



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“EXPERIENCIA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI INCOMPLETO Y SUS
COMPLICACIONES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE
EL PERIODO DE ENERO DEL 2014 A DICIEMBRE DEL 2016”**

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

PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. DIANA GUADALUPE RAMÍREZ VÁSQUEZ.

TUTOR DE TESIS

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA.

ASESORES METODOLÓGICOS

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX. 17 DE FEBRERO DEL 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

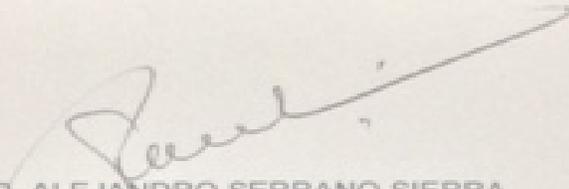
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

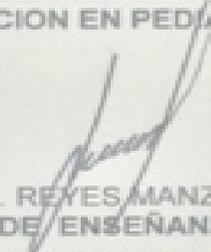
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TÍTULO DE LA TESIS

"EXPERIENCIA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI INCOMPLETA Y SUS COMPLICACIONES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL PERIODO DE ENERO DEL 2014 A DICIEMBRE DEL 2016"



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



DR. JOSE N. REYES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.



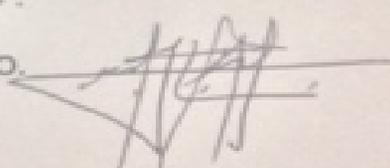
DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA.
TUTOR DE TESIS.



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO,
ASESOR METODOLÓGICO.



INDICE.

- I. TITULO
- II. AUTORES
- III. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES
- IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- V. JUSTIFICACIÓN.
- VI. OBJETIVOS:
 - GENERAL
 - ESPECIFICOS.
- VII. MATERIAL Y MÉTODO.
 - Tipo de estudio:
 - Universo de estudio:
 - a) Criterios de inclusión.
 - b) Criterios de exclusión.
- VIII. VARIABLES
- IX. TAMAÑO DE LA MUESTRA.
- X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.
- XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS.
- XII. RESULTADOS.
- XIII. BIBLIGORAFÍA.
- XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.
- XV. ANEXOS.

II. AUTORES.

AUTOR: DRA. DIANA GUADALUPE RAMIREZ VÁSQUEZ.

TUTOR:

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA.

III. MARCO TEORICO

ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

La primera descripción de la enfermedad de Kawasaki (EK) fue realizada en Japón por el Dr. Tomisaku Kawasaki en el año 1961. Se trataba de un niño de cuatro años, que ingresó al Hospital de la Cruz Roja en el sexto día de evolución de la enfermedad, que presentaba fiebre, adenopatía cervical, erupción cutánea, congestión conjuntival, alteraciones en labios y boca, ictericia, anemia hemolítica y descamación. Fue considerada como una enfermedad de etiología desconocida, benigna, auto limitada y sin secuelas.

En el año 1962, T. Kawasaki realizó una comunicación sobre siete casos clínicos, denominándolos como “síndrome febril no-escarlatina con descamación” y en el año 1964 comunicó 22 casos clínicos más, denominándolos como “síndrome mucocutáneo ocular”. Muchos clínicos consideraban que no se trataba de una nueva enfermedad, sino de una presentación atípica del síndrome de Stevens-Johnson. ¹

En 1967 fueron publicados por T. Kawasaki 50 casos clínicos en una revista de alergia estableciéndose los criterios diagnósticos de la enfermedad.

En el año 1978 se publicaron en EE.UU., por parte del Centro de Control y Prevención de Enfermedades, los criterios diagnósticos de la EK, modificando los originales del Dr. T. Kawasaki.²

En el año 1988 la Academia Americana de Pediatría (AAP) aprobó el uso de Gammaglobulina intravenosa (GGIV) más ácido acetilsalicílico (AAS) y en el año 1993 la American Heart Association (AHA) publicó los criterios diagnósticos y guía terapéutica de la EK.³

En 1977, se publicó el caso de un paciente femenino de 9 años de edad con diagnóstico de síndrome linfomucocutáneo, siendo el primer reporte en México de EK. ⁴

DEFINICIONES.

La EK es una vasculitis aguda febril sistémica que afecta principalmente a vasos de mediano calibre y a niños menores de 5 años de edad especialmente de países asiáticos, sin embargo incidencia ha incrementado alrededor del mundo siendo hasta el momento de etiología desconocida.

El Comité Japonés de Investigación de Enfermedades de Kawasaki propone los siguientes criterios de los cuales se deben cumplir 5 de los 6 criterios:

1. Fiebre igual o mayor de 5 días.
2. Cambios en las extremidades.
3. Exantema polimorfo
4. Inyección conjuntival bilateral.
5. Cambios en los labios o cavidad oral.
6. Linfadenopatía cervical aguda no purulenta.

La asociación Americana del Corazón establece como la fiebre como criterio principal más 4 de los 5 criterios restantes:

1. Fiebre igual o mayor de 5 días.
2. Presencia de 4 principales características:
 - Cambios en las extremidades.
 - Exantema polimorfo.
 - Inyección conjuntival bilateral sin secreción.
 - Cambios en los labios o cavidad oral.
 - Linfadenopatía cervical (>1.5 cm de diámetro). 5

ENFERMEDAD DE KAWASAKI INCOMPLETO.

La EK incompleto se cree que representa aproximadamente el 15,0% - 36,2% de los casos de EK y el riesgo de alteraciones de las arterias coronarias no parece ser menor en los pacientes con presentaciones incompletas que en pacientes con una presentación completa. Además, es posible que las anomalías de las arterias coronarias pueden llegar a ser peor en los pacientes KD incompletos debido a retraso en el diagnóstico y el tratamiento. ⁶

Al no cumplir todos los criterios la enfermedad de Kawasaki incompleta hace difícil el diagnóstico por parte de los médicos. Por lo tanto, se necesitan pistas adicionales que son útiles para su diagnóstico, detección temprana y tratamiento.

Se han sugerido nuevos datos clínicos y de laboratorio para orientar al diagnóstico de la EK incompleto como el eritema o induración en el sitio de aplicación de la vacuna del bacilo de Calmette-Guerin, uveítis anterior, los niveles séricos elevados de alanina aminotransferasa (ALT) péptido natriurético cerebral y N-terminal pro-BNP, la hiponatremia, anomalías ecocardiográficas distintas (derrame pericárdico, disfunción del ventrículo izquierdo, la regurgitación mitral).⁷

El diagnóstico de EK incompleta debe ser considerado en cualquier paciente con fiebre prolongada inexplicable con menos de 4 de los criterios mencionados en la AHA con hallazgos de laboratorio compatibles o hallazgos electrocardiográficos.⁸

Tabla 1.

