



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

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

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TÍTULO DE TESIS**

**ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN NIÑOS MAYORES DE 8 AÑOS EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA DE LA CIUDAD DE MÉXICO (1995-2016)**

**PROTOCOLO DE TESIS**

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

**PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. ITZEL ESTEFANI RIOS OLIVARES**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA**

**ASESORES METODOLÓGICOS:**

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA**

**FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



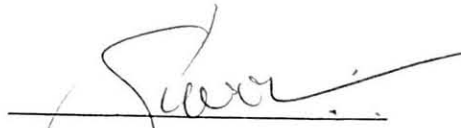
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

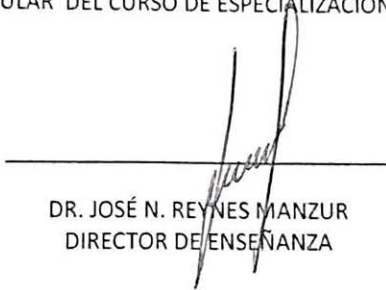
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

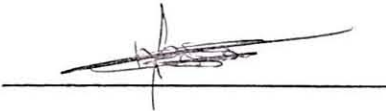
“ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN NIÑOS MAYORES DE 8 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA DE LA CIUDAD DE MÉXICO (1995-2016)”



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA  
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
ASESOR (A) METODOLÓGICO



FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO  
ASESOR METODOLÓGICO

## **INDICE**

		<b>Página</b>
<b>1.</b>	Resumen / Abstract	5
<b>2.</b>	Marco teórico y Antecedentes	9
	2.1. Definición	9
	2.2. Historia de la Enfermedad de Kawasaki	10
	2.3. Epidemiología 2.3.1. Edad y Género 2.3.2. Estacionalidad y Distribución 2.3.3. Recurrencia	12
	2.4. Etiología y Fisiopatología	14
	2.5. Presentación Clínica 2.5.1. Criterios Diagnósticos	17
	2.6. Tratamiento	24
	2.7. Enfermedad de Kawasaki en niños mayores de 8 años.	26
<b>3.</b>	Planteamiento del problema	28
<b>4.</b>	Justificación	29
<b>5.</b>	Preguntas de Investigación	29
<b>6.</b>	Objetivos 6.1 Objetivo general 6.2 Objetivos específicos	30
<b>7.</b>	Material y métodos	31
	7.1. Tipo de estudio	31
	7.2. Población objetivo	31
	7.3. Población elegible	31
	7.4. Criterios de inclusión	32
	7.5. Criterios de exclusión	32
	7.6. Ubicación del estudio	32
	7.7. Descripción General del Estudio	32
	7.8. Recursos materiales y humanos	33

<b>8.</b>	Tamaño de la muestra	34
<b>9.</b>	Análisis estadístico	34
<b>10.</b>	Consideraciones éticas	34
	10.1 Estimación de riesgo del protocolo	
<b>11.</b>	Resultados	35
<b>12.</b>	Discusión	50
<b>13.</b>	Conclusión	58
<b>14.</b>	Referencias Bibliográficas	59
<b>15.</b>	Anexos	64
	15.1. Variables del estudio	64
	15.2. Hoja de recolección de datos	68

## **1. RESUMEN**

### ***INTRODUCCIÓN***

La Enfermedad de Kawasaki (EK), es una enfermedad febril aguda caracterizada por una vasculitis sistémica de etiología aún desconocida. El diagnóstico es raro en niños mayores de 8 años los cuales tienen mayor riesgo de presentar lesiones coronarias.

### ***OBJETIVO***

Comparar la presentación clínica, tiempo al diagnóstico, los exámenes al diagnóstico, el tratamiento empleado y el desarrollo de complicaciones en pacientes mayores de 8 años con enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría y compararlos con niños menores de 8 años.

### ***MATERIAL Y MÉTODOS***

Estudio retrospectivo, comparativo, transversal y observacional en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría de agosto de 1995 a diciembre del 2016. Se dividió a los pacientes en 2 grupos con base en la edad al diagnóstico. Los pacientes con EK mayores de 8 años fueron el grupo de estudio y los menores de 8 años el grupo control. Se recolectaron los datos clínicos, de laboratorio y gabinete, el tratamiento empleado y la formación de lesiones coronarias.

### ***ANÁLISIS ESTADÍSTICO***

Para comparar las diferencias entre los dos grupos, se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Para comparar las variables continuas se realizó el análisis usando la prueba T de Student. Para las variables categóricas se utilizó la prueba  $X^2$  de Pearson. Se consideró una prueba estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0.05$ .

### ***RESULTADOS***

Durante el período de estudio, se diagnosticaron un total de 514 casos en la etapa aguda de EK, de los cuales 36 casos fueron mayores de 8 años y 478 casos menores de 8 años. La edad media al diagnóstico en el grupo de estudio fue de  $137.89 \pm 31.6$  meses. En los pacientes mayores de 8 años, 26 casos fueron del sexo masculino (72.2%). Dentro de los predictores

más importantes para el desarrollo de aneurismas coronarios en pacientes con EK mayores de 8 años se encontró la duración de la fiebre pre- y post-IVGG ( $p < 0.011$ ), el uso de otros medicamentos como esteroides ( $p < 0.005$ ), las presentación incompleta ( $p < 0.031$ ) y atípica ( $p < 0.031$ ). Dentro de los valores de laboratorio que se encuentran alterados en pacientes mayores de 8 años fueron la cuenta plaquetaria en  $245,972 \pm 116,516$  ( $p < 0.000$ ), elevación en la VSG ( $p < 0.000$ ), niveles de AST ( $p < 0.000$ ), GGT ( $p < 0.036$ ) y DHL ( $p < 0.010$ ). De los hallazgos en el ecocardiograma, la pericarditis es una de las manifestaciones más frecuentes ( $p < 0.041$ ). Casi todos los pacientes en ambos grupos recibieron IGIV sin embargo un mayor porcentaje de pacientes mayores de 8 años requirió una segunda dosis de IGIV ( $p < 0.011$ ) así como esteroides ( $p < 0.005$ ). No se encontraron diferencias en el desarrollo de aneurismas coronarios en ambos grupos ( $p < 0.097$ ).

## **CONCLUSIONES**

El diagnóstico y tratamiento de Enfermedad de Kawasaki en niños mayores se retarda por ser un grupo poco afectado y por tanto poco reconocido por lo que es prioritario comenzar a identificar y describir las principales diferencias que se esperan entre grupos de edad para ofrecer diagnósticos y tratamientos oportunos con el fin de disminuir el riesgo de afección coronaria.

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

Kawasaki Disease (KD) is an acute febrile illness characterized by systemic vasculitis of unknown etiology. Diagnosis is rare in children older than 8 years who are at increased risk for coronary anomalies.

### **OBJECTIVE**

To compare the clinical presentation, time to diagnosis, laboratory findings, the treatment used and the development of complications in patients older than 8 years with Kawasaki disease at the Instituto Nacional de Pediatría and compare them with children younger than 8 years of age.

### **MATERIAL AND METHODS:**

Retrospective, comparative, cross-sectional and observational study in patients diagnosed with Kawasaki disease at the Instituto Nacional de Pediatría from August 1995 to December 2016. Patients were divided into 2 groups based on age at diagnosis. Patients with KD older than 8 years were the study group and those younger than 8 years were the control group. The clinical, laboratory and cabinet data, the treatment used and the coronary lesions were collected.

### **STATISTICAL ANALYSIS**

To compare the differences between the two groups, measures of central tendency and dispersion were determined for the quantitative variables. For continuous variables, the analysis was performed using the Student's T-test. A Pearson X<sup>2</sup> test was used for the categorical variables. A two-tailed *p* value less than 0.05 was considered statistically significant

### **RESULTS**

During the study period, a total of 514 cases were diagnosed in the acute stage of KD, of which 36 cases were older than 8 years and 478 cases younger than 8 years. Mean age at diagnosis in the study group was 137.89 ± 31.6 months. In patients older than 8 years, 26 cases were male (72.2%). Among the most important predictors for the development of coronary aneurysms in patients with KD greater than 8 years, duration of pre- and post-IVGG fever (*p* <0.011), use of other drugs such as steroids (*p* <0.005), incomplete presentation (*p* <0.031)



and atypical presentation ( $p < 0.031$ ). Among the laboratory values that were altered in patients older than 8 years, the platelet count was reported in  $245,972 \pm 116,516$  ( $p < 0.000$ ), elevation in ESR ( $p < 0.000$ ), AST levels ( $p < 0.000$ ), GGT ( $p < 0.036$ ), and DHL ( $p < 0.010$ ). Echocardiographic changes as, pericarditis is one of the most frequent manifestations ( $p < 0.041$ ). Almost all patients in both groups received IGIV; however, a higher percentage of patients older than 8 required a second dose of IVIG ( $p < 0.011$ ) and steroids ( $p < 0.005$ ). No differences were found in the development of coronary aneurysms in both groups ( $p < 0.097$ ).

## **CONCLUSIONS**

The diagnosis and treatment of KD in older children is delayed because the disease is rare in this age group, so it is necessary to identify and describe the main differences that are expected between age groups to provide timely diagnosis and treatment in order to reduce the risk of coronary artery aneurysms.

## **2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES**

### **2.1. DEFINICIÓN**

La Enfermedad de Kawasaki (EK), también conocida como Síndrome Linfomucocutáneo,<sup>1</sup> es un síndrome febril asociado a una vasculitis sistémica de etiología aún desconocida<sup>2</sup> que afecta vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre en niños menores de 5 años en el 85% de los casos<sup>3, 4, 5</sup> siendo poco común en niños mayores de esta edad por lo que se encuentran pocos reportes en la literatura internacional sobre grupos mayores.<sup>2</sup>

La fiebre se presenta con cambios mucosos y cutáneos que afectan piel, ojo, tejido ganglionar, mucosas y sistema cardiovascular<sup>5, 6</sup> siendo la afección cardíaca, principalmente coronaria la manifestación más importante<sup>2</sup> por lo que actualmente se considera la principal causa adquirida de Patología cardíaca en la edad pediátrica<sup>3, 4</sup> sobrepasando a la fiebre reumática, en los últimos años, sobre todo en países desarrollados.<sup>7, 8, 9</sup>

Dentro de las principales complicaciones cardíacas se encuentra la ectasia y aneurismas coronarios con mayor riesgo de Infarto agudo al miocardio, muerte súbita y a largo plazo el factor de riesgo que representa para desarrollar aterosclerosis.<sup>10</sup>

En las siguientes páginas se presenta una revisión de la literatura sobre las manifestaciones clínicas, evolución, diagnóstico, complicaciones y tratamiento de pacientes mayores de 8 años con diagnóstico de EK a lo largo de 21 años en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México.

## **2.2. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI**

La EK se describió en 1967 por el Médico Pediatra japonés, Tomisaku Kawasaki a través del reporte de 50 casos de niños pequeños con fiebre, exantema, edema, inyección conjuntival, eritema y queilosis de los labios, lengua en fresa, descamación y en algunos casos linfadenopatías.<sup>11</sup> El Dr. Kawasaki estudió sus casos a lo largo de 6 años en el Hospital “Red Cross Hospital of Tokyo”, Japón <sup>12</sup> y comenzó el estudio del primer caso aproximadamente en enero de 1961, con un niño de 4 años que presentaba exantema y fiebre de alto grado.<sup>13</sup>

En su primera publicación de 1967, en el Journal de Alergia, el Dr. Kawasaki nombró la enfermedad como un “Síndrome Agudo Febril Linfomucocutaneo”. Los años posteriores al diseminarse su estudio y comenzar la identificación de casos con afección coronaria, éste nombre comenzó a tener cambios y es hasta los años 70’s, específicamente en 1973 cuando en las guías de Redbook se designa el nombre de “Enfermedad de Kawasaki” para ser considerada una enfermedad dentro del gremio médico.<sup>14</sup>

Como se mencionó, al inicio de su estudio sus descripciones enfatizaban que se trataba de una enfermedad febril, benigna, autolimitada y sin secuelas<sup>4</sup> sin embargo, a lo largo del tiempo se cambió este concepto al presentarse numerosos fallecimientos asociados a la enfermedad y en los que a través de autopsias se detectaron las alteraciones cardiovasculares.<sup>13</sup>

Previo a su descripción en 1967, hay cuadros clínicos similares entre 1940 y 1950 sin establecer un nombre específico para los rasgos típicos. En 1960, Itoga y Yamagishi médicos pediatras Japoneses reportaron 20 casos tratados con esteroides de una enfermedad infantil no fatal a la que llamaron Síndrome Mucocutáneo ocular que se presentaba entre los 2 meses y 7 años, sin embargo Kawasaki argumentaba que este último término era confuso y fácil de confundir con otras entidades al no ser específico por lo que su uso, no se extendió.<sup>14</sup>

En 1963, Roberts y Fetterman le asignaron al conjunto de manifestaciones clínicas similares a la EK el nombre de Poliarteritis Nodosa Infantil (PANI) debido a los hallazgos encontrados en arterias de mediano calibre de autopsias de pacientes con sintomatología equivalente<sup>14</sup> sin embargo de nuevo El Dr. Kawasaki expuso y mantuvo que la PANI se trataba de una entidad diferente.<sup>5</sup>

Tanto patólogos de Japón como de Estados Unidos comenzaron a identificar similitudes entre las lesiones coronarias presentadas en pacientes fallecidos con Enfermedad de Kawasaki y Poliarteritis Nodosa lo que generó múltiples análisis para establecer la diferencia entre ambos hasta que en 1976, Landing y Larson estudiaron casos de autopsias de ambos países con los dos diagnósticos y, establecieron que ambas enfermedades eran indistinguibles a nivel Histológico, posteriormente se logró distinguir los principales órganos afectados por lo que se describieron como entidades independientes.<sup>12</sup>

En Estados Unidos la primera serie de casos se describió por Melish y Hicks en Hawaii entre 1974 y 1976 <sup>12,15</sup>, los cuales en acuerdo con el Dr. Kawasaki concluyeron se trataba de la misma enfermedad descrita en Japón continuando con un intercambio de ideas y descubrimientos sobre la enfermedad en los años posteriores.<sup>12</sup>

Desde los años sesenta, Japón se postuló como el principal país en estudio y avance de la enfermedad; dentro de su Historia se han reportado tres grandes epidemias de EK en 1979, 1982 y 1986. Dentro de las primeras publicaciones en otros países de casos similares se encuentran las descripciones de caso en Canadá en 1975, Grecia en 1975 y Bélgica en 1977.<sup>16</sup>

El uso de Gamma globulina intravenosa para el tratamiento se inició a principios de 1980, administrándose en Estados Unidos de Norte América a partir de 1986 y posteriormente extendiéndose al mundo lo que ha proporcionado un mejor pronóstico a los pacientes afectados y ha revolucionado el rumbo de la enfermedad.<sup>16</sup>

En México, el primer caso de síndrome linfomucocutáneo se publicó en 1977, siendo el primer reporte de EK en México, en 1988 se publicó el segundo caso en México por Castañeda et al y a partir de esa fecha el número de casos ha ido en aumento.<sup>19</sup>

Actualmente Japón continúa con el liderazgo en su estudio sin embargo la enfermedad ya es reconocida y reportada a nivel Mundial.

## 2.3. EPIDEMIOLOGÍA

### 2.3.1 *Edad y Género*

La EK afecta con mayor frecuencia al sexo masculino con una relación hombre-mujer de 1.4 a 1.6:1.<sup>17</sup> La mayoría de series establece que el 85% de los casos se presenta en niños entre 6 meses y 5 años de edad<sup>11</sup> con un pico de incidencia entre los 6 y 11 meses de edad en Japón y 18 a 24 meses en Europa y Estados Unidos.<sup>3</sup>

A pesar de no ser lo más prevalente, se han reportado casos de EK en lactantes menores de 3 meses<sup>3</sup> y niños mayores de 5 o 10 años, incluso algunos adultos, lo que dificulta el diagnóstico en estos últimos grupos al no considerarse frecuentemente afectados; otro punto que dificulta el diagnóstico en grupos mayores de 5 años es la presentación clínica poco específica<sup>4</sup> que conlleva al subdiagnóstico o diagnóstico más tardío que eleva la morbimortalidad.<sup>2, 8</sup>

En reportes de artículos latinoamericanos por Cardozo-López<sup>18</sup>, y Yamazaki-Nakashimada<sup>19</sup> el género masculino también fue el más afectado, en razón de 2:1 y concordando en que la edad más común de presentación es en preescolares (1-5años) con escasos reportes en grupos de edad mayor por lo que es importante conocer si hay algún pico de incidencia a mayor edad para estar alerta con los diagnósticos diferenciales.<sup>20</sup>

### 2.3.2. *Estacionalidad y Distribución*

No hay una estación o mes específico de mayor afección sin embargo, se han reportado picos de incidencia durante invierno-verano en Japón y algunos otros países asiáticos como Korea, Taiwan, China quienes cursan con una disminución significativa de casos en otoño<sup>3, 16</sup> mientras que en Occidente se ha observado que la incidencia aumenta en invierno y primavera, aún sin establecer una estación prevalente.<sup>16</sup>

Se ha escrito sobre EK en la mayoría de continentes dentro de los que se encuentran reportes en más de 60 países, con mayor incidencia en Asia<sup>16</sup>, principalmente Japón con 216.9 casos anuales por 100 000 niños menores de 5 años <sup>4,12, 16</sup> así como más de 10,000 casos nuevo

cada año<sup>3</sup>; Korea es el segundo país con la incidencia más alta a nivel mundial, presenta 113.1 casos por 100 000 niños menores de 5 años <sup>4,5</sup> y en tercer lugar se posiciona Taiwan con 69 casos por 100 000 niños menores de 5 años.<sup>1, 5</sup>

En Occidente, en Estados Unidos de América se reportan más de 4000 casos nuevos al año<sup>6</sup> con la más alta incidencia de EK en Hawaii, con 210.5 casos por cada 100 000 niños menores de 5 años.<sup>2, 5</sup>

En México no se considera una enfermedad de notificación obligatoria por lo que no se cuenta con una casuística establecida y por tanto no se cuenta con datos estadísticos sobre la incidencia ni prevalencia en grupos menores de 5 años y así como en la literatura internacional se desconoce el número de casos en mayores de 8 años y adultos.

