



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ENFERMEDAD DE KAWASAKI
EPIDEMIOLOGÍA Y ALTERACIONES
CARDIACAS

TESIS

Que para obtener el título de especialidad en:

PEDIATRÍA

P r e s e n t a

DR. IRAM GEOVANNY DÍAZ DOMÍNGUEZ

ASESOR CLÍNICO

Dra. Rosa Eira Pascual Antonio

ASESORES METODOLÓGICOS

Dr. José Luis Lepe Zúñiga

Dra. Helen Ariadne Ralda Gómez



Cd. México Julio 2019



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
RESIDENCIAS MÉDICAS
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS

ENFERMEDAD DE KAWASAKI, EPIDEMIOLOGIA Y ALTERACIONES CARDIACAS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. IRAM GEOVANNY DIAZ DOMINGUEZ

TUTOR DE TESIS

Dra. Rosa Eira Pascual Antonio
Médico Adjunto Alergia e Inmunología Pediátricas
FIRMA

ASESORES METODOLÓGICOS

Dr. José Luís Lepe Zúñiga
Investigador en Ciencias Médicas
FIRMA

Dra. Helen Ariadna Ralda Gómez
Profesor Titular del Programa de Residencias
FIRMA

DIRECTOR DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Dr. Fernando Tapia Garduño
FIRMA

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Julio de 2019

DEDICATORIA

A DIOS

Gracias por dejarme lograr este sueño tan anhelado

A LOS NIÑOS

A quien debo este logro, a pesar de combatir con la enfermedad, su inocencia y sonrisa me impulsaban para ser mejor cada día

A MI FAMILIA

A mis padres Sergio y Sara por su sacrificio y ser mi guía y fortaleza y enseñarme que todo se logra con mucho esfuerzo. A mi esposa Fernanda por apoyarme en todo momento, estar a mi lado y no dejarme vencer en los momentos más difíciles. A mis hermanas Itzia y Belén por inyectarme ese entusiasmo para seguir adelante. A mis profesores y asesores por transmitir sus conocimientos y dejarme aprender lo mejor de ellos. A mis compañeros con ustedes la residencia se hizo más amena.

“Hay hombres que luchan un día y son buenos. Hay otros que luchan un año y son mejores. Hay quienes luchan muchos años, y son muy buenos. Pero los hay que luchan toda la vida: esos son los imprescindibles”

ÍNDICE

| | <i>PÁGINA</i> |
|---|---------------|
| I.- MARCO TEÓRICO | 6 |
| 1.1 Antecedentes | 6 |
| 1.2 Epidemiología | 6 |
| 1.3 Etiología | 7 |
| 1.4 Fisiopatología | 8 |
| 1.5 Cuadro clínico | 9 |
| 1.5.1 Curso Evolutivo de la enfermedad clásica | 10 |
| 1.5.1.1 Fase aguda febril | 10 |
| 1.5.1.2 Fase Subaguda | 12 |
| 1.5.1.3 Fase de convalecencia | 13 |
| 1.6 Estudios de Laboratorio | 13 |
| 1.7 Diagnóstico diferencial | 15 |
| 1.8 Tratamiento | 15 |
| 1.8.1 Terapia Inicial | 16 |
| 1.8.1.1 Gamaglobulina intravenosa | 16 |
| 1.8.1.2 Ácido Acetilsalicílico | 20 |
| 1.8.1.3 Corticoesteroides | 21 |
| 1.8.1.4 Agentes biológicos | 23 |
| 1.8.1.5 Inmunosupresores | 24 |
| 1.8.1.6 Inhibidores de la interleucina 1 | 24 |
| 1.8.1.7 Inhibidores de la tripsina urinaria humana | 24 |
| 1.8.1.8 Plasmaféresis | 25 |
| 1.9 Complicaciones | 25 |
| 1.9.1 Cardiovasculares | 25 |
| 1.9.2 Manifestaciones cardiovasculares | 26 |
| 1.9.3 Aneurisma de la arteria coronaria | 26 |
| 1.9.3.1 Localización más común de los aneurismas | 26 |
| 1.9.3.2 Signos y síntomas | 27 |
| 1.9.3.3 Curso Natural | 27 |
| 1.9.3.4 Pronóstico | 27 |
| 1.9.3.5 Colapso Cardiovascular | 28 |
| 1.9.3.6 Disfunción miocárdica | 28 |
| 1.9.3.7 Regurgitación valvular | 29 |
| 1.9.3.8 Afectación vascular no coronaria | 29 |
| 1.9.4 Evaluación de las anomalías cardiovasculares | 29 |
| 1.9.4.1 Ecocardiografía | 29 |
| 1.9.4.2 Tomografía axial computada/Resonancia magnética | 30 |
| 1.9.4.3 Spect de reposo y estrés con dobutamina | 31 |
| 1.9.4.4 Angiografía coronaria | 31 |
| 1.10 Kawasaki atípico e incompleto | 32 |
| II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 34 |

| | |
|--|----|
| III.- JUSTIFICACIÓN | 34 |
| IV.- OBJETIVOS | 35 |
| 4.1 General | 35 |
| 4.2 Específicos | 35 |
| 4.2.1 Incidencia relativa de la EK con otras cardiopatías en el HEP | 35 |
| 4.2.2 Identificar las manifestaciones clínicas que determinaron el diagnóstico al ingreso de EK | 35 |
| 4.2.3 Detallar los resultados de laboratorio que fueron útiles para definir el diagnóstico de EK | 35 |
| 4.2.4 Describir el grado de lesión cardiovascular a través Estudios de gabinete y paraclínicos que acompañó a los pacientes con EK | 35 |
| 4.2.5 Mencionar otros tipos de complicaciones encontradas en los pacientes diagnosticados con EK | 35 |
| 4.2.6 Describir el resultado del tratamiento de los pacientes con EK tratados en el HEP | 35 |
| 4.2.7 Valorar las secuelas y situación clínica de los pacientes con EK después de tratamiento | 35 |
| V.- DISEÑO METODOLÓGICO | 35 |
| 5.1 Diseño de estudio | 35 |
| 5.2 Descripción del área de estudio | 35 |
| 5.3 Universo de estudio y tamaño de la muestra | 36 |
| 5.4 Definición de las unidades de estudio | 36 |
| 5.4.1 Criterios de inclusión | 36 |
| 5.4.2 Criterios de exclusión | 36 |
| 5.4.3 Criterios de eliminación | 36 |
| 5.5 Periodo de estudio | 36 |
| 5.6 Técnicas e instrumentos de recolección de datos | 36 |
| 5.7 Técnicas de procesamiento y análisis de datos | 37 |
| VI.- VARIABLES | 37 |
| VII.- RESULTADOS | 37 |
| VIII.- DISCUSIÓN | 42 |
| IX.- CONCLUSIONES | 44 |
| X.- CRONOGRAMA | 45 |
| XI.- BIBLIOGRAFIA | 46 |

1. MARCO TEÓRICO

1.1. ANTECEDENTES

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda, sistémica, de etiología, desconocida y que remite generalmente de manera espontánea; ocurre principalmente en pacientes menores de cinco años de edad (80%).⁶ Fue descrita por primera vez, por un pediatra japonés Tomisaka Kawasaki en el año 1967, por lo cual lleva su nombre y a pesar de los años que hace desde su descripción, continúa siendo una enfermedad novedosa en muchos aspectos, sobre todo en lo referente a la etiopatogenia que en la actualidad sigue siendo desconocida. Hoy en día está identificada a nivel mundial, y afecta a niños de todas las razas, aunque siguen siendo los asiáticos, los niños más afectados. Históricamente, cuando Kawasaki observó los primeros casos, pensó que se trataba de escarlatina sin respuesta a la Penicilina, que no tuviera efecto. Sin embargo llegó a la conclusión de que había descubierto una nueva entidad clínica.⁵

1.2. EPIDEMIOLOGIA

Variación geográfica - La incidencia de Kawasaki es mayor en los niños que viven en el este de Asia o son de ascendencia asiática que viven en otras partes del mundo. La incidencia en los países subdesarrollados es en gran parte desconocida y la determinación puede ser incompleta.⁹

En el ámbito internacional, Japón tiene la incidencia más alta de enfermedad de Kawasaki con una incidencia anual de 90-250 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años.³ Los datos de la base nacional de seguros de salud de Taiwán indican que la incidencia de la enfermedad de Kawasaki entre los niños menores de cinco años fue de 69 por 100,000 por año entre 2003 y 2006. Una encuesta hospitalaria de síndrome de Kawasaki en los 45 hospitales en Beijing informó un aumento en la incidencia en niños menores de cinco años de edad de 41 por 100,000 en el 2000 a 51 por 100,000 en el 2004. Los estudios de los registros de alta hospitalaria de los Centros de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) estimaron una incidencia anual global de 20 por 100,000 niños menores de cinco años en los Estados Unidos.³

La incidencia anual fue mayor entre asiáticos e isleños del Pacífico (30 por 100,000), intermedia entre afroamericanos no hispanos (17 por 100,000) e hispanos (16 por 100,000), y menor entre los caucásicos (12 por 100,000). El predominio de los casos de invierno y primavera es característico y el pico de incidencia de la enfermedad es en menores de un año de edad.⁹ En un análisis de los datos de admisiones nacionales en Inglaterra, la incidencia anual de enfermedad de Kawasaki para niños menores de cinco años fue en promedio de 8 por 100,000 de 1998 a 2003. La incidencia fue mayor para los niños de etnia china y los que vivían en áreas de mayor densidad urbana y con mayor grado de pobreza.⁹

Un estudio retrospectivo utilizando el Registro de Egresos del Hospital Nacional de Israel mostró un aumento de la enfermedad de Kawasaki de 5 por 100,000 niños

menores de cinco años de 1996 a 1999 a 7 por 100,000 en 2000-2004. Para los niños varones menores de un año de edad, la tasa de incidencia se duplicó entre 1996 -1998 y 1999-2009.⁹ En España hasta el año 1995 se habían publicado unos 161 casos de esta enfermedad², en países hispánicos se registran 11 casos por cada 100,000.⁶

En Argentina, la incidencia anual es de 4 casos cada 100,000 consultas. Afecta a niños de entre 3 meses y 5 años de edad (más frecuentemente, de 18 a 24 meses de vida), con una relación varón/mujer de 1,3-2/1.³

En México la incidencia se desconoce, el primer caso de enfermedad de Kawasaki fue comunicado por Rodríguez en 1977 y a partir de entonces empezaron a identificar a más pacientes, dando lugar a publicaciones de series y casos clínicos de evolución, los reportes de complicaciones graves (infarto agudo de miocardio y muerte súbita) en pacientes no tratados y la respuesta al tratamiento.⁸

En la Revisión del síndrome de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas (Enero de 1977 a Mayo de 2012) realizada por Sotelo Cruz de la Universidad de Sonora en un estudio multicéntrico, donde revisaron a 250 pacientes; Doscientos tres (81%) niños asistieron a controles a la consulta ambulatoria. Entre los 82 que desarrollaron dilatación coronaria, 71 de ellos tuvieron muy buena evolución y fueron seguidos por al menos 3 meses después de su egreso. Se observó también que 11 niños (4.4%) tenían aneurismas coronarios gigantes, el tiempo de internamiento referido fue superior a los 15 días entre los años 1977 a 1987; en los años ulteriores, con el uso de GGIV, la estancia se redujo a 8 días o menos.⁸

1.3 ETIOLOGIA

La etiología de la enfermedad aún no está bien definida.⁶ Existe mucha controversia sobre los probables mecanismos de activación del sistema inmunitario en los pacientes con enfermedad de kawasaki.¹ Se postula que un agente infeccioso viral o bacteriano de tipo convencional o superantígeno, desencadenaría una respuesta autoinmune dirigida a las paredes vasculares en personas genéticamente predispuestas.³ Por las siguientes razones: en primer lugar, la enfermedad tiene características de un proceso que se autolimita; segundo, desde el punto de vista epidemiológico los casos ocurren estacionalmente y en brotes epidémicos. Sin embargo el agente etiológico no se ha precisado.⁸ Se ha tratado de cultivar los posibles agentes infecciosos, ya sean bacterianos o virales, tanto en humanos como en animales y los esfuerzos han sido infructuosos. Bacterias como *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* han sido relacionadas esporádicamente relacionadas con la enfermedad de Kawasaki. Los virus como adenovirus, *Virus Epstein barr*, *Parvovirus B19*, Herpes virus 6, Virus parainfluenza tipo 3, VIH, Sarampión, Rotavirus, Dengue, y Varicela zoster también se han relacionado con la enfermedad.¹⁰

También se ha descrito relación con el aumento de los anticuerpos IgM contra enterotoxinas A de estafilococos, la exotoxina pirogénica A del estreptococo y la

respuesta a anticuerpos oligoclonales. También existe la hipótesis de que el coronavirus NL- 63, fuera el agente causal ya que en febrero de 2005, se detectó un nuevo Coronavirus humano (HCov) llamado 'New Haven HcoV' en ocho de las 11 muestras respiratorias de pacientes con enfermedad de Kawasaki y en uno de 22 controles por la reacción en cadena reversa de la transcripción de la polimerasa (RT-PCR); pero ahora se cree que este virus es el mismo que el virus reportado como HCoV NL-63 y su relación con enfermedad de Kawasaki no ha mostrado resultados concluyentes.¹⁰

Por otro lado, los factores genéticos podrían explicar la alta prevalencia en determinados grupos étnicos, determinando variación entre países.⁸ Se han aislado 67 genes asociados que se relacionan con el funcionamiento de células endoteliales, metabolismo de los lípidos, adhesión de plaquetas y activación de la inmunidad y no se han encontrado relaciones directas y claras con la entidad.¹⁰ Existen reportes de estudios realizados en búsqueda de polimorfismos genéticos asociados a varios aspectos de esta patología como la «susceptibilidad de padecer enfermedad de Kawasaki », «el riesgo de desarrollar lesiones coronarias» o «el grado de severidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con gamaglobulina».⁹ Tal es el caso del polimorfismo del codón 54 de la lecitina unidora a manosa humana (MBL) y el polimorfismo del gen IL-1R sin encontrar resultados claros, sin embargo se ha asociado el polimorfismo del receptor 1166A/C tipo 1 de la angiotensina tipo II y la delección polimórfica de la enzima convertidora de angiotensina a la severidad de la estenosis de las arterias coronarias y a la isquemia miocárdica.¹⁰

Por otro lado se ha encontrado que existe cierta similitud con el cuadro clínico de la acrodinia por mercurio por lo que se han investigado etiologías por exposición a medicamentos, toxinas, pesticidas, químicos y metales pesados, sin encontrara un relación entre la exposición de estos químicos con la enfermedad.¹⁰

1.4 FISIOPATOLOGIA.

A través de la evolución de la lesión arterial se han advertido una serie de cambios que pueden involucrar no solamente las coronarias sino otras arterias (como las musculares, mesentéricas, femorales, iliacas, renales, axilares y braquiales), en los diferentes estadios de la afectación en los cuales la capa media muestra edema, disociación de células musculares, edema del subendotelio, después infiltrado mononuclear, destrucción de la lámina elástica interna, proliferación fibroblástica, remodelación por la matriz de metaloproteínas, inflamación activa, cicatriz fibrosa, remodelación arterial o revascularización, la estenosis progresiva resulta de la remodelación y neoangiogénesis.⁷