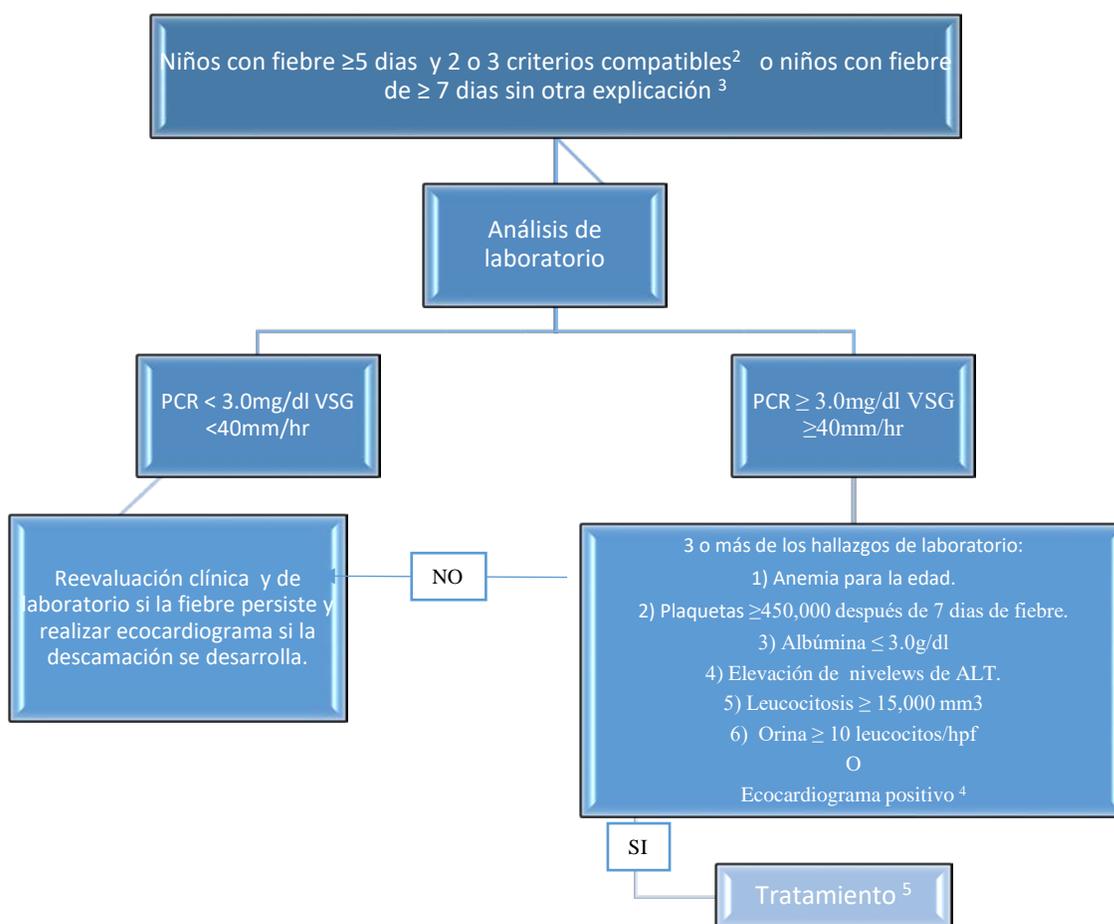
DEFINICIONES DIAGNÓSTICAS DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI		
Enfermedad de Kawasaki	Kawasaki incompleto	Kawasaki atípico
Fiebre persistente por al menos 5 días Presencia de 4 o más de los siguientes criterios	Fiebre persistente por al menos 5 días Presencia menos de 4 de los siguientes criterios	Fiebre persistente por al menos 5 días Presencia de al menos 4 o menos de 4 de los siguientes criterios
*Cambios en las extremidades. * Exantema polimorfo * Conjuntivitis bilateral no purulenta * Cambios en los labios y cavidad oral. * Linfadenopatía cervical >1.5cm usualmente unilateral		
Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares	Evidencia ecocardiográfica de anomalías de las arterias coronarias.	Evidencia de afección a otros sistemas: *Gastrointestinal: dolor abdominal, disfunción hepática, hidrocolecisto, etc. * Respiratorio: neumonía. * Sistema nervioso: meningitis aséptica, parálisis facial, pérdida de la audición, etc. *Renal: hematuria, uretritis, etc. *Músculo esquelético: artritis, etc.

Tomado de; Discrimination between incomplete and atypical Kawasaki syndrome versus other febrile diseases in childhood: results from an international registry-based survey

La EK incompleta tiende a presentarse en niños menores de 1 año con mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios. Sin embargo el término “atípico” es utilizado en los pacientes que tienen alteraciones que generalmente no se presentan en la EK.

Los pacientes con EK incompleta, en particular los menores de 6 meses de edad y los que carecen cambios significativos en mucosa oral o en ojos pueden experimentar retrasos significativos en el diagnóstico. 9

En el 2004 la AHA propuso el siguiente algoritmo diagnóstico que evalúa la EK incompleta.



(1) En ausencia de un “estándar de oro” para el diagnóstico, este algoritmo representa la opinión informada del comité de expertos.

(2) Criterios diagnóstico de EK de la AHA . Las características que sugieren otro diagnóstico son: la conjuntivitis exudativa, faringitis exudativa, lesiones ulcerosas

intraorales, ampollas o erupción vesicular, adenopatías generalizadas, o esplenomegalia.

(3) Los lactantes ≤ 6 meses de edad son los más propensos a desarrollar fiebre prolongada y sin otros criterios clínicos de la enfermedad de Kawasaki; estos niños están particularmente en alto riesgo de desarrollar alteraciones de las arterias coronarias.

(4) La ecocardiografía se considera positiva para los propósitos de este algoritmo si se cumple cualquiera de las 3 condiciones : puntuación $Z \geq 2.5$ de la arteria coronaria anterior descendente o de la arteria coronaria derecha; se observa aneurisma de la arteria coronaria; o existen ≥ 3 características sugerentes, incluyendo disminución de la función ventricular izquierda, insuficiencia mitral, derrame pericárdico, o puntuaciones Z de 2 a 2.5 en la descendente anterior de la arteria coronaria o de la arteria coronaria derecha.

(5) Si el ecocardiograma es positivo, el tratamiento debe darse dentro de los 10 días del inicio de la fiebre o después del décimo día de la fiebre en la presencia de signos clínicos y de laboratorio (proteína C reactiva , velocidad de sedimentación globular elevadas.