En México, en una revisión realizada en el Instituto Nacional de Pediatría por Gámez-González y Yamazaki-Nakashimada en un periodo de 12 años se reportaron 209 pacientes aún sin establecer el número de casos con respecto a la población.<sup>20</sup> Se cuenta con otro estudio en el mismo Instituto realizado por Garrido García y colaboradores de 1995 hasta 2013 en el que se reporta la serie de casos con Enfermedad de Kawasaki más grande reportada en México con una casuística de 338 casos en 322 pacientes encontrando el mayor número de registros a partir de 2008; se reportaron pacientes entre los 2 meses de edad y 16 años sin especificar en el mismo el número de pacientes mayores de 8 años.<sup>21</sup>

### *2.3.3. Recurrencia*

La recurrencia ha sido descrita en algunas publicaciones sobre todo en Japón y Estados Unidos encontrando en el primero recurrencia hasta en el 3% de los casos mientras en que en el segundo país menor al 1% de los casos.<sup>12</sup>

Aún queda mucho que abordar sobre el estudio de la Enfermedad y analizar si en determinado clima o punto geográfico hay más pacientes afectados por alguna causa aún no identificada.

#### **2.4. ETIOLOGÍA/ FISIOPATOLOGÍA**

La etiología de la EK permanece desconocida sin embargo dentro de los posibles agentes causales y desencadenantes se han postulado virus, bacterias, superantígenos y algunos polimorfismos genéticos.<sup>22</sup> Se ha reportado que existe una activación del sistema inmunitario desencadenado por procesos infecciosos en un huésped genéticamente susceptible debido a que se auto limita.<sup>23</sup>

Existe una fuerte sospecha de que comienza con una primo infección del tracto respiratorio a lo que se agrega cierta predisposición genética sobre todo en pacientes de origen asiático<sup>9</sup> así como un defecto en la respuesta inmune durante la fase aguda.<sup>7</sup> Se refuerza esta teoría con el predominio de casos en temporada de invierno cuando las infecciones se ven predisuestas lo que refuerza la importancia de los factores ambientales en la presentación de casos.<sup>24</sup>

En la patogénesis que explica que el agente causal entra al tracto respiratorio e infecta al tejido bronquial, se enfatiza que la gran reacción inflamatoria es producida por el agente infeccioso, aún desconocido, mismo que es fagocitado por los macrófagos presentando sus antígenos a los linfocitos que posteriormente se disemina por el torrente sanguíneo infiltrando vasos sanguíneos principalmente arterias coronarias; la IgA y linfocitos T CD8 llegan al tejido mucocutáneo afectado para combatir al patógeno y contener la infección sin embargo sus productos de activación al igual que de los macrófagos en el tejido arterial pueden generar más daño endotelial en un intento de protección<sup>10</sup> con lo que se produce un doble mecanismo de lesión tanto directa como indirectamente. Los neutrófilos liberan elastasa que lesiona la lámina elástica interna, los macrófagos liberan sintasa de óxido nítrico para generar óxido nítrico, las células plasmáticas infiltran la capa media y liberan IgA que genera mayor daño.<sup>12</sup>

La activación celular de igual forma se ha asociado con citosinas proinflamatorias dentro de las que se incluyen TNF- $\alpha$ , IL-1, IFN- $\gamma$ , e IL-6 estos mediadores claramente contribuyen a la fiebre elevada y cambios inflamatorios.<sup>24</sup> Una vez que se lesiona el endotelio con las citosinas y anticuerpos se promueve mayor adhesión leucocitaria con presentación de antígenos que va a favorecer la citotoxicidad mediada por anticuerpos IgM.

Entre los microorganismos que se han encontrado como desencadenantes se encuentran *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, adenovirus, virus de Epstein Barr, parvovirus B19, herpes virus 6, virus parainfluenza tipo 3, virus de inmunodeficiencia humana, sarampión, rotavirus, virus de la varicela zoster.<sup>20</sup>

Con la infiltración de macrófagos, Linfocitos T y Linfocitos secretores de IgA se desprende otra hipótesis que explica la afección a nivel glandular, intestinal, hepática y coronaria debido a la estimulación de la respuesta humoral que al secretar IgA infiltra la pared vascular generando necrosis,<sup>10</sup> estos estudios diferencian a la Poliarteritis Nodosa debido a que en la Poliarteritis predomina la activación de Neutrófilos y necrosis fibrinoide mientras que en la EK se encuentran Linfocitos.<sup>5</sup>

Otra corriente postula que el agente infeccioso productor de antígenos se encuentra a nivel digestivo en sujetos que no han tenido contacto y por tanto que no poseen anticuerpos específicos contra el microorganismo productor o desencadenante. Se comenta que la toxina entra a través de mucosas desencadenando la activación de Linfocitos B y T.<sup>25</sup>

En otros estudios, se ha relacionado la implicación de células T CD4+ o superantígenos de estafilococo o estreptococo, que son proteínas microbianas que se unen al Complejo mayor de Histocompatibilidad tipo II para estimular el aumento desmesurado en la secreción de citosinas como Interferón Gamma y Factor de Necrosis Tumoral alfa así como la adhesión de células inflamatorias al endotelio vascular culminando en vasculitis.<sup>1</sup>

Debido a su predominio en población asiática, estudios moleculares han identificado polimorfismos en diferentes genes, aproximadamente 64, relacionados con la respuesta inmune entre ellos genes de interleucina-4, Receptor de citosina 5, Cinasa de inositol 1, 4, 5-trifosfato que se han encontrado en pacientes con Enfermedad de Kawasaki que han desarrollado anomalías coronarias sin embargo, se requieren más estudios de extensión y confirmación.<sup>10</sup>

Tanto la edad de presentación como la respuesta inflamatoria parecen tener una fuerte asociación en la patogénesis; en niños menores de 6 meses probablemente la menor incidencia se debe a la protección que confieren los anticuerpos maternos en los primeros



meses de vida,<sup>26</sup> posteriormente el riesgo en los primeros años de vida incrementa debido a la inmadurez y descontrol del sistema inmune<sup>4</sup> mientras que en niños mayores de 8 años, sucede lo contrario al contar este grupo con un sistema inmunológico más desarrollado se presenta con una mayor respuesta inflamatoria y por tanto predominan las manifestaciones atípicas sobre las típicas<sup>8</sup> o éstas siguiendo otros patrones, punto importante a resaltar para entender a estos grupos afectados.

Las principales complicaciones coronarias son la dilatación y los aneurismas<sup>4</sup> siendo la historia natural de la lesión coronaria ampliamente estudiada y explicada mediante el modelamiento vascular que involucra la inflamación de la pared arterial, proliferación obstructiva de la íntima<sup>7</sup> que progresa a ruptura de la lámina elástica interna, necrosis de la capa muscular y subsecuentemente a la formación de aneurismas como complicación de la enfermedad.<sup>6</sup>

Aún no hay una fisiopatología específica de la enfermedad al no conocer el agente etiológico o desencadenante que la genera sin embargo se ha avanzado en gran medida en su conocimiento por lo que se espera que en un futuro no lejano, se pueda responder a estas interrogantes.

## 2.5. PRESENTACIÓN CLÍNICA

El diagnóstico de EK es principalmente clínico<sup>5</sup> con una presentación muy diversa que requiere exclusión de otras enfermedades que pueden tener una presentación similar,<sup>9</sup> se han establecido criterios clínicos para el diagnóstico los cuales constan de:<sup>6</sup> fiebre persistente por  $\geq 5$  días y 4 ó 5 de los criterios de la Tabla 1, y/o 5 de los 6 signos y síntomas principales presentes<sup>6</sup> ó 4 signos más la demostración de Ectasia o aneurismas coronarios por Ecocardiograma o angiografía coronaria; anomalías que se encuentran en un 20 a 25 % de los casos.<sup>6</sup>

Tabla 1. Criterios clínicos, del Centers for Disease Control de 1985 y la Asociación Americana de Cardiología.

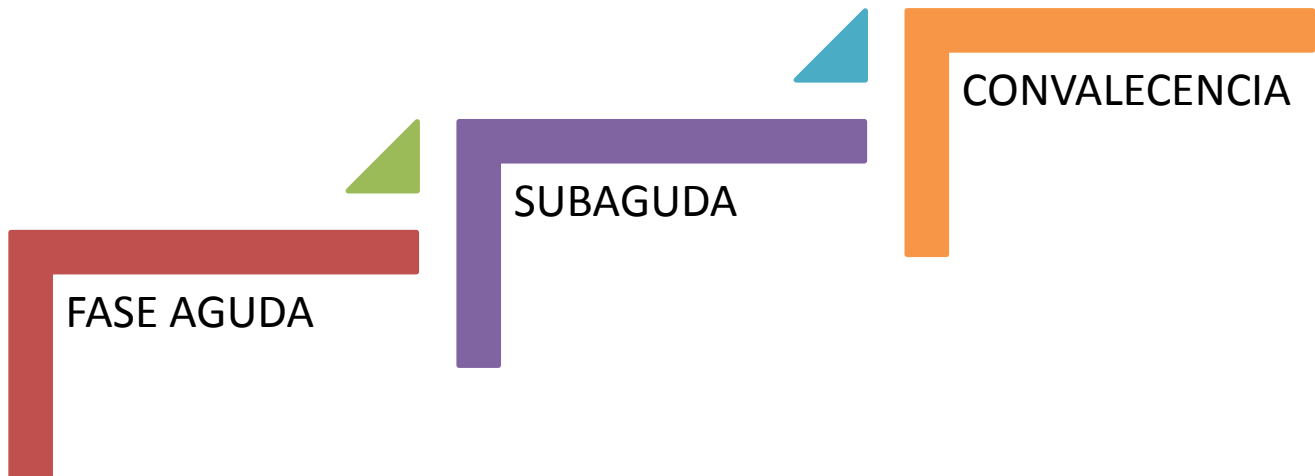
<b>A)</b>	<b>Fiebre mayor de 39°C persistente por 5 o más días, sin otra explicación más 4 ó 5 de los siguientes signos:</b>
<b>B)</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1) Conjuntivitis bilateral no purulenta, generalmente folicular.<sup>13</sup></li><li>2) Al menos uno de los siguientes cambios en la mucosa oral:<ul style="list-style-type: none"><li>* Labios fisurados, rojos o secos.</li><li>* Lengua en fresa o papilas hipertróficas.</li><li>* Faringe hiperémica</li></ul></li><li>3) Al menos uno de los siguientes cambios en las extremidades: <u>Fase aguda:</u><ul style="list-style-type: none"><li>* Edema en manos o pies</li><li>* Eritema palmar o plantar</li></ul> <u>Fase de convalecencia:</u><ul style="list-style-type: none"><li>* Descamación periungueal</li></ul></li><li>4) Exantema polimorfo no vesicular.</li><li>5) Linfadenopatía cervical no supurativa, generalmente Unilateral (un ganglio <math>\geq 1.5</math> cm de diámetro).</li></ol>

Las manifestaciones pueden no presentarse simultáneamente. La enfermedad cursa con tres fases.<sup>15</sup> La primera es la Fase Febril Aguda que dura aproximadamente 1 a 2 semanas y que se caracteriza por fiebre elevada, exantema polimorfo que se puede confundir con escarlatina, sarampión, eritema polimorfo, entre otros, conjuntivitis no purulenta, el enantema en lengua y labios, edema indurado en manos y pies, dolor abdominal, irritabilidad y como hallazgo electrocardiográfico predominan datos como derrame pericárdico y/o miocarditis.<sup>27</sup> A nivel de la vasculatura, los primeros cambios que se encuentran son inflamación de las paredes de las arterias coronarias por polimorfonucleares y células T4 (colaboradoras), la tasa de mortalidad es reducida y la muerte es resultado de disfunción miocárdica y/o arritmias,<sup>28</sup> como respuesta a estos cambios a nivel bioquímico se encuentra leucocitosis, elevación de VSG, PCR, comienza la Trombocitosis, hipoalbuminemia, anemia y piuria estéril que se presenta en el 30% de los casos aproximadamente.<sup>26</sup>

Después de 15 días de evolución se presenta la fase subaguda, caracterizada por descamación en manos y pies que inicia en región periungueal y durante la cual generalmente la fiebre ha cedido;<sup>9</sup> En este momento predomina la acumulación de citocinas, células B y células T en las paredes arteriales que puede generar la fragmentación de la lámina elástica interna de las coronarias lo que podría explicar el predominio de las dilataciones y aneurismas a las 2 semanas del comienzo de la enfermedad. En este momento también predomina la trombocitosis y por tanto la principal causa de muerte es la Trombosis coronaria.<sup>28</sup>

La última fase, denominada de Convalecencia, inicia después de 40 días de comenzado el cuadro clínico, los signos clínicos desaparecen y los reactantes de fase aguda regresan a sus valores normales. Comienza la involución de los aneurismas y la fibrosis resultante es la causal de la muerte en este momento al generar estenosis arterial.<sup>28</sup> La duración promedio de esta evolución es de 6 a 8 semanas.<sup>15</sup> Figura 1. Fases de la EK.





La fiebre es típicamente de difícil control con picos febriles mayores de 39°C que no responden a antibióticos pero si parcialmente a antipiréticos.<sup>13</sup> De acuerdo con la Declaración científica de la Asociación Americana de Cardiología en 2004 y la Guía de Diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki de Japón en Febrero de 2002 la fiebre persistente por 5 o más días es necesaria para el diagnóstico.<sup>16</sup>

Los días de fiebre se estudian desde el primer día de comienzo hasta el día que se administra Gammaglobulina (pre-IVGG) y posteriormente se contabilizan los días posteriores a la misma con fiebre (post IVGG) para determinar requerimiento de un nuevo tratamiento.<sup>4</sup> En caso de no recibir tratamiento un paciente afectado puede durar en promedio hasta 11 días febril.<sup>13</sup>

La linfadenopatía generalmente se delimita a nivel del triángulo cervical anterior y aparece como nódulo único unilateral mayor de 1,5 cm de diámetro, firme y no fluctuante.<sup>28</sup> El exantema tiende a ser diseminado afectando principalmente tronco seguido de extremidades, región perianal, área del pañal y cabeza. Dentro de las lesiones elementales que se encuentran, las más comunes son lesiones eritematosas, maculo-papulares, urticariformes, rash escarlatiniforme o de tipo eritema multiforme En las palmas y plantas es característico el eritema, edema indurado y dolor, este último principalmente se manifiesta en muñecas y tobillos <sup>9,13</sup> que predominan en la fase aguda, posteriormente sobre todo en la región periungueal, predomina la descamación. <sup>18, 28</sup>

A nivel ocular la conjuntivitis papilar si llega a presentarse es folicular y no genera dolor, fotofobia ni secreción;<sup>9</sup> se ha reportado que aunado a la inyección conjuntival otra manifestación frecuente es la uveítis anterior generalmente asintomática en la fase aguda que mejora con las siguientes semanas.<sup>20</sup> Con las lesiones orales se ha descrito con resultados estadísticamente significativos que los cambios de la cavidad oral tienen una mayor prevalencia en niños menores de 5 años en comparación con niños mayores.<sup>24</sup>

Tomando en cuenta las manifestaciones clínicas, la EK se clasifica en completa e incompleta, típica o atípica. En la variedad completa se cumplen los criterios antes citados mientras que la EK Incompleta se presenta con fiebre y tres o menos signos y síntomas y/o evidencia Ecocardiográfica de anomalías coronarias.<sup>16, 23</sup> Hablamos de Enfermedad de Kawasaki Típica cuando cumple con los criterios diagnósticos mientras que la EK Atípica se presenta con manifestaciones diferentes principalmente sistémicas.<sup>5, 26</sup>

En México de acuerdo con Sotelo-Cruz en el Boletín del Hospital Infantil de México el porcentaje de pacientes con EK atípica o incompleta es del 20 al 30% siendo un porcentaje de un solo centro de referencia de este país.<sup>10</sup> Dentro de las manifestaciones atípicas se encuentran el dolor abdominal agudo, diarrea y vómito (40%), hidrops de vesícula biliar, hepatitis, colangitis, pancreatitis, afección renal o hepática, artralgias (30%), meningitis aséptica (25%), uveítis anterior, cefalea y/o irritabilidad.<sup>23</sup>

Se ha observado que niños mayores tienen un curso de la enfermedad más atípica y mayor incidencia de complicaciones cardíacas comparados con la historia natural de niños pequeños.<sup>23, 29</sup> Dentro de las manifestaciones atípicas mencionadas las que predominan en pacientes mayores son los síntomas gastrointestinales como dolor abdominal intenso, vómito, diarrea, otros como artralgia, artritis, Disfonía, Cefalea, alteraciones en la función hepática y síntomas meníngeos.<sup>30, 31</sup>

Las manifestaciones a nivel de Sistema Nervioso Central se presentan en el 0.4% de los casos en menores de 5 años sin conocer su incidencia en niños mayores;<sup>5</sup> dentro de las manifestaciones se encuentra la irritabilidad intensa en niños menores o cefalea en grupos mayores; en algunos casos también se ha reportado meningitis aséptica.<sup>13</sup> Otro dato clínico que se presentan frecuentemente y que no se incluye dentro de los criterios clínicos, pero que

ya se considera por la Asociación Americana de Cardiología como hallazgo significativo es el eritema o induración en el sitio de la BCG.<sup>13</sup>

Los criterios clínicos que establecen el diagnóstico son los mismos en todos los grupos sin embargo el espectro de presentación clínica específico que envuelve a los pacientes mayores de 8 años no ha sido bien caracterizado.<sup>30</sup>

Entre los hallazgos de laboratorio que apoyan el diagnóstico, sobre todo en pacientes con anomalías coronarias, se encuentran la Anemia que se define como Hemoglobina menor de 11g/dl que generalmente es normocítica y normocrómica, leucocitosis  $>15,000/\text{mm}^3$  con predominio de granulocitos y recuento de bandas elevado, aumento significativo en los niveles de VSG  $> 40 \text{ mm/h}$ , y Proteína C Reactiva  $>3 \text{ mg/dl}$ , incremento en las bilirrubinas, pruebas de función hepática alteradas con elevación de Alanino Aminotransferasa, Trombocitosis después de 7 días de iniciado el cuadro mayor de 450,000 plaquetas, hipoalbuminemia  $\leq 3\text{g/dl}$ , hiponatremia, piuria estéril que se entiende como recuento  $> 10$  leucocitos en el sedimento urinario comparado con grupos sin lesiones coronarias.<sup>4, 32</sup> Tabla 2.