La respuesta inmune abarca tanto la inmunidad innata como adaptativa.³ Se ha observado que durante la fase aguda de la enfermedad se produce un desbalance inmunorregulador con aumento y activación de los linfocitos T, activación policlonal de los linfocitos B, activación de los monocitos/macrófagos y activación e infiltración de neutrófilos. Durante esta fase se produce un aumento de los linfocitos T4 "cooperadores" con disminución de los linfocitos T8 y un consiguiente aumento de la

relación T4/T8. Como consecuencia de los cambios mencionados se produce durante la fase aguda de la enfermedad una elevación en la sangre periférica de las citocinas incluyendo la interleucina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interferón gama (IFN- γ), interleucina 6 (IL-6), receptor soluble de la interleucina 2 (s-IL-2) y la interleucina 8 (IL-8).²

El incremento de IL-1 actúa como factor activador de leucocitos y pirógeno endógeno, provocando aumento en el nivel del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, que a su vez estimula la producción de IL-1, incrementando en el endotelio vascular la producción de quimiocinas y moléculas de adherencia que activan polimorfonucleares generando interferón B, el cual se considera responsable de la duración de la fiebre; el aumento de IL-17 y proteasas dependientes de serina producidas por leucocitos TCD4 al ser activados inducen la producción de IL-6, estimulándose células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas lo que conduce a alteración en el recuento de las plaquetas.⁷

El FNT- α y el γ -interferón también se elevan durante la fase aguda. Existen algunas citocinas pro-inflamatorias como la proteína quimiotáctica monocítica 1 (MCP-1), la proteína inflamatoria macrofágica (MIP-1 β) y proteína reguladora de la activación, expresión y secreción de las células T; cuyos niveles también están incrementados durante la fase aguda, persistiendo elevadas también durante la fase de convalecencia. Estas citocinas pro-inflamatorias también desempeñan un papel importante en la activación y en la migración de los leucocitos. Por lo que, se consideran importantes como moderadores de la inflamación y del desarrollo de la vasculitis en la enfermedad de Kawasaki.⁷

La activación de los linfocitos B en la fase aguda de la enfermedad provoca un incremento de la producción de inmunoglobulinas circulantes y también de anticuerpos citotóxicos contra las células endoteliales. La activación de los neutrófilos ocasiona un aumento de la producción de leucotrienos y sobre todo del leucotrieno B4. Como consecuencia de la liberación de las citocinas pro-inflamatorias, de las citocinas y de la formación de anticuerpos citotóxicos frente a las células endoteliales siendo los responsables del daño vascular.⁷

Además parece ser que los niveles de IL-6 e IL-8 durante esta fase de la enfermedad de Kawasaki junto con la participación de diferente metaloproteinasas podrían ser variables predictivas de la formación de aneurismas coronarios; pues ambas se encuentran aumentadas en aquellos pacientes que presentan aneurismas coronarios.²

1.5 CUADRO CLINICO

El doctor Tomisaku Kawasaki tuvo el gran mérito de haber realizado una descripción clínica muy certera, ya que los criterios actuales se basan en gran medida en el reporte original de la enfermedad. Al carecer de un estudio de laboratorio o de gabinete diagnóstico, la habilidad clínica en esta enfermedad (inspección principalmente) presenta una relevancia especial. Los criterios continúan siendo los mismos, Sin embargo al aumentar la experiencia en esta enfermedad, se comenzaron a detectar pacientes que no cumplían los criterios clínicos originales, y no obstante presentaban las complicaciones coronarias de la enfermedad. Estos casos se denominan

incompletos, es decir, aquellos casos que no tienen todos los criterios de la enfermedad.⁹

1.5.1 CURSO EVOLUTIVO DE LA ENFERMEDAD CLASICA

-SE DIVIDE EN 3 FASES;

1.5.1.1 *Fase Aguda Febril*: Esta fase dura aproximadamente 10 días ¹²

Hallazgos clínicos principales:

1. FIEBRE

Presente en el 100% de los casos. Su aparición determina el primer día de la enfermedad.¹¹ Por lo general, la fiebre es alta (> 39 ° C a 40 ° C) y remitente. En ausencia de terapia apropiada, la fiebre continúa durante 1 a 3 semanas. La resolución espontánea de fiebre después de 7 días no debe considerarse como prueba que el diagnóstico de la enfermedad ha sido excluido. La Fiebre por lo general se resuelve dentro de las 36 horas posteriores a la infusión de gamaglobulina intravenosa (GGIV); si no, se considera que el paciente tiene resistencia a GGIV, y se requiere terapia adicional.¹³

2. INYECCION CONJUNTIVAL BILATERAL

La afectación de la conjuntiva ocurre en el 85% de los casos.⁵ comienza poco después de la aparición de la fiebre y frecuentemente en el limbo, una zona avascular alrededor del iris.¹³ Es bilateral no supurativa con aumento del grosor de los vasos conjuntivales que van desde los ángulos del globo ocular hacia la córnea.⁵ La Hemorragia subconjuntival y la queratitis puntiforme se observan ocasionalmente.¹³ A veces en esta fase se puede observar iridociclitis aguda moderada. Han aparecido algunas publicaciones en que por medio de biomicroscopia se ha encontrado uveítis anterior en la enfermedad de kawasaki con anticuerpos antinucleares (ANA) negativos.⁵



Fig. 1. Inyección Conjuntival

3. ALTERACIONES BUCALES:

Las alteraciones de la mucosa bucal, aparecen en el 90% de los casos, se inician en el periodo agudo del proceso, y duran aproximadamente el mismo tiempo que las alteraciones oculares.⁵ Los cambios en los labios y la cavidad oral incluyen (1) eritema, sequedad, fisuración, descamación, agrietamiento y sangrado de los labios; (2) "lengua de fresa", con eritema y prominentes papilas fungiformes; y (3) eritema difuso de la

mucosa orofaríngea.¹³ Un hecho a destacar es la ausencia de úlceras bucales y exudados faríngeos.⁵



Fig.2 Lesiones Orales

4. ADENOPATIAS CERVICALES:

Es el criterio mayor que aparece en menores ocasiones, aproximadamente en un 70%, ocasionalmente puede haber una linfadenopatía más generalizada.⁵ La linfadenopatía suele ser unilateral, $\geq 1,5$ cm. de diámetro, y confinada a la parte anterior del triángulo cervical.¹³ Suele ser dura y dolorosa que remite a medida que ceden los signos febriles.⁵ En un pequeño subconjunto de pacientes, los hallazgos de los nódulos puede ser un hallazgo clínico inicial, que induce un diagnóstico clínico de linfadenitis bacteriana y retrasar significativamente el de la enfermedad.¹³ Un hecho que cabe resaltar es que ante una adenitis cervical que no mejora, se debe reconsiderar el proceso para descartar Enfermedad de Kawasaki incompleta o de presentación atípica.⁵ Los estudios de imagen incluyendo ultrasonido y la tomografía computarizada (TC) puede ser útil para diferenciar la linfadenopatía por enfermedad de kawasaki de la linfadenitis bacteriana.³



Fig. 3 Adenopatía cervical

5. EXANTEMA.

La erupción suele ser extensa, compromete el tronco, el abdomen y las extremidades, y se acentúa en la región perineal, donde puede ocurrir temprana descamación.³ Surge entre los días 10 a 20 después del comienzo de la fiebre, el exantema es polimorfo, y puede ser maculopapuloso, escarlatiniforme o multiforme, comienza frecuentemente en las superficies extensoras de los brazos y de las piernas, para luego extenderse por el tronco. Las máculas o maculopápulas aumentan rápidamente de tamaño y con frecuencia se unen, pero no hay vesículas, costras, ni bulas, como las que se observan

en el síndrome de Stevens-Johnson. La erupción suele desaparecer en una o dos semanas, al igual que la fiebre.⁵



FIG 4. EXANTEMA

6. CAMBIOS EN LAS EXTREMIDADES

Los cambios en las extremidades son distintivos.¹³ Aparecen del primer al quinto día del inicio de la fiebre pueden ser agudos: eritema de palmas y plantas; edema indurado sin fovea de pies y manos, que pueden ser dolorosos; o subagudos: descamación periungueal de dedos de las manos y de los pies en segunda y tercera semana, que puede extenderse a las palmas y las plantas. Aproximadamente de uno a dos meses tras iniciarse la fiebre aparecen surcos transversos profundos en las uñas (líneas de Beau).¹⁰

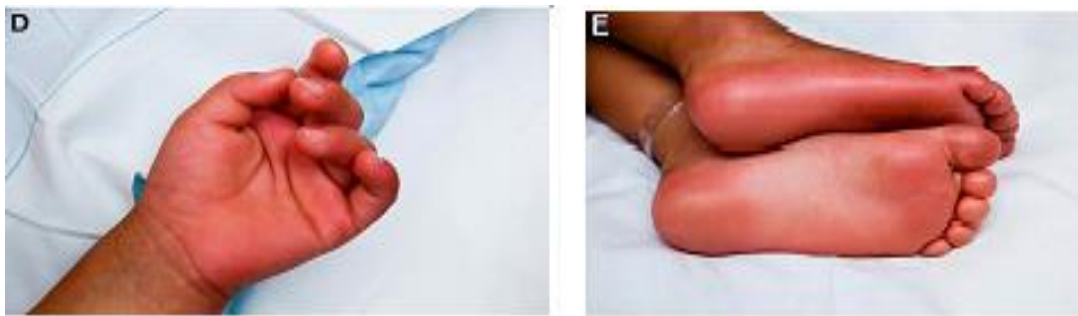


Fig 5 y 6 Eritema de Palmas y Plantas

1.5.1.2 *Fase Subaguda*: en esta fase desaparece la fiebre, el exantema y la adenopatía, aunque persisten la inyección conjuntival, la irritabilidad y la anorexia. Se inicia la descamación a nivel de los dedos de las manos y de los pies, así como en la región perianal que en ocasiones es muy típica. También se puede evidenciar la afectación articular en forma de artralgias o bien verdaderas artritis, puede aparecer la disfunción miocárdica y la trombosis. Esta fase dura aproximadamente de 2-3 semanas.⁵

1.5.1.3 *Fase de convalecencia*: comienza cuando las manifestaciones clínicas desaparecen y durante esta fase, los reactantes de fase aguda van disminuyendo hasta alcanzar la normalidad. Se inicia entre la 6ª y 10ª semanas después del comienzo de la enfermedad.⁵

Hay que tener en cuenta que no existen pruebas diagnósticas específicas o manifestaciones clínicas patognomónicas. Por ello, se han establecido criterios clínicos que son primordiales para que se cumplan los criterios diagnósticos según la CDC para clasificarla.^{3, 5}

TABLA 1.
CRITERIO DIAGNÓSTICO PARA LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

| FORMA CLÁSICA O COMPLETA |
|--|
| 1. FIEBRE DE MÁS DE 38 GRADOS CENTÍGRADOS POR MÁS DE 5 DÍAS, MÁS |
| AL MENOS 4 DE LOS SIGUIENTES CRITERIOS: |
| (A). HIPEREMIA CONJUNTIVAL NO PURULENTA |
| (B). ALTERACIONES ORALES CON CUALQUIERA DE LOS SIGUIENTES DATOS |
| -Lengua en fresa |
| -Eritema difuso de la mucosa orofaríngea |
| -Eritema o fisuras labiales |
| (C). ADENOMEGALIA CERVICAL(Mayor o igual a 1.5 cm unilateral) |
| (D). EXANTEMA POLIFORMO |
| (E). CAMBIOS EN EXTREMIDADES |
| -Aguda---Edema e hiperemia en palmas y plantas |
| -Subaguda--- Descamación Periungueal |

1.6 ESTUDIOS DE LABORATORIO

El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki es clínico, no existe ningún examen ni prueba de laboratorio específica para determinar esta patología.¹⁴

Destacan los siguientes:

-A menudo presentan una *Anemia Normocítica Normocrómica*, concentraciones de hemoglobina superiores a dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad se observan en la mitad de los pacientes dentro de las dos primeras semanas de la enfermedad que resuelve con la resolución de la enfermedad.^{2,13} Es importante destacar que la gammaglobulina intravenosa (GGIV) puede determinar anemia hemolítica después de su administración.⁹

- *Leucocitosis* importante, con un predominio de granulocitos inmaduros y neutrofilia¹³. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan una cuenta leucocitaria de más de 15,000.³ La leucopenia y el predominio de linfocitos sugieren un diagnóstico alternativo.¹³ Recientemente se encontró la presencia de un auto anticuerpo en contra de las células mieloides inmaduras como probable condicionante de la neutropenia.⁹

- La *Elevación de los Reactantes de Fase aguda*; como proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) es casi universal.¹³ Hay que destacar que la VSG no es valorable como dato de persistencia de inflamación posterior a la infusión de GGIV ya que invariablemente se encontrará elevada.⁹ Encontrar una VSG mínimamente elevada en el contexto de la enfermedad debe estimular la investigación de coagulación. La PCR es más útil como marcador de inflamación después del tratamiento de la enfermedad aguda.¹³ Ambas retornan a los valores normales en 6-10 semanas.³ Hay autores que proponen que los niveles de procalcitonina son mejores marcadores de severidad de la enfermedad, demostrando inclusive ser mejores que la elevación de la PCR o VSG.⁹

- También son hallazgos característicos de esta fase la *Elevación de la Inmunoglobulina E*.² La hipoalbuminemia es común y está asociada con una enfermedad aguda más grave y prolongada.¹³

-El análisis de orina puede mostrar *Piuria* en hasta un 80% de los niños, la cual se considera estéril de origen uretral, rara vez aparece hematuria y los urocultivos son negativos, este hallazgo carece de especificidad para la enfermedad.¹³

- La *Trombocitosis* es un dato característico de la enfermedad, aunque no patognomónico.² Por lo general, aparece en el transcurso de la segunda semana y alcanza un valor máximo durante la tercera.³ Con cuentas entre 500,000 a más de un millón por mm³.⁹ En los casos no complicados, retorna a la normalidad entre la cuarta y la octava semana.³

La trombocitopenia puede ser un signo de coagulación intravascular y es un factor de riesgo para el desarrollo de anomalías en las arterias coronarias.¹³

- Los *Anticuerpos Antinucleares* (ANA) y el *Factor Reumatoide* (FR) son normalmente negativos. Pueden estar presentes los antígenos anticitoplasma neutrófilo (ANCA) y los antígenos anticelulares endotelial (AECA).²

-*Elevación de las transaminasas* y la gamaglutamiltranspeptidasa en el 40%-67% de los niños.³ La hiperbilirrubinemia leve ocurre en un 10%.¹³

- *Alteraciones del LCR*: Meningitis aséptica, reportando en la punción lumbar pleiocitosis con predominio de mononucleares, glucosa y proteínas normales (50%).^{3, 13}