(6) La descamación típica comienza bajo las uñas de los dedos de manos y pies. ¹⁰

Los pacientes que son considerados refractarios al tratamiento son aquellos que desarrollan o continúan con fiebre dentro de las 36 horas del inicio de la infusión de GGIV. ¹¹

Un caso recurrente de EK se refiere a un nuevo episodio que satisface los criterios de caso de enfermedad de Kawasaki y comienza más de 3 meses después del episodio inicial y después de que han regresado a lo normal la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y plaquetas.

EPIDEMIOLOGIA.

La EK es la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en niños en países industrializados y puede resultar en aneurismas de las arterias coronarias, infartos al miocardio y muerte súbita. Por lo cual aunque tradicionalmente se considera una enfermedad de “exclusión” se debe diagnosticar de forma oportuna ya que de no recibir tratamiento adecuado se incrementa el riesgo de complicaciones sobre todo coronarias.

La mayor incidencia se reporta en poblaciones asiáticas. En Japón se reportó una incidencia durante un periodo de 2 años (2007-2008) de 216.9 por 100,000 niños menores de 5 años, la cual se ha duplicado en las últimas 2 décadas. El 88.4% fueron menores de 5 años y el 67.7% menores de 3 años. La incidencia en Corea del 2006-2008 fue de 113.1 por 100000 niños menores de 5 años, esta es la segunda más alta incidencia reportada en el mundo de EK. En EUA se reportó en el 2009 se reportó una incidencia de 19 por 100 000 menores de 5 años. Los estados con mayor población asiática tienen una mayor incidencia de EK, Hawai tiene la mayor proporción de asiáticos y tiene la mayor incidencia de EK en EUA, hasta 2.5 veces más alta en comparación a la incidencia reportada en otros estados de EUA. Muchos estudios en EUA reportan que hasta el 75-80% de pacientes con EK son menores de 5 años y tienen una mediana de edad de 1.5 años observando una incidencia 1.5 veces mayor en niños en comparación a las niñas.

En Japón se reportaron 2 picos e incidencia; en enero (invierno) y en Julio (verano). En EUA el pico de incidencia fue observado en los meses de invierno y primavera.¹²

En México hasta el momento no contamos con una casuística real de EK, sin embargo es evidente que va en aumento debido a un incremento en los casos diagnosticados. En una revisión realizada en el Instituto Nacional de Pediatría entre el año 2000 y 2011, se documentaron 209 números de casos que cumplían los criterios de la Asociación Americana del Corazón. Esto muestra un franco aumento en la detección de la enfermedad. De éstos, la mayoría (69%) eran casos clásicos de la enfermedad siendo en una minoría casos incompletos.⁴

HALLAZGOS EN PRUEBAS DE LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio aunque no son específicas proporcionan un soporte diagnóstico de EK en pacientes con característica clínicas no clásicas pero sugerentes.

- ❖ Biometría hemática: Leucocitosis durante la etapa aguda de la enfermedad con predominio de granulocitos inmaduros y maduros. Anemia normocítica normocrómica. Trombocitosis hasta la segunda semana con un pico entre la tercera semana y normalizado por 4 a 6 semanas. La trombocitopenia es poco frecuente pero puede ocurrir en las primeras 1 a 2 semanas de la enfermedad y puede ser señal de coagulación intravascular diseminada y es un factor de riesgo para el desarrollo de anomalías de las arterias coronarias. ¹³
- ❖ Reactantes de fase aguda: Velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva (PCR). La PCR se normaliza con mayor rapidez que la VSG y la VSG es elevada por la IGIV por lo tanto esta última no debe ser utilizada para evaluar la respuesta.
- ❖ Pruebas de funcionamiento hepático: La elevación de leve a moderada de las transaminasas séricas o GGT se producen en 40 a 60% de los pacientes, la hiperbilirrubinemia leve en un 10%. La hipoalbuminemia está asociada a enfermedad aguda más grave y prolongada.
- ❖ Examen general de orina: piuria en hasta el 80% de los niños. ¹⁴
- ❖ Punción lumbar: Pleocitosis en un 30% con predominio de células mononucleares y resto normal. ¹⁵
- ❖ Péptido natriurético N- terminal tipo B: es un biomarcador que puede estar elevado en algunos pacientes con EK pero puede no tener suficiente capacidad de discriminación para diferenciar EK y el punto de corte y valores para un resultado positivo no se han definido claramente. Se ha informado de que el valor de BNP está por encima de 50 pg / ml en casi la mitad de los pacientes con KD. ¹⁶

ESTUDIOS DE GABINETE

- ❖ Electrocardiograma: Puede mostrar arritmias como anomalías del nodo sinusal o auriculoventricular, intervalo PR prolongado y cambios en la onda T, datos de pericarditis, anormalidades de la repolarización entre otros. ¹⁷
- ❖ Ecocardiograma: Este estudio inicial establece una línea de base para la monitorización de seguimiento de la morfología de la arteria coronaria, movimiento de la pared del ventrículo izquierdo, regurgitación valvular y derrame pericárdico, un ecocardiograma inicial en la primera semana suele ser normal y no descarta el diagnóstico. ¹⁸

FISIOPATOLOGIA.

La EK involucra la inflamación de múltiples sistemas como el cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, dermatológico, urinario, nervioso y linfático. Hasta el momento la etiología es incierta, sin embargo una de las teorías propuestas que mejor se ajustan es que un agente infeccioso provoca una reacción inmune en diversos órganos que en la mayoría de los individuos resulta en infección asintomática sin embargo en un subconjunto de individuos genéticamente predispuestos llegarían a desarrollar la EK.

Aunque los neutrófilos son las células inflamatorias predominantes en sangre periférica en la EK, no son las que predominan en el infiltrado inflamatorio de los tejidos. En la fase aguda se muestran células mononucleares, linfocitos, macrófagos y células plasmáticas con un pequeño número de neutrófilos. Los LTCD8 predominan sobre los CD4 en la pared de vasos arteriales esto es consistente con la respuesta a un patógeno intracelular. Se ha encontrado una marcada elevación de IgA a nivel de la mucosa del tracto respiratorio y gastrointestinal en la fase aguda de la EK lo que sugiere la vía de entrada del patógeno.

Existe evidencia de reportes en la fase aguda de secreción de citocinas, activación y cambios en células inmunes, así como marcadores y activación de estimulantes de la cascada inflamatoria y activación de células endoteliales como se muestra en la tabla 2.¹⁹.

TABLA 2. ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN LA FASE AGUDA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI	
CITOCINAS	TNF- α , TNF- β , R-TNF p60 soluble, IL 1, IL2, R- IL2 soluble, IL-4,IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-17, IL-18. IL20, IFN- α , IFN- γ , TGF- β
QUIMIOCIAS	MIP-1, MCP-1 β , MIF, RANTES
LINFOCITOS T	DR+ CD4, CD8, CD 40L, IMBALANCE DE LINFOCITOS TH17/CEL T REGULADORAS
LINFOCITOS B	Secreción espontánea de Ig por células B activadas, circulación de complejos inmunes Ac de VEB, Ac de trombina III, Ac de ANCA.
MONOCITOS/ MACRÓFAGOS	Incremento del número de células activadas, TLR2, VEGF

TRATAMIENTO.

