la literatura fueron definidas por los autores y asesores del estudio Cuadro 5

Cuadro 5 Variables utilizadas para la síntesis de la literatura sobre la Enfermedad de Kawasaki

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Autor

Año de publicación

Año de realización

País

Revista

Diseño de estudio

Número de pacientes

Numero de recurrencias

Conclusiones

8.2 Tipo De Estudio

Es un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, comparativo, casos y controles, analítico, retrolectivo.

8.3 Población Objetivo

Pacientes mexicanos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki.

8.4 Población Elegible

Pacientes mexicanos, de cualquier sexo, de 1 mes a 18 años que hayan acudido a Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki y bajo tratamiento en el periodo comprendido de 1995 al diciembre del 2014.

8.5 Criterios de Inclusión de los Casos

- Pacientes de cualquier género y edad con el antecedente recurrencia de EK diagnosticado en el Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a los criterios establecidos por la Academia Americana de Pediatría¹

8.6 Criterios de Inclusión de los Controles

- Pacientes de cualquier género con el antecedente de EK diagnosticado en el Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a los criterios establecidos por la Academia Americana de Pediatría¹ que no hayan presentado recurrencia de la EK

8.7 Criterios de Exclusion

- La presencia de otras enfermedades cardiacas, renales, endócrinas, etc.
- Que se haya descartado la enfermedad de Kawasaki.
- Que no se hayan tomado los exámenes de laboratorio y/o gabinete de las variables del estudio.
-

8.8 Ubicación del Estudio

- - Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría
-

8.9 Definiciones operacionales, Variables y Hoja de Recolección de Datos

- - Definiciones operacionales y variables, Ver Anexo No. 1
- - Hoja de Recolección de datos , Ver Anexo No. 2

8.10 Descripción General del Estudio

- 1) Se revisarán todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de EK en el Instituto Nacional de Pediatría del año 1994 a diciembre de 2014.
- 2) Se revisará el expediente de los pacientes que ingresen al estudio para registrar las características del evento agudo de la EK. Se recolectarán las siguientes variables: sexo, edad en meses, peso, superficie corporal, mes del año al diagnóstico, presencia de cada criterio clínico de la Enfermedad de Kawasaki al diagnóstico (fiebre y su duración, exantema, linfadenopatía cervical, hiperemia conjuntival bilateral, cambios en la mucosa oral, cambios en manos y pies), manifestaciones no frecuentes (hepatitis, choque, crisis convulsivas. Intervalo entre el tratamiento que recibieron y el inicio de las manifestaciones clínicas y manifestaciones neurológicas Los niveles de hemoglobina, leucocitos, plaquetas, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, albumina, sodio, potasio, AST, ALT. Tratamiento empleado, desarrollo de lesiones coronarias. Se compararán los casos de recurrencia de la EK con los controles (pacientes con EK que no desarrollaron recurrencia de la enfermedad).
- 3) Los datos recolectados se depositaran en una hoja de recolección de datos. (Anexo 2)
- 4) Se capturaran los datos en base de datos electrónica Excel
- 5) Se realizara un análisis estadístico a través del programa SPSS versión 21.

8.11 Calculo Del Tamaño De Muestra

Por ser una enfermedad poco frecuente, se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de recurrencia de la EK durante el período de agosto de 1995 a diciembre de 2014.

8.12 Analisis Estadístico e Interpretación de Datos

Se compararán los pacientes con enfermedad de Kawasaki que presentaron una o más recurrencias de la enfermedad con aquellos que no desarrollaron recurrencia. Se realizará prueba T de Student para muestras independientes en las variables cuantitativas que tengan distribución normal o una prueba de U de Mann-Whitney. Se considerará significancia estadística cuando la p resultante sea < 0.05 .

Para comparar las variables categóricas, se utilizará una prueba de X^2 de Pearson, contrastando casos vs controles. Se considerará significancia estadística cuando la p resultante sea < 0.05 .

Se calculará el OR de cada factor de riesgo con respecto al evento de desenlace (recurrencia de EK) a través una prueba de regresión logística.