<b>Tabla 2. Hallazgos de laboratorio más comunes en Enfermedad de Kawasaki <sup>32</sup></b>
Anemia Hb $< 11\text{g/dl}$
Leucocitosis $>15,000/\text{mm}^3$ con neutrofilia y recuento de bandas elevado
VSG $> 40 \text{ mm/h}$ ,
Proteína C Reactiva $>3 \text{ mg/dl}$ ,
Plaquetas $>450,000$
Hipoalbuminemia
Hiponatremia
Elevación de Transaminasas
Piuria estéril.
Elevación de GGT y Bilirrubinas.

Se debe realizar un Electrocardiograma y Ecocardiograma al diagnóstico para valorar la función cardíaca y arterias coronarias debido a que en los niños es posible visualizar por

ecografía transtorácica la región proximal de la arteria coronaria derecha, izquierda, descendente anterior y circunfleja.<sup>32</sup>

En el Electrocardiograma durante la fase aguda y subaguda es posible encontrar como hallazgos gráficos elevación del segmento ST, Arritmias y alteraciones en la conducción; en el ecocardiograma se puede encontrar miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico<sup>29</sup>, disfunción ventricular izquierda y lo más estudiado las ectasias o aneurismas coronarios.<sup>2</sup>

Se deben realizar controles ecocardiograficos a los 15 días de iniciado el cuadro debido a que es el periodo en el que se desarrollan con mayor frecuencia las lesiones coronarias posteriormente se repite al siguiente mes continuado controles dependiendo de cada centro hospitalario.

Si se realiza ecografía abdominal se puede encontrar Hydrops en vesícula biliar.<sup>9</sup>

El diámetro de las arterias coronarias se analiza mediante unidades de Desviación estándar que toman en cuenta la edad y superficie corporal; se conocen como Z-score.<sup>6</sup> Los valores establecidos para Z-score en Montreal 2010 son los últimos en emplearse. Un Z-score  $x \geq 2.5$  y  $x \leq 5$  se considera ectasia coronaria, z-score de  $5 \leq 7,5$  es aneurisma pequeño, z-score de  $7.5 \leq 10$  como aneurisma grande y un z-score  $> 10$  como aneurisma gigante.<sup>6</sup>

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar lesiones coronarias se encuentran el ser hombre, la edad de presentación de la enfermedad, encontrando mayor riesgo en menores de un año y pacientes mayores de 5 años; algunos otros estudios como los de Giannouli en Grecia en el 2013 mencionan mayor riesgo en niños mayores de 9 años, duración de la fiebre hasta el diagnóstico mayor de 8 días, elevación de PCR, Velocidad de sedimentación globular, cifras de Leucocitos mayor a 12,000, niveles bajos de hemoglobina, hematocrito  $< 35\%$ , albúmina sérica disminuida, elevación de transaminasas, factor de necrosis tumoral o interleucinas 6 y 8 e hiponatremia;<sup>24, 33</sup> en el grupo de niños mayores también se ha asociado el tener un día más de fiebre o varios posterior a la IGIV por lo que se ha establecido la relación entre no responder a la IVGG y desarrollo de lesión coronaria.<sup>4,16</sup> Solo se ha identificado un factor relativamente constante detrás del desarrollo de lesiones coronarias que es la duración total de la fiebre mayor de 5 días lo que revela la gran importancia de la respuesta inflamatoria para

la etiología de la enfermedad que podría explicar la mayor afección cardíaca en grupos de mayor edad al tener respuesta inflamatoria más intensa.<sup>4</sup>

Se espera que del 80% de los pacientes que desarrollaron alguna lesión coronaria, regresen a valores normales a los 2 años del inicio del cuadro clínico, algunos otros se mantendrán sin cambios sin embargo la mayoría disminuirán de tamaño y algunos evolucionarán hacia trombosis o estenosis que puede culminar en Falla cardíaca, infarto agudo al miocardio o muerte súbita.<sup>13,22</sup>

En caso de que se documente un Infarto Agudo al miocardio se debe realizar una Coronariografía para buscar estenosis asociadas a los aneurismas y de esta forma buscar otra opción terapéutica como dilatación con balón, endoprótesis o incluso una derivación coronaria.<sup>27</sup>

Otras complicaciones no cardíacas que se pueden presentar son Bronconeumonía, Hemorragia Gastrointestinal, íleo paralítico y déficits neurológicos focales, mismas que deben ser consideradas dentro de la evaluación.

Los días promedio hasta establecer el diagnóstico oscilan en niños menores de 5 años entre  $5.2 \pm 1.5$  días.<sup>2</sup> En términos generales la EK en niños mayores se diagnostica de forma equivocada o tardía en el curso de la enfermedad lo que resulta en mayor morbilidad y mortalidad especialmente al presentar lesiones coronarias<sup>8</sup> por lo cual el personal de salud debe tener siempre presente el desarrollo de la enfermedad en estos grupos de edad.

Los diagnósticos diferenciales principales en EK son escarlatina, sarampión, Síndrome de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico, varicela, rubeola, infección por virus de Epstein Barr, parvovirus, Síndrome de Steven-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, Afección reumática, Artritis Reumatoide juvenil.<sup>1, 32</sup> Tabla 3.



Tabla 3. Tabla de Diagnósticos diferenciales <sup>32</sup>

<b>Tabla 3. Principales diagnósticos diferenciales en EK.</b>
Adenovirus, Parvovirus, Herpes virus
Varicela
Escarlatina
Mononucleosis infecciosa
Síndrome de Steven-Johnson
Síndrome de Choque Tóxico
Poliarteritis Nodosa
Lupus
Fiebre Reumática

## 2.6. TRATAMIENTO

La EK se auto limita en la mayoría de pacientes sin embargo en el 25% de los que no reciben tratamiento desarrollará alguna anomalía coronaria.<sup>6, 7, 16</sup> Los niños mayores tienen mayor frecuencia de anomalías coronarias en comparación con escolares menores de 5 años y lactantes.<sup>2, 11</sup> El tratamiento es a base de AAS (Ácido acetil salicílico) e Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV), siendo necesario en algunos casos el uso de esteroide.<sup>15, 32</sup>

Se recomienda comenzar con altas dosis Ácido acetil salicílico entre 80-100mg/kg/día por 14 días o antes si el paciente ha permanecido afebril por 48 hrs para continuar con dosis menores antitrombóticas entre 3-5mg/kg/día hasta revaloración por médico Cardiólogo Pediatra quien determinará si se resolvieron o no las lesiones coronarias;<sup>18,33,34</sup> se debe combinar este tratamiento con IGIV debido a que el uso oportuno y apropiado de Inmunoglobulina intravenosa reduce la incidencia de Aneurismas coronarios de 25% a un 3 a 5%<sup>6,7,34</sup>; se cuenta con estudios que lo corroboran desde 1984 cuando Furusho et al, estudió a 40 niños tratados con AAS e IGIV y 45 niños tratados solo con AAS encontrando que en el grupo con monoterapia se presentaron lesiones coronarias en el 24% de los pacientes mientras que en el grupo con IGIV se desarrollaron lesiones coronarias en el 2.5%.<sup>34</sup>

Desde 1991, se prefiere una dosis única de IGIV a 2 gramos kilogramo dosis en comparación con los 400mg/kg por día durante 4 días que se administraba antes de esa fecha debido a que se confirmó que una dosis única acelera la disminución en la inflamación y por tanto la sintomatología y complicaciones.<sup>34</sup> Se ha comprobado que el tratamiento temprano con inmunoglobulina intravenosa, sobre todo en los primeros 10 días del curso de la enfermedad se asocia con reducción en la incidencia de aneurismas coronarios, en un 2 a 4%.<sup>31</sup>

El 30% de los niños tratados con IGIV con EK pueden desarrollar ectasia coronaria y 5-10% de estos niños desarrollará Aneurismas coronarios debido en ocasiones al retraso en el diagnóstico y por tanto tratamiento.<sup>16</sup>

Un 10 a 15% de los pacientes que reciben tratamiento con IGIV presentarán falla al tratamiento inicial, que se describe como la persistencia o reaparición de la fiebre a las 48 horas de administrada la primera dosis de inmunoglobulina;<sup>10</sup> Del total de pacientes que reciben inmunoglobulina, 3 a 4% presentarán falla a una segunda administración con persistencia de las manifestaciones clínicas y deterioro clínico.<sup>5</sup>

Tiene más de cuatro décadas el uso de esteroides en el tratamiento de la Enfermedad, encontrando a lo largo del tiempo que aquellos pacientes que tienen mala respuesta al tratamiento con inmunoglobulina, al agregar esteroides tienen mejor respuesta clínica. Otros tratamientos que han brindado buenos resultados son la Ciclofosfamida, Ciclosporina e Infliximab sin embargo aún se requieren más estudios para generalizar su empleo.<sup>10</sup>

Entre las diferencias encontradas en grupos de mayor edad, se ha documentado mayor duración de los días de fiebre pre-IVIG y pos-IVIG, un inicio de las manifestaciones clínicas de forma más tardía con excepción de las linfadenopatías, mayor presentación de formas incompletas y atípicas, mayor prevalencia de aplicación de segunda dosis de IGIV y desarrollo de anormalidades coronarias. La decisión de aplicar una segunda dosis de Gammaglobulina se basa en la persistencia de la fiebre por 48 a 72 horas después de haber iniciado la terapia con gammaglobulina.<sup>11</sup>

Es necesaria la intervención de un grupo multidisciplinario de médicos para valorar la evolución y establecer el tratamiento por lo que tanto el Pediatra, Cardiólogo Pediatra, Infectólogo e Inmunólogo pediatra son necesarios para el tratamiento de estos pacientes.

## 2.7. ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN NIÑOS MAYORES DE 8 AÑOS

La enfermedad de Kawasaki es reconocida a nivel mundial con afección de grupos entre 6 meses a 5 años sin embargo se cuenta con reportes aislados de grupos mayores de los cuales el conocimiento es limitado. En los últimos años, debido a la mayor sospecha diagnóstica de la Enfermedad, se ha podido identificar la misma en pacientes de mayor edad. En la mayoría de artículos referentes a EK en grupos mayores de 5 u 8 años se ha descrito el predominio de manifestaciones atípicas sobre las típicas sin embargo aún faltan más estudios que presenten resultados estadísticamente significativos que apoyen estas referencias.

En el artículo francés de Breson y colaboradores<sup>35</sup>, se encontró que a lo largo de 10 años, en 6 pacientes mayores de 8 años, 5 habían presentado EK atípica, 5 afección coronaria y dos de ellos necesidad de terapia intensiva lo que refuerza la hipótesis de la patogénesis en este grupo de edad que señala que en pacientes mayores de 8 años al haber alcanzado un sistema inmunológico más desarrollado presentan mayor respuesta inflamatoria y por tanto predominio de las manifestaciones atípicas sobre las típicas<sup>8</sup> así como mayor hallazgo de lesiones coronarias.

El retardo en el diagnóstico y tratamiento en estos grupos, es otro factor contribuyente para el mayor número de lesiones coronarias. Debido a que no es considerado un diagnóstico de primera instancia, los días al diagnóstico que se presentan en niños menores de 5 años entre  $5.2 \pm 1.5$  días<sup>2</sup> se prolongan hasta una media de 11.2 días en niños mayores, lo que agrava el pronóstico.<sup>35</sup>

Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes, se han descrito algunas diferencias como la duración de los días de fiebre pre IGIV en niños mayores de 8 años, con un promedio de 10.8 días para niños mayores y 8.6 días en niños menores de 5 años que puede asociarse con el retardo al diagnóstico en el primer grupo.<sup>8</sup> También se ha reportado que los días posteriores a la aplicación de Inmunoglobulina intravenosa en niños mayores tienden a prolongarse probablemente asociado tanto al retardo en el diagnóstico como a la mayor respuesta inflamatoria<sup>8</sup>, por lo que la aplicación de una segunda dosis de IGIV es más frecuente.

Con respecto a las linfadenopatías se han descrito mayor afección en grupos mayores con respecto a otros grupos de edad encontrando reportes de 85% contra un 52% en grupos menores de 5 años a lo que se agrega su aparente aparición más temprana en el grupo de mayor edad durante el curso de la enfermedad<sup>8</sup> sin embargo en otras series no se han encontrado diferencias.<sup>30</sup> También se ha reportado mayor afección articular y gastrointestinal. En cuanto al resto de criterios clínicos tienden a presentarse de forma más tardía durante la evolución del cuadro clínico<sup>30</sup> en pacientes mayores.

El estudio de laboratorio que se ha presentado más elevado y constante con resultados estadísticamente significativos es la Velocidad de sedimentación Globular.<sup>8</sup>

Respecto al tratamiento generalmente los grupos mayores presentan un retraso en el mismo por las características antes citadas observando que grupos mayores. En cuanto a las anomalías coronarias se han reportado más lesiones coronarias en grupos de pacientes mayores de 8 años sin encontrar predominio de alguna arteria explicado por los días de fiebre más prolongados y la afección inmunológica más intensa.

Es importante que el personal de salud conozca estas diferencias para lograr sospechar el diagnóstico en los extremos de edad.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad de Kawasaki, descrita como una vasculitis de causa aún desconocida, se considera la cardiopatía adquirida más frecuente en países industrializados por lo que la trascendencia de su estudio ha cobrado fuerza en las últimas décadas. En México, no hay estudios epidemiológicos de la misma, debido a que no se considera una enfermedad que requiera notificación obligatoria sin embargo su diagnóstico, conforme pasa el tiempo, es más frecuente en grupos entre 6 meses y 5 años encontrando cada vez más casos fuera de ese rango de edad. Existen pocas descripciones del comportamiento de la Enfermedad en estos últimos grupos lo que genera dificultades al momento del diagnóstico debido a que no se cuenta en la literatura internacional y nacional con una referencia específica que apoye y oriente al personal de salud para su sospecha diagnóstica, abordaje y tratamiento. A través de este estudio se busca exponer las principales manifestaciones clínicas en grupos mayores de 8 años, la evolución, estudios de laboratorio y gabinete más útiles así como las complicaciones cardiacas en grupos de edad mayores de 8 años con Enfermedad de Kawasaki para realizar un diagnóstico oportuno y servir de referencia para personal de salud en contacto con la patología.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

El diagnóstico y tratamiento de Enfermedad de Kawasaki en niños mayores se retarda por ser un grupo poco afectado y por tanto poco reconocido. Se ha sugerido como parte de la fisiopatología una respuesta Inflamatoria más acentuada que genera que la fiebre dure más tiempo, se presente de forma atípica o incompleta y el tratamiento con Inmunoglobulina intravenosa requiera una segunda dosis. Los grupos mayores de 8 años se encuentran en riesgo de retraso al diagnóstico y tratamiento por ser un grupo que no se considera frecuentemente afectados por lo que es prioritario comenzar a identificar y describir las principales diferencias que se esperan entre grupos de edad para ofrecer diagnósticos y tratamientos oportunos con el fin de disminuir el riesgo de afección cardiaca principalmente coronaria.

#### **5. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

- 1 ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas, los resultados de laboratorio, tratamiento empleado y evolución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki mayores de ocho años en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México?
- 2 ¿Existen diferencias en las manifestaciones clínicas, resultados de laboratorio, tratamiento empleado y evolución de estos pacientes al compararlos con el grupo de pacientes menores de 8 años con enfermedad de Kawasaki diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México?

## **6. OBJETIVO GENERAL**

1. Describir la presentación clínica, tiempo al diagnóstico, hallazgos de laboratorio, tratamiento, afección cardíaca y complicaciones, en pacientes mayores de 8 años con Enfermedad de Kawasaki diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, durante agosto de 1995 a diciembre de 2016 y compararlo con el grupo de pacientes menores de 8 años.

### **6.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar los principales signos y síntomas, electrocardiograma y ecocardiograma en pacientes con EK mayores de 8 años y compararlos con el grupo de menores de 8 años.
2. Determinar las principales afecciones cardíacas en grupos mayores y hallazgos de laboratorio y compararlos con el grupo de menores de 8 años.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1. TIPO DE ESTUDIO**

El presente análisis corresponde a un estudio,

- Por su control de asignación: Observacional.
- Por su finalidad: Comparativo.
- Por su secuencia temporal: Transversal
- Por su cronología: Retrospectivo.

### **7.2. POBLACIÓN OBJETIVO**

Expedientes de pacientes de ambos sexos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki completo, incompleto, típico o atípico con o sin lesiones coronarias entre 0 y 18 años diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México a partir de agosto de 1995 hasta diciembre de 2016.

### **7.3. POBLACIÓN ELEGIBLE**

Expedientes de pacientes pediátricos de ambos sexos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki mayores de 8 años y menores de 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México de agosto de 1995 hasta diciembre de 2016.



## **CRITERIOS DE SELECCIÓN EN EL ESTUDIO**

### **7.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Expedientes de pacientes entre 0 y 18 años con diagnóstico de EK que hayan sido tratados en la etapa aguda de la enfermedad en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México entre agosto de 1995 y diciembre de 2016.
- Pacientes que cuenten con ecocardiograma al diagnóstico de la enfermedad.
- Pacientes que cuenten con exámenes de laboratorio realizados en la etapa aguda de la enfermedad.

### **7.5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Expedientes de pacientes que hayan tenido el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki y recibido tratamiento fuera del Instituto Nacional de Pediatría.

### **7.6. UBICACIÓN DEL ESTUDIO**

Servicio de Cardiología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

### **7.7. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

En el archivo clínico físico y electrónico del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México se buscaron y revisaron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki de agosto de 1995 a diciembre de 2016, se creó en primer lugar una base de datos en Excel que contenía todas las variables propuestas, se agruparon posteriormente los pacientes en dos grupos que correspondían a mayores y menores de 8 años. De estos pacientes se analizaron las características clínicas, el tiempo al diagnóstico, los estudios de laboratorio, gabinete, el tratamiento utilizado y la evolución clínica en la fase aguda. Una vez concluida la recolección de datos se exportaron al programa estadístico SPSS versión 21.