- *Perfil lipídico*: disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) e incremento de los triglicéridos.³

-Alteración en el Líquido Sinovial, en pacientes con artritis, la artrocentesis típicamente líquido purulento con un recuento de glóbulos blancos de 125 000 a 300 000 por mm³, un nivel de glucosa normal, y tinción negativa de Gram.¹³

- La *Hiponatremia* se ha asociado con la aparición de aneurismas gigantes.⁹

- La *Haptoglobina*, una proteína de fase aguda sintetizada por el hígado en respuesta a las citocinas inflamatorias, se ha asociado con enfermedades vasculares. En un estudio reciente, la elevación de la haptoglobina y disminución de ApoA-1 aparentemente ayudó a discriminar entre la EK y otras enfermedades febriles (neumonía, enfermedad mano-pie-boca, e infecciones de vías aéreas superiores).⁹

- El *Péptido Natriurético Tipo B N-terminal* (NT-proBNP), posiblemente indicativo de afectación miocárdica, puede elevarse en algunos pacientes con EK, pero este biomarcador puede no tener suficiente capacidad discriminativa para diferenciar EK y valores de punto de corte para un resultado positivo no claramente definidos.¹³

1.7 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Se puede realizar con varias entidades, las principales patologías con las cuales debemos establecer un diagnóstico diferencial se reflejan en la siguiente tabla: ²

TABLA 2
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

| | |
|-----------------------------|----------------------------|
| ESCARLATINA | SINDROME DE STEVEN JOHNSON |
| SINDROME DE REITER | SINDROME DE CHOQUE TÓXICO |
| SARAMPION | LEPTOSPIROSIS |
| MONONUCLEOSIS INFECCIOSA | ARTRITIS CRONICA JUVENIL |
| FIEBRE REUMATICA | ACRODIMIAS |
| LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO | SINDROMES MONONUCLEOSIS |
| ENDOCARDITIS BACTERIANA | ENFERMEDAD DEL SUERO |
| REACCION MEDICAMENTOSA | |

1.8 TRATAMIENTO

Teóricamente, debería ser posible estratificar la terapia según la gravedad de la enfermedad definida por la probabilidad de desarrollar aneurismas de la arteria coronaria. Muchas puntuaciones de riesgo se han propuesto, pero ninguno ha sido validado en las diferentes poblaciones. Dado que no se han desarrollado criterios que puedan distinguir con fiabilidad a los niños sin riesgo de desarrollar una enfermedad

grave en el momento de la presentación inicial, todos los niños diagnosticados con enfermedad de kawasaki o kawasaki incompleto son tratados en el momento del diagnóstico.¹⁵

Se están realizando estudios para determinar si los factores de riesgo para no responder al tratamiento con gamaglobulina intravenosa podrían identificar a los pacientes que se beneficiarían de una terapia inicial más agresiva.¹⁵

El tratamiento con gamaglobulina intravenosa en conjunto con ácido acetil-salicílico, busca lograr un efecto antiinflamatorio que incluye modulación de producción de citocinas, supresión de síntesis de anticuerpos y neutralización de superantígenos bacterianos para reducir el riesgo de enfermedad coronaria en los primeros 10 días (inicio de la fiebre).¹⁶ Recordando que los agentes adicionales se usan rutinariamente sólo para los niños que no responden al estándar.¹⁵

Todo niño con sospecha se debe ingresar en el hospital para vigilancia, confirmación diagnóstica, observación, seguimiento del estado cardíaco y tratamiento del proceso.²

1.8.1 TERAPIA INICIAL

Están disponibles guías de la Asociación Americana del Corazón (AHA) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) para el tratamiento de pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de EK y para aquellos que no cumplen con los criterios, pero son aún con un mayor riesgo de desarrollar aneurismas de la arteria coronaria.¹⁵

1.8.1.1 GAMAGLOBULINA INTRAVENOSA

La terapia principal de la enfermedad es la gamaglobulina intravenosa (GGIV).¹⁰ El empleo de las gamaglobulinas está avalado por numerosos estudios que demuestran una disminución de las manifestaciones clínicas.⁵ Ha logrado reducir el riesgo de alteraciones coronarias de 30% a 50% en pacientes que reciben la terapia oportunamente.³

MECANISMO DE ACCIÓN:

EFFECTOS INMUNOREGULADORES DE LA GGIV

- Efectos mediados por receptor-Fc.
- Bloqueo de los receptores Fc en los macrófagos y células efectoras
- Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
- La inducción de los receptores inhibitorios FcRIIB
- Promueve la eliminación de anticuerpos que bloquean FcRn.²³

EFFECTOS ANTI-INFLAMATORIOS

- Atenuación del daño mediado por el complemento.
- Disminución de la inflamación mediada por complejos inmunes
- Inducción de citocinas antiinflamatorias
- Inhibición de la activación de las células endoteliales
- Neutralización de toxinas microbianas
- Reducción de la necesidad de esteroides
- Modulación de metaloproteinasas de la matriz.²³

EFFECTOS EN LAS CELULAS B Y ANTICUERPOS

- Control de células B emergentes de la médula ósea
- Señalización negativa a través del receptor Fc gama
- Regulación a la baja / regulación al alza selectiva de la producción de anticuerpos
- Neutralización de anticuerpos circulantes por anti-idiotipos.²³

EFFECTO SOBRE LAS CELULAS T

- Regulación de la producción de citocinas de células T-CD4
- Neutralización de los súper antígenos de células T
- Regulación de la apoptosis.²³

EFFECTO SOBRE LAS CELULAS DENDRÍTICAS

- Inhibición de la diferenciación y maduración
- Regulación de la producción de citocinas inflamatorias.²³

OTROS EFFECTOS

- Mutuamente interactúa con las moléculas inmunológicas
- Supresión de la producción de autoanticuerpos contra células endoteliales
- Aceleración de la fagocitosis derivada de la unión de neutrófilos y macrófagos (efecto opsonina)
- Supresión de genes relacionados con la inflamación - S100 mRNA
- Supresión de la expresión génica de MCP-1 de CCR2 receptor producida por los macrófagos.²³

El mecanismo de acción de la GGIV en el tratamiento de la EK es desconocida, parece tener un efecto antiinflamatorio generalizado. Los posibles mecanismos de acción incluyen la modulación de la citocinas, producción, neutralización de toxinas u otros agentes patógenos, aumento de la actividad reguladora de las células T, supresión de la síntesis de anticuerpos, y provisión de anticuerpos antiidiotípicos.¹³

Estudios en modelos murinos han demostrado que la GGIV reduce la respuesta inmune que se establece ante la expresión del TNF-alfa.⁹

Se infunde por vía intravenosa en dosis de 2 grs/kg (durante 10-12 horas) entre los días 5 y 10 del inicio de la enfermedad.³ Aproximadamente 10% de los pacientes no responden a la primera infusión. La falla a tratamiento se define como la persistencia o recrudescencia de fiebre arriba de las 36 horas de completar la infusión de GGIV.⁹ Las bases inmunológicas de la resistencia a la GGIV se desconoce, en parte porque el mecanismo de acción se entiende poco. Es probable que los factores genéticos del huésped, tales como polimorfismos en los receptores gama Fc, jueguen un papel tanto en la respuesta como en la resistencia a la GGIV.¹³

No hay datos sólidos de ensayos clínicos que guíen al médico en la elección de agentes terapéuticos para el tratamiento.¹³ Se recomienda de acuerdo a la AHA por medio de diferentes ensayos terapéuticos realizados el siguiente esquema:

**TABLA 3.
OPCIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON RESISTENCIA A LA
GAMAGLOBULINA.**

| AGENTE | DESCRIPCION | DOSIS |
|--|---|---|
| Administrado con mayor frecuencia | | |
| GGIV Segunda infusión | IG policlonal agrupada | 2 gr/kg IV |
| GGIV + Prednisolona | GGIV+ Esteroide | GGIV 2 gr / kg IV + prednisolona 2 mg · kg/d IV dividido Cada 8 hrs hasta permanecer afebril, luego prednisolona por vía oral hasta que la PCR haya normalizado, luego disminuir en 2 a 3 semanas |
| INFLIXIMAB | Anticuerpo monoclonal contra TNF- α | Infusión única: 5 mg / kg IV administrada durante 2 hrs. |
| TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS | | |
| CICLOSPORINA | Inhibidor de la via de calcineurina | IV: 3 mg/kg/día, dividido cada 12 hrs VO: 4–8 mg/kg/día dividido cada 12 h Ajustar la dosis para alcanzar 50-150 ng / ml. 2-h nivel máximo 300–600 ng / ml |
| ANAKINRA | Antagonista del receptor de IL-1 β recombinante | 2–6 mg/kg/día cada 12 hrs administrados por vía subcutánea |
| CICLOFOSFAMIDA | Agente alquilante bloquea la replicación del ADN | 2 mg/kg/día IV cada 12 hrs |
| PLASMAFÉRESIS | Reemplaza al plasma com albúmina | NO APLICA |

La Gamaglobulina como producto biológico elaborado a partir de donantes agrupados, plasma y fabricación de productos potencialmente importantes, los efectos adversos parecen variar considerablemente. Recientemente, la anemia hemolítica se ha notificado a la administración de GGIV en individuos con tipo de sangre AB. La Meningitis aséptica puede ocurrir como resultado de la infusión de GGIV, pero sin secuelas neurológicas. Vacunas contra el sarampión, paperas y varicela deben ser aplazadas durante 11 meses después de recibir alta dosis de GGIV. Sin embargo en los niños en los que el riesgo de exposición al sarampión es alta puede recibir la vacunación antes y luego volver a inmunizarse por lo menos 11 meses después de GGIV.¹³

IDENTIFICACION DE PACIENTES EN ALTO RIESGO DE RESISTENCIA A LA APLICACIÓN DE GAMAGLOBULINA.

Una vez que se realiza el diagnóstico de enfermedad de kawasaki el siguiente paso es determinar el riesgo de resistencia a la gamaglobulina intravenosa, ya que se asocia con un mayor riesgo de anomalías de la arteria coronaria. Los pacientes que no responden al tratamiento con GGIV pueden beneficiarse de una terapia inicial más agresiva para la enfermedad.¹⁵

El primer estudio retrospectivo que analizó los factores de riesgo de EK refractaria utilizó la base de datos de la encuesta nacional de EK de 2003 a 2004 en Japón. De los 15,940 pacientes con EK, el 20 por ciento no respondió a la terapia inicial con GGIV. Estos pacientes que no respondieron tuvieron un riesgo dramáticamente mayor de aneurismas coronarios y aneurismas coronarios gigantes en comparación con los que respondieron. Uno de los factores de riesgo identificados fue el tratamiento inicial en o antes del quinto día de la enfermedad. Sin embargo, una revisión de los datos de las encuestas de EK a nivel nacional de 1997 a 2004 sugiere que el tratamiento inicial más temprano podría haber reflejado una enfermedad más clara y, por lo tanto, más grave en la presentación. Por lo tanto, la alta incidencia de retratamiento entre los niños tratados inicialmente antes del sexto día de la enfermedad podría simplemente respaldar la impresión de que la vasculitis grave requiere una terapia más agresiva.¹⁵

El riesgo de resistencia a la GGIV en niños japoneses con EK se puede determinar utilizando la puntuación de Kobayashi. Esta puntuación se puede usar para determinar qué pacientes podrían beneficiarse de la terapia inicial.¹⁵

| |
|------------------------------------|
| TABLA 4. CRITERIOS DE KOBAYASHI |
|------------------------------------|

| | |
|--------------------------------------|----------|
| Sódio menor o igual a 133 | 2 puntos |
| Menor o igual a 4 días de enfermedad | 2 puntos |
| ALT/TGP mayor o igual a 100 U/L | 1 punto |
| Menor o igual a 300,000 plaquetas/uL | 1 punto |
| PCR mayor igual a 10 mg/dL | 1 punto |
| Edad menor o igual a 12 meses | 1 punto |
| Mayor o igual a 80% de neutrófilos | 2 puntos |
| ALTO RIESGO MAYOR O IGUAL A 5 PUNTOS | |

Los datos son más sólidos para la adición de glucocorticoides al tratamiento inicial con GGIV en niños con alto riesgo de no responder a la GGIV sola. Los estudios japoneses han llevado al aumento de la terapia inicial con glucocorticoides u otros agentes en ciertos pacientes con alto riesgo de resistencia a la GGIV. Como ejemplo, el ensayo RAISE (ensayo controlado aleatorio para evaluar la inmunoglobulina más la eficacia de los esteroides para la enfermedad de Kawasaki) examinó la adición de glucocorticoides a la GGIV inicial en niños con una puntuación de Kobayashi ≥ 5 . En este ensayo aleatorizado, 125 pacientes recibieron GGIV y aspirina más prednisolona, mientras que 123 recibieron GGIV y aspirina sola. La incidencia de anomalías de la arteria coronaria fue significativamente menor en el grupo que recibió prednisolona (4 pacientes (3%) versus 28 pacientes (23%).¹⁵

Los niños no japoneses también están en mayor riesgo de no responder a la terapia inicial con GGIV sola cuando cumplan con las puntuaciones de riesgo (como la puntuación Kobayashi), pero estos resultados tienen una baja sensibilidad y bajo valor predictivo negativo fuera de Japón. En poblaciones no japonesas, diferentes factores de riesgo pueden identificar a los niños en los que es probable que se produzca una dilatación significativa de la arteria coronaria a pesar del tratamiento con GGIV. Extrapolando el ensayo RAISE, algunos centros eligen tratar a estos niños con glucocorticoides complementarios porque creen que los beneficios potenciales superan los riesgos potenciales. Es importante destacar, sin embargo, que hay datos mínimos disponibles que demuestran que dicha extrapolación es válida.¹⁵

Algunos datos iniciales sugieren mejores resultados para los niños de alto riesgo en los Estados Unidos que reciben glucocorticoides además de la GGIV, aunque los factores de riesgo son algo diferentes a los utilizados en Japón.¹⁵

1.8.1.2. ACIDO ACETILSALICÍLICO

La aspirina se ha utilizado por años en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki. A altas dosis tiene efecto antiinflamatorio y a bajas dosis tiene efecto antiagregante plaquetario, sin embargo, su uso no parece disminuir la frecuencia en el desarrollo de los aneurismas.¹³ Su uso varía de institución a institución, mientras que en algunos centros mantienen la dosis antiinflamatoria 72 horas después de que el paciente se encuentra afebril, otros lo utilizan hasta el día 14.⁹ Se recomienda utilizar durante la fase aguda de la enfermedad a dosis de 80-100 mg/kg/día, como dosis total y repartida cada 6 horas, mientras dure la fiebre y las plaquetas empiecen a aumentar, cuando se llega a esta situación, la dosis de aspirina deberá reducirse a 3-5 mg/kg/día en una sola dosis, considerada ésta como dosis antiplaquetaria.²

Este tratamiento se debe continuar hasta que las proteínas de fase activa, se normalicen, así como el número de plaquetas (esto viene a ser aproximadamente unas seis u ocho semanas después de iniciado el proceso) y previa comprobación por medio de la ecocardiografía la no existencia de anomalías coronarias.¹³ En niños con alergia a la aspirina o con varicela o influenza concomitante con riesgo de desarrollar síndrome de Reye, el clopidrogel puede ser un sustituto potencial (dosis máxima 1 mg/kg/d hasta 75 mg/día).⁹

La conferencia de consenso reunida en Tokio, en diciembre de 1988 con motivo del III Simposio Internacional sobre la Enfermedad de Kawasaki sentó las bases para el

seguimiento de estos pacientes, según la situación en que se encontraran las arterias coronarias:

A) Pacientes sin alteración coronaria:

1) Suspender la administración de aspirina a los 2 meses del comienzo de la enfermedad una vez que la cifra de plaquetas alcance los valores normales y se normalicen los reactantes de fase aguda.²

2) No restricción de actividad física.²

3) Se recomienda evaluación cardiovascular (ecocardiografía por experto) cada 2 años.