Posteriormente se determinará aquellos factores de riesgo que fueron estadísticamente significativos y se analizará nuevamente el OR de forma combinada a través de una prueba de regresión logística múltiple, con la finalidad de obtener la probabilidad combinada de desarrollar recurrencia de la EK

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo fue diseñado observando los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos establecido en las normas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975, la 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

También durante la realización del presente protocolo se observaron de manera cuidadosa las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de armonización y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en ejercicio de la facultad que confiere al Ejecutivo Federal la fracción I del Artículo 89 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos y con fundamento en el Capítulo III, Artículo 34 donde se marcan las disposiciones generales de ética que deben cumplirse en toda investigación en seres humanos menores de edad.

- 1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se realizara bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- 2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se presentara a consideración, comentario y guía del comité de investigación.
- 3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se han sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.
- 4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio son lo más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
- 5) Al publicar los resultados del protocolo, se preservara la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos.
- 6) La información disponible antes del estudio sobre un producto de esta investigación está justificada para apoyar la propuesta de realizar el estudio.
- 7) Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables.
- 8) Se iniciara hasta que se haya obtenido la aprobación por el comité de investigación y el comité de ética.
- 9) Cada individuo que participara en el estudio tendrá la educación, el entrenamiento y la experiencia adecuados para participar y cumplir con las responsabilidades que se le asignen.
- 10) Toda la información del estudio clínico será documentada y archivada de tal manera que permita la elaboración de informes, la cual podrá ser verificada e interpretada.

- 11) Se mantendrá la confidencialidad de los datos que permita la identificación de los sujetos del estudio.

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

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- Marzo a Mayo del 2015
Búsqueda de la literatura y elaboración del protocolo de investigación
- Junio del 2015
Presentación del protocolo al Comités de Investigación
- Julio del 2015
Corrección del protocolo
Recolección de datos y análisis estadístico
- Agosto del 2015
Redacción del escrito e informe final
- Septiembre del 2015
Envío del estudio para su publicación

10. . CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Marzo a Mayo 2015	Junio 2015	Julio 2015	Agosto 2015	Septiembre 2015
Búsqueda de la literatura y elaboración del protocolo de investigación				
Presentación del protocolo al Comités de Investigación				
Corrección del protocolo				
Recolección de datos y análisis estadístico				
Redacción del escrito e informe final				
Envío del estudio para su publicación				

11. FACTIBILIDAD

Se cuentan con los recursos necesarios para llevar al cabo el protocolo, ya que se tiene el registro de todos los pacientes con Enfermedad de Kawasaki desde 1995 hasta la fecha del protocolo

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC et al; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. *Circulation* 2004;110:2747-2771.
2. Kim DO. Kawasaki Disease. *Yonsei Medical Journal* 2006; 47:759-772.
3. Laupland KB, Dele Davies H. Epidemiology, Etiology, and Management of Kawasaki Disease: State of the Art. *Pediatr Cardiol* 1999;20:177-83.
4. Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, Kojo T, Uehara R, Kotani K, Yanagawa H. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011–2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2015; 25(3):239-245
5. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol* 2012;22:79-85
6. Burns JC, Glode MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004; 364:533–44
7. Sotelo N, González LA. Kawasaki Disease: A Rare Pediatric Pathology in Mexico. Twenty Cases Report from the Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Arch Cardiol Mex* 2007;77:299-307
8. Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T. Incidence Survey of Kawasaki Disease in 1997 and 1998 in Japan. *Pediatrics* 2001;10:e33.
9. Freeman A, Shulman S. Kawasaki Disease: Summary of the American Heart Association Guidelines. *Am Fam Physician* 2006;74:1141-8,
10. Rodríguez HR, Carbajal RL, Reynes MJ, Barrios RF, Zarco JR. Abordaje Diagnóstico y Terapéutico de la Enfermedad de Kawasaki. *Acta Pediatr Mex* 2006;27:36
11. Coria LJ, Cervantes PV, Urtiz JF, Reyes LA, Coria GJA. Características Clínicas de Niños con Kawasaki Atípico en un Hospital de Alta Especialización. *Rev Mex Pediatr* 2007;74:9-15.
12. Tabarki B., Mahdhaoui A, Habib S, Moncef Y, Ahmed S. Kawasaki Disease with Predominant Central Nervous System Involvement. *Pediatr Neurol* 2001;25:239-241.
13. Research Committee on Kawasaki Disease. Report of Subcommittee on Standardization of Diagnostic Criteria and Reporting of Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. Tokyo: Ministry of Health and Welfare; 1984
14. Harada K, Yamaguchi H, Kato H, Nishibayashi Y, Ichiro S, Okazaki T, Sato Y, Furusho K, Okawa S, Kawasaki T. Indications for Intravenous Gamma-Globulin Treatment for Kawasaki Disease. In: Proceedings of the Fourth International Symposium on Kawasaki Disease. Takahashi M, Taubert K, Editor. Dallas, Tex: American Heart Association; 1993:459–462.
15. Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, Romano A, Bierman FZ. Prevalence of Coronary Lesions in the First Echocardiogram in Kawasaki Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:686-690
16. Weiss JE, Eberhard BA, Chowdhury D, Gottlieb BS. Infliximab as a Novel Therapy for Refractory Kawasaki Disease. *Rheumatol* 2004;31:808–10
17. Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T. Response of Refractory Kawasaki Disease to Pulse Steroid and Cyclosporin Therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001;6:635-7.