## 7.8. RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS

**RECURSOS MATERIALES** para la elaboración del protocolo.

- Computadora
- Hoja de cálculo de Excel.
- Programa de escritura electrónica.
- Programa para Análisis estadístico SPSS versión 21.
- Acceso a Bibliotecas médicas, fuentes de información científica como PUBMED, UpToDate, Cochrane, Springer Link, JMAEvidence, Science Direct, OVID, CONRICyT, entre otros.
- La muestra será tomada de archivos físicos y electrónicos de expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.

### **RECURSOS HUMANOS**

- Médico residente de tercer año de Pediatría quien realizará la búsqueda de fuentes de información para sustentar su estudio de investigación, se encargará de la captación de las variables de estudio, plasmará los resultados obtenidos y presentará las conclusiones del estudio.
- El Tutor de Tesis apoya al médico residente para analizar en conjunto y establecer el tema de estudio, las variables a usar, los resultados y conclusiones obtenidas.
- Asesores metodológicos se encargan de apoyar al médico residente y Tutor de Tesis con la verificación del análisis estadístico, variables presentadas, resultados y conclusiones.

## **8. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluyeron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki entre 0 y 18 años durante el periodo comprendido entre agosto de 1995 y diciembre de 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México y se dividieron en dos grupos de edad, Mayores y menores de 8 años de edad.

## **9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para comparar los casos de enfermedad de Kawasaki en pacientes mayores de 8 años, con pacientes menores, se determinaron medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Para comparar las diferencias, se utilizó una prueba T de Student para muestras independientes. Para las variables categóricas se utilizó una prueba de  $X^2$  de Pearson. Se consideró una prueba significativa con un valor de  $p < 0.05$ .

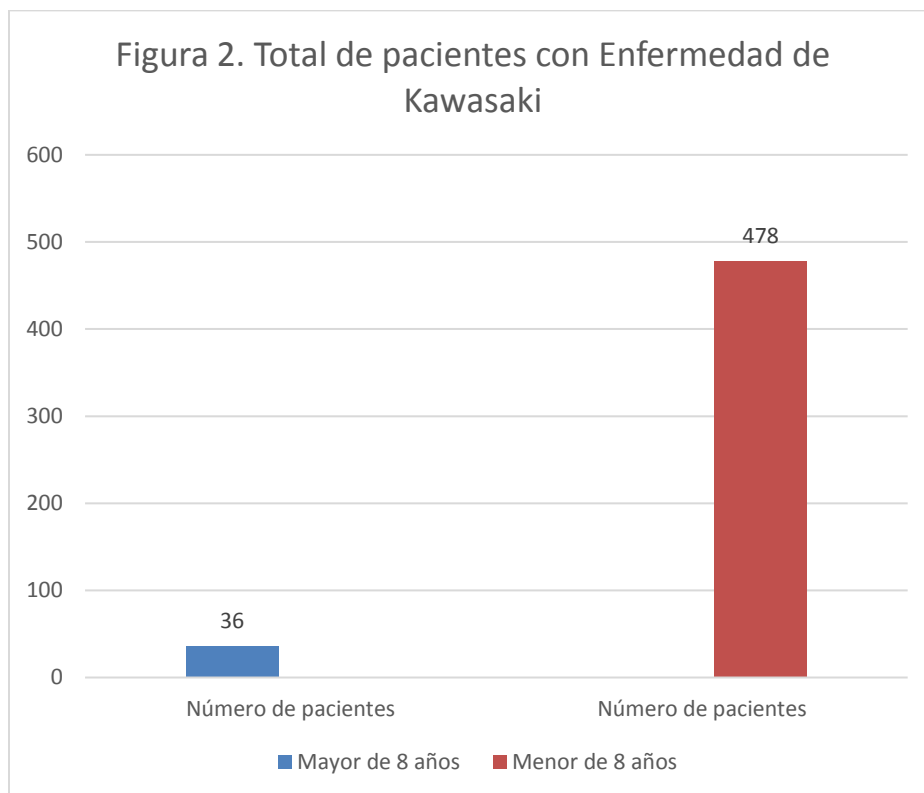
## **10. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

### **10.1. 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.

## 11. RESULTADOS

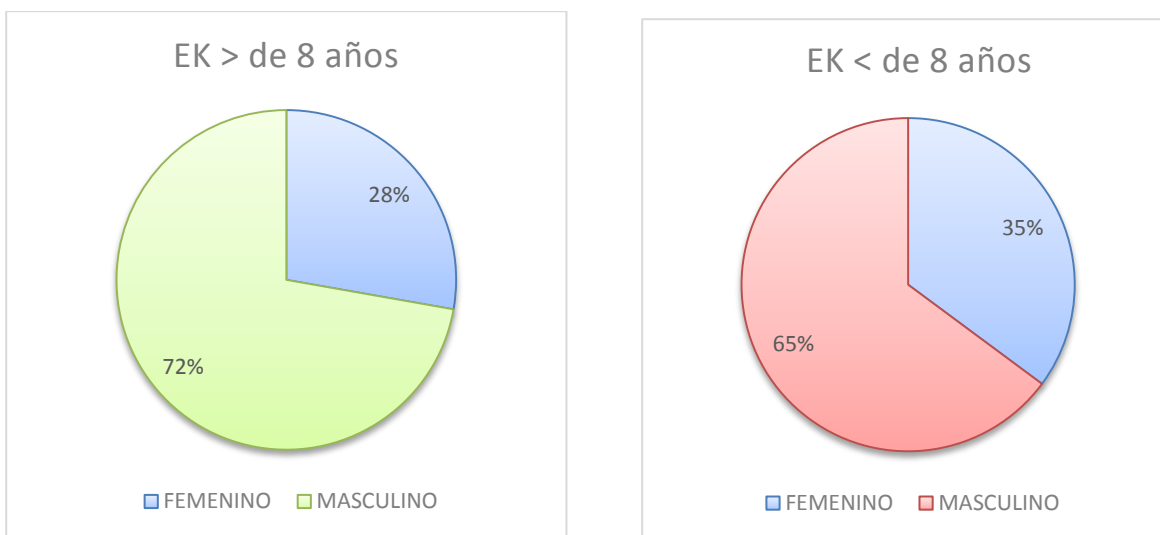
Durante el período de estudio, se diagnosticaron un total de 514 casos en la etapa aguda de la Enfermedad de Kawasaki, de los cuales 478 casos fueron menores de 8 años (93%) y 36 casos mayores de 8 años (7%). Estos 36 casos fueron nuestro grupo de estudio. Figura 2.



La edad media de presentación en los pacientes mayores de 8 años fue de  $137.89 \pm 31.6$  meses y en los pacientes menores de 8 años fue de  $30 \pm 21.5$  meses.

De los pacientes mayores de 8 años, se presentaron 26 casos del sexo masculino (72.2%) con una relación 2.6:1 comparado con 310 casos en los pacientes menores de 8 años con una relación de 1.8:1, ( $p < 0.468$ ). Figura 3.

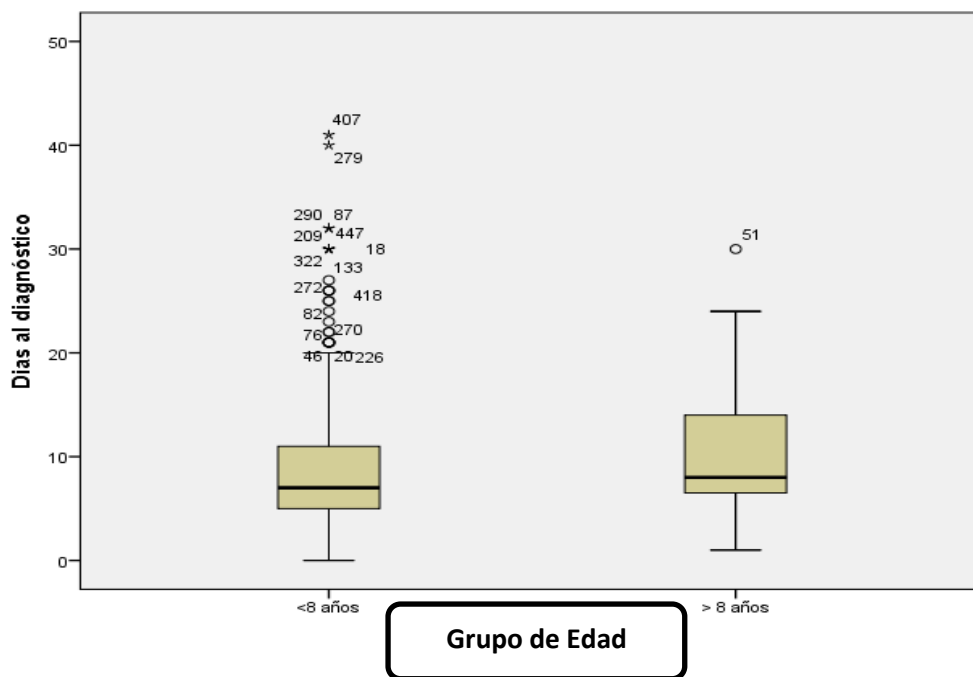
Figura 3. Porcentaje de afección por sexo en Enfermedad de Kawasaki por grupos de edad.



**Manifestaciones clínicas**

El tiempo al diagnóstico en los pacientes mayores de 8 años fue  $10.25 \pm 6.5$  días con un máximo de 30 días ( $p < 0.230$ ), comparado con  $8.8 \pm 5.7$  días con un máximo de 40 días en los pacientes menores de 8 años, ( $p < 0.175$ ). Figura 4.

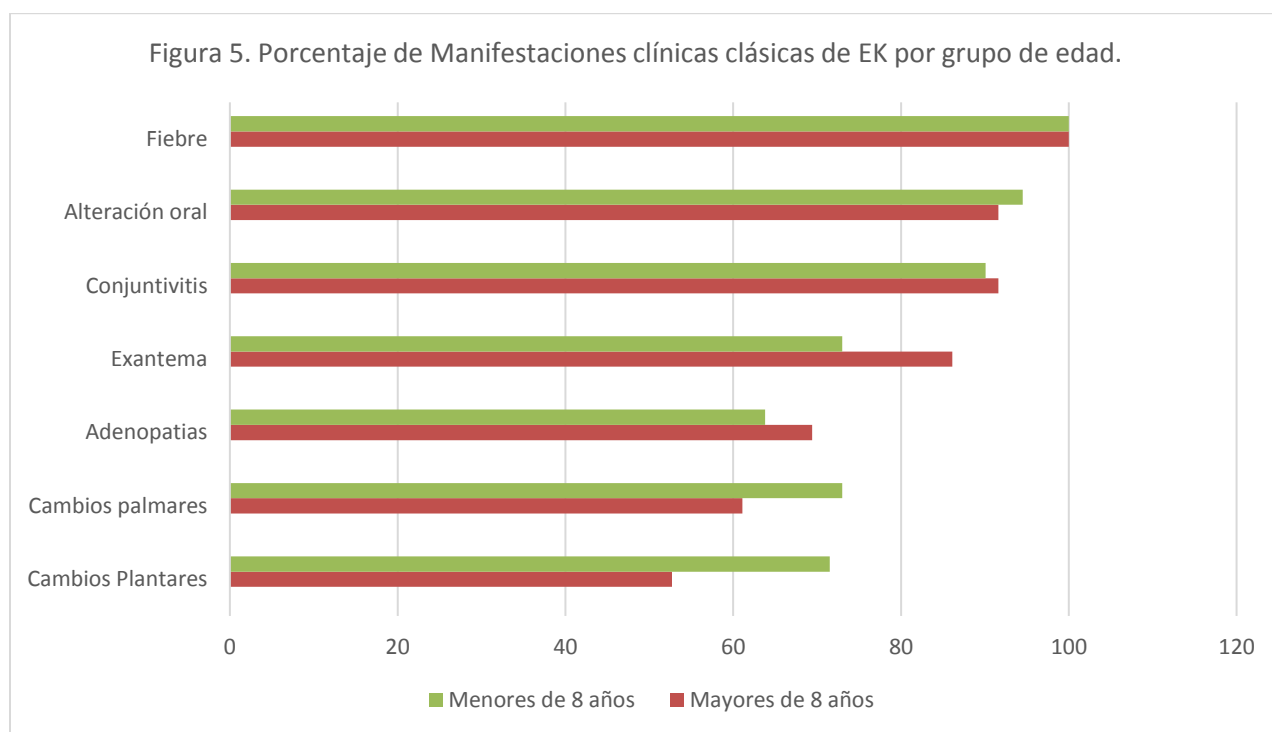
Figura 4. Días al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki en la etapa aguda en menores y mayores de 8 años de edad.



Por orden de frecuencia las manifestaciones clásicas de EK en pacientes mayores de 8 años en la fase aguda comparados con el grupo de pacientes menores de 8 años fueron en primer lugar fiebre en todos los casos, 33 pacientes (91.66%) presentaron alteraciones orales comparado con 452 casos (94.56%) del grupo menor de 8 años ( $p < 0.436$ ), conjuntivitis no purulenta en 33 pacientes (91.66%) y de estos un caso presentó uveítis anterior comparado con 431 pacientes (90.16%) en el grupo menor de 8 años ( $p < 1.00$ ), 31 pacientes (86.11%) presentaron exantema comparado con 406 pacientes (84.93%) menores de 8 años ( $p < 1.00$ ), adenopatías en 25 pacientes (69.44%) comparado con 305 pacientes (63.80%) menores de 8 años ( $p < 0.590$ ), cambios palmares se encontraron en 22 pacientes (61.11%) comparado con 349 (73.01%) en menores de 8 años ( $p < 0.123$ ) y cambios plantares en 19 pacientes (52.77%) comparado con 342 pacientes (71.54%) ( $p < 0.022$ ). Tabla 4 y Figura 5.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas clásicas de la enfermedad de Kawasaki en mayores y menores de 8 años de edad.

<b>Tabla 4. Manifestaciones clínicas clásicas de EK por grupos de edad.</b>					
<b>Manifestación clínica</b>	<b>Mayores de 8 años</b>		<b>Menores de 8 años</b>		<b>valor de p</b>
	<b>n = 36</b>	<b>%</b>	<b>n = 478</b>	<b>%</b>	
<b>Fiebre</b>	36	100	478	100	
<b>Conjuntivitis no purulenta</b>	33	91.7	431	90.2	< 1.00
<b>Exantema</b>	31	86.1	406	84.9	< 1.00
<b>Alteraciones orales</b>	33	91.7	452	94.6	< 0.436
<b>Cambios palmares</b>	22	61.1	349	73.0	< 0.123
<b>Cambios plantares</b>	19	52.	342	71.5	< 0.022
<b>Adenopatías</b>	25	69.44	305	63.8	< 0.590



Las manifestaciones clínicas por frecuencia variaron por grupo de edad, encontrando en primer lugar para ambos grupos la presencia de fiebre, en segundo lugar las manifestaciones orales, en tercer lugar los cambios oculares y en cuarto lugar el exantema, a partir del quinto lugar se encuentran diferencias con predominio de las adenopatías en el grupo mayor de 8 años y en el menor de 8 años los cambios palmares, en sexto lugar en el grupo mayor de 8 años se encuentran los cambios palmares y en los menores de 8 años los cambios plantares y en séptimo lugar en los mayores de 8 años se encuentran los cambios plantares y en menores de 8 años las adenopatías. Tabla 5.

Tabla 5. Orden por frecuencia de manifestaciones clínicas clásicas de la enfermedad de Kawasaki por grupo de edad.

<b>Tabla 5. Manifestaciones clásicas de la Enfermedad de Kawasaki</b>				
	Mayores de 8 años		Menores de 8 años	
	Dato clínico	%	Dato clínico	%
<b>1</b>	Fiebre	100	Fiebre	100
<b>2</b>	Alteración oral	91.66	Alteración oral	94.56
<b>3</b>	Conjuntivitis	91.66	Conjuntivitis	90.16
<b>4</b>	Exantema	86.11	Exantema	84.93
<b>5</b>	Adenopatías	69.44	Cambios palmares	73.01

6	Cambios palmares	61.11	Cambios plantares	71.54
7	Cambios plantares	52.77	Adenopatías	63.80

Los pacientes mayores de 8 años tuvieron una presentación incompleta en 13 casos (36.1%) comparado con 94 casos (19.75%) de los pacientes menores de 8 años, ( $p < 0.031$ ). Los pacientes mayores de 8 años tuvieron una presentación atípica en 10 casos (27.77%), mientras que el grupo menor de 8 años se presentó en 59 casos (10.66%) ( $p < 0.031$ ).

De las manifestaciones clínicas no clásicas de la enfermedad de Kawasaki, en pacientes mayores de 8 años, las artralgias en nuestra serie se presentaron en 9 casos (25%) mientras que en los menores de 8 años se presentaron en 46 pacientes (9.62%), ( $p < 0.009$ ); la reactivación de la vacuna de BCG se presentó en 3 pacientes mayores de 8 años (9.33%) y en 143 pacientes menores de 8 años (29.91%) ( $p < 0.035$ ).

En el grupo de mayores de 8 años, 6 pacientes (16.6%) presentaron insuficiencia cardiaca con la presencia choque distributivo en un caso; mientras que en el grupo menor de 8 años la insuficiencia cardiaca solo se presentó en 25 casos (5.23%), ( $p < 0.016$ ).