B) Pacientes con aneurisma coronario solitario pequeño:

1) Medicación continuada con aspirina a razón de 3-5 mg/kg/día en una única toma hasta la resolución de las alteraciones coronarias.²

2) No restricción de actividad física a menos que existan anomalías en la prueba de esfuerzo.²

3) Evaluación cardiovascular anual con prueba de esfuerzo

4) La angiografía puede estar indicada si los datos clínicos y ecocardiográficos lo justifican o si la prueba de esfuerzo sugiere isquemia miocárdica.²

C) Pacientes con múltiples aneurismas o un gran aneurisma coronario sin obstrucción:

1) Medicación continuada con aspirina a 3,5 mg/kg/día asociada o no a dipiridamol y eventualmente con anticoagulantes por vía oral (dicumarínicos) durante al menos 2 años.

2) Se desaconsejan los deportes de competición, con una actividad regulada según la prueba de esfuerzo y el nivel de coagulación.²

3) Evaluación cardiovascular cada 3 -6 meses con prueba de esfuerzo anual.²

4) La angiografía está indicada en los pacientes con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica o con test de esfuerzo positivo y deberían repetirse para valorar las alteraciones obstructivas.²

D) Pacientes con alteraciones obstructivas en una de las arterias coronarias principales:

1) Medicación continuada con aspirina a 3-5 mg/kg/día asociada o no a dipiridamol: algunos autores recomiendan asociar tratamiento con anticoagulantes por vía oral (dicumarínicos) o con heparina por vía subcutánea.²

2) Actividad física escasa moderada regulada por la prueba de esfuerzo.²

3) Repetir la evaluación cardíaca incluyendo prueba de esfuerzo con talio a fin de controlar la progresión de la afectación coronaria.²

4) Evaluación de una posible intervención quirúrgica (bypass arteria coronaria).²

1.8.1.3 CORTICOESTEROIDES

Aunque los corticosteroides son el tratamiento de elección para otras formas de vasculitis, su uso ha sido controvertido para niños con enfermedad de kawasaki.¹³ Es bien conocido que la activación del sistema inmune en la fase aguda juega un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad.⁹

El régimen de glucocorticoides más comúnmente utilizado en pacientes que no responden al tratamiento con IVIG es la metilprednisolona intravenosa de dosis pulsada (30 mg / kg al día administrada diariamente durante uno a tres días). Sugerimos usar este régimen de metilprednisolona en pacientes que demuestren señales continuas sugestivas de vasculitis activa (por ejemplo, fiebre persistente) a pesar de dos dosis de IVIG (total 4 g / kg). La metilprednisolona se administra durante dos horas una vez al

día hasta que se obtiene una respuesta completa (es decir, resolución de la fiebre y manifestaciones clínicas de inflamación mucocutánea) o el paciente ha recibido tres dosis de metilprednisolona. En ese momento, los niños que continúan teniendo evidencia de vasculitis activa deben ser tratados con una de las terapias de rescate menos estudiadas que se analizan más adelante.²¹

En un estudio realizado en 1972, se sugirió que el manejo de los pacientes con corticosteroides se asociaba a mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios, posteriormente se criticó dicho estudio por errores metodológicos en su realización. Eventualmente, en el año 2007, Newburger y cols, realizaron un estudio multicéntrico metodológicamente riguroso, en el cual se concluyó que la adhesión de un pulso de metilprednisolona de inicio en el esquema de tratamiento habitual, no mejoraba el pronóstico coronario, aunque sí había una resolución más rápida de los marcadores inflamatorios. Recientemente se publicó un meta análisis del uso de esteroides en donde se evaluaron 11 estudios que especificaban el uso de esteroides como parte del tratamiento primario o como terapia adicional en pacientes resistentes a GGIV. Los sujetos de 9 estudios fueron japoneses, el resto norteamericanos. El resultado de estos estudios muestran una reducción significativa de las tasa de falla al tratamiento cuando se utiliza esteroides sistémicos de primera línea junto con GGIV comparado con GGIV únicamente. El uso de corticosteroides disminuye la duración en la fiebre y el tiempo en que los reactantes de fase aguda vuelven a valores normales. Tampoco se demostró en ninguno de estos estudios incremento en la incidencia de lesiones coronarias en los grupos donde se utilizaba esteroides. Concluyendo que la terapia combinada de esteroide sistémico con GGIV, ya sea en tratamiento primario o en pacientes con resistencia a manejo de GGIV, mejora el curso clínico sin aumentar el riesgo de lesiones cardiacas.⁹

MECANISMO DE ACCIÓN:

Los glucocorticoides se difunden de manera pasiva a través de la membrana celular y se unen al receptor de glucocorticoides intracelular. La unión del fármaco a este receptor crea un complejo, que luego se traslada al núcleo, donde puede interactuar directamente con secuencias específicas de ADN (elemento de respuesta glucocorticoide <GRE>) y otros factores de transcripción.²⁴

Efectos en la transcripción de genes: La unión del receptor a los GRE puede dar lugar a un aumento o supresión de la transcripción de genes susceptibles en sentido descendente. Los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides resultan de lo siguiente:

- Unión y bloqueo de sitios promotores de genes proinflamatorios, como interleucina IL-1-alfa e IL-1-beta.²⁴
- Reclutamiento de factores de transcripción a secuencias promotoras de genes que codifican productos génicos antiinflamatorios, como I-kappa-B-alfa, receptor de IL-1-II, lipocortina-1 (anexina 1), IL-10, alfa-2-macroglobulina e inhibidor de la proteasa secretora leucocitaria.²⁴
- Inhibición de la síntesis de casi todas las citocinas inflamatorias conocidas. Esto se logra principalmente compitiendo o bloqueando la función de los factores de

transcripción, como el factor nuclear kappa-B (NF-kB) y la proteína activadora-1 (AP-1), que se requieren para la transcripción de mediadores proinflamatorios. Esto puede estar mediado en parte por la expresión inducida por glucocorticoides de la proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) fosfatasa 1 y la consiguiente desfosforilación de varias proteínas que participan en la señalización intracelular. Estas incluyen la quinasa N-terminal de Jun (que interfiere con la producción de c-Jun y AP-1), la quinasa relacionada con la señal extracelular 1 y 2, y p38 MAPK. Los glucocorticoides aumentan la síntesis de I-kappa-B-alfa, una proteína que atrapa y, por lo tanto, inactiva el NF-kB.²⁴

Efectos sobre los eventos postraduccionales: Además de sus efectos sobre la transcripción génica, los glucocorticoides también inhiben la secreción de citocinas inflamatorias al afectar los eventos postraduccionales. La estabilidad del ARN mensajero (ARNm) que codifica IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos disminuye en presencia de glucocorticoides.²⁴

Las consecuencias notadas de los efectos de los glucocorticoides en la transcripción de genes incluyen lo siguiente:

Regulación al alza de la síntesis de la enzima convertidora de angiotensina y las enzimas endopeptidasas neutrales que degradan la bradicinina, que es un péptido vasodilatador fundamental para la generación de algunas formas de angioedema.²⁴

- Supresión de la producción de eicosanoides inflamatorios en células fagocíticas mediante la inducción de la síntesis de lipocortina-1 (anexina 1), macrocortina y / o lipomodulina, todas las cuales inhiben la liberación de ácido araquidónico mediada por fosfolipasa A2.²⁴

- Al suprimir la síntesis de la ciclooxigenasa (COX) -2, la isoforma inducible de la ciclooxigenasa es la principal responsable de la producción de prostaglandinas en sitios de lesión tisular e inflamación. Este efecto se debe principalmente a la supresión con glucocorticoides de la transcripción de factor nuclear kappa (NF-kB). Los glucocorticoides no parecen afectar la síntesis de la COX-1 constitutiva.²⁴

1.8.1.4 AGENTES BIOLÓGICOS (ANTICUERPOS MONOCLONALES)

Otro tipo de tratamiento empleado en la enfermedad de Kawasaki, sobre todo en casos de enfermedad refractaria o resistente, son los agentes biológicos dirigidos contra citocinas específicas.⁹ Los primeros estudios de Japón documentaron altos niveles de citoquina proinflamatoria TNF- α en el plasma de los pacientes. Los niveles fueron más altos en pacientes que pasaron a desarrollar anomalías en las arterias coronarias.¹³

- *El infliximab* es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el TNF-alfa y ha sido efectivo en el manejo de pacientes con enfermedad de Kawasaki refractario; también ha sido utilizado como terapéutica inicial en pacientes considerados de alto riesgo para el empleo de IGIV.⁹ Se utiliza en dosis única de 5 mg/kg (infusión).³

Existen numerosos informes de casos y pequeñas series del uso exitoso de infliximab para detener la inflamación en enfermedad altamente resistente.

En un estudio de 11 pacientes con EK con resistencia a GGIV que fueron tratados con infliximab como rescate, hubo una aparente respuesta clínica. Los niveles de citocinas pro-inflamatorias disminuyeron después del tratamiento, pero marcadores de vasculitis, incluyendo factor de crecimiento del endotelio vascular y las proteínas S100. Esto sugirió la posibilidad de que infliximab fue eficaz en la reducción de los niveles sistémicos de inflamación pero no en la supresión de la vasculitis.¹³

- *Etanercept* (proteína de fusión dimérica, compuesta por 2 receptores solubles TNFp75 y porción Fc de IgG1 humana). Se puede administrar en pacientes con enfermedad de kawasaki y miocarditis, en los que infliximab está contraindicado. La dosis es 0,8 mg/kg/semanales (máxima de 50 mg, subcutáneos) en forma adyuvante a la infusión de IVIG, con 2 dosis subsiguientes semanales.³ La ventaja potencial de etanercept podría ser la menor vida media si las infecciones secundarias son motivo de preocupación. Sin embargo, el receptor soluble sólo se une a la circulación y no el TNF- α unido a las células, lo que podría reducir el efecto antiinflamatorio.¹³

En conclusión, hasta que nuevos ensayos clínicos se realicen para establecer la mejor opción terapéutica para pacientes con EK refractario, infliximab y etanercept pueden considerarse como una alternativa terapéutica eficaz.⁹

1.8.1.5 INMUNOSUPRESORES

En casos en los cuales no se ha observado respuesta a tratamiento esteroideo, se han utilizado de forma anecdótica inmunosupresores, incluyendo a la ciclosporina, metotrexate y ciclofosfamida. Recientemente Parra-Moronatti et al.¹⁹ reportan un paciente mexicano masculino de 2 años, 7 meses de edad, cuya presentación fue atípica, incompleta y refractaria, ya que el paciente presentó una recaída con persistencia de fiebre y agravamiento de alteración vesicular, a pesar de encontrarse con tratamiento esteroideo, ameritando eventualmente tratamiento con metotrexate.

Al seguimiento, el paciente presentó regresión de lesión coronaria y remisión del cuadro, lográndose suspender tanto el tratamiento esteroideo como inmunosupresor hasta el momento no existen lineamientos generalizados para el manejo de pacientes con EK refractario, es decir, que no responden a la administración de GGIV. Se requieren ensayos clínicos prospectivos para determinar el tratamiento óptimo de estos casos.⁹

1.8.1.6 INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA-1

Se ha utilizado 1 mg/kg/día de anakinra(subcutánea) en pacientes con enfermedad de kawasaki refractaria ante contraindicación de otros agentes biológicos.³

1.8.1.7 INHIBIDOR DE LA TRIPSINA URINARIA HUMANA

La ulinastatina es un inhibidor de tripsina urinaria humana, el cual se ha utilizado en Japón como terapéutica adjunta en la Enfermedad de kawasaki. Es una glicoproteína de 67,000 daltons que inhibe la elastasa del neutrófilo y la sintetasa de la prostaglandina H2 a nivel de ARN mensajero. Se ha propuesto su utilidad en pacientes refractarios a GGIV, ya que algunas investigaciones han demostrado una marcada activación de neutrófilos o niveles plasmáticos elevados de elastasa del neutrófilo en pacientes con pobre respuesta a GGIV y formación de aneurismas coronarios, sin

embargo, se requiere mayor experiencia a través de estudios prospectivos randomizados para confirmar su beneficio clínico.³

1.8.1.8 PLASMAFÉRESIS

El empleo de plasmaféresis ha sido reportado en ensayos clínicos no controlados como una terapéutica efectiva en pacientes con EK refractario a GGIV disminuyendo la incidencia de aneurismas coronarios, sin embargo, por su bajo nivel de evidencia y por las complicaciones asociadas al procedimiento, el plasma debe reservarse para los pacientes en los que todas las terapias médicas razonables han fracasado.^{9, 13}

1.9 COMPLICACIONES

1.9.1 CARDIOVASCULARES

La enfermedad de Kawasaki puede conducir a varias complicaciones cardíacas y no cardíacas. En los Estados Unidos, los factores de riesgo para el desarrollo del aneurisma y la dilatación de la arteria coronaria incluyen el sexo masculino, la raza asiática y de las islas del Pacífico, la etnia hispana, enfermedad de Kawasaki recurrente, y la edad <1 año o > 9 años¹⁰, con retraso en el diagnóstico y tratamiento (más de 5 días) o que cursen con fiebre prolongada y/o recurrente, anemia, hipoalbuminemia, leucocitosis (neutrofilia > 80%), VSG alta por más de 4 semanas, AST > 100, PCR alta (>10), hiponatremia (<133meQ/L) y/o trombocitosis (>300.000/uL).¹⁶ El desarrollo de anomalías de la arteria coronaria (ACA) puede ocurrir en > 20% de los pacientes no tratados. El tratamiento en los 10 días posteriores a la aparición de la enfermedad con gammaglobulina intravenosa y aspirina ha demostrado ser eficaz para reducir drásticamente el riesgo de complicaciones cardíacas; sin embargo, aproximadamente el 20% de los pacientes puede no responder adecuadamente a este tratamiento y como se mencionó anteriormente pueden requerir de una segunda dosis de GGIV o medicamentos alternativos, como los esteroides.¹⁸

La enfermedad de kawasaki es la primera causa de cardiopatía adquirida en niños en Norteamérica y Japón.¹⁰ La principal complicación son los aneurismas coronarios, que pueden dar lugar a isquemia miocárdica, infarto de miocardio y muerte súbita. Otras complicaciones cardiovasculares incluyen la disminución de la función miocárdica en la fase aguda, la regurgitación valvular, el derrame pericárdico y los aneurismas de la arteria periférica.¹⁹