18. De Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. Coronary Artery Dimensions may be Misclassified as Normal in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 1998;133:254–258.
19. Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W. Risk Factors for Nonresponse to Therapy in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2008;153:365-8.
20. Mori M, Imagawa T, Yasui K, Kanaya A, Yokota S. Predictors of Coronary Artery Lesions after Intravenous γ -globulin Treatment in Kawasaki Disease. *J Pediatr* 2000;137:177-180
21. Chahal N, Somji Z, Manlhiot C, Clarizia NA, Ashley J, Yeung R.S.M, McCrindle BW. Rate, Associated Factors and Outcomes of Recurrence of Kawasaki Disease in Ontario, Canada. *Pediatr Int* 2012;54:383–387
22. Vargo TA, Huhta JC, Moore WH, Person DA, Edwards MS. Recurrent Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* 1986;64:199-202.
23. Keren G, Passwell J, Cohen BE. Recurrent Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (Kawasaki disease): a Report of Three Cases. *J Med.* 1986;17:365-71
24. Chen CY, Wu JR. Relapse of Kawasaki Disease: a Case Report. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi.* 1989 Mar;5:189-93.
25. Yasuyuki F, Yosikazu N, Kiyomi S, Norihisa H, Masayo K, Masaki N, Hiroshi Y, Tomisaku K. Kawasaki in Families. *Pediatrics* 1989;84:666–9.
26. Yanagawa H, Kawasaki T, Shigematsu I. Nationwide Survey. on Kawasaki Disease in Japan. *Pediatrics* 1987;80:58-62
27. Matsubara T, Furukawa S, Ino T, Tsuji A, Park I, Yabuta K. A Sibship with Recurrent Kawasaki Disease and Coronary Artery Lesion. *Acta Paediatr.*1994;839:1002-4.
28. See XA, Prakash V, Tan KKH. Recurrent Kawasaki Disease Presenting as Acute Airway Obstruction. *Singapore Med J* 2012;53:e264-e266.
29. Yuan K, Park JK, Qubti MA, Haque UJ. Recurrent Kawasaki Disease with Strawberry Tongue and Skin Desquamation in a Young Adult. *J Clin Rheumatol* 2012 Mar;18:96-8.
30. Garrido-García LM, Mata-Favela N, Yamasaki- Nakashimida MA. Enfermedad de Kawasaki con tres recurrencias. Presentación de un caso clínico. *Acta Pediat Mex* 2014;35:388-392.
31. Nakamura Y, Yanagawa H. A Case-Control Study of Recurrent Kawasaki Disease Using the Database of the Nationwide Surveys in Japan. *Eur J Pediatr* 1996;155:303–307
32. Hirata S, Nakamura Y, Yanagawa H. Incidence Rate of Recurrent Kawasaki Disease and Related Risk Factors: From the Results of Nationwide Surveys of Kawasaki Disease in Japan. *Acta Paediatr* 2001;90: 40-44
33. Lin YT, Manlhiot C, Ching JC et al. Repeated Systematic Surveillance of Kawasaki Disease in Ontario from 1995 to 2006. *Pediatr Int.* 2010;52:699–706.
34. Hai-ming Y, Zhong-Dong D, Pei-pef F. Clinical Features of Recurrent Kawasaki Disease and its Risk Factors. *Eur J Pediatr* 2013;172:1641–1647

13. ANEXO 1. DEFINICION OPERACIONAL Y DE VARIABLES

13.1 Diagnostico de Enfermedad de Kawasaki.

I. Fiebre persistente por ≥ 5 días o lesiones coronarias (aneurisma o ectasia) y por lo menos 4 de los siguientes criterios clínicos.