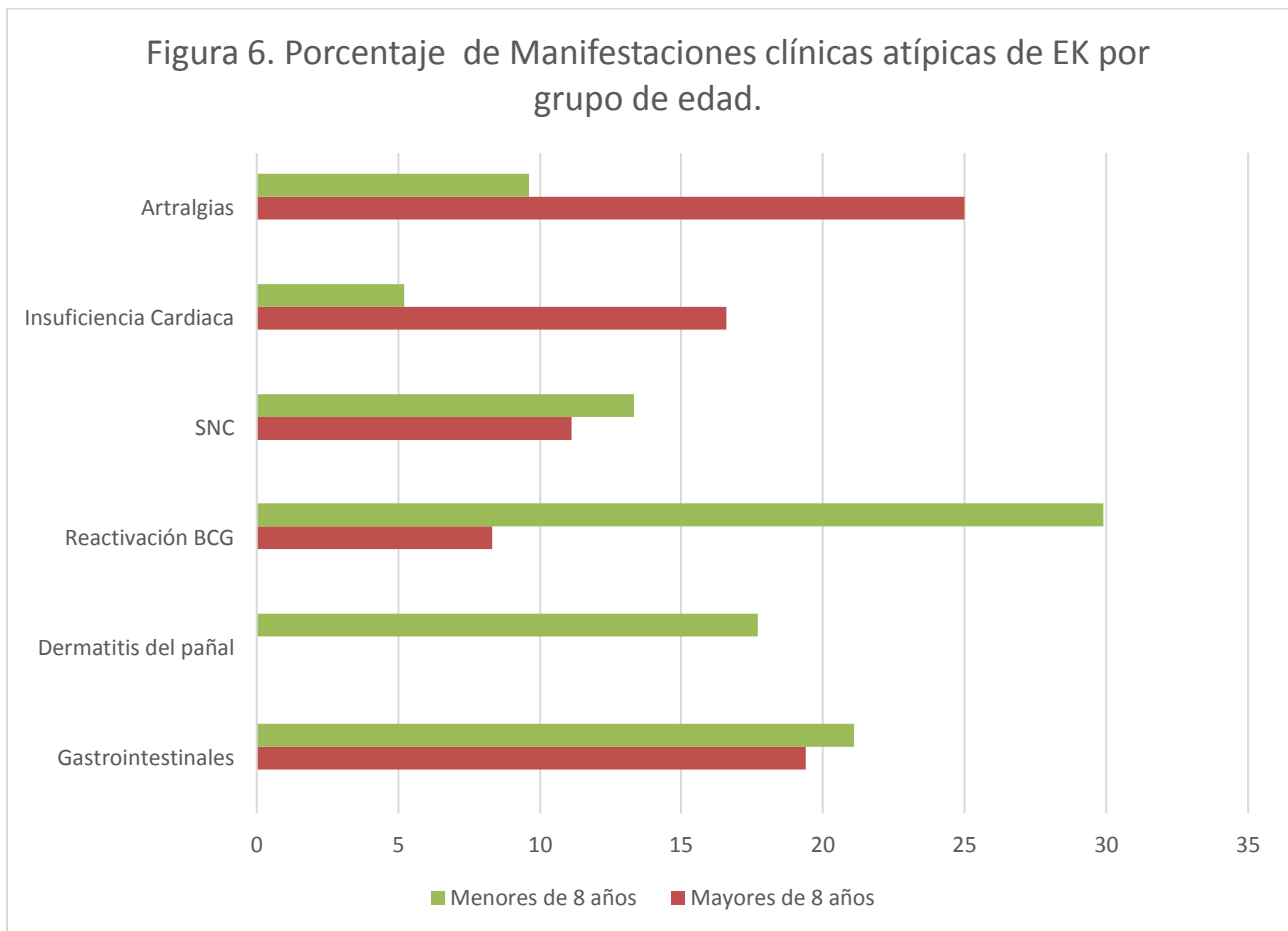
En el grupo de mayores de 8 años, 4 pacientes iniciaron su cuadro clínico con alteración en el sistema nervioso central caracterizado por cefalea, crisis convulsivas y en un caso encefalitis mientras que en el grupo de menores de 8 años la afección del sistema nervioso central se presentó en 64 casos (13.38%), ( $p < 1.00$ ).

Continuando con las manifestaciones atípicas en el grupo mayor de 8 años, 7 pacientes presentaron vómito, 3 de ellos diarrea, dos pacientes hepatomegalia, un paciente hidrocolecisto y uno de ellos fue operado de laparotomía exploradora con apendicetomía debido a dolor abdominal intenso, en el grupo menor de 8 años se presentaron 101 casos con dolor abdominal (21.12%), ( $p < 0.997$ ). Tabla 6 y Figura 6.



Tabla 6. Manifestaciones atípicas de la enfermedad de Kawasaki en mayores y menores de 8 años de edad.

<b>Tabla 6. Manifestaciones clínicas atípicas de EK por grupo de edad.</b>					
<b>Manifestaciones Atípicas</b>	<b>Mayores de 8 años</b>		<b>Menores de 8 años</b>		<b>valor de p</b>
	<b>n = 36</b>	<b>%</b>	<b>n = 478</b>	<b>%</b>	
<b>Artralgias</b>	9	25.0	46	9.6	< 0.009
<b>Insuficiencia Cardíaca</b>	6	16.7	25	5.2	< 0.016
<b>Sistema Nervioso Central</b>	4	11.1	64	13.4	< 1.00
<b>Reactivación de BCG</b>	3	8.3	143	29.9	< 0.035
<b>Manifestaciones Gastrointestinales</b>	7	19.4	101	21.1	< 1.00



**Resultados de Laboratorios**

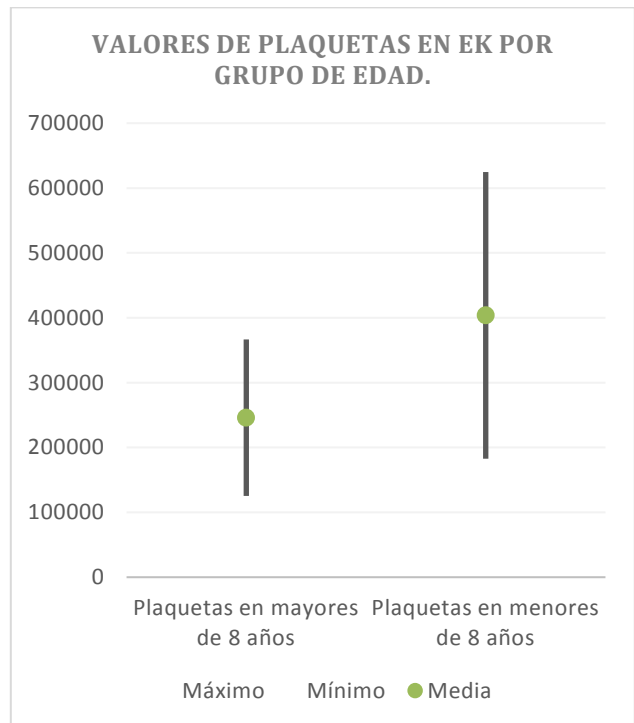
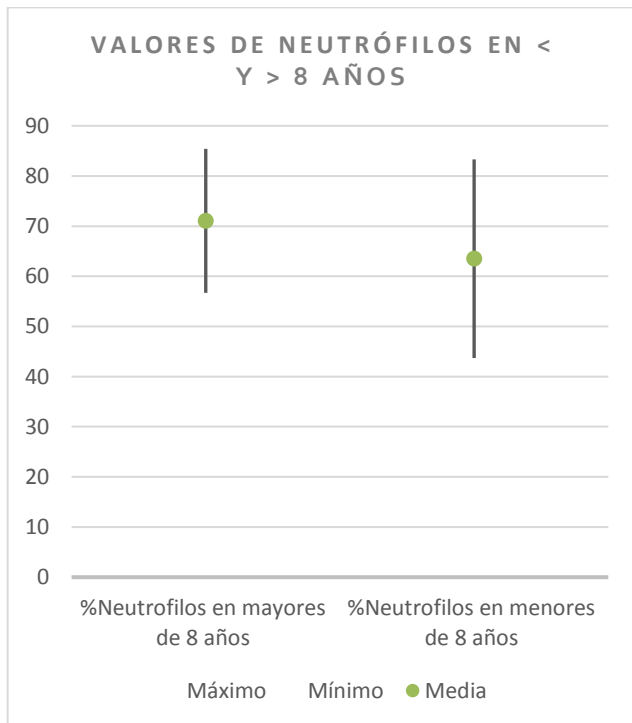
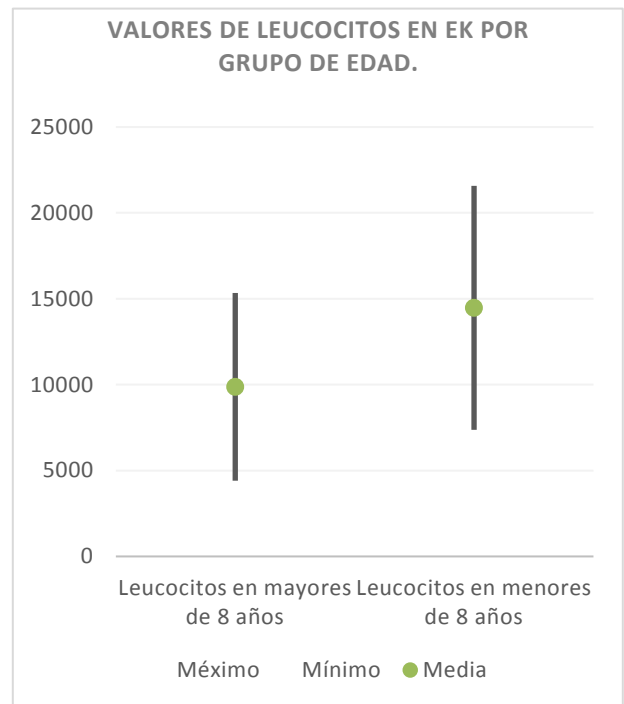
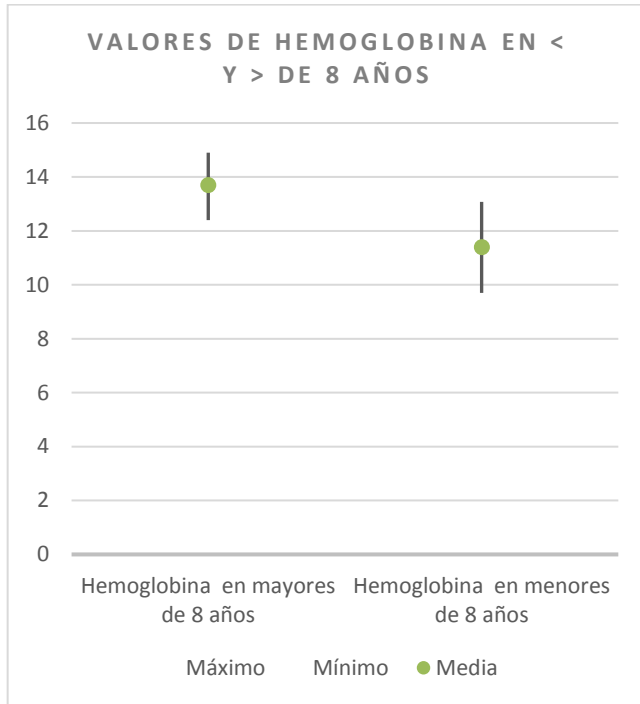
Los resultados completos de los exámenes de laboratorio en los pacientes mayores y menores de 8 años, se muestran en las tablas 7, 8 y 9.

En los hallazgos de la biometría hemática al diagnóstico se reportan valores de hemoglobina en el grupo de mayores de 8 años de  $13.71 \pm 1.25$  gr/dl mientras que en el grupo de menores de 8 años se reportan valores de  $11.44 \pm 1.67$  gr/dl ( $p < 0.000$ ). En cuanto al conteo de glóbulos blancos en el grupo de mayores de 8 años se encuentran resultados de Leucocitos de  $9,873 \pm 5,309$ mm<sup>3</sup> siendo mayores las cifras de leucocitos en el grupo de pacientes menores de 8 años con valores de  $14,473 \pm 6,946$ mm<sup>3</sup> ( $p < 0.000$ ), se encuentra predominio de neutrófilos en el grupo de mayores de 8 años con cifras de  $71.06 \pm 14.35\%$  en comparación con el grupo menor de 8 años con valores de  $63.57 \pm 19.80$  ( $p < 0.031$ ), la elevación de bandas fue similar en ambos grupos encontrando en el grupo mayor de 8 años valores de  $2.16 \pm 3.83\%$  mientras que en el grupo menor de 8 años se reportan valores de  $1.41 \pm 4.4$  % ( $p < 0.358$ ), respecto al conteo plaquetario en el grupo de mayores de 8 años se reportaron cifras de plaquetas de  $245,972 \pm 116,516$ mm<sup>3</sup> y se encontró mayor trombocitosis en el grupo menor de 8 años con cuentas plaquetarias de  $403,763 \pm 216,862$  mm<sup>3</sup> ( $p < 0.000$ ). Tabla 7 y Figura 7.

Tabla 7. Resultados de Biometría hemática al diagnóstico de EK por grupos de edad.

<b>Tabla 7. Hallazgos de Biometría Hemática al diagnóstico en EK.</b>					
Estudio de laboratorio	<b>Pacientes mayores de 8 años</b>		<b>Pacientes menores de 8 años</b>		<b>valor de p</b>
	<b>n =36</b>	<b>Media</b>	<b>n= 478</b>	<b>Media</b>	
<b>Niveles de Hemoglobina (gr/dl)</b>	36	$13.71 \pm 1.25$	468	$11.44 \pm 1.67$	< 0.000
<b>Leucocitos (mm<sup>3</sup>)</b>	36	$9,873 \pm 5,309$	469	$14,473 \pm 6,946$	< 0.000
<b>Proporción de Neutrófilos (%)</b>	34	$71.06 \pm 14.35$	452	$63.57 \pm 19.80$	< 0.031
<b>Bandas (%)</b>	31	$2.16 \pm 3.83$	433	$1.41 \pm 4.4$	< 0.358
<b>Cuenta Plaquetaria (mm<sup>3</sup>)</b>	36	$245,972 \pm 116,516$	469	$403,763 \pm 216,862$	< 0.000

Figura 7. Valores de Biometría Hemática en EK por grupo de edad.



Entre los hallazgos de laboratorio se encuentran los Reactantes de fase aguda como Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y Proteína C Reactiva (PCR); en ambos grupos se encuentra aumento de VSG con valores en el grupo de pacientes mayores de 8 de  $34.62 \pm 18.45$  mm/hr y en el grupo de pacientes menores de 8 años valores de  $44.55 \pm 15.00$  mm/hr ( $p < 0.000$ ). La PCR se reporta más elevada en el grupo mayor de 8 años con valores de  $7.79 \pm 7.81$  mg/dl y en el grupo menor de 8 años con PCR  $9.22 \pm 0.01$  mg/dl ( $p < 0.398$ ). Dentro de los cambios electrolíticos se reportan en el grupo mayor de 8 años valores de sodio de  $135.33 \pm 3.61$  mmol/L mientras que en pacientes menores de 8 años los valores reportados son de  $134.86 \pm 11.33$  mmol/L ( $p < 0.811$ ), con respecto al potasio los valores varían en mayores de 8 años de  $3.9 \pm 0.46$  mmol/L y en menores de 8 años de  $4.5 \pm 3.2$  mmol/L ( $p < 0.313$ ). Ver tabla 8.

Tabla 8. Reactantes de Fase aguda y electrolitos en pacientes con EK dependiendo de la edad.

<b>Tabla 8. Reactantes de Fase aguda y electrolitos séricos en EK por grupos de edad.</b>					
Estudio de Laboratorio	Pacientes mayores de 8 años		Pacientes menores de 8 años		Valor de p
	n =36	Media	n= 478	Media	
<b>Velocidad de Sedimentación Globular (mm/hr)</b>	34	$34.62 \pm 18.45$	431	$44.55 \pm 15.00$	< 0.000
<b>Proteína C Reactiva (mg/dl)</b>	30	$7.79 \pm 7.81$	461	$9.22 \pm 0.01$	< 0.398
<b>Sodio (mmol/L)</b>	33	$135.33 \pm 3.61$	387	$134.86 \pm 11.33$	< 0.811
<b>Potasio (mmol/L)</b>	33	$3.9 \pm 0.46$	365	$4.5 \pm 3.2$	< 0.313

Dentro de las afecciones reportadas, se ha estudiado el involucro hepático con resultados que reportaron proteínas totales en el grupo de mayores de 8 años con valor de  $6.24 \pm 0.83$  g/dl y en el grupo de menores de 8 años con valores de  $6.2 \pm 1.49$  g/dl ( $p < 0.941$ ), la albúmina se encontró con valores similares en ambos grupos, en los mayores de 8 años con valor de  $3.09 \pm 0.64$  g/dl y en el grupo de menores de 8 años con valor de  $3.02 \pm 0.70$  g/dl ( $p < 0.567$ ), con respecto a los resultados de marcadores de función hepática se encuentra mayor alteración en el grupo de mayores de 8 años con resultados de aspartato aminotransferasa en  $111.29 \pm 155.25$  UI/L y en menores de 8 años con cifras de  $62.08 \pm 64.13$  ( $p < 0.000$ ), valores de Alanino

aminotransferasa con resultados en mayores de 8 años que reportan  $110.60 \pm 142.41$  UI/L y en menores de 8 años  $72.7 \pm 118.2$  UI/L ( $p < 0.074$ ). Los valores de fosfatasa alcalina en el grupo mayor de 8 años se reportan en  $147.89 \pm 82.41$  UI/L mientras que en los menores de 8 años los valores que se reportan son  $265.27 \pm 459.58$  UI/L ( $p < 0.447$ ). La Gama Glutamil Transferasa (GGT) en los pacientes mayores de 8 años se reportó con  $23.30 \pm 28.37$  IU/L mientras que en el grupo menor de 8 años se reportó con cifras mayores con resultados entre  $100 \pm 113.73$  UI/L ( $p < 0.036$ ), los valores de deshidrogenasa láctica se encontraron con resultados más elevados en el grupo de mayores de 8 años con resultados en  $332.31 \pm 196.92$  UI/L mientras que en menores de 8 años se reportan valores de  $280.20 \pm 94.86$  UI/L ( $p < 0.010$ ). Ver Tabla 9.

Tabla 9. Resultados de Pruebas de Función Hepática en pacientes con EK por grupo de edad.