A nivel cardíaco, la cronología de la afectación vascular puede describirse en cuatro fases:

1. Día 0 a 9: vasculitis de la íntima coronaria con o sin pericarditis, miocarditis, endocarditis, valvulitis o afección del sistema de conducción.
2. Día 10 a 25: Panvasculitis con formación de aneurismas.
3. Día 28 a 30: granulación y resolución a partir de vasos más pequeños.
4. Día > 40: cicatrización y estenosis con fibrosis endocárdica.¹⁹

1.9.2 MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES

Fase aguda - Los síntomas cardiovasculares comunes durante la fase aguda incluyen:

- Taquicardia fuera de proporción con el grado de fiebre.
- Precordio hiperdinámico.
- Ritmo de galope.
- Murmullos - Los soplos de flujo inocente son comunes en niños con EK que resultan de fiebre y / o anemia en el momento de la presentación. Una cuarta parte de los pacientes durante la fase aguda de la EK tienen regurgitación mitral que puede ser detectada por un soplo regurgitante en el ápice. La regurgitación mitral aguda generalmente resulta de valvulitis, mientras que la regurgitación mitral tardía es más probable que refleje la disfunción del músculo papilar asociada con la cardiopatía isquémica.¹⁹

Manifestaciones tardías se limitan a los síntomas y eventos cardíacos, que ocurren únicamente en pacientes con enfermedad coronaria en la fase aguda de la enfermedad. En las fases convaleciente y tardía de la enfermedad, los pacientes con enfermedad coronaria significativa son a menudo asintomáticos. Aquellos con aneurismas coronarios grandes o gigantes que presentan los siguientes hallazgos necesitan ser evaluados de forma emergente porque están en riesgo de cardiopatía isquémica:

- Angina (más fácil de determinar en los niños mayores)
- Dolor abdominal o vómito que ocurre fuera del contexto de un síndrome viral y en asociación con palidez y diaforesis
- Llorar inconsolable sin causa evidente
- Episodios de síncope¹⁹

1.9.3 ANEURISMA DE LA ARTERIA CORONARIA

Los aneurismas de la arteria coronaria ocurren en aproximadamente uno de cada cinco niños no tratados con enfermedad de Kawasaki²⁰. Se detectan durante la fase aguda de la EK en 30 a 40 por ciento de los pacientes y 10 a 20 % en los que persisten más allá de un mes.¹⁹

La formación de aneurismas se explicaría por el paso de la gente desde el espacio intravascular al extravascular en el interior de un monocito o macrófago, dando inicio a un fenómeno inflamatorio con agregación plaquetaria y liberación de metaloproteinasas de matriz que alteran la lámina elástica interna y externa, fenómeno que ocasiona la desestructuración de la pared vascular y la formación posterior del aneurisma ¹⁶.

1.9.3.1 LOCALIZACIÓN MAS COMUN DE LOS ANEURISMAS

Se localizan en las arterias coronarias epicárdicas, más comúnmente en las arterias coronarias proximal izquierda anterior y proximal derecha, seguidas en frecuencia por la arteria coronaria izquierda, arteria coronaria circunfleja, arteria coronaria derecha distal y en el despegue de la arteria coronaria descendente posterior de la arteria coronaria derecha. Por su forma pueden ser saculares, fusiformes o ectásicas (dilatadas difusamente sin un aneurisma segmentario) y su forma y tamaño evolucionan con el tiempo.¹⁹

1.9.3.2 SIGNOS Y SINTOMAS

Los pacientes con afectación grave de la arteria coronaria o aneurismas gigantes no tienen síntomas a menos que la isquemia miocárdica desarrolle trastornos graves del flujo de la arteria coronaria (trombosis). Los signos y síntomas de isquemia miocárdica /infarto puede ser atípico e inespecífico, particularmente en bebés. Ha habido casos raros de ruptura de un aneurisma de la arteria coronaria con isquemia miocárdica y taponamiento pericárdico. Esta ocurre generalmente durante la enfermedad aguda, cuando los aneurismas pueden estar aumentando rápidamente.¹³

La frecuencia de desarrollo del aneurisma y la tasa de mortalidad han disminuido drásticamente como resultado de la terapia con GGIV.²⁰

1.9.3.3 CURSO NATURAL

Determinada en gran parte por la gravedad de la enfermedad coronaria durante la fase aguda. Los aneurismas pueden aumentar de tamaño durante las primeras cuatro a seis semanas después del inicio de la enfermedad. Después de alcanzar un diámetro pico, aproximadamente 50 a 75 por ciento de los aneurismas regresan al diámetro de la luz normal. La regresión generalmente ocurre dentro de dos a cinco años después de la aparición inicial de la enfermedad; después de este tiempo, una regresión adicional es improbable. La probabilidad de que un aneurisma regrese al diámetro normal de la luz está más fuertemente relacionada con su diámetro máximo; los aneurismas gigantes tienen menos probabilidades de regresión. Los aneurismas también tienen más probabilidades de regresión en los niños más pequeños, en una ubicación más distal, o si son de forma fusiforme.

Aunque el diámetro interno de la luz es normal en los segmentos aneurismáticos regresados, el espesamiento miointimal es evidente por la ecografía intravascular tardía y está directamente relacionado con el diámetro coronario inicial durante los primeros meses posteriores a la aparición de la enfermedad varios estudios también han demostrado insuficiencia coronaria y vascular periférica reactividad.¹⁹

En pacientes con aneurismas persistentes, proliferación miointimal en la entrada o salida del aneurisma progresa constantemente con el tiempo. Aproximadamente la mitad de los aneurismas de diámetro máximo ≥ 6 mm desarrollaron estenosis a los 15 años de seguimiento en un estudio. Los segmentos arteriales aneurismáticos también son propensos a un aumento de la tortuosidad, la calcificación y la oclusión trombótica. Debido a que la pared arterial se calcifica con el tiempo, el muy raro evento de ruptura del aneurisma se limita generalmente a los primeros meses después del inicio de la enfermedad.¹⁹

1.9.3.4 PRONOSTICO

Entre los pacientes que desarrollan aneurismas, la mortalidad es mayor entre 15 y 45 días después del inicio de la enfermedad de kawasaki, debido a que la trombosis coronaria es la principal causa de muerte. Los medicamentos para prevenir la trombosis forman la piedra angular de la terapia para los pacientes con aneurismas.¹⁹

El mejor pronóstico se asocia con aneurismas <8 mm de diámetro. Por el contrario, los aneurismas de la arteria coronaria gigantes, con un diámetro interno > 8 mm, tienen el mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Hasta la mitad de estos aneurismas se obstruyen, dando lugar a infarto de miocardio, arritmias o muerte súbita.²⁰

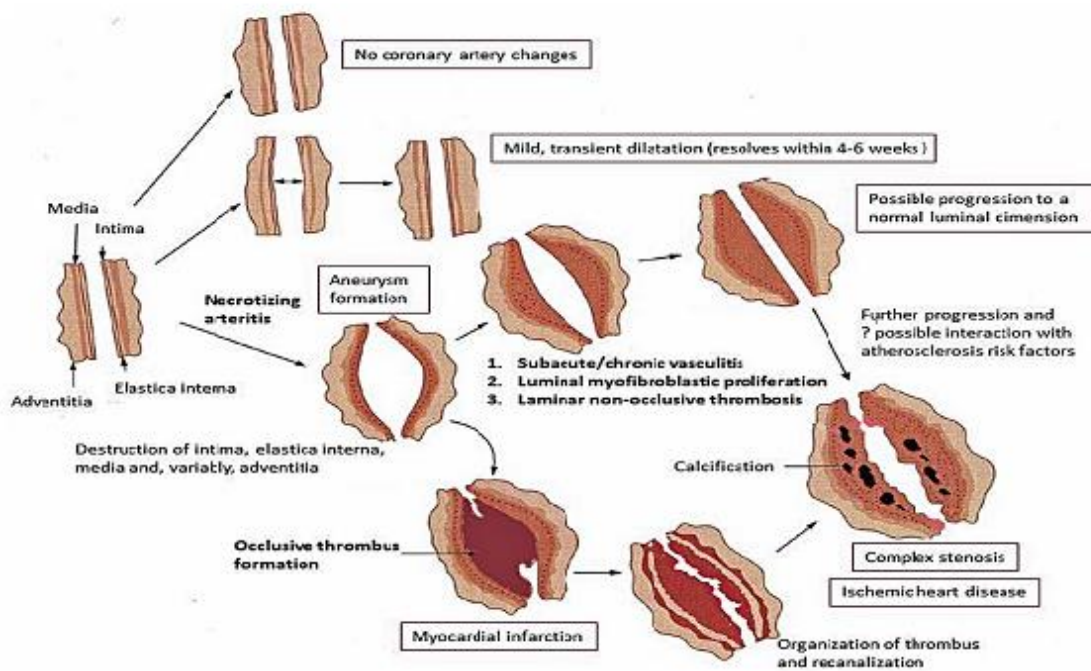


Fig. 10

1.9.3.5 COLAPSO CARDIOVASCULAR

Aproximadamente el 5% de los niños con enfermedad de Kawasaki en Estados Unidos presentan colapso cardiovascular e hipotensión que requiere la iniciación de expansores de volumen, la infusión de agentes vasoactivos, o la transferencia a la unidad de cuidados intensivos. La presencia de trombocitopenia y coagulopatía en estos casos es notable, y un diagnóstico de sepsis bacteriana con frecuencia se sospecha desde el principio. En estos casos, cuando los cultivos bacterianos son negativos la fiebre persiste, el diagnóstico de la enfermedad de kawasaki debe ser considerado. Los niños con presentación de choque parecen estar en riesgo de resistencia a GGIV, anomalías de la arteria coronaria, y prolongada disfunción miocárdica.¹³

1.9.3.6 DISFUNCION MIOCÁRDICA

-En la fase aguda de la enfermedad, la depresión de la contractilidad miocárdica puede ser causada por miocarditis, mientras que la cardiomiopatía isquémica puede ocurrir en pacientes después del infarto de miocardio. La contractilidad miocárdica deprimida puede progresar a insuficiencia cardíaca durante la enfermedad aguda, y a menudo se manifiesta por un galope de tercer ruido cardíaco, que puede llegar a ser más prominente con la hidratación. En un estudio de 198 pacientes con EK, la evaluación ecocardiográfica demostró disfunción ventricular izquierda en el 20 por ciento de los pacientes en el momento del diagnóstico. La función miocárdica generalmente mejoró rápidamente después de la administración de IVIG, y la función sistólica normalizó entre los pacientes sin enfermedad isquémica del miocardio. Sin embargo, los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo (VI) tenían más probabilidades de tener dilatación de

la arteria coronaria una y cinco semanas después del diagnóstico. La disfunción del VI se debe al deterioro de la carga y la carga independiente de las medidas de la contractilidad del VI. En los análisis de la función diastólica, se ha observado que la relajación se deterioró durante la fase aguda de la EK, y tales anomalías se observaron a largo plazo entre los pacientes con aneurismas coronarios incluso en ausencia de disfunción sistólica.¹⁹

1.9.3.7 REGURGITACION VALVULAR

Regurgitación mitral de gravedad leve o moderada está presente en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes en la evaluación ecocardiográfica basal, con disminución de la incidencia en la fase de convalecencia. La regurgitación aórtica se informa, pero es menos común, ocurre en aproximadamente en 1 por ciento de los pacientes durante las primeras cinco semanas de enfermedad. La dilatación leve de la raíz aórtica es común en las primeras tres semanas de la enfermedad y persiste durante el primer año de seguimiento.¹⁹

1.9.3.8 AFECTACION VASCULAR NO CORONARIA

Los pacientes con afectación grave de la arteria coronaria también desarrollan aneurismas de otras arterias de tamaño medio, Estos aneurismas de la arteria periférica sólo ocurren entre los pacientes de Kawasaki con aneurismas de la arteria coronaria gigantes. Los sitios comunes incluyen las arterias axilares, subclavias, braquiales, femorales, ilíacas, esplácnicas y mesentéricas, generalmente cerca o en puntos de ramificación. Estos pueden se presentan clínicamente como masas pulsátiles y brutas, generalmente evita los vasos viscerales, por lo que la participación de otros sistemas de órganos es inusual. No obstante, cualquier lecho vascular puede verse afectado. Otra rara pero importante complicación es la gangrena periférica, a menudo con la consiguiente pérdida de dígitos.^{13,19}

1.9.4 EVALUACION DE LAS ANOMALIAS CARDIOVASCULARES.

1.9.4.1 ECOCARDIOGRAFIA

La ecocardiografía es la modalidad primaria de evaluación cardiaca porque no es invasiva y tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de anomalías de los segmentos de la arteria coronaria proximal.¹³ La ecocardiografía se debe realizar tan pronto como se sospeche el diagnóstico con el fin de establecer una línea de base para el seguimiento longitudinal de la arteria coronaria.¹⁹ Para obtener las mejores imágenes, los niños <2 años de edad suelen ser sedados. La ecocardiografía también detecta otras anomalías de la arteria no coronaria incluyendo depresión de la contractilidad miocárdica, lesiones valvulares y derrames pericárdicos.^{13,19}

Clasificación ecocardiográfica de las lesiones coronarias.

- Aneurismas: dilataciones segmentarias de las arterias coronarias con un puntaje $Z \geq 2,5$. Pueden ser fusiformes o saculares.
- Ectasia: dilatación uniforme de la arteria coronaria con puntaje Z entre $+2$ - $+2,5$.