1. Inyección conjuntival bilateral sin exudado.
2. Cambios en la cavidad oral consistentes en:
 - Eritema y/o fisuras de labios.
 - Lengua en frambuesa.
 - Eritema orofaríngeo difuso.
3. Exantema polimorfo disseminado.
4. Cambios en manos y pies consistentes en:
 - Edema indurado periférico
 - Eritema difuso de palmas y plantas
 - Descamación periungueal de palmas y plantas tras 2 a 3 semanas
5. Adenopatía cervical usualmente unilateral ≥ 1.5 cm de diámetro.

Recurrencia de Enfermedad de Kawasaki

Padecimiento que comienza 15 días después del episodio inicial de la EK, o después de que han regresado a lo normal VSG, PCR y plaquetas

13.2 Variables dependientes

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Recurrencia de Enfermedad de Kawasaki	Padecimiento que comienza 15 días después del episodio inicial de la EK, o después de que han regresado a lo normal VSG, PCR y plaquetas	Cualitativa Dicotomica Nominal		Si o No

13.3 Variables independientes

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

Adenopatía cervical no purulenta	Aumento de volumen en ganglios linfáticos cervicales mayor a 1.5 cm .	Cualitativa Nominal Dicotómica		Si o No
Ek Incompleta	Padecimiento con menos de 4 criterios de la EK.	Cualitativa Nominal Dicotómica		Si o No
EK atípica	EK donde las manifestaciones clínicas principales no pertenecen a las descritas de manera clásica.	Cualitativa Nominal Dicotómica		Si o No
Tiempo de inicio de las manifestaciones al tratamiento con GGIV	Número de días de inicio del primer síntoma sugerente de EK a la administración de GGIV.	Cuantitativa discreta	Calendario	Días
Tratamiento con Inmunoglobulina IV	Administración de concentrado de IgG proveniente de plasma de donadores.	Cualitativa Nominal Dicotómica		Si o No
PCR	Reactante de fase aguda. Se considerará elevada si existe una determinación analítica mayor a 13.9 mg/dL	Cuantitativa continua	Autoanalizador	mg/dL
VSG	Reactante de fase aguda. Se considerará elevada si existe una velocidad de eritrosedimentación globular mayor a 50 m/hora.	Cuantitativa continua	Método manual de Wintrobe	mm/h
Albumina	Proteína sérica más abundante del organismo. Se definirá como hipoalbuminemia a la determinación analítica menor a 3 gramos/Litro	Cuantitativa continua	Autoanalizador	g/L
Neutrófilos séricos	Fracción mayoritaria de Glóbulos blancos. Se definirá como neutrofilia a un porcentaje >68%.	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Porcentaje
Plaquetas	Célula sanguínea participante en la primera fase de la coagulación. Se definirá como plaquetosis al número de plaquetas >350 000/mm ³ y se definirá como plaquetopenia a un número de plaquetas <150 000/mm ³	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Número de plaquetas
Leucocitos	Célula sanguínea de la estirpe de glóbulos blancos derivados de médula ósea. Se definirá leucocitosis a la cifra de leucocitos > 15 000 /mm ³	Cuantitativa continua	Autoanalizador	Número de glóbulos blancos
Na	Electrolito sérico con determinación analítica. Se definirá como hiponatremia a la cuantificación menor o igual a 132 mEq/L	Cuantitativa discreta	Autoanalizador	mEq/L
K	Electrolito sérico con determinación analítica. Se definirá como hipokalemia a la cuantificación menor o igual a 4 mEq/L	Cuantitativa discreta	Autoanalizador	mEq/L
ALT	Alanina aminotransferasa se definirá como ALT elevada a la determinación analítica mayor a 50 UI/L	Cuantitativa discreta	Autoanalizador	UI/L
AST	Aspartato aminotransferasa se definirá como AST elevada a la determinación analítica mayor a 50 UI/L	Cuantitativa discreta	Autoanalizador	UI/L
Lesión Cardíaca	Presencia de lesiones a nivel de arterias coronarias : Ectasia o Aneurismas.	Cualitativa Nominal dicotómica	Ecocardiograma	Si o No

14. ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

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