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA.

La eficacia de la GGIV está bien establecido, debe administrarse tan pronto como sea posible dentro de los primeros 10 días del inicio de la enfermedad.²⁰ Los posibles mecanismos de acción incluyen la modulación de la producción de citoquinas, la neutralización de toxinas u otros agentes patógenos, el aumento de la actividad de células T reguladoras y la supresión de la síntesis de anticuerpos.

Los pacientes deben ser tratados con GGIV a 2gr/kg como una sola infusión, por lo general dado más de 10 a 12 horas.²¹

Incluso cuando son tratados con regímenes de GGIV a altas dosis dentro de los primeros 10 días de la enfermedad, el 20% de los niños desarrollan dilatación de la arteria coronaria transitoria, 5% desarrollará aneurisma de la arteria coronaria y el 1% va a desarrollar aneurismas gigantes de acuerdo con el Ministerio de Criterios de Salud Japonés.⁴

ACIDO ACETILSALICILICO.

Tiene actividad antiinflamatoria (en dosis altas) y actividad antiplaquetaria (a dosis bajas), no parecen reducir la frecuencia de desarrollo de anomalías coronarias.²²

Durante la fase aguda de la enfermedad, ASA se administra cada 6 horas, con una dosis de 80 a 100 mg/kg/día en los Estados Unidos y de 30 a 50 mg/kg/día en Japón y Europa occidental. Respecto a la duración de altas dosis de administración ASA varían a través de las instituciones, en muchos centros se hace la reducción de la dosis después de que el niño ha permanecido afebril durante 48 a 72 horas. Otros clínicos continúan altas dosis de ASA hasta el 14 día de la enfermedad y por lo menos 48 a 72 horas después del cese de la fiebre. Cuando se interrumpe ASA de alta dosis, debe iniciarse ASA de dosis baja (3 a 5 mg/kg/día) y continuarlo hasta que el paciente no tiene evidencia de cambios coronarios por 6 a 8 semanas después de la aparición de la enfermedad. Para los niños que desarrollan anomalías coronarias, el ASA se puede continuar indefinidamente.²³

CORTICOESTEROIDES.

Un meta análisis reciente que incluía diversos ensayos, encontró que una combinación de corticosteroides con GGIV de dosis estándar como tratamiento inicial en pacientes de alto riesgo redujo la tasa de anomalías de las arterias coronarias.²⁴ Por lo tanto, la adición de la terapia con corticosteroides a GGIV y ASA en el tratamiento primario de EK disminuyó la prevalencia de alteraciones de las arterias coronarias, duración de la fiebre y la inflamación entre los niños japoneses de más alto riesgo para la resistencia GGIV. Sin embargo, los sistemas de puntuación para la resistencia japoneses GGIV y aneurismas tienen baja sensibilidad en las poblaciones de América del Norte. Por lo que se necesita más investigación para desarrollar instrumentos predictivos puntuaciones o para la identificación fiable de los niños de alto riesgo fuera de Japón.²⁵

OTRAS TERAPIAS:

Infliximab un anticuerpo monoclonal quimérico que se une con alta afinidad a TNF- α , fue la primera terapia con anticuerpos monoclonales anti-TNF- α en ser aprobado para pacientes pediátricos. Numerosos informes de casos y pequeñas series describe el uso exitoso de Infliximab para detener la inflamación en EK altamente resistente.²⁶

Con Etanercept existe una experiencia más limitada.

La ciclosporina es un inhibidor específico de la calcineurina y se ha utilizado con éxito en pacientes altamente resistentes aunque se necesitan más estudios. Estudios clínicos con Anakinra una forma recombinante no glicosilada de la antagonista del receptor de IL-1 humana están en curso para evaluar la eficacia en EK. ²⁷

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México y en Latinoamérica en general se carece de estudios en relación a la enfermedad de Kawasaki y su comportamiento clínico. Por otro lado un alto índice de sospecha para el diagnóstico es especialmente importante en determinadas situaciones clínicas; como en los casos de EK incompleta en menores de 6 meses en donde la fiebre prolongada y la irritabilidad pueden ser las únicas manifestaciones clínicas y sobre todo porque estos niños están en alto riesgo de desarrollar alteraciones de las arterias coronarias. Es necesario revisar la experiencia de casos de EK incompleta y sus complicaciones en nuestro país y sobre todo en un centro de tercer nivel y referencia como lo es el Instituto Nacional de Pediatría

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las principales complicaciones de la EK incompleta entre la población estudiada en un Centro de Atención de Tercer Nivel?

V. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es la causa más común de cardiopatía adquirida en la población pediátrica en países desarrollados. Algunos casos se presentan sin complicaciones sin embargo, alrededor del 15-25% tienen complicaciones como aneurismas y ectasias coronarias. Pueden dar origen a complicaciones como infarto del miocardio, muerte súbita y enfermedad isquémica cardíaca. ²⁸

En nuestro país no se conoce con precisión la incidencia, presentación clínica y de laboratorio de la EK debido a que en la mayoría de las instituciones, hospitales y clínicas no se cuenta con un protocolo diagnóstico específico para su detección.

Hay estudios en los cuales se ha reportado una enfermedad más grave en la población hispana. La severidad observada podría haber sido influenciada por un retraso en el diagnóstico. Con el presente estudio se pretende estimar la frecuencia de presentaciones incompletas, para implementar estrategias necesarias y realizar un diagnóstico oportuno. Es de nuestro interés determinar la casuística mexicana de la EK, el porcentaje de presentaciones incompletas, así como describir su desenlace y complicaciones.

VI. OBJETIVOS.

➤ **GENERAL:**

Describir la experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría de casos de Enfermedad de Kawasaki incompleto, durante el periodo de enero del 2015 a diciembre del 2016, con la finalidad de contar con información que permita implementar estrategias necesarias y realizar un diagnóstico oportuno.

➤ **ESPECÍFICOS.**

1. Identificar las complicaciones más frecuentes en niños con Enfermedad de Kawasaki incompleto en el Instituto Nacional de Pediatría.
2. Identificar los retrasos en el diagnóstico de presentaciones incompletas de Enfermedad de Kawasaki.
3. Identificar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki incompleto.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.