- Alteraciones cualitativas: aumento del brillo y ecogenicidad en la periferia de la coronaria y lumen irregular.³

-Clasificación de los aneurismas según el tamaño

- Pequeños: < 5 mm.
- Medianos: de 5 a 8 mm.
- Gigantes: > 8 mm.³

-El Ministerio de Salud Japonés clasifica como anormal:

- Diámetro interno > 3 mm en menores de 5 años.
- Diámetro interno > 4 mm en mayores de 5 años.
- Diámetro interno > de 1,5 veces el diámetro del segmento adyacente o luz coronaria claramente irregular.³

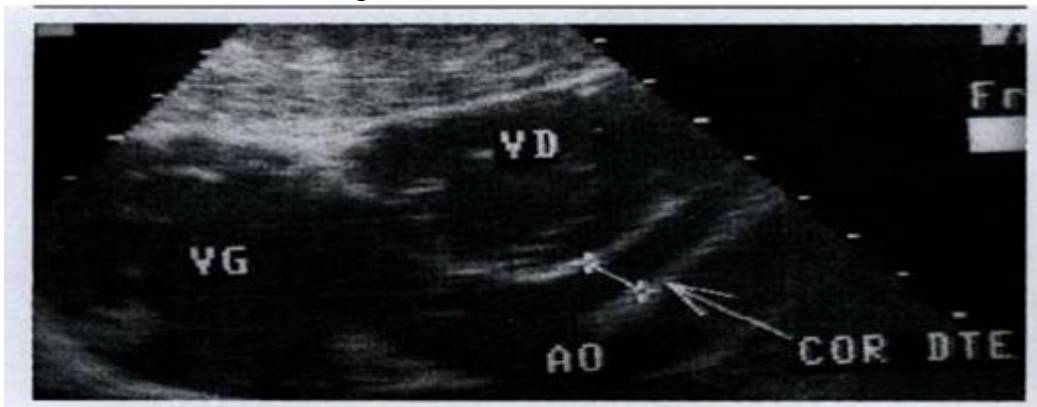


Fig. 11

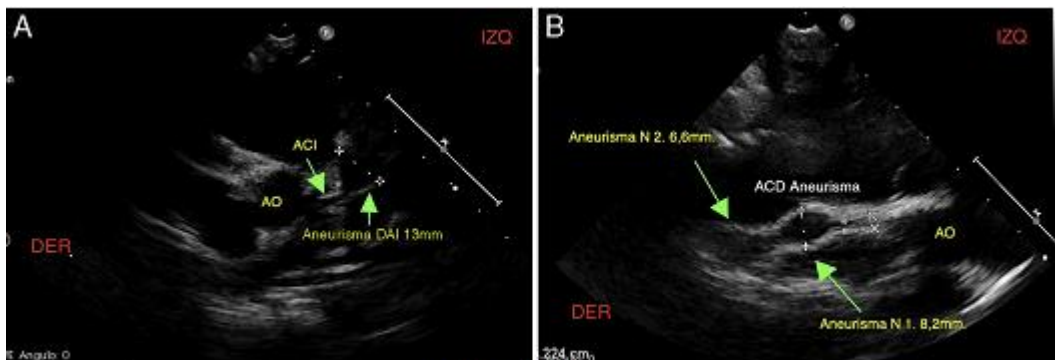


Fig. 13 y 14

1.9.4.2 TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTADA MULTICORTE (TACM)/RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR CARDIACA (RMNC)

Aunque la ecocardiografía tiene alta sensibilidad y especificidad para la detección de aneurisma de la arteria coronaria proximales en las primeras fases de la enfermedad de Kawasaki en lactantes y niños pequeños, nuestra impresión es que es menos sensible para detectar lesiones de segmentos medios y distales y estenosis de la arteria coronaria.¹⁹ La TACM Y RMNC son validas para detectar dichas lesiones, nos permite

describir el lumen, el diámetro y la morfología vascular, la presencia y el tipo de trombo, cuantificar la estenosis, evaluar la circulación colateral y calcificaciones, como así también observar la ruptura del aneurisma y realizar el control del tratamiento percutáneo y de la cirugía de bypass. En la actualidad la TACM es utilizada en forma complementaria y adicional al ecocardiograma doppler color. La RMNC permite, además del estudio de las arterias coronarias, evaluar la perfusión, viabilidad miocárdica y demostrar inflamación activa (vasculitis) en la pared de las arterias coronarias. Este método tiene una disponibilidad limitada y depende del operador.³

1.9.4.3 SPECT DE REPOSO Y ESTRÉS CON DIIPIRIMADOL O DOBUTAMINA

Se recomienda a los pacientes con aneurismas someterse a esta prueba de isquemia, ya que están indicados para la detección de isquemia miocárdica secundaria a la presencia de alteraciones vasculares hemodinámicamente significativas (aneurismas, estenosis, oclusiones o tortuosidad anormal del vaso) en pacientes con antecedentes de enfermedad de kawasaki y asintomáticos. Sólo pequeñas series de casos han informado de los resultados de las pruebas de estrés en los niños con la enfermedad de kawasaki y aneurismas. Por lo tanto, la elección de la técnica de prueba se basa en la mayor literatura de adultos, por la incapacidad de un niño para cooperar, y los altos los riesgos potenciales como la exposición a la radiación o la anestesia.^{3, 19}

1.9.4.4 ANGIOGRAFIA CORONARIA

La angiografía coronaria selectiva ha sido históricamente el "estándar de oro" para la evaluación de la arquitectura coronaria en niños con enfermedad de Kawasaki. De hecho, la angiografía en serie en pacientes japoneses ha definido la historia natural de la enfermedad.¹⁹

La angiografía coronaria ofrece una definición detallada de la anatomía del lumen coronario y las características del flujo sanguíneo, incluido el flujo colateral. Puede detectar y cuantificar estenosis, obstrucción y aneurismas de las arterias coronarias y la circulación colateral. La ecografía intraluminal realizada en el momento del cateterismo cardiaco puede aportar información sobre la estructura de la pared arterial coronaria, y también pueden ser útiles las mediciones de la reserva de flujo coronario con estrés de adenosina. La infusión intravenosa o intracoronaria de fármacos vasoactivos como la nitroglicerina, el dinitrato de isosorbide, la acetilcolina o la ergotamina con detección de borde vascular computarizada y medición cuantitativa puede proporcionar información sobre la función vascular.¹⁹

Debido a que el cateterismo cardíaco con angiografía tiene un mayor riesgo que los métodos no invasivos y expone a los niños a la radiación ionizante, su uso debe limitarse a pacientes en los que:

- Las pruebas no invasivas no pueden proporcionar imágenes equivalentes sin mayor riesgo.
- Los síntomas o evidencia no invasiva de isquemia sugieren que la revascularización coronaria puede estar indicada.

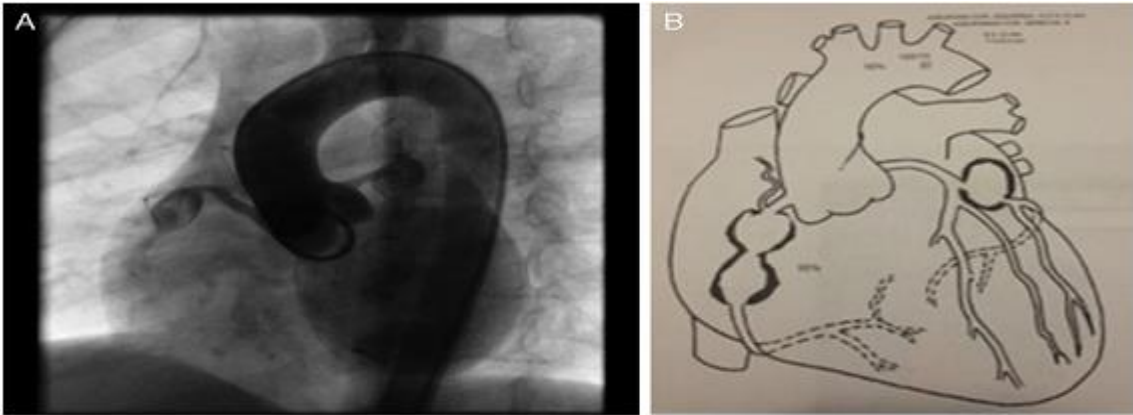


Fig 15 y 16

También se necesita formación de imágenes angiográficas para guiar la terapia, incluyendo la elección de la terapia antitrombótica óptima (por ejemplo, warfarina más aspirina versus sólo terapia antiplaquetaria).¹⁹

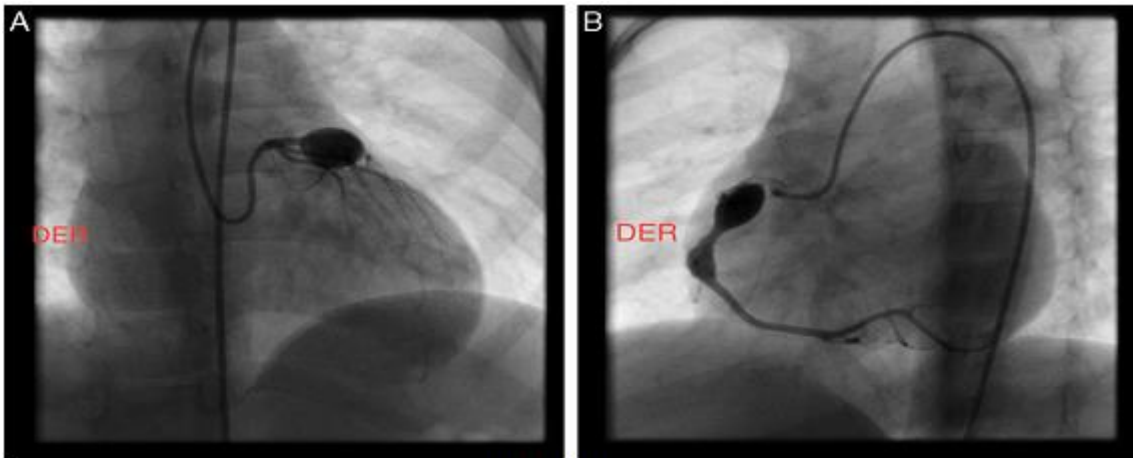


Fig 17 y 18

1.10 KAWASAKI ATÍPICO E INCOMPLETO.

El diagnóstico y tratamiento de las formas de enfermedad de Kawasaki denominadas “atípico” e “incompleto” siguen siendo los dilemas fundamentales al evaluar a los niños con fiebre alta prolongada, resistente al tratamiento. La American Heart Association y la American Academy of Pediatrics, definen la EK “Atípica” en un niño con fiebre alta y síntomas y signos que anuncian la aparición de la enfermedad y que no están incluidos en los criterios clínicos principales de EK, como abdomen agudo signos de dolor, síntomas respiratorios o gastrointestinales.²³ Pueden presentar una irritabilidad muy marcada, puede ser representativa de una meningitis aséptica, como resultado de una lesión vasculítica focal neurológica. Esta meningitis aparece en el 25% de los enfermos y en la punción lumbar, se observa leve pleocitosis, con un predominio de linfocitos, siendo las proteínas y la glucosa normales, las manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad de Kawasaki son muy variadas, pudiendo presentarse en cualquier etapa de la enfermedad. Existen pacientes quienes presentan un cuadro clínico compatible con abdomen agudo. Los principales diagnósticos encontrados son hidrops vesicular,

íleo paralítico, vasculitis apendicular y duodenitis hemorrágica. La incidencia de hidrops vesicular aproximadamente es de 5 a 20% de los casos, usualmente se presenta en las primeras dos semanas de la enfermedad, la patogénesis es desconocida pero la vasculitis reactiva y la inflamación de la pared vesicular pueden contribuir a su patogenia. La hepatomegalia ocurre en aproximadamente 14.5% y la elevación de enzimas hepática entre el 20 y 30%.⁹ Antes del tratamiento con gamaglobulina, aproximadamente una tercera parte de los pacientes presentaban artritis, ésta se ha eliminado sobre todo, en las fases tardías.²

Es de destacar que la experiencia clínica ha enseñado que ciertos datos, originalmente no descritos por el Dr. Kawasaki, son muy útiles y específicos de la enfermedad, como son: el eritema en el sitio de aplicación de la BCG, la cual se considera secundario a una reacción cruzada de la proteína de choque térmico HPS 65, y su homóloga humana HPS,⁷ así como el eritema perineal, dos datos fácilmente identificables solamente con el uso de los ojos. De hecho en Japón, de 15,524 pacientes con enfermedad de Kawasaki que recibieron la vacuna de BCG, 49.9% presentaban eritema en el sitio de aplicación de BCG, este hallazgo es de particular relevancia en nuestro país en el que se aplica la vacuna BCG de manera rutinaria.⁹

TABLA. 5

| HALLAZGOS ATÍPICOS DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI | |
|--|--|
| NEUROLÓGICOS | Meningitis aséptica con rigidez de nuca, parálisis del VII par, Pérdida auditivoneurosensorial e infarto cerebral. |
| RENAL | Piuria, proteinuria, nefritis e insuficiencia renal. |
| MUSCULOESQUELÉTICO | Artritis, gangrena. |
| PULMONAR | Derrame pleural, infiltrado pulmonar. |
| GASTROINTESTINAL | Dolor abdominal, ictericia, hidrops vesicular, pancreatitis, pseudoobstrucción intestinal. |
| GENITAL | Vulvitis, uretritis, piuria estéril. |
| OFTALMOLÓGICO | Uveítis anterior. |

Por el contrario, el término de EK "incompleta" se refiere a los pacientes que carecen de los criterios clínicos completos de la enfermedad, al cumplir con menos de los cuatro criterios clásicos, y sí presenta alteraciones en arteria coronaria por ecocardiografía sugerente de EK.²³

Está claro que la presencia de daños coronarios detectada por las investigaciones de ultrasonido puede confirmar el diagnóstico de EK en muchos casos dudosos. Entre todos los pacientes con EK, los casos atípicos e incompletos tienen el mayor riesgo de desarrollar aneurisma de las arterias coronarias si no se trata con GGIV. En los niños con sospecha de EK, los reactantes de fase aguda, en particular, la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva, pueden proporcionar pistas importantes para el diagnóstico, a menudo están elevados en el cuarto o quinto día de enfermedad, en comparación con los niveles esperados en los niños con enfermedades virales

agudas. Los parámetros de laboratorio de forma individual tienen una sensibilidad insuficiente para el diagnóstico rápido, por lo que sólo la combinación de la historia clínica, examen físico y pruebas de laboratorio, incluyendo conteo de glóbulos blancos, VSG y PCR, podrían ayudar a descartar las otras enfermedades.²³

TABLA 6

| KAWASAKI INCOMPLETO |
|--|
| -Fiebre de al menos 5 días y 2 o 3 criterios mas |
| - Proteína C reactiva > 30 mg/l y/o VSG > 40 mm/h, más |
| - Al menos 3 criterios de laboratorio: |
| Albúmina < 3 g/dl |
| Anemia para la edad del niño |
| Elevación de alaninaminotransferasa |
| Plaquetas > 450.000 después de 7 días |
| Leucocitos > 15.000 /µl |
| Orina > 10 células/campo |

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No existe ningún estudio que de a conocer las características epidemiológicas de la enfermedad de Kawasaki en el estado de Chiapas. Existe la posibilidad de que en el Hospital de Especialidades Pediátricas por ser un hospital de concentración estatal ingresen pacientes sub-diagnosticados y con el proceso de enfermedad de muchos días de evolución, generando altos costos para el hospital por el número de días/cama así como del abordaje terapéutico de las complicaciones presentadas así mismo para el paciente incrementa los riesgos de presentar complicaciones severas, al hacerse un diagnóstico tardío.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características epidemiológicas, principales manifestaciones clínicas, de laboratorio y complicaciones a nivel cardiovascular encontradas en los pacientes diagnosticados con Enfermedad de Kawasaki en el Hospital de Especialidades Pediátricas (HEP) en el periodo de tiempo 2006 a 2017?

III. JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Especialidades pediátricas del estado de Chiapas funcionando como nosocomio de tercer nivel, con atención a pacientes pediátricos de todas las edades provenientes de distintos municipios, recibe a pacientes con distintas patologías que requieren manejo por múltiples subespecialidades, dentro de ellas se encuentran las enfermedades inmunológicas, dentro de este grupo encontramos a la enfermedad de Kawasaki una entidad poco frecuente pero dada su forma de presentación y la gravedad de sus complicaciones, consideramos importante realizar este estudio , ya que en nuestra unidad no se cuenta con trabajos de investigación que demuestren la

tasa de morbi-mortalidad de dicha entidad clínica. Es prioritario conocer la epidemiología, características clínicas, tratamiento así como las principales complicaciones con la finalidad de fortalecer el diagnóstico temprano para iniciar una atención oportuna, eficaz y resolutive así mismo ofrecer vigilancia de las secuelas que la misma entidad genera en el paciente pediátrico.