<b>Tabla 9. Pruebas de Función Hepática en pacientes con EK por grupo de edad.</b>					
	<i>Pacientes menores de 8 años</i>		<i>Pacientes mayores de 8 años</i>		
<b>Estudios de laboratorio</b>	<i>n = 36</i>	<i>Media</i>	<i>n =478</i>	<i>Media</i>	<i>Valor de p</i>
<b>Proteínas totales (g/dl)</b>	8	$6.24 \pm 0.83$	119	$6.20 \pm 1.49$	$< 0.941$
<b>Albumina (g/dl)</b>	30	$3.09 \pm 0.64$	412	$3.02 \pm 0.70$	$< 0.567$
<b>Aspartato aminotransferasa(UI/L)</b>	35	$111.29 \pm 155.25$	420	$62.08 \pm 64.13$	$< 0.000$
<b>Alanino aminotransferasa (UI/L)</b>	35	$110.60 \pm 142.41$	420	$72.7 \pm 118.2$	$< 0.074$
<b>Bilirrubina total (mg/dl)</b>	29	$0.93 \pm 1.00$	347	$2.00 \pm 15.95$	$< 0.719$
<b>Bilirrubina directa (mg/dl)</b>	29	$0.41 \pm 0.68$	345	$0.54 \pm 1.03$	$< 0.488$
<b>Bilirrubina indirecta (mg/dl)</b>	29	$0.82 \pm 1.68$	342	$0.59 \pm 0.61$	$< 0.115$
<b>Fosfatasa alcalina (UI/L)</b>	9	$147.89 \pm 82.41$	133	$265.27 \pm 459.58$	$< 0.447$
<b>Gama Glutamil Transferasa (UI/L)</b>	10	$23.30 \pm 28.37$	138	$100.00 \pm 113.73$	$< 0.036$
<b>Deshidrogenasa láctica (UI/L)</b>	29	$332.31 \pm 196.92$	389	$280.20 \pm 94.86$	$< 0.010$

## Hallazgos de gabinete

En los pacientes mayores de 8 años, en el electrocardiograma se encontró que 2 pacientes (5.5%) presentaron arritmias mientras que en el grupo menor de 8 años 29 pacientes (6.06%) presentaron arritmias ( $p < 0.916$ ), en el grupo de mayores de 8 años en 5 casos (13.88%) se encontraron alteraciones en la repolarización mientras que en el grupo menor de 8 años, 24 casos (5.02%) con alteraciones en la repolarización ( $p < 0.059$ ), no se encontró ningún caso de Isquemia en el grupo mayor de 8 años mientras que en el grupo menor de 8 años se presentaron 5 casos (1.04%), ( $p < 1.00$ ). Tabla 10.

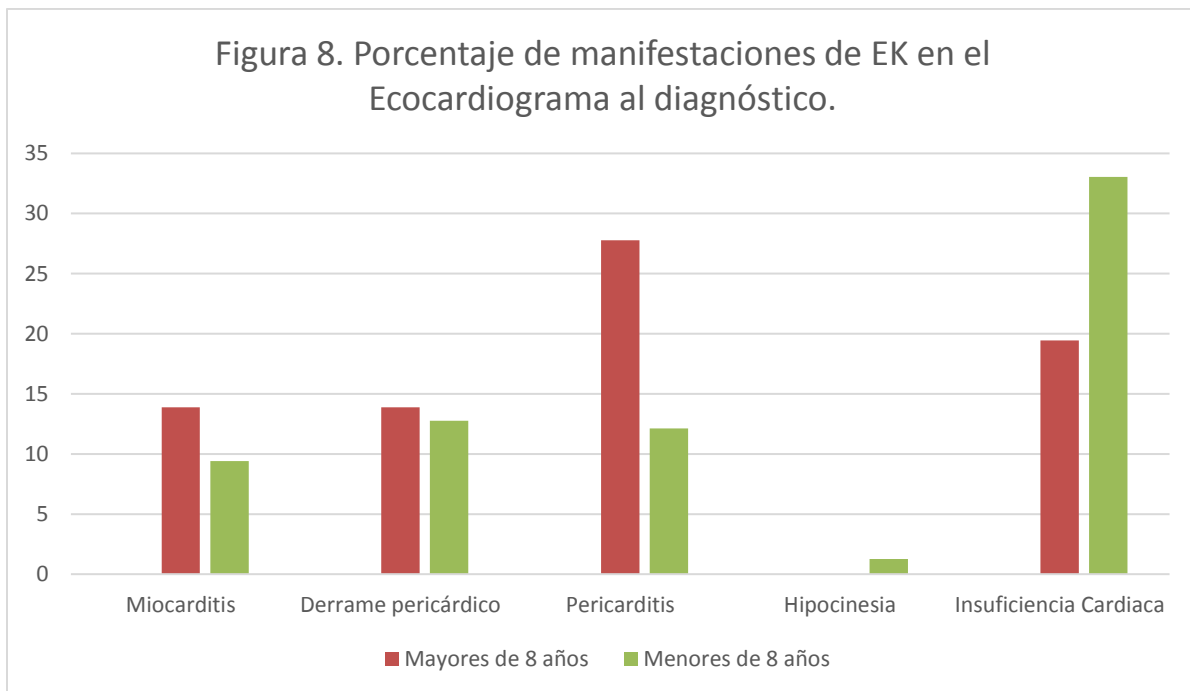
Electrocardiograma	Mayores de 8 años		Menores de 8 años		Valor de $p$
	n = 36	%	n = 478	%	
Arritmias	2	5.5	29	6.06	< 0.916
Alteraciones en la repolarización.	5	13.88	24	5.02	< 0.059
Isquemia	0	0	5	1.04	< 1.00

A los 36 pacientes del grupo mayor de 8 años se les realizó ecocardiograma al diagnóstico de los cuáles 5 (13.88%) presentaron miocarditis mientras que en el grupo menor de 8 años se presentaron 45 casos (9.41%), ( $p < 0.389$ ). En el grupo mayor de 8 años, 5 pacientes (13.88%) presentaron derrame pericárdico mientras que en el grupo menor de 8 años se presentaron 61 casos (12.76%), ( $p < 0.802$ ), de los pacientes mayores de 8 años, 10 (27.77%) presentaron pericarditis mientras que en los pacientes menores de 8 años se presentaron 58 casos (12.13%), ( $p < 0.019$ ), en uno de los niños con pericarditis se evidenció de forma concomitante derrame pericárdico y dos niños presentaron miocarditis, derrame pericárdico y pericarditis. Del grupo de mayores de 8 años en ningún caso se documentó hipocinesia ventricular mientras que en el grupo menor de 8 años se presentaron 6 casos (1.25%), ( $p < 0.095$ ). Se encontraron 7 pacientes (19.44%) en el grupo mayor de 8 años con datos de insuficiencia cardiaca mientras que en el grupo menor de 8 años se encontraron datos de insuficiencia cardiaca en 158 casos (33.05%), ( $p < 0.095$ ). Tabla 11 y Figura 8.

Tabla 11. Hallazgos en el Ecocardiograma en pacientes con EK al diagnóstico por grupo de edad.

Tabla 11. Hallazgos en el ecocardiograma en pacientes con EK por grupo de edad					
Ecocardiograma	Mayores de 8 años		Menores de 8 años		Valor de <i>p</i>
	n = 36	%	n = 478	%	
<b>Miocarditis</b>	5	13.88	45	9.41	< 0.389
<b>Derrame pericárdico</b>	5	13.88	61	12.76	< 0.802
<b>Pericarditis</b>	10	27.77	58	12.13	< 0.019
<b>Hipocinesia</b>	0	0	6	1.25	< 1.00
<b>Insuficiencia Cardiaca</b>	7	19.44	158	33.05	< 0.095

Figura 8. Porcentaje de Hallazgos en el ecocardiograma en pacientes con EK al diagnóstico por grupo de edad.



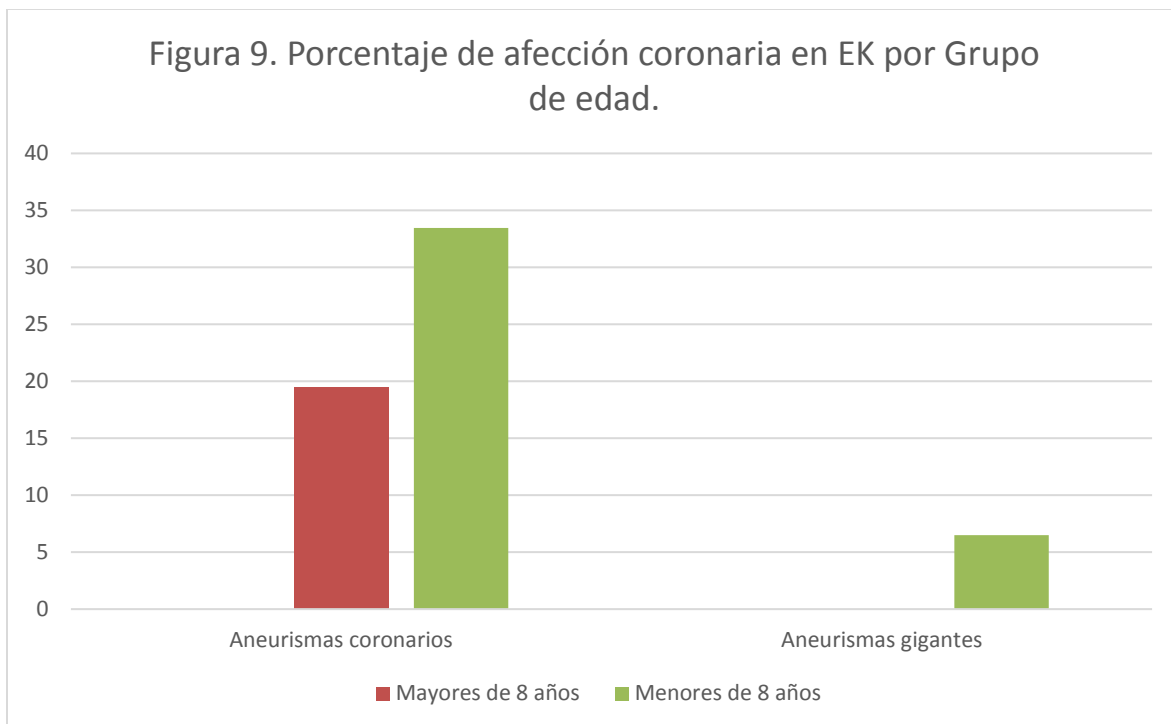
Continuando con los hallazgos en el ecocardiograma de pacientes con EK, en el grupo de mayores de 8 años, 7 pacientes (19.44%) presentaron aneurismas coronarias al diagnóstico mientras que en el grupo de menores de 8 años se encontraron 160 pacientes (33.47%) con aneurismas coronarios al diagnóstico ( $p < 0.097$ ).

En el grupo de mayores de 8 años en ningún caso se encontraron aneurismas gigantes al diagnóstico mientras que en el grupo menor de 8 años, 31 casos (6.48%) presentaron aneurismas gigantes ( $p < 0.155$ ). Tabla 12, Figura 9.

Tabla 12. Lesiones coronarias en el ecocardiograma al diagnóstico en pacientes con EK por grupo de edad.

<b>Tabla 12. Lesiones coronarias en pacientes con EK al diagnóstico.</b>					
<b>Ecocardiograma</b>	<b>Mayores de 8 años</b>		<b>Menores de 8 años</b>		<b>Valor de p</b>
	<b>n = 36</b>	<b>%</b>	<b>n=478</b>	<b>%</b>	
Aneurismas Coronarios	7	19.44	160	33.47	< 0.097
Aneurismas Coronarios Gigantes	0	0	31	6.48	< 0.155

Figura 9. Porcentaje de presentación de Aneurismas coronarios por Grupo de edad al diagnóstico.



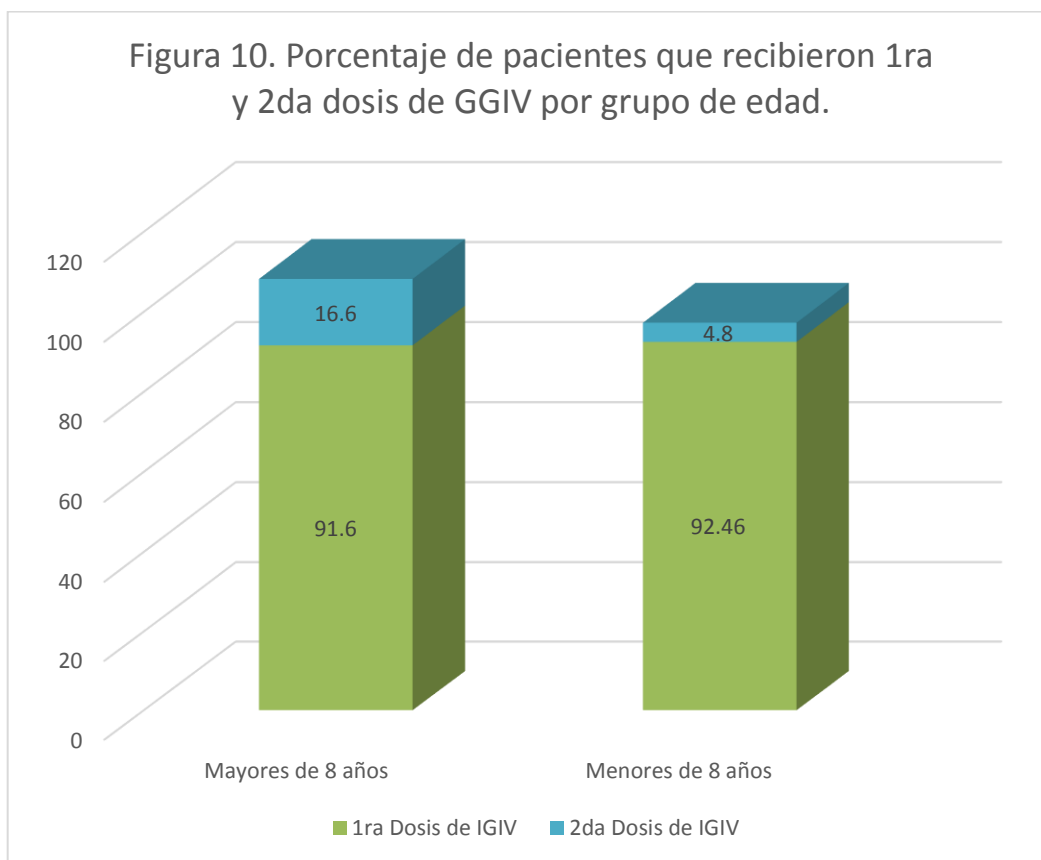


## Tratamiento

La gamaglobulina intravenosa se administró a 33 pacientes (91.6%) del grupo mayor de 8 años mientras que del grupo menor de 8 años, 442 pacientes (92.46%) recibieron GGIV al diagnóstico ( $p < 0.737$ ).

Del grupo mayor de 8 años, seis pacientes (16.66%) requirieron una segunda dosis de GGIV, mientras que del grupo de pacientes menores de 8 años, 23 pacientes (4.81%) requirieron una segunda dosis de GGIV ( $p < 0.011$ ). Figura 10.

Figura 10. Porcentaje de pacientes que recibieron 1ra y 2da dosis de GGIV en la fase aguda de la EK por grupo de edad.



El promedio de días de fiebre pos IGIV en 33 pacientes mayores de 8 años fue de  $1.09 \pm 1.12$  días mientras que en 428 pacientes menores de 8 años los días de fiebre pos IGIV fueron de  $0.75 \pm 1.22$  días ( $p < 0.995$ ).

Se administraron esteroides en 28 pacientes (77.77%) del grupo mayor de 8 años, comparado con 254 pacientes (53.13%) del grupo menor de 8 años. ( $p < 0.005$ ). Tabla 13.

Tabla 13. Tratamiento en pacientes con EK por grupo de edad.

<b>Tabla 13. Tratamiento en pacientes con EK.</b>					
<b>Tratamiento</b>	<b>Mayores de 8 años</b>		<b>Menores de 8 años</b>		<b>Valor de <i>p</i></b>
	<b>n = 36</b>	<b>%</b>	<b>n = 478</b>	<b>%</b>	
<b>Gammaglobulina</b>	33	91.66	442	92.46	< 0.737
<b>Esteroides</b>	28	77.77	254	53.13	< 0.005
<b>Segunda dosis de Gammaglobulina</b>	6	16.66	23	4.81	< 0.011

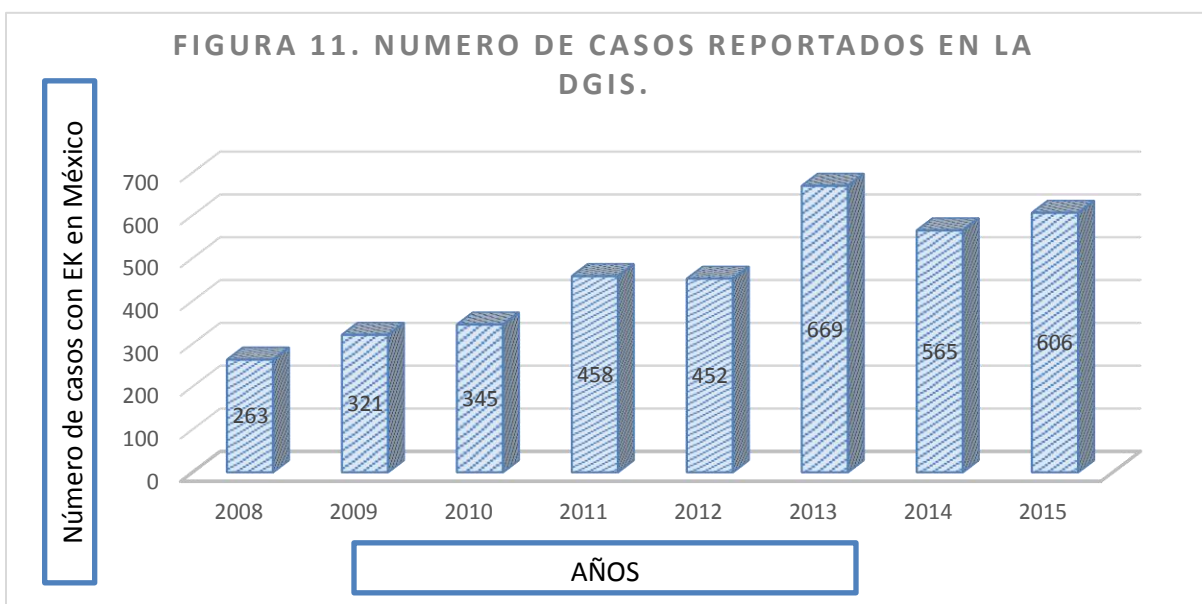
## 12. DISCUSIÓN

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que predomina en niños menores de 5 años.<sup>8,36</sup> En los Estados Unidos aproximadamente el 80% de los casos notificados en el Centers for Disease Control and Prevention son menores de < 5 años de edad, y el 90% de los casos corresponde a niños menores de 8 años.<sup>30,45</sup> El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki en niños mayores de 8 años constituye un reto para el médico general y pediatra debido a que no se considera un grupo frecuentemente afectado.