- Diseño de estudio:
- Tipo de investigación: Observacional.
- Tipo de diseño: Descriptivo.
- Método de observación: Retrospectivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Expedientes de los pacientes mexicanos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki cumpliendo criterios de la Asociación Americana del Corazón, así como criterios de Enfermedad de Kawasaki incompleto.
- Expedientes de pacientes de edad entre 0 y 18 años de edad.
- - Expedientes de pacientes de ambos géneros.
- Expedientes de pacientes que durante su hospitalización hayan recibido administración de gammaglobulina intravenosa a 2grkg.
- Expedientes de pacientes hospitalizados durante el periodo de enero del 2015 a diciembre del 2016 a cargo del servicio de Inmunología clínica del Instituto Nacional de Pediatría.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Expedientes de pacientes que no cumplan los criterios de la AHA para el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki ni con criterios de Kawasaki incompleto.
- Expedientes de pacientes que hayan abandonado su seguimiento por parte de cardiología.

VIII. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICION DE LA VARIABLE
Fecha de ingreso al INP	Fecha en que se hospitalizó en el Instituto Nacional de Pediatría por Enfermedad de Kawasaki	Nominal	Día/mes/año
Número de expediente	Número asignado por el archivo clínico que identifica al paciente.	Nominal	Número
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento y el ingreso hospitalario.	Intervalo	Meses y años.
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el género.	Nominal	1=Masculino 2= Femenino
Nacionalidad	Condición de un individuo en relación al lugar del nacimiento	Nominal	1=Mexicano 2= Extranjero.
Respuesta a tratamiento con GGIV	Aplicación de IGIV y desaparición de la fiebre	Nominal	Si= fiebre <36h posterior a GGIV No= fiebre >36h posterior a GGIV
Complicación cardiaca	Alteraciones de las arterias coronarias, derrame pericárdico, infarto al miocardio	Nominal	Si/No
Visitas al médico previo al ingreso al INP	Número de visitas al médico particular u hospitalario previo al diagnóstico de EK.	Continua	Numérica
Fecha de diagnóstico de EK en el INP	Fecha en que se diagnosticó la EK en el INP.	Nominal	Día/mes/año

IX. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se analizarán expedientes de pacientes con enfermedad de Kawasaki incompleta durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría.

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se elaborará una base de datos con la información de las variables propuestas para el estudio, utilizando el programa Excel. Posteriormente esta base se exportará al programa estadístico SPSS V. 21., con el cual se realizará el análisis estadístico. Los resultados obtenidos se presentarán en cuadros y gráficos.

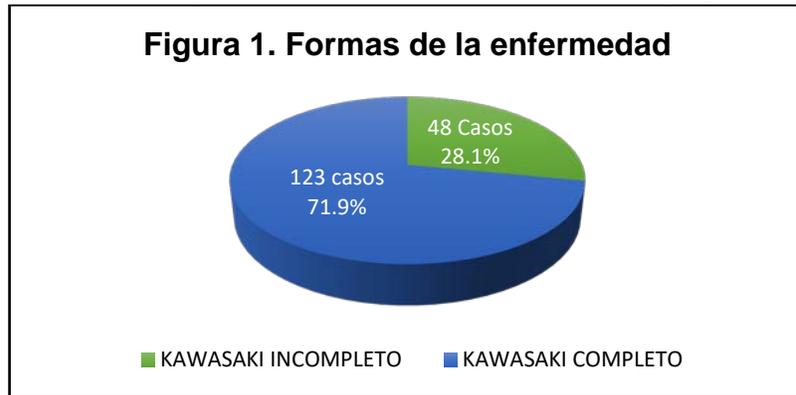
XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

De acuerdo a lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en el artículo 17 fracción II se considera al presente estudio de investigación como riesgo mínimo.

XII. RESULTADOS

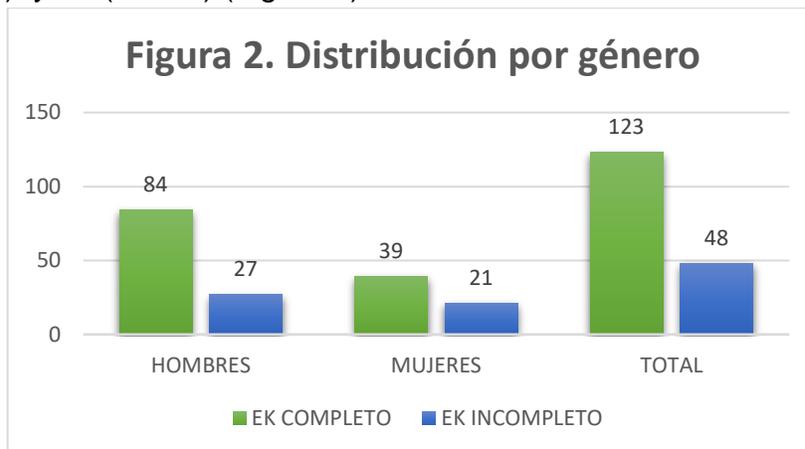
Durante un periodo de 3 años entre enero del 2014 a diciembre del 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría se realizó la búsqueda de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki y se encontraron un total de 171 pacientes con un promedio de 57 pacientes por año.

Del total de casos de EK, 123 (71.9%) correspondieron a casos completos y 48 (28.1%) a casos incompletos. Se reportaron un total de 26 formas atípicas de la enfermedad lo cual constituye un 15.2% de todos los casos. (Figura 1)



En los casos de EK completo el promedio de edad fue 38 meses, la moda fue 8 meses, la menor edad reportada fue 2 meses y la máxima 15 años con 5 meses. Comparado con los casos de EK incompleto el promedio de edad fue 34 meses, la moda 10 meses, edad mínima 3 meses y la edad máxima 15 años con 7 meses.

El Género masculino fue el más frecuentemente reportado, en la EK completa se registraron 84 casos (68.3%) hombres y 39 (37.7%) mujeres. En la incompleta 27 casos (56.3%) y 21 (43.7%).(Figura 2)



Se reportó que el 75% (36 casos) de los pacientes eran originarios de la Ciudad de México, el 16.7 % (8 casos) del Estado de México, 2 de los casos provenían de Puebla 1 de Guerrero y 1 de Tlaxcala.

De las visitas previo al diagnóstico en el INP, en la EK completa e incompleta se observó que el promedio fueron 2 consultas, el máximo 6 consultas.

De los 123 casos de EK completa se hallaron los siguientes criterios clínicos de la AHA con la siguiente frecuencia: inyección conjuntival bilateral 121 casos (98.4%), cambios en labios o cavidad oral 117 casos (95.1%), exantema polimorfo 114 casos (92.7%), cambios en las extremidades en 103 casos (83.7%) y linfadenopatía cervical > 1.5cm en 53 casos (43.1%).

En los 48 casos de EK incompleta: conjuntivitis 37 casos (77.1%), cambios en labios o cavidad oral 32 casos (66.7%), exantema polimorfo en 28 casos (58.3%) linfadenopatía cervical > 1.5cm en 53 casos (27.1%), y cambios en las extremidades 16 casos (33.3%).(Tabla 1)

Tabla 1. Porcentaje de presentación de criterios de EK.