Si se conocen estos parámetros podrá capacitarse al personal de salud del primer y segundo nivel de atención para el reconocimiento temprano y realizar el envío oportuno al tercer nivel de atención, de acuerdo a la frecuencia que encontremos en este estudio.

IV. OBJETIVOS

4.1 General

Identificar las características epidemiológicas y manifestaciones clínicas y de laboratorio así como las complicaciones a nivel cardiovascular en pacientes diagnosticados con Enfermedad de Kawasaki en el Hospital de Especialidades Pediátricas en el periodo de tiempo 2006 a 2017

4.2 Específicos:

- 4.2.1 Incidencia relativa de la EK con otras cardiopatías en el HEP
- 4.2.2 Identificar las manifestaciones clínicas que determinaron el diagnóstico al ingreso de EK
- 4.2.3 Detallar los resultados de laboratorio que fueron útiles para definir el diagnóstico de EK.
- 4.2.4 Describir el grado de lesión cardiovascular a través de los estudios de gabinete y paraclínicos que acompañó a los pacientes con EK.
- 4.2.5 Mencionar otros tipos de complicaciones encontradas en los pacientes diagnosticados con EK
- 4.2.6 Describir el resultado del tratamiento de los pacientes con EK tratados en el HEP
- 4.2.7 Valorar las secuelas y situación clínica de los pacientes con EK después de tratamiento

V. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1 DISEÑO DE ESTUDIO:

Retrospectivo, Longitudinal, Descriptivo y observacional

5.2 DESCRIPCION DEL AREA DE ESTUDIO

El estudio se realizará en el Hospital de Especialidades Pediátricas que pertenece al Centro Regional de Alta Especialidad del estado de Chiapas. Se encuentra localizado en la ciudad de Tuxtla, capital del estado de Chiapas, en el domicilio particular Blvd. SS Juan Pablo II y Blvd. Antonio Pariente Algarín S/N CP 29070. Este Hospital, es el único de tercer nivel en el contexto de la pediatría en el estado, por tanto es el sitio de referencia estatal y de algunos estados circunvecinos. El Hospital cuenta con

infraestructura diseñada para la atención de los pacientes por grupos etarios y se encuentra dividido en 3 niveles o pisos con la disponibilidad de 90 camas censables totales, distribuidas en las 4 áreas de medicina crítica; Admisión continua, UTIP, UTIN, UCIN, y las 2 áreas de hospitalización pediátrica (hematología-oncología y clínicos-quirúrgicos), mas el área quirúrgica el cual consta de 3 quirófanos y un área de recuperación

5.3 UNIVERSO DE ESTUDIO Y /O TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudiarán todos los pacientes registrados en el sistema de información y gerencia hospitalaria (SIGHO) con el Diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, ingresados al área de hospitalización y seguidos por la consulta externa de cardiología e inmunología del HEP

5.4 DEFINICION DE LAS UNIDADES DE ESTUDIO:

5.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se analizarán inicialmente todos los pacientes ingresados al HEP en el periodo del 2006 al 2017 con el diagnóstico clínico de Enfermedad de Kawasaki consignado en el SIGHO.

De estos se incluirán aquellos que cumplan con el criterio diagnóstico de Síndrome de Kawasaki de acuerdo a los criterios clínicos y de gabinete descritos por la AHA y que se hayan seguido en la consulta externa del hospital por cuando menos 2 meses

5.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluirán a los pacientes que se encuentran registrados con el diagnóstico de Kawasaki pero que no cumplieron con criterios diagnósticos arriba mencionados o que no se hayan seguido en la consulta externa por el tiempo especificado

5.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que una vez hecho el diagnóstico hayan solicitado su alta voluntaria o que por alguna razón no exista información disponible en su expediente clínico

5.5 PERIODO DE ESTUDIO

De Enero de 2006 a diciembre del 2017

5.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, con todos los paciente que cumplieron con los criterios de inclusión durante el tiempo de periodo establecido, los datos se recopilaron en un instrumento de recolección creado específicamente para esta

investigación, posteriormente se ordenaron y se analizaron en una base de datos creada en Excel.

5.7 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS.

Sistema SIGHO. Expediente clínico

Se realiza análisis estadísticos de variables utilizando medidas de tendencia central, (Medias con intervalos de confianza 95%), y frecuencia (Porcentajes) y asociaciones relevantes.

VI. VARIABLES

| Variable | Código | Escala de medición | Descripción de la variable | Valor |
|--------------------------------------|--------|----------------------|--|---------------------|
| Métodos diagnósticos por laboratorio | | | | |
| | Hb | Continua, ordinal | Hemoglobina | gr/dl |
| | PI | Continua, ordinal | plaquetas | 10 ³ /ml |
| | Leu | Continua, ordinal | Leucocitos | 10 ³ /ml |
| | PCR | Continua, ordinal | Proteína c reactiva | mg/dl |
| | VSG | Continua, ordinal | Velocidad de sedimentación globular | mm/hra |
| | PCT | Continua, ordinal | Procalcitonina | ng/ml |
| | ES | Continua, ordinal | Electrolitos séricos: | |
| | Na | Continua, Ordinal | Sódio | Meq/lto |
| | K | Continua, ordinal | Potasio | Meq/lto |
| | Alb | Continua, ordinal | Albumina | gr/dl |
| | ALT | Continua, ordinal | Alaninoaminotrasnferasa | U/L |
| | AST | Continua, ordinal | Aspartatoaminotransferasa | U/L |
| Manifestaciones Clínicas | | | | |
| | F | Continua, dicotómica | Fiebre °c | SI/NO |
| | IC | Discreta, dicotómica | Inyección conjuntival | SI/NO |
| | LF | Discreta, Dicotómica | Linfadenopatía | SI/NO |
| | EDE | Discreta Dicotómica | Edema , eritema y descamación palmoplantar | SI/NO |
| | EO | Discreta, Dicotómica | Eritema orofaríngeo | SI/NO |
| | EP | Discreta, Dicotómica | Exantema polimorfo | SI/NO |
| Complicaciones | AAC | | Aneurisma arteria coronaria | SI/NO |
| | PRCD | | Pericarditis | SI/NO |

| | | | | |
|---|-----|--|--|-----------------------|
| | DMP | | Derrame pericárdico | SI/NO |
| | CCV | | Colapso cardiovascular | SI/NO |
| | DM | | Disfunción miocárdica | SI/NO |
| GENERO | | | Femenino/masculino | F / M |
| Edad | | | 0-5 años | AÑOS |
| Estación del año | | | Primavera | 20 MARZO – 21 JUN |
| | | | Verano | 21 JUNIO-22 SEP |
| | | | Otoño | 22 SEP- 21 DIC |
| | | | Invierno | 21 DIC- 20 MAR |
| Numero de días De evolución antes del diagnostico | | | | 1-10 días +10 días |
| Días de Estancia Hospitalaria | | | | 1- 45 días |
| Tratamiento previo al diagnostico | | | Antibióticos, antipiréticos, antivirales | si/no |
| Tratamiento en el HEP | | | Inmunoglobulina | 2 gr/kg |
| | | | Metilprednisolona | 30 mg/kg/día |
| | | | Ácido acetilsalicílico | 80-100 mg/kg/día |
| | | | | |
| | | | | |

VII. RESULTADOS

Se identificaron inicialmente 67 casos de Síndrome de Kawasaki que han sido atendidos en el HEP del 2006 al 2017. De esa relación se excluyeron 26 casos por no haberse diagnosticado inicialmente en el HEP y no contarse con los estudios que sustentaron el diagnóstico. El análisis se llevó a cabo en los 41 casos confirmados, los cuales representan una incidencia relativa del 6.0% de las cardiopatías congénitas y adquiridas vistas en el mismo período en el HEP

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN AFECTADA

El grupo de pacientes quedó constituido por 35 varones y 6 mujeres (M:F = 5.8:1) cuyas edades fluctuaron entre los 4 meses y los 10 años, con una media de 23 meses (IC95%=14.8-31.2 meses). La mayor parte de los casos (46%) se presentó en el otoño, seguido del 24% que se presentó en el verano, 17% en la primavera y sólo el 12% en invierno.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Clínicamente el 100% de los casos se presentó con un síndrome febril acompañado de congestión conjuntival. El 85% presentó además alteraciones orales consistentes en lengua en fresa, fisuras labiales o eritema difuso de la mucosa oral y el mismo porcentaje presentó adenopatías cervicales mayores de 1.5 cm uni o bilaterales. En el

82% se observó también eritema polimorfo en palmas y/o plantas acompañado en el 73% de estos de edema y descamación (Tabla 1).

Enfermedad de Kawasaki
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

(n = 41)

| SÍNTOMAS | % |
|--|-----|
| Fiebre | 100 |
| Congestión conjuntival | 100 |
| Alteraciones orales (Lengua en fresa, fisuras labiales, eritema de mucosa) | 85 |
| Adenopatías | 85 |
| Eritema polimorfo en palmas y/o plantas | 82 |

ALTERACIONES DE LABORATORIO:

Diecinueve de 41 pacientes (46%) presentaban anemia leve a moderada de ingreso. La cifra de leucocitos varió entre 5,800 y 37,180/uL; 11 de 41 pacientes (26%), presentaron leucocitosis de acuerdo a los parámetros para la edad. De los 41 pacientes 23 tuvieron neutrofilia (56%) y 4 tuvieron linfocitosis (10%). Las plaquetas al ingreso variaron entre 268,000 y 1, 920,000 (IC95%= 463,955-616,655/uL). Veintidós de los 41 pacientes (53%) presentaban trombocitosis (>500,000 plaquetas/uL) a su ingreso con cifras que variaron entre 516,000 y 1, 920,000 y sólo 5 (12%) tuvieron menos de 300,000/uL.

Enfermedad de Kawasaki
BIOMETRÍA HEMÁTICA

(n = 41)

| PARÁMETRO | MEDIA | IC(95%) | % Casos Anormal |
|--------------------|---------|-----------------|-----------------|
| Hemoglobina (g/dL) | 10.7 | 10.3-11.0 | 46 (↓) |
| Leucocitos (/uL) | 15,748 | 13,713-17,783 | 26(↑) |
| Neutrófilos (/uL) | 9864 | 8362-11366 | 56(↑) |
| Linfocitos (/uL) | 5181 | 4159-6203 | 10(↑) |
| Plaquetas (/uL) | 555,675 | 463,955-616,655 | 53 (↑) |

Marcadores de inflamación:

La velocidad de sedimentación globular (VSG) media fue anormal en 97% de los casos con media de 37.3 mm/hr en 38/41 pacientes (IC95%= 32.9-41.8). En 37 pacientes se determinó proteína C reactiva (PCR) encontrándose elevada en 90% de los pacientes con media de 14.2 mg/dL (IC95%=7.8-20.6). En diez pacientes se determinó procalcitonina (PCT), encontrándose por arriba de lo normal en seis.

Enfermedad de Kawasaki

MARCADORES DE INFLAMACIÓN

| MARCADOR | n* | % ANORMAL (↑) |
|--------------------------------|----|---------------|
| VSG | 38 | 97 |
| PCR | 37 | 90 |
| PCT | 10 | 60 |
| * = Número de casos estudiados | | |

ALTERACIONES CARDÍACAS

Ningún paciente presentó síntomas o signos de enfermedad cardíaca en la revisión clínica inicial. Las alteraciones cardíacas se presentaron en 15/41 pacientes (36%) y se identificaron mediante ecocardiografía indicada por la sospecha diagnóstica. Las alteraciones reportadas se relacionan con distensión de las arterias coronarias; en 12 de los 15 casos (80%) se reportaron como Ectasia, en 3 (20%) como Aneurisma. No se reportaron otras alteraciones como las mencionadas en el capítulo de Complicaciones (1.8)

DIAGNÓSTICO

El tiempo promedio para diagnóstico fue de 9.9 días (IC95% 8.0 a 11.8) con mínimo de 3 días y máximo de 30 a partir del inicio de los síntomas. En general el padecimiento se sospechó una vez que el paciente arribó al HEP en virtud de la riqueza de síntomas y signos característicos de la enfermedad.

CRITERIO DE KOBAYASHI

En 19 de los 41 pacientes se determinaron las 7 variables que son necesarias para la determinación del pronóstico de acuerdo a los criterios de Kobayashi (Ver tabla 4). En 3 de estos pacientes y en uno adicional en el que se determinaron sólo 6 de las 7 variables se obtuvo un valor de 5 o más; lo que los calificó como pacientes de alto riesgo de pobre respuesta a la aplicación de gamaglobulina. Cabe mencionar que ninguno de los 4 pacientes presento resistencia al tratamiento inicial con gamaglobulina.

TRATAMIENTO

En 39 de los 41 se administró gamaglobulina a dosis de 2 grs/kg/dosis única y ácido acetilsalicílico 80-100 mg/Kg/día en cuatro dosis como tratamiento inicial independientemente del tiempo de evolución. En los dos restantes se prescribió sólo ácido acetil salicílico a dosis antiagregante plaquetaria (5 mg/Kg/día). En tres pacientes

se aplicó metilprednisolona a razón de 30 mg/Kg/día x 3 días en virtud de falta de respuesta inicial en un paciente y de recaída en los dos restantes, es importante mencionar que ninguno de los tres pacientes obtuvo un puntaje mayor a 5 puntos de acuerdo a los criterios de Kobayashi en la evaluación inicial. El tratamiento con ácido acetil salicílico se continuó en función de la evolución de la patología cardiovascular.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La respuesta inicial a tratamiento fue en general favorable observándose remisión de la sintomatología en los primeros días de tratamiento. La estancia hospitalaria promedio fue de 5 días (IC95% 4-6 días). En dos pacientes se observó recaída de la sintomatología al mes de tratamiento inicial. En ellos se aplicó una segunda dosis única de gamaglobulina y metilprednisolona por tres días observándose remisión de cuadro inflamatorio. Las alteraciones cardiovasculares evolucionaron más lentamente. Estimación de tiempo de recuperación completa 6 a 8 semanas.

VIII. DISCUSIÓN

La Enfermedad de Kawasaki es un padecimiento inflamatorio de etiología desconocida que se acompaña de alteraciones en la vasculatura cardíaca y si comparamos lo descrito en la bibliografía japonesa y norteamericana con los resultados realizados en nuestra unidad hospitalaria podemos concluir que al igual que en estos países, la EK es la entidad que produce la cardiopatía adquirida más frecuente en pediatría.

En el periodo de estudio (2006-2017) se identificaron 41 casos de enfermedad de Kawasaki mismos que representan una incidencia relativa del 6.0% de todas las cardiopatías tanto congénitas como adquiridas diagnosticadas en el HEP en el mismo periodo de estudio.