A lo largo de los últimos años, la incidencia de la EK ha incrementado progresivamente y en los países desarrollados ha superado a la fiebre reumática aguda como principal causa de enfermedad cardíaca adquirida, esto probablemente resultado de la era post antibiótica.<sup>8, 16</sup>

Desde la descripción inicial de la enfermedad en 1967, su estudio se ha extendido en cada continente.<sup>8</sup> En México, la enfermedad de Kawasaki ha cobrado importancia en los últimos años con un mayor número de casos reportados; sin embargo continúa siendo sub diagnosticada debido a que no es una enfermedad de notificación obligatoria por lo que se desconoce la incidencia en el país. De acuerdo con la Dirección General de Información en Salud (DGIS), el número de casos diagnosticados con EK en los últimos 8 años ha incrementado, probablemente por su mayor difusión así como su enseñanza en las Facultades de Medicina. Figura 11.

Figura 11. Número de casos con EK por año en México de acuerdo con la DGIS.



La etiología hasta la fecha, sigue siendo desconocida, aunque los hallazgos clínicos y de laboratorio sugieren fuertemente una causa infecciosa.<sup>36</sup> El paradigma actual explica que un agente gatillo en el ambiente, aún no identificado, provoca una reacción inmunológica en huéspedes genéticamente susceptibles.<sup>45</sup>

La EK es una entidad rara en niños mayores de 8 años de edad y adultos jóvenes. En nuestro estudio, la EK en mayores de 8 años representó el 7% de todos los casos durante un periodo de 21 años, similar a lo reportado por Momenah y cols, durante un periodo de 12 años en Vancouver, Canadá donde estudiaron un total de 133 pacientes de los cuales el 7.5% de casos fueron mayores de 9 años.<sup>2</sup> Bresson y cols, en un análisis de la enfermedad de Kawasaki durante un período de 10 años en Marsella, Francia estudiaron 98 pacientes de los cuales se reportó que solo el 6.12% de todos los casos con EK fueron mayores de 8 años y 1 mes.<sup>35</sup> En Japón, basado en los estudios epidemiológicos nacionales se demuestra que la incidencia de EK en mayores de 8 años es del 5 al 8%.

Al igual que en pacientes menores de 5 años, en el estudio aquí reportado se encontró mayor afección del sexo masculino en el grupo mayor de 8 años con una relación de 2.6:1 como lo reportado por Stockheim y cols., en Chicago Illinois en su serie de 28 casos de pacientes mayores de 8 años con una relación de 2.5:1.<sup>30</sup>

En el estudio de Stockheim y cols, la edad de presentación se documentó entre 8 y 15 años con una mediana al diagnóstico de 9 años<sup>30</sup> mientras que en otros estudios como el de Momenah y cols., la edad de presentación se documentó entre 10.4 años y 11.3 años con una mediana al diagnóstico de 10.9 años.<sup>2</sup> En nuestro estudio la edad de presentación mínima fue de 8.8 años y máxima de 14.1 años con una mediana de 11.5 años.

Al igual que en pacientes menores de 5 años, encontramos un predominio del sexo masculino en el grupo mayor de 8 años. Se reporta en este estudio una relación de 2.6:1 similar a lo reportado por Stockheim y cols., en su serie de 28 casos de pacientes mayores de 8 años con una relación de 2.5:1

La ausencia de marcadores biológicos específicos en EK, la diversidad de signos clínicos y los numerosos diagnósticos diferenciales son las primeras explicaciones de los retrasos

diagnósticos y terapéuticos observados en los grupos mayores de 8 años por lo que es posible establecer que los días al diagnóstico en estos grupos son más tardíos comparados con aquellos menores de 5 años.<sup>37</sup> En la literatura internacional se ha reportado un promedio de 5 a 6 días al diagnóstico en grupos menores de 5 años mientras que en el grupo de mayores los reportes son diversos.<sup>45</sup>

Respecto a la presentación clínica, encontramos una mayor duración de la fiebre en los pacientes mayores de 8 años con un promedio de  $10.25 \pm 6.5$  días comparado con  $8.8 \pm 5.7$  días en el grupo de pacientes de menor edad, aunque no se encontró significancia estadística. ( $p < 0.175$ ). La mayor duración de la fiebre se ha reportado en otros estudios como los de Cai y cols., que encontraron que la duración de fiebre en pacientes mayores de 8 años fue de 10.8 días.<sup>8</sup> En el estudio reportado por Bresson y cols., se encontró un promedio de 11.2 días con un máximo de 24 días al diagnóstico de la EK<sup>35</sup>.

Dentro de las explicaciones del retraso observado al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki en pacientes mayores, se puede incluir la distracción por signos y síntomas poco habituales y la falta de conciencia entre el personal de primer contacto sobre la presentación de EK en niños mayores.<sup>30</sup>

Los criterios clínicos que establecen el diagnóstico de EK son los mismos en todos los grupos de edad sin embargo los signos y síntomas adicionales que presentan los grupos mayores de 8 años no han sido completamente estudiados.<sup>30</sup>

Respecto a las manifestaciones clínicas clásicas de EK en pacientes mayores de 8 años diferimos en cuanto a la frecuencia de presentación de las mismas con otros estudios como el de Stockheim y cols., en el cual los cambios en las extremidades se presentaron en el 100% de los casos <sup>30</sup> mientras que en nuestro estudio los cambios palmares se presentaron en el 61.11% de los pacientes y los cambios plantares en el 52.77%, el resto de manifestaciones clásicas en este estudio fue similar a lo reportado previamente.

En comparación con los niños más pequeños, los niños mayores tienen manifestaciones clínicas típicas únicas, entre ellas una mayor incidencia de linfadenopatía cervical en comparación con el grupo más joven.<sup>8</sup> Las adenopatías en este estudio se presentaron en 5to

lugar de frecuencia del total de manifestaciones clínicas clásicas de EK afectando al 69.44% de los pacientes, reportes similares e incluso mayores se han reportado por Cai y cols. en China con una afección del 85% de sus casos lo que sugiere que la elevada prevalencia de linfadenopatía cervical en este grupo de edad puede estar asociada con la mayor madurez del sistema inmunitario en niños mayores.<sup>8</sup>

La presentación completa e incompleta ha sido motivo de discusión en numerosos estudios.<sup>38</sup> En este estudio se encontró que el 36.11% de los casos mayores de 8 años tuvo una presentación incompleta ( $p < 0.031$ ), porcentaje más alto con respecto a otras series como la de Cai y cols, que reportaron una presentación incompleta en el 25% de sus pacientes mayores de edad. No encontraron sin embargo diferencia significativa en la presentación incompleta entre sus pacientes mayores y menores de 8 años.<sup>8</sup>

Existen diferencias entre las manifestaciones no clásicas de la enfermedad de Kawasaki entre los pacientes de mayor edad. En nuestro estudio, las artralgias se presentaron en forma importante en el grupo de mayor edad con el 25% de los casos ( $p < 0.009$ ). Estos hallazgos, son similares a lo reportado por Stockheim y cols con una afectación articular del 36% en sus pacientes mayores<sup>30</sup> y del 40% de los casos de los pacientes estudiados por Cai y cols.<sup>8</sup>

Por otro lado, existen manifestaciones clínicas que son extremadamente raras en los pacientes mayores con enfermedad de Kawasaki. Una de las más significativas es la reactivación de la cicatriz de vacuna de la BCG. Esta reactivación se menciona que se presenta más comúnmente en pacientes menores como lo reportado en Iran por Sadegh y colaboradores en su revisión de 15 artículos de la literatura en 2013 donde se incluyeron un total de 15.955 pacientes con EK y antecedente de vacunación con BCG con edad entre 0 a 120 meses y predominio de 1 a 12 meses después de la inoculación con BCG, se informó que la BCGitis se presentó en 7956 pacientes (49.87%) incluyendo todos los pacientes con EK incompleto, 5196 pacientes (32.57%), siendo una manifestación específica y temprana de EK<sup>44</sup>. La reactivación inflamatoria local en el sitio de aplicación de BCG se destacó por primera vez en la literatura japonesa como un signo temprano específico de EK. Esta manifestación se ha atribuido hipotéticamente a la reactividad cruzada entre la proteína de choque térmico micobacteriana (HSP) 65 y un homólogo humano HSP 63<sup>43</sup>. Otro estudio Japonés mencionado por Sadegh y colaboradores es el de Uehara et al. Que realizó en 2010 en Japón donde

estudiaron las características epidemiológicas de los pacientes con EK con cambios en el sitio de inoculación de BCG para evaluar la especificidad de este signo y encontraron BCGitis en el 49.9% de los casos con un predominio de edad entre 3 y 20 meses.<sup>44</sup> En México, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría por Garrido-García y colaboradores, donde analizaron las características de los pacientes con enfermedad de Kawasaki y reactivación de la vacuna de BCG, encontraron que es un dato clínico muy frecuente en pacientes menores de 1 año de edad, pero extremadamente raro en pacientes mayores de 36 meses de edad.<sup>41</sup>

Otra diferencia en la presentación clínica de los pacientes de mayor edad con enfermedad de Kawasaki, es el desarrollo de manifestaciones atípicas. En nuestro estudio, estas se presentaron en el 27.77% de pacientes mayores de 8 años ( $p < 0.031$ ). Por lo que en este grupo de edad es fundamental buscar datos de insuficiencia cardíaca, manifestaciones gastrointestinales y de sistema nervioso central. Estos resultados contrastan con los hallazgos reportados por Momenah y cols, quienes no encontraron manifestaciones atípicas en su grupo de pacientes.<sup>2</sup>

De las manifestaciones atípicas, la afección gastrointestinal en nuestros pacientes mayores de 8 años se reportó en el 19.4% de los casos. Estos hallazgos contrastan con lo reportado por Stockheim y cols, en donde las manifestaciones gastrointestinales como dolor abdominal, vómito, diarrea se presentaron en el 64% de sus pacientes.<sup>30</sup> La insuficiencia cardíaca es otra manifestación clínica muy importante en nuestros pacientes mayores de 8 años. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Momenah y cols quienes encontraron que el 50% de sus pacientes mayores de 8 años tuvieron un curso más complicado que incluyó insuficiencia cardíaca congestiva, admisión de cuidados intensivos para apoyo inotrópico y ventilación mecánica invasiva.<sup>2</sup> Es posible que las manifestaciones atípicas predominen debido a un sistema inmune más desarrollado que tiende a afectar otros órganos. Al igual que en este estudio, no se presentó afección significativa a nivel de SNC en otras series.<sup>2,8</sup>

La evolución de los valores de laboratorio clínico sobre las fases agudas y subaguda de la enfermedad ha sido bien descrito en pacientes menores de 5 años sin contar con estudios concluyentes en pacientes mayores.<sup>45</sup> La leucocitosis con predominio de granulocitos inmaduros y maduros, la anemia normocítica y elevación de proteína C reactiva son característicos de la fase aguda y la trombocitosis es una característica de la fase subaguda,<sup>45</sup>

por lo cual al analizar la biometría hemática no se deben esperar resultados similares en pacientes mayores y menores de 8 años; en pacientes mayores de 8 años no se observaron alteraciones en la hemoglobina pero sí menor tendencia a presentar anemia ( $p < 0.000$ ), la serie blanca tiende a tener una elevación más discreta ( $p < 0.000$ ) sin embargo con predominio de neutrófilos  $63.57 \pm 19.80$  ( $p < 0.031$ ) que puede ser consecuencia de procesos de maduración del sistema inmunológico en grupos mayores, respecto a la cuenta plaquetaria se encuentra menor elevación de las cifras en mayores de 8 años con valores entre  $245, 972 \pm 116, 516 \text{mm}^3$  ( $p < 0.000$ ) similar a lo establecido por Cai y cols.<sup>8</sup>

En los estudios de laboratorio también se han reportado diferencias en cuanto a elevación de los valores de velocidad de sedimentación globular que son mayores en el grupo de mayor edad como lo reportado por Momenah y cols.<sup>2</sup>, con valores entre  $107.6 \pm 10.6$  mm/hr mientras que en este estudio se reportaron valores de  $32.62 \pm 18.45$  mm/hr.

Con respecto al análisis de electrolitos se encontró predominio de hiponatremia e hipokalemia en el grupo menor de 8 años con mínima alteración en el grupo mayor de 8 años.<sup>35</sup>

Contrario a lo establecido en la literatura y en revisiones como la de Bresson y cols., donde reportaron hipoalbuminemia como un marcador biológico de mal pronóstico presente en el 50% de sus pacientes, sobre todo los más graves,<sup>35,38</sup> en nuestro estudio no encontramos alteración en los niveles de albúmina pero si se encontramos resultados estadísticamente significativos de alteración en los niveles de AST, ALT GGT y DHL con predominio en la elevación del grupo de mayores de 8 años; la elevación de enzimas hepáticas ya había sido descrito previamente en otros estudios.<sup>8</sup> En los grupos menores de 5 años la elevación de la transaminasa sérica o gamma-glutamyl transpeptidasa ocurre en el 35% de los pacientes y la hiperbilirrubinemia leve en aproximadamente 10%.<sup>45</sup>

Ha sido claramente identificado que los pacientes con mayor riesgo de desarrollar lesiones coronarias en EK son los grupos menores de un año y mayores de 5 años.<sup>40</sup> Numerosos estudios han establecido el riesgo de desarrollo de anomalías coronarias en pacientes que no reciben tratamiento con IGIV más aspirina, siendo este riesgo en menores de 5 años del 15 al 25% de los casos<sup>36</sup> y a pesar de un adecuado tratamiento para la enfermedad se reporta que



entre el 5-10% del total los casos de niños menores de 5 años con EK presentará alguna anomalía coronaria.<sup>38</sup>

De la decimosexta encuesta nacional de EK (1999-2000) a la vigesimosegunda encuesta nacional de EK en Japón (2011-2012) se encontró una disminución en la incidencia de lesiones coronarias en menores de 5 años del 6.0% hasta un 2.8%.<sup>39</sup> En un estudio realizado en 2004 en Japón por Muta y cols, que incluyó a 749 pacientes mayores de 6 años, se encontró que se presentaron aneurismas en 3% y aneurismas gigantes en 0.9% de los pacientes, en comparación con el 10% y el 1% en los pacientes más jóvenes.<sup>37</sup> En nuestro estudio, el grupo mayor de 8 años presentó aneurismas coronarios en el 19.44% con ningún caso de aneurisma gigante al diagnóstico, muy distante de los resultados del estudio previo. Sin embargo resultados similares al nuestro se encontraron en el estudio de Stockheim y cols. Con una presentación de aneurismas coronarios en pacientes mayores de 8 años del 21% de sus casos y en un caso un aneurisma gigante.<sup>30</sup> En otras publicaciones como las de Cai y cols., en China se ha reportado afección coronaria hasta del 60% de casos mayores de 5 años<sup>8</sup>, por lo que continuar con su estudio ayudará a establecer el grado de afección por edad.

La duración de la fiebre ha sido identificado como uno de los predictores más importantes asociados con el desarrollo de aneurismas coronarios.<sup>38</sup> En reportes como los de Song y cols., se ha establecido fiebre de mayor duración en aquellos pacientes que han desarrollado lesiones coronarias ( $9.1 \pm 3.3$  vs  $6.3 \pm 1.9$  días,  $p < 0.002$ ).<sup>4</sup> Se ha establecido que en pacientes de mayor edad con enfermedad de Kawasaki, el factor predictor más importante para el desarrollo de lesiones coronarias es una duración de la fiebre mayor a 8 días, probablemente por la presencia de inflamación más severa y prolongada.<sup>38</sup> Sin embargo, a pesar que la duración de fiebre al diagnóstico en nuestro estudio fue de  $10.35 \pm 6.44$  días no se encontró como factor de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias.

La afección coronaria es la complicación más importante en la enfermedad de Kawasaki sin embargo, es fundamental tener en cuenta que existen otras posibles manifestaciones ecocardiográficas sobre todo en la etapa aguda de la enfermedad. Encontramos que la pericarditis fue un hallazgo muy importante y con diferencia estadística en el grupo de menor edad ( $p < 0.019$ ).

La IVIG debe instituirse lo antes posible dentro de los primeros 10 días de la aparición de la fiebre, es decir, tan pronto como el diagnóstico se puede establecer. Pacientes con un diagnóstico tardío de KD (es decir, más tarde que el día 10 de fiebre) todavía pueden ser candidatos para el tratamiento.<sup>46</sup> Aunque la primera dosis de inmunoglobulina es efectiva para reducir los síntomas agudos de la enfermedad de Kawasaki incluyendo la fiebre, se ha reportado que entre el 5 y 15% de los pacientes no responderán por lo que es necesaria una segunda dosis u otros tratamientos.<sup>16,38</sup> De nuestros pacientes, en el grupo de mayores de 8 años, encontramos un mayor porcentaje de pacientes que requirieron una segunda dosis de GGIV (16.66%) comparado en el de pacientes menores de 8 años ( $p < 0.011$ ); esto coincide con lo descrito por Cai y cols., en China, donde el 30% de sus casos en pacientes mayores requirieron dosis adicional de GGIV,<sup>8</sup> Se ha tratado de explicar la resistencia a gammaglobulina en los pacientes mayores por una menor sensibilidad presentada al medicamento, sin embargo aún faltan estudios que sustenten esta teoría.