CRITERIOS	EK COMPLETO	EK INCOMPLETO
FIEBRE		
INYECCIÓN CONJUNTIVAL BILATERAL	98.40%	77.10%
CAMBIOS EN LABIOS O CAVIDAD ORAL	95.10%	66.70%
CAMBIOS EN LAS EXTREMIDADES	83.70%	33.30%
EXANTEMA POLIMORFO	92.70%	58.30%
LINFADENOPATIA CERVICAL AGUDA NO PURULENTA	43.10%	27.10%

Otros datos encontrados en niños con EK que no se incluyen dentro de los criterios son el eritema perineal que se presentó en el 34.1% (42 casos) de EK completa y en el 33.3% (16 casos) de EK incompleta.

La inflamación en el sitio de aplicación de la BCG se observó en el 31.7% (39 casos) de los niños con EK completo y en el 43.8% (21 casos) de EK incompleto.

Lo encontrado respecto a la fiebre a los casos de EK completo fue un promedio de 5.9 días, mediana de 5, moda 5, encontrando un rango de 0 a 15 días. En los casos de EK incompleto la media fue 6.13, mediana 5 moda 5 con un rango de 0 a 15 días.

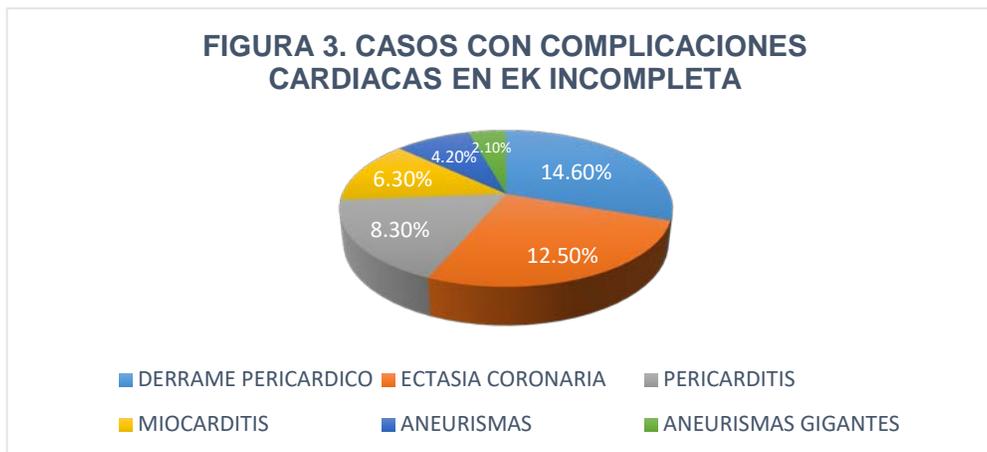
Solo en 2 casos se reportó un familiar de primer grado con antecedente de EK.

En los casos de EK completo se reportó una respuesta del 81.3% a la administración de gammaglobulina intravenosa en comparación a los casos de EK incompleta en los cuales fue un 93.8%

De las complicaciones de tipo cardiológicas en los casos de EK completo se observó en 56 casos (45.5%) y en la EK incompleta en 20 casos el 41.7%

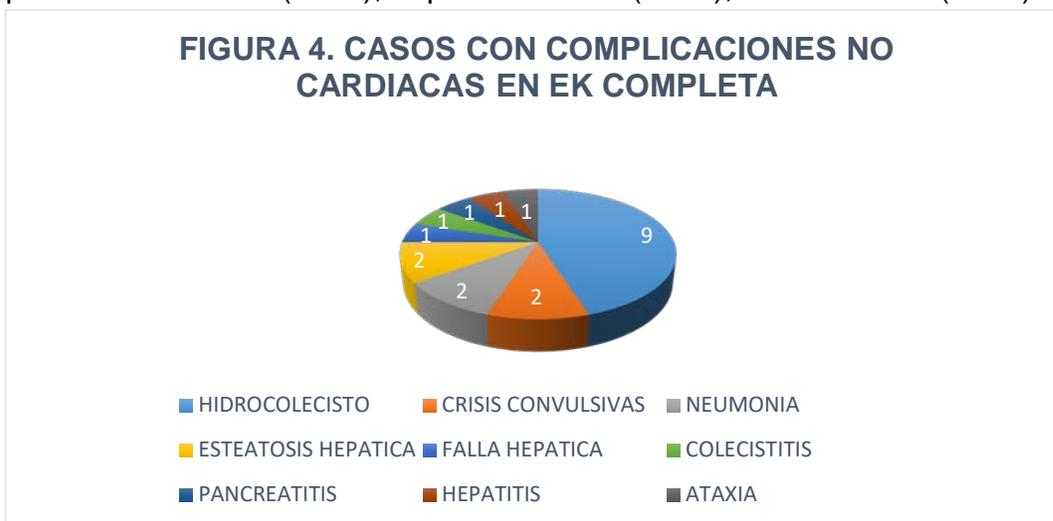
En el grupo de los 48 casos de EK incompletos las complicaciones cardiológicas mayormente encontradas fueron: derrame pericárdico en el 14.6%, ectasia coronaria

12.5%, pericarditis en el 8.3% de los casos, miocarditis 6.3%, aneurismas 4.2%, aneurismas gigantes 2.1%. (Figura 3)



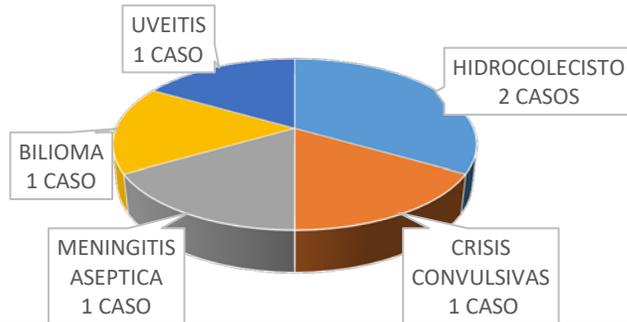
Se registraron durante este periodo 2 casos de EK sin fiebre uno de ellos completo y el otro incompleto.