Lo descrito en la bibliografía internacional en lo que respecta a las alteraciones cardíacas se detectan en un 30 a 40% de todos los pacientes con EK, un estudio Mexicano realizado por Sotelo de la Cruz del año 1977 a mayo de 2012, donde se revisaron a 203 niños, 83 de ellos desarrollaron alteraciones a nivel cardiovascular de tipo dilatación coronaria mismo que corresponde al 40.8 % del número total, en nuestra institución encontramos una incidencia del 36.8% de los 42 niños estudiados en un periodo de tiempo de 11 años. Si comparamos este número con los antes mencionado podemos concluir que el porcentaje encontrado en nuestra unidad es similar a lo reportado por Sotelo de la Cruz y lo referido en la bibliografía internacional.

En cuanto a los datos epidemiológicos encontrados en la bibliografía internacional, Japón es el país con la incidencia más alta de casos de EK, incidencia anual de 90-250 casos por cada 100,000 niños a diferencia de lo reportado en países hispanos con una incidencia anual de 11 casos por cada 100,000 niños, En el periodo de estudio que realizamos (11 años) se reportaron 67 casos con una media de 6 casos por año , si comparamos lo encontrado con la población de niños en el estado de Chiapas tomando en cuenta el último censo del INEGI donde se reportan 1,645,000 niños así como una media de 6 casos por año concluimos que nos encontramos muy por debajo de lo reportado a nivel mundial 0.3 casos por cada 100, 000 niños.

La mayoría de los casos encontrados en Japón se reportan en menores de 5 años, si comparamos este rango de edad con el encontrado en nuestro estudio podemos decir que la mayoría de los casos se presentaron en menores de 5 años semejándose a lo reportado en Japón. El predominio de los casos en el HEP se presentó en otoño y verano a diferencia de lo que se reporta a nivel mundial con un predominio de casos en invierno y primavera. En Argentina se reporta una incidencia mayor de casos en el sexo masculino con una relación (M:F= 1.3-2:1), lo cual coincide con lo encontrado en nuestro estudio donde encontramos un predominio muy marcado en el número de casos en el sexo masculino (M:F = 5.8:1).

Comparando los síntomas clínicos encontrados en nuestros pacientes del HEP con lo descrito a nivel mundial tenemos que el 100 por ciento de nuestros pacientes curso con fiebre al inicio de la enfermedad, mismo porcentaje reportado en bibliografía internacional, la congestión conjuntival se presentó en el 100% comparado con el 85%, las alteraciones orales en un 85% comparado con el 90%, adenopatías cervicales 85% comparado con 70%, el eritema y demás cambios en las extremidades se encontraron en el 82% contra el 70% respectivamente.

La inflamación sistémica es característica de la EK, la elevación de los reactantes de fase aguda es casi universal tal como lo refiere la bibliografía nacional e internacional, en la gran mayoría de nuestros pacientes se encontraron valores anormales elevados de VSG, PCR Y PCT con un porcentaje de 97%, 90% y 60% respectivamente.

A diferencia de lo descrito en todo el mundo únicamente el 26% de los pacientes curso con leucocitosis, sin embargo el predominio de neutrófilos fue muy evidente tal y como lo menciona la bibliografía nacional e internacional, la trombocitosis otro dato característico importante descrito en la bibliografía ya que más del 90% de los pacientes cursa con alteraciones a este nivel, en nuestra unidad se presentó en el 56%. Lo escrito en la bibliografía norteamericana refiere que casi en la mitad de los pacientes cursan con concentraciones de hemoglobina más de dos desviaciones estándar por debajo de la media, concidiendo en lo encontrado en nuestro estudio reportándose anemia en el 46% de los pacientes.

El tratamiento inicial que se aplicó a todos los pacientes que cumplieron con criterios de enfermedad de Kawasaki se realizó con gamaglobulina intravenosa a dosis de 2 gr/kg/dosis asociado a ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria 80-100 mg/kg/ día, tal y como lo dictan las guías internacionales

Así pues en nuestro hospital podemos decir que dentro de los factores epidemiológicos de riesgo para el desarrollo de la enfermedad se encuentran el sexo masculino, la edad predominantemente entre uno a tres años, así como el periodo del año situado entre verano y otoño.

La fiebre, congestión conjuntival y alteraciones a nivel de labios y mucosa oral fueron los síntomas clínicos que predominaron en nuestros pacientes, es importante tomar muy en cuenta si sospechamos de esta entidad.

La trombocitosis, anemia leve a moderada, leucocitosis a expensas de neutrófilos así como elevación de reactantes de fase aguda, son alteraciones de laboratorios que se presentaron en un número importante de pacientes, debemos considerarlos al momento del diagnóstico

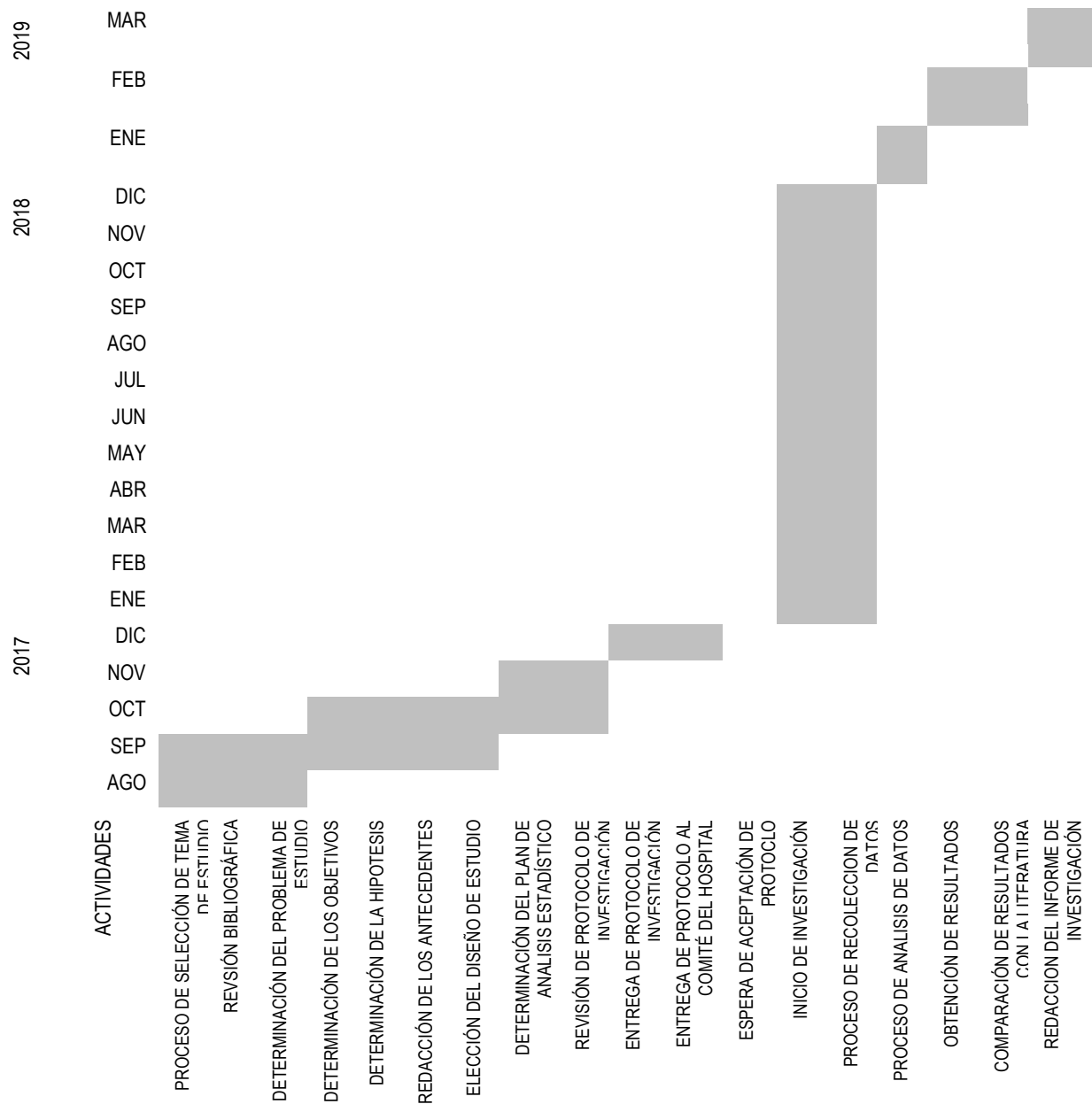
De los pacientes estudiados un tercio de ellos desarrollaron alteraciones cardíacas, la ectasia coronaria fue la más encontrada; deberá realizarse a todos los pacientes con diagnóstico de EK un estudio ecocardiográfico.

El tratamiento inicial en todos los pacientes se realizó con gamaglobulina intravenosa y ácido acetilsalicílico, con regresión al 100 % de los síntomas y alteraciones cardíacas, de manera que este debe iniciarse de manera inmediata al momento del diagnóstico.

IX. CONCLUSIONES

- 1.- La enfermedad de Kawasaki es una patología fácil de identificar por lo florido de sus síntomas así como las alteraciones características de laboratorio que la acompañan.
- 2.- Debe sospecharse en todo paciente de entre 2 a 5 años con síndrome febril que se presente de manera aguda y que persista por un largo periodo acompañado de congestión conjuntival y de cambios en mucosa oral.
- 3.- La enfermedad de Kawasaki es la primera causa de cardiopatía adquirida en niños. En el HEP corresponde el 6% de todas las cardiopatías congénitas y adquiridas de 2006 a 2017
- 4.- Es muy importante su identificación temprana ya que más de un tercio de los pacientes presentaron complicaciones a nivel cardiaco sobre todo en la vasculatura coronaria
- 5.- A todos los pacientes con diagnóstico de EK deberá descartarse alteraciones cardiacas por medio de un estudio ecocardiográfico.
- 6.- La gamaglobulina intravenosa en asociación con ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatoria fue el tratamiento instituido obteniéndose una respuesta favorable en el 100% de los pacientes
- 7.- El inicio temprano del tratamiento disminuye las manifestaciones clínicas así como el riesgo de alteraciones en la vasculatura coronaria.
- 8.- Con un tratamiento bien establecido las alteraciones cardiacas presentaron una regresión en el 100% en los pacientes revisados del HEP.

X. CRONOGRAMA



XI. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Luís Martín Garrido-García, Juan Luis Soto-Blanquel, Francisco Javier Espinosa-Rosales. Enfermedad de Kawasaki: cuadro clínico, exámenes de laboratorio y lesiones coronarias; Acta Pediatr Mex 2015; 36:314-321.
- 2.- E. González Pascual, R. Jiménez González. Enfermedad de Kawasaki: Su incidencia en nuestro medio; An Esp Pediatr 1999; 51:111-119.
- 3.- Sociedad Argentina de Pediatría y Sociedad Argentina de Cardiología, Enfermedad de Kawasaki: Consenso interdisciplinario e intersociedades (guía práctica clínica). Versión abreviada
- 4.- Castillo G, González LD, León H, Botero V, Muñoz C, Chávez M. Caracterización clínica de la enfermedad de Kawasaki en la Fundación Clínica Infantil Club Noel. Ciencia & Salud. 2014; 2(7): 33-39
- 5.- E. González Pascual, R. Jiménez González, Enfermedad de Kawasaki: Su incidencia en nuestro medio, An Esp Pediatr 1999; 51:111-119.
- 6.- Mariana Gil Veloza, Eric M. Flores Ruizb, Luisa G. Beirana Palenciac, María Guadalupe Miranda Novalesb, Gloria C. Huerta Garcíab y Fortino Solórzano Sa, Enfermedad de Kawasaki: comportamiento clínico y complicaciones cardiovasculares en niños atendidos en un hospital de tercer nivel, Arch Cardiol Mex. 2009; 79(1):11-17
- 7.- Norberto Sotelo-Cruz, Revisión de la enfermedad de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas (enero de 1977 a mayo de 2012), Arch Cardiol Mex. 2013; 83(3):214---222
8. - Robert Sundel, MD, Kawasaki disease: Epidemiology and etiology (UpToDate)
- 9.- Dra. L. Berenise Gámez González,* Dr. Marco Antonio Yamazaki-Nakashimada, Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara?, Vol. 21, Núm. 1 • Enero-Abril 2012 pp 23-35
- 10.- Cardozo-López M, Escobar-Berrío A, Alvarán-Mejía M, Londoño-Restrepo JD. Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. Rev CES Med 2012; 26(1): 261-272.
- 11.- Dr. Héctor Abate,* Dra. Silvia Meiorin,* Dra. Amália Elizari., Enfermedad de Kawasaki: Consenso interdisciplinario e intersociedades (guía práctica clínica). Versión abreviada.
- 12.- D Sidi, Enfermedad de Kawasaki, ENCICLOPEDIA MEDICO QUIRURGICA, 2002, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, París.

13.-AHA SCIENTIFIC STATEMENT, Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease, *Circulation*. 2017; 135:00–00.

14.- Castillo G, González LD, León H, Botero V, Muñoz C, Chávez M. Caracterización clínica de la enfermedad de Kawasaki en la Fundación Clínica Infantil Club Noel. *Ciencia & Salud*. 2014; 2(7): 33-39.

15.-Robert Sundel, MD, Kawasaki disease: Initial treatment and prognosis (UpToDate)

16.- Sandra Matiz Mejía, Carolina Ariza Correa, Carolina Salinas Suárez, Manuel Huertas Quiñones y Roy Sanguino Lobo, Enfermedad de Kawasaki presentación de casos, *Rev Colomb Cardiol*. 2016

17.- Sidi D, Kawasaki. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Angéiologie, 19-1800, Pédiatrie, 4-078-H-10, 2002, 4 p.*

18.- Joseph Y. Abrams, PhD, Ermias D. Belay, MD, Ritei Uehara, MD, PhD, Ryan A. Maddox, PhD, Lawrence B. Schonberger, MD, and Yosikazu Nakamura, MD. Cardiac Complications, Earlier Treatment, and Initial Disease Severity in Kawasaki Disease, *THE JOURNAL OF PEDIATRICS* 2017; 188:64-9

19.- Jane W Newburger, MD, MPH Sarah D de Ferranti, MD, MPH David R Fulton, MD, Cardiovascular sequelae of Kawasaki disease.

20. - Robert Sundel, MD, Kawasaki disease: Complications (UpToDate)

21. - Robert Sundel, MD Refractory Kawasaki disease (UpToDate)

22.- Bou R, Enfermedad de Kawasaki. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014; 1:117-29.

23.- Zoilo Morel Ayala, Junior Greco, Enfermedad de Kawasaki. Revisión de la literatura, *Pediatr. (Asunción)*, Vol. 41; N° 3; Diciembre 2014.

24. - W. Winn Chatham. MD, Efectos glucocorticoides en el sistema inmunológico. (UpToDate)

25. - Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: Report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised versión), *Pediatrics International* (2014) 56, 135–158, doi: 10.1111/ped.12317.

26.- Rosie Scuccimarri, Kawasaki Disease, *Pediatr Clin N Am* 59 (2012) 425–445 doi:10.1016/j.pcl.2012.03.009