La evaluación de los datos de laboratorio que indican la gravedad de la inflamación junto con la presencia de fiebre puede ayudar a determinar cuándo debe iniciarse tratamiento adicional para prevenir el desarrollo de aneurismas coronarios.<sup>38</sup> A pesar del tratamiento inicial con inmunoglobulina intravenosa, un número significativo de pacientes no responden a la misma por lo que se ha estudiado el empleo de otros tratamientos como los corticoesteroides, fármacos secundarios o adyuvantes al tratamiento. De acuerdo con Yin Ju durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki los esteroides se pueden emplear de tres formas, el primero es uso exclusivo para pacientes que no responden al tratamiento con IVIG, el segundo es usarlos en combinación con IVIG como la terapia de primera línea de rutina para todos los pacientes, el tercero es el uso en la combinación como terapia de primera línea para pacientes seleccionados con alto riesgo de no responder a IVIG inicial<sup>42</sup>; en ambos grupos de nuestro estudio, en más del 50% de los pacientes se asoció tratamiento con esteroides con base a esta tercer indicación. En nuestro estudio, en el grupo de mayores de 8 años el 77.77% de los casos recibió esteroides ( $p < 0.005$ ) debido a la evolución y severidad de síntomas. De los datos de alto riesgo que se tomaron en cuenta para el inicio de esteroides, fueron la cuenta plaquetaria  $\leq 300,000$ , Neutrófilos  $\geq 80\%$ , PCR  $\geq 10$  mg/DI, AST  $\geq 100$  IU/L, Sodio  $\leq 133$  mmol/L al diagnóstico.<sup>42</sup> El total de pacientes recibió Aspirina y no se reportaron muertes en el estudio.

## **Limitaciones del estudio**

Entre las limitantes de este estudio se encuentra que se realizó únicamente en un solo Centro Hospitalario de la Ciudad de México, por lo que no necesariamente refleja el comportamiento de la enfermedad de Kawasaki en el resto del país.

Otra limitante, es que al tratarse de un estudio retrospectivo, se generó la pérdida de algunas variables.

## **13. CONCLUSIÓN**

El diagnóstico y tratamiento de enfermedad de Kawasaki en niños mayores se retarda por ser un grupo poco afectado y por tanto poco reconocido; es prioritario comenzar a identificar y describir las principales diferencias que se esperan entre grupos de edad para ofrecer diagnósticos y tratamientos oportunos con el fin de disminuir el riesgo de afección coronaria. Dentro de la presentación clínica en este grupo etáreo es más frecuente la presentación incompleta y atípica, lo que complica aún más el diagnóstico oportuno de la enfermedad. En el estudio no se encontró diferencia entre grupos para el desarrollo de lesiones coronarias. Se requiere de estudios en otras regiones del país para poder determinar el comportamiento de la enfermedad de Kawasaki en México.

#### **14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Séve P, Stankovic K, Smail A, Vital D, Marchand G, Broussolle C. Adult Kawasaki Disease: Report of Two Cases and Literature Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2005; 34 (1):785-792.
2. Momenah T, Sanatani S, Potts J, George G, Sandor S, Human D, et al. Kawasaki Disease in the Older Child. *Pediatrics*.1998; 102(1): 1-5.
3. Guelmo E, Jones A, Ojiegbe J, Vanterpool H, Williams C, Mungrue K. Epidemiological trends of Kawasaki disease among paediatric patients admitted to the Wendy Fitzwilliam Paediatric Hospital, Trinidad, during 2004-2007. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2009; 103 (1): 823-826.
4. Song D, Yeo Y, Ha Y, Jang G, Lee J, Lee K, et al. Risk factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age. *Eur J Pediatr*.2009; 168 (1): 1315-1321.
5. Yamazaki MA, Espinosa M, Hernández V, Espinosa S, Espinosa F. Catastrophic Kawasaki Disease or Juvenile Polyarteritis Nodosa? *Semin Arthritis Rheum*. 2006; 35 (1): 349-354.
6. Gordon JB, Kahn AM, Burns JC. When Children With Kawasaki Disease Grow Up Myocardial and Vascular Complications in Adulthood. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (21): 1911-1920.
7. Bartoloni G, Salvatrice D, Carlo R. Sudden death in a 21-year-old man caused by thrombosed coronary aneurysm. Late sequelae or a very late onset of Kawasaki disease? *Cardiovasc Pathol*. 2002; 11(1): 318– 321.
8. Cai Z, Zuo R, Liu Y. Characteristics of Kawasaki Disease in Older Children. *Clin Pediatr*. 2011; 50 (10):952–956.

9. Freeman AF, Shulman S. Kawasaki disease: summary of the American heart association guidelines. *Am Fam Physician*. 2006; 74 (7):1141-1150.
10. Prieto LM, Cuesta MT, Guillén S, Ruiz M, Cortés MT, Rubio B, et al. Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2010; 73(1):25-30.
11. Newburger JW. Kawasaki disease: Who is at risk? *J Pediatr*. 2000; 137 (2):149-52.
12. Mason W. Epidemiology and etiology of Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 1(1):273-295.
13. Shamsizadeh A, Kajbaf T, Razavi M, Cheraghian B. Clinical and Epidemiological Characteristics of Kawasaki Disease. *Jundishapur J Microbiol*. 2014; 7(8): 1-5.
14. Kushnera HI, Burnsb JC, Bastianc JF, Turner CH. The histories of Kawasaki disease. *Prog Pediatr Cardiol*. 2004; 19 (1): 91-97.
15. Faden A. Recurrent lip swelling as a late presentation of Kawasaki disease: Case report and review of literature. *Saudi Dent J*. 2013; 25 (1): 43-47.
16. Uehara R, Belay E. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012; 22 (2):79-85.
17. Okubo Y, Nochioka K, Sakakibara H, Testa M, Sundel R. National survey of pediatric hospitalizations due to Kawasaki disease and coronary artery aneurysms in the USA. *Clin Rheumatol*. 2017; 36(2):413-419.
18. Cardozo M, Escobar A, Alvarán M, Londoño J. Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. *CES Medicina*. 2012; 26 (2): 261-272.
19. Gámez L, Yamasaki MA. Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara? *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2012; 21 (1): 23-35.

20. Arias B, Fernández H, Ordaz J. Manifestaciones oculares en enfermedad de Kawasaki. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. *Rev Mex Oftalmol.* 2016; 90(1):3-8.
21. Garrido LM, Soto J, Espinosa F. Enfermedad de Kawasaki: cuadro clínico, exámenes de laboratorio y lesiones coronarias. *Acta Pediatr Mex.* 2015; 36(4): 314-321.
22. Caballero F, Alonso B, Tamariz A, Cano J, Sánchez M. Enfermedad de Kawasaki en 76 pacientes. Factores de riesgo de aparición de aneurismas coronarios. *An Pediatr.* 2011; 74(4):232-238.
23. Sotelo N. Curso atípico o incompleto de la enfermedad de Kawasaki en edades pediátricas. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016; 73(3):147-148.
24. Giannouli G, Tzoumaka C, Kopsidas I, Papadogeorgou P, Chrousos G, Michos A. Epidemiology and Risk Factors for Coronary Artery Abnormalities in Children With Complete and Incomplete Kawasaki Disease During a 10-Year Period. *Pediatr Cardiol.* 2013; 34 (1): 1476-1481.
25. Aviña J, López R, Toro J. Bases inmunológicas actuales de la enfermedad de Kawasaki. *Alerg Asma Inmunol Pediatr.* 2004; 13 (3):104-108.
26. Binder E, Griesmaier E, Giner T, Sailer M, Brunner J. Kawasaki disease in children and adolescents: clinical data of Kawasaki patients in a western region (Tyrol) of Austria from 2003–2012. *Pediatr Rheumatol.* 2014; 12 (37):2-6.
27. Sidi D. Enfermedad de Kawasaki. *EMC-Pediatría.* 2002; 37 (4): 1-4.
28. Robinson BV. Enfermedad de Kawasaki. En: Runge M, Ohman M. *Netter. Cardiología.* 10a edición. España: Elsevier; 2006. p 483-489.
29. Schroh A, Domínguez P, Laghezza L, Melonari P, Olguin M, Miatello R. Kawasaki Disease: Heart Disease During Childhood. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59(4):387-90.

30. Stockheim J, Innocentini N, Shulman ST. Kawasaki disease in older children and adolescents. *J Pediatr.* 2000; 137 (2):250-252.
31. Fradin K, Helen H. An Adolescent with fever, Jaundice and abdominal Pain: An unusual Presentation of Kawasaki Disease. *J Adolesc Health.* 2013; 52 (1): 131-133.
32. Sánchez J, Bou R, Anton J. Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun.* 2014; 48-49; 113-117.
33. Lee K, Hong J, Han J, Lee J, Lee B, Burgner D. Features of Kawasaki disease at the extremes of age. *J Paediatr Child Health.* 2006; 42 (1): 423–427.
34. Gomard E, Landron C, Dauphin C, Epaulard O, Petit C, Green L, et al. Kawasaki Disease in Adults. Report of 10 Cases. *Medicine.* 2010; 89 (3): 149-158.
35. Bresson V, Bonello B, Rousset C, Serratrice J, Chabrola B, Dubusa C, et al. Kawasaki disease in older children and young adults: 10 years of experience in Marseille, France. *Arch Pediatr.* 2011; 18 (1):731-736.
36. Uysal F, Mehtap O, Celebi S, Uysal B, Hamitoglu S, Cil E. Outcomes of Kawasaki Disease: A Single-Center Experience, Turkey. *Clinical Pediatrics.* 2015; 54(6): 579–584.
37. Muta H, Ishii M, Sakaue T, Egami K, Furui J, Sugahara Y, et al. Older Age Is a Risk Factor for the Development of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Pediatrics.* 2004; 114 (3): 751-754.
38. Kim T, Choi W, Woo CW, Choi B, Lee JH, Lee KC, et al. Predictive risk factors for coronary artery abnormalities in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr.* 2007; 166 (1): 421-425.
39. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011–2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol.* 2015; 25 (3):239-245.

40. Kuwabara M, Yashiro M, Kotani K, Tsuboi S, Ae R, Nakamura Y, et al. Cardiac Lesions and Initial Laboratory Data in Kawasaki Disease:a Nationwide Survey in Japan. *J Epidemiol.* 2015; 25(3):189-193.
41. Garrido LM, Castillo A, Vázquez M, Cravioto P, Fernando G. Reaction of the BCG Scar in the Acute Phase of Kawasaki Disease in Mexican Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2017; 36(10): 237-241.
42. Yin Ju J. Use of corticosteroids during acute phase of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr.* 2015; 4(4): 135-142.
43. Suliman O, Abdelnasser M. Incomplete Kawasaki disease: The usefulness of BCG reactivation as a diagnostic tool. *Sudan J Paediatr* 2012; 12(1): 84-88.
44. Sadegh M, Shahmohammadi S. Erythema at BCG Inoculation Site in Kawasaki Disease Patients. *Mater Sociomed.* 2014; 26(4): 256-260.
45. Newburger J, Takahashi M, Burns J. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67 (14): 1738-1749.



## 15. ANEXOS

### 15.1. ANEXO 1. VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Medición de la variable
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona.	Cuantitativa Discreta	años
<b>Sexo</b>	Condición orgánica fenotípica referente a masculino o femenino.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1= Femenino 0= Masculino
<b>Enfermedad de Kawasaki</b>	Vasculitis sistémica de etiología aún desconocida que afecta vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre con afección cutánea, ocular, ganglionar, cardíaca.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1= SI 0= NO

Variable	Definición	Categoría	Unidad de Medida
<b>Oportunidad Diagnostica</b>	Del griego <i>diag</i> que significa a través de, <i>gnosis</i> sinónimo de conocimiento y el sufijo <i>tico</i> que es relativo a. Es el procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, recabando datos clínicos, de imagen y laboratorio para interpretarlos y llegar a una conclusión	Nominal	1 = Típico 2= Atípico
<b>Fiebre</b>	Aumento de la temperatura corporal por encima de los valores normales entre 36,5 y 37,5°C	Cuantitativa Continua	Grados
<b>Conjuntivitis</b>	Inflamación de la conjuntiva (membrana mucosa transparente y lubricada por abundantes glándulas que tapiza la cara posterior de los párpados (conjuntiva palpebral) y la porción anterior del globo	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO

	ocular (conjuntiva bulbar), desde el limbo hasta los fondos de saco conjuntivales).		
<b>Exantema</b>	Afección cutánea multiforme que afecta gran parte de la superficie de la piel, de forma diseminada o generalizada, que tiene un curso dinámico y puede ser de instauración aguda o crónica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO
<b>Lesión palmar</b>	Edema o eritema palmar.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO
<b>Lesión plantar</b>	Edema o eritema plantar.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO
<b>Adenopatía</b>	Enfermedad de los ganglios linfáticos debido a procesos inflamatorios, degenerativos y/o neoplásicos.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO
<b>Artralgia</b>	Dolor en una articulación.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	Síndrome en el que los pacientes presentan las siguientes características: Síntomas típicos de insuficiencia cardiaca (falta de aire en reposo o durante el ejercicio, fatiga, cansancio, inflamación de tobillos) y Signos típicos de insuficiencia cardiaca (taquicardia, taquipnea, estertores pulmonares, derrame pleural, elevación de la presión yugular venosa, edema periférico, hepatomegalia) y Evidencia objetiva de una anomalía estructural o funcional del corazón en reposo (cardiomegalia, tercer sonido, soplos cardiacos, anomalías electrocardiográficas, concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos).	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO
<b>BCGitis</b>	Crecimiento de los ganglios linfáticos regionales ipsilaterales posteriores a la aplicación de la vacuna BCG.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1 = SI 0= NO

<b>Hb (Hemoglobina)</b>	Proteína formada por una globina unida a cuatro moléculas de Hem y cuya función principal es el transporte de oxígeno en la sangre. Constituye el pigmento respiratorio de los glóbulos rojos, al cual deben éstos su coloración y normalmente se representa por el símbolo Hb.	Cuantitativa Continua	gr/dl
<b>Leucocitos</b>	Los glóbulos blancos o leucocitos son células producidas por la médula ósea, responsables de las defensas del sistema inmunológico contra las agresiones externas, como bacterias o virus.	Cuantitativa Continua	$10^3 / \mu\text{l}$
<b>Neutrófilos</b>	Leucocitos de tipo granulocítico también denominados polimorfonucleares (PMN).	Cuantitativa Continua	%
<b>Bandas</b>	Los neutrófilos en banda son los neutrófilos inmaduros, que se caracterizan por la ausencia de lóbulos nucleares; tiene un núcleo organizado como una banda alrededor de la periferia de la célula. Se utiliza para medir la inflamación.	Cuantitativa Continua	%
<b>Plaquetas</b>	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares, carentes de núcleo, derivados de la fragmentación de los megacarioblastos. Permiten que la sangre se coagule evitando hemorragias.	Cuantitativa Continua	$10^3 / \mu\text{l}$
<b>VSG</b>	Velocidad, expresada en milímetros, con la que los eritrocitos se precipitan en una hora en una muestra de sangre no coagulada.	Cuantitativa Continua	mm / hr
<b>PCR</b>	La proteína C reactiva (PCR) es una proteína inespecífica de fase aguda, utilizada como medida de inflamación.	Cuantitativa Continua	mg / dl

<b>ALBUMINA</b>	Proteína soluble en agua que se coagula por el calor, presente en el plasma sanguíneo. Su función principal es la de transportador inespecífico de muchas moléculas.	Cuantitativa Continua	g /dl
<b>SECUELAS CARDIACAS</b>	Se considerará a cada una de las complicaciones (lesiones o afecciones) que tras una enfermedad y a consecuencia de ella, permanecen durante más o menos tiempo. En esta variable observaremos cual es la disminución la capacidad más frecuente, la cardiaca o respiratoria	Cualitativa Nominal	1=Arritmias 2=Miocarditis 3= Derrame pericárdico 4= Pericarditis 5= Hipocinesia 6=Ectasia coronaria 7= Aneurisma coronario 8= Isquemia
<b>Tipo de Tratamiento</b>	Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad.	Cualitativa Nominal	1 =Inmunoglobulina intravenosa. 0= Esteroide

## 15.2. ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre \_\_\_\_\_  
 Número de registro: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Edad (meses): \_\_\_\_\_  
 Peso (kg): \_\_\_\_\_ Talla (cm): \_\_\_\_\_  
 Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ Días de inicio de los síntomas al diagnóstico \_\_\_\_\_  
 Días de fiebre al diagnóstico: \_\_\_\_\_

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

MANIFESTACIONES	Si	No
Fiebre		
Conjuntivitis no purulenta		
Exantema		
Alteraciones palmares		
Alteraciones plantares		
Alteraciones en mucosa oral		
Adenopatía cervical      Tamaño:		
Artralgias		
Afección de SNC		
Afección Gastrointestinal		
Reactivación de BCG		
Dermatitis perianal		
Insuficiencia cardíaca		
Ek incompleto		
EK atípico		

### LABORATORIOS

INDICADOR	Valores
Hemoglobina (g/dl)	
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	
Neutrófilos (%)	
Bandas (%)	
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	
VSG (mm/hr)	
PCR (mg/dl)	
Sodio (mmol/L)	
Potasio (mmol/L)	
Proteínas Totales (gr/dl)	
Albúmina (gr/dl)	
AST (UI/L)	
ALT (UI/L)	
Bilirrubina Total (mg/dl)	
Bilirrubina Directa (mg/dl)	
Bilirrubina Indirecta (mg/dl)	
GGT (UI/L)	
DHL (UI/L)	

## ELECTROCARDIOGRAMA AL DIAGNÓSTICO

INDICADOR	Si	No
Arritmias		
Alteración en la Repolarización		
Isquemia		

## ECOCARDIOGRAMA AL DIAGNÓSTICO

INDICADOR	Si	No
Ectasia Coronaria		
Ectasia Coronaria		
Aneurisma Coronario		
Aneurisma Coronario Gigante		
Miocarditis		
Pericarditis		
Derrame pericardico		
Hipocinesia		
Insuficiencia Cardiaca		

## TRATAMIENTO

INDICADOR	Si	No	Dosis/tipo
Acido acetil salicílico			
IGIV			
Esteroides			
2da dosis de IGIV			

DIAS DE FIEBRE POST TRATAMIENTO IGIV \_\_\_\_\_