De las complicaciones no cardiológicas encontradas en niños con EK completo la frecuencia fue la siguiente; hidrocolecisto en 9 casos (7.3%), crisis convulsivas 2 casos (1.6%), neumonía 2 casos (1.6%), esteatosis hepática 1 caso (0.8%), falla hepática 1 caso (0.8%), colecistitis 1 caso (0.8%), vasculitis ocular 1 caso (0.8%), pancreatitis 1 caso (0.8%), hepatitis 1 caso (0.8%), ataxia 1 caso (0.8%). (Figura 4)



En los casos de la EK incompleta las complicaciones no cardiológicas que más se encontraron fueron: hidrocolecisto 2 casos (4.2%), crisis convulsivas 1 caso (2.1%), meningitis aséptica 1 caso (2.1%), bilioma 1 caso (2.1%), uveítis 1 caso (2.1%). (Figura 5)

FIGURA 5. CASOS CON COMPLICACIONES NO CARDIACAS EN EK INCOMPLETA



En 3 casos se presentó recrudescencia de la EK siendo todos con presentación de EK completa.

En 3 casos se presentó reactivación de la EK de los cuales 2 eran EK incompletos y 1 caso de EK completo.

Se reportaron 2 casos de síndrome de choque por Kawasaki tratados en terapia intensiva. De los cuales solo uno presentó aneurismas.

DISCUSION.

La enfermedad de Kawasaki incompleto es una forma de la enfermedad que cada vez se diagnostica con mayor frecuencia. En nuestro estudio constituyó el 28.1%, concuerda con la literatura internacional reportando un 15% a 36.2%.

Se pensaba que en los casos de EK incompleta el diagnóstico ocurriría con mayor retraso, sin embargo al realizar el análisis de las consultas previas al diagnóstico de EK en el INP se observó que el promedio fueron 2 consultas y el máximo 6 consultas en ambas presentaciones.

Durante el estudio también se presentaron otras características clínicas reportadas en la literatura como son el eritema en el área perineal en el 33.3% de las presentaciones incompletas y el eritema en el sitio de la aplicación de la vacuna BCG en el 43.8%. En México, un país con un Programa Nacional de Vacunación con BCG y una baja incidencia de enfermedad de Kawasaki, la reacción en el sitio de inoculación de BCG podría ser un signo diagnóstico útil de la enfermedad de Kawasaki. Dicha reacción se ha reportado en múltiples estudios como el de Tseng HC y cols en donde se observó que la inflamación observada en el sitio de aplicación de la BCG vista por dermatoscopia no sólo constituye una pista para la enfermedad si no también un biomarcador de gravedad en pacientes con EK.²⁹ En los pacientes japoneses con EK el 49,9% tenían eritema en el sitio BCG, aumentando a 70% en niños menores de 2 años de edad. Por lo cual dicho hallazgo constituye un signo de diagnóstico útil al comienzo del curso de la enfermedad ³⁰. Hasta el momento los criterios propuestos por la AHA no incluyen estos hallazgos, sin embargo en nuestro estudio los cambios observados en el sitio de aplicación de la BCG fue más frecuente que la linfadenopatía cervical la cual se reportó en un 27.1% en la EK incompleta.

La duración de la fiebre teóricamente refleja la severidad de la vasculitis y se ha confirmado como una herramienta útil en la predicción de aneurismas coronarios en varios estudios³³. Este estudio reportó en los casos de EK completa un promedio de 5.9 días de fiebre y en las formas incompletas el promedio fue 6.13 días. Se presentaron 2 casos de EK sin fiebre los cuales constituyen unas de las nuevas variantes de la enfermedad. En las guías de la AHA la fiebre es necesario para el diagnóstico, sin embargo en las guías Japonesas el criterio de fiebre es uno de los principales síntomas, pero el diagnóstico puede ser hecho en su ausencia.

La afección cardiaca asociada a la EK abarca un espectro de posibilidades desde el involucro inflamatorio (panarteritis) de las arterias coronarias, como la afección valvular y miocárdica (miocarditis), con consecuencias isquémicas y hemodinámicas ³¹. El Dr Takajiro Yamamoto fue el primer médico en reportar las complicaciones cardiacas en casos no fatales de EK, describió anomalías electrocardiográficas y lo publicó en el primer reporte clínico al respecto en 1968 ³². En nuestro estudio las complicaciones cardiológicas en los casos de EK incompleto se observaron en un

41.7% y fueron las siguientes; derrame pericárdico en el 14.6%, ectasia coronaria 12.5%, pericarditis en el 8.3% de los casos, miocarditis 6.3%, aneurismas 4.2%, aneurismas gigantes 2.1%.

Dentro de las complicaciones o manifestaciones no cardiológicas, hay una gran variedad que convierte muchos casos en atípicos, si bien en gran parte de la literatura no se hace distinción entre “atípico” e “incompleto”, el término atípico ha sido utilizado en pacientes que tienen alteraciones que generalmente no se presentan en los casos de EK. En el estudio se reportaron un total de 26 casos atípicos de la enfermedad lo cual constituye un 15.2% de todos los casos. En los casos de la EK incompleta las complicaciones no cardiológicas que más se encontraron fueron: hidrocolecisto 2 casos (4.2%), crisis convulsivas 1 caso (2.1%), meningitis aséptica 1 caso (2.1%), bilioma 1 caso (2.1%), uveítis 1 caso (2.1%). No se encontró relación con desarrollo de aneurismas coronarios y manifestaciones clínicas atípicas o incompletas como se reporta en otros estudios.

CONCLUSIONES.

La EK es la causa más común de cardiopatía adquirida en la población pediátrica en países desarrollados. Algunos casos se presentan sin complicaciones sin embargo, alrededor del 15-25% tienen complicaciones como aneurismas y ectasias coronarias.²⁸ Nuestro estudio encontró mayor incidencia de complicaciones comparado con lo que reporta la literatura en la EK incompleta reportándose en 20 casos (41.7%).

No hubo diferencia en los días de fiebre entre las presentaciones incompletas y completas. Los dos casos reportados de EK sin fiebre tienen una gran relevancia ya que al ser las complicaciones cardiovasculares un riesgo modificable con intervención temprana, es necesario plantear la existencia de un espectro clínico en el cual la fiebre no sea manifestación imprescindible para diagnóstico, favoreciendo la identificación temprana de la enfermedad.

Llama la atención que en comparación al resto de la literatura, no hubo diferencia significativa al comparar el número de consultas previas al diagnóstico en el INP en casos de EK completo e incompleto. En algunos casos se encuentra relacionado a la falta de un adecuado interrogatorio.

Uno de los hallazgos más relevantes fue que en los pacientes con EK incompleta la linfadenopatía se presentó en un 27.1% y la inflamación en el sitio de inoculación de la BCG en un 43.8%, por lo cual concluimos que al tener nuestro país una gran cobertura de aplicación de dicha vacuna, este signo podría constituir gran apoyo diagnóstico y sobre todo en casos de presentaciones incompletas.

XIII. BIBLIOGRAFIA

1. Burns J, Kushner H, Bastian J, Shike H, Shimizu C, Matsubara T et al. Kawasaki Disease: A Brief History. *PEDIATRICS* 2000;106(2):e27-e27
2. BURNS J. Commentary: Translation of Dr. Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2002;21(11):993-995.
3. PREGO PETIT, JAVIER. (2003). Enfermedad de Kawasaki. *Archivos de Pediatría del Uruguay*, 74(2), 99-113
4. Gámez GLB, Yamazaki-Nakashimada MA. Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara? *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2012; 21 (1)
5. Fimbres A, Shulman S. Kawasaki Disease. *Pediatrics in Review* 2008;29(9):308-316.
6. Jun H, Yu J, Kang S, Seo C, Baek J, Kim Y et al. Diagnostic characteristics of supplemental laboratory criteria for incomplete Kawasaki disease in children with complete Kawasaki disease. *Korean Journal of Pediatrics* 2015;58(10):369.
7. Lee K, Kim H, Kim M, Yoon J, Lee E, Lee J et al. Usefulness of anterior uveitis as an additional tool for diagnosing incomplete Kawasaki disease. *Korean Journal of Pediatrics* 2016;59(4):174.
8. Falcini F1, Ozen S, Magni-Manzoni S, Candelli M, Ricci L, Martini G et al. Discrimination between incomplete and atypical Kawasaki syndrome versus other febrile diseases in childhood: results from an international registry-based study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Sep-Oct;30(5):799-804.
9. Minich L, Sleeper L, Atz A, McCrindle B, Lu M, Colan S et al. Delayed Diagnosis of Kawasaki Disease: What Are the Risk Factors?. *PEDIATRICS* 2007;120(6):e1434-e1440.
10. McCrindle B, Rowley A, Newburger J, Burns J, Bolger A, Gewitz M et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(17):e927-e999.
11. Seyyedeh S., Katherine B., Tsz-Yin S. Overview of Pharmacological Treatment Options for Pediatric Patients with Refractory Kawasaki Disease. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015 May-Jun; 20(3): 163–177

12. Uehara R, Belay E. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *Journal of Epidemiology* 2012;22(2):79-85.
13. Burns J, Glode M, Clarke S, Wiggins J, Hathaway W. Coagulopathy and platelet activation in Kawasaki syndrome: Identification of patients at high risk for development of coronary artery aneurysms. *The Journal of Pediatrics* 1984;105(2):206-211.
14. Stockman J. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. *Yearbook of Pediatrics* 2011;2011:199-200.
15. DENGLER L, CAPPARELLI E, BASTIAN J, BRADLEY D, GLODE M, SANTA S et al. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1998;17(6):478-481.
16. Kawamura T, Wago M, Kawaguchi H, Yuge M. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with Kawasaki disease. *Pediatrics International* 2000;42(3):241-248.
17. Crystal M, Syan S, Yeung R, Dipchand A, McCrindle B. Echocardiographic and electrocardiographic trends in children with acute Kawasaki disease. *Canadian Journal of Cardiology* 2008;24(10):776-780.
18. Fujino M, Hata T, Kuriki M, Horio K, Uchida H, Eryu Y et al. Inflammation Aggravates Heterogeneity of Ventricular Repolarization in Children With Kawasaki Disease. *Pediatric Cardiology* 2014;35(7):1268-1272.
19. Kim K, Kim D. Recent Advances in Kawasaki Disease. *Yonsei Medical Journal* 2016;57(1):15.
20. Burns J, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Review of Clinical Immunology* 2015;11(7):819-825.
21. Han J. The Efficacy and Safety of High-Dose Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Kawasaki Disease: How Can We Predict Resistance to Intravenous Immunoglobulin Treatment of Kawasaki Disease?. *Korean Circulation Journal* 2017;47(2):179.
22. Fisher S, Innocentini N, Shulman S. Does The Administered Salicylate Dose Predict IVIG Treatment Failure in Kawasaki Disease?. *Pediatric Research* 2003;53(1):164-164.
23. Catella-Lawson F, Reilly M, Kapoor S, Cucchiara A, DeMarco S, Tournier B et al. Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin. *New England Journal of Medicine* 2001;345(25):1809-1817.
24. Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff M. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. *Heart* 2012;99(2):76-82.

25. Sleeper L, Minich L, McCrindle B, Li J, Mason W, Colan S et al. Evaluation of Kawasaki Disease Risk-Scoring Systems for Intravenous Immunoglobulin Resistance. *The Journal of Pediatrics* 2011;158(5):831-835.e3.
26. Segado-Arenas A, Rodríguez-González M, Matamala-Morillo M. Infliximab as rescue therapy in refractory Kawasaki disease. *Annals of Pediatric Cardiology* 2014;7(1):74.
27. Shafferman A, Birmingham J, Cron R. High dose anakinra for treatment of severe neonatal Kawasaki disease: a case report. *Pediatric Rheumatology* 2014;12(1):26.
28. Park H, Lee D, Hyun M, Lee S. Predictors of nonresponse to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Korean Journal of Pediatrics* 2013;56(2):75.
29. Tseng H, Ho J, Guo M, Lo M, Hsieh K, Tsai W et al. Bull's eye dermatoscopy pattern at bacillus Calmette-Guérin inoculation site correlates with systemic involvements in patients with Kawasaki disease. *The Journal of Dermatology* 2016;43(9):1044-1050.
30. Gorman K, Gavin P, Capra L. Bacillus Calmette–Guérin Scar Erythema: “Haloing” the Diagnosis in Kawasaki Disease. *The Journal of Pediatrics* 2015;167(3):774.
31. Newburger J. W. Takajashi M, Gerber M. A, Gewitz M. H, TaniL. Y, 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. *Pediatrics*. 2004;114:1708-1733
32. Scuccimarri R. Kawasaki Disease. *Pediatr Clin N Am*. 2012;59:425-445

XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	DIC	ENE	FEB	MARZ	ABRIL	MAYO	JUN	JUL	AGO
Búsqueda bibliográfica.	X								
MARCO TEÓRICO Antecedentes Planteamiento del problema	X								
Plan de análisis	X								
Recolección de información		X	X	X	X	X			
Procesamiento de la información							X		
Análisis de la información.							X		
Redacción de la Tesis							X	X	
Presentación de Tesis.									X

XV. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre: _____ Edad: _____

Género: _____

Número de expediente: _____

Enfermedad de Kawasaki : Clásico: _____ Incompleto: _____

Fiebre: si ___ no ___ días: _____

Cambios en las extremidades: si _____ no _____

Adenopatias; si _____ no _____

Cambios orales: si _____ no _____

Inflamación en la zona de aplicación de la BCG : SI ___ No: _____

Consultas médicas antes del diagnóstico en el INP: _____

Manifestaciones cardiológicas: si _____ no _____

Complicaciones no cardiológicas: si _____ no _____

Fecha del diagnóstico: _____

Fecha de ingreso al INP: _____