



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD



***“COMPARACION DE CUADRO CLINICO, LABORATORIO Y
EVOLUCION CARDIACA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE KAWASAKI DIAGNOSTICADOS ANTES
Y DESPUES DE 5 DIAS DE INICIO DE FIEBRE.
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRIA”***

TESIS PROFESIONAL

Que para obtener el título de:

PEDIATRA

Presenta:

Claudia I. García Cruz

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Luis Martín Garrido García

ASESORES METODOLÓGICOS:

Dra. Patricia Cravioto Q.

Fis. Mat. Fernando Galván C.

Ciudad de México, 2020



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.

“Comparación del cuadro clínico, laboratorio y evolución cardiaca en pacientes con Enfermedad de Kawasaki diagnosticados antes y después de 5 días de inicio de fiebre. Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría”

TITULO DE LA TESIS



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



DR. JOSE N. REYES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO
QUINTANA

ASESOR METODOLOGICO



FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN
CASTILLO

RESUMEN

INTRODUCCION: La fiebre de al menos 5 días es una característica esencial para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki clásica. Se ha propuesto que los pacientes diagnosticados antes del quinto día de fiebre mostraron una mala respuesta a la IGIV y, por lo tanto, tienen mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios.

MATERIALES Y METODOS: Incluimos 582 pacientes con EK diagnosticados en nuestra institución desde agosto de 1995 hasta diciembre de 2017. Los pacientes se dividieron en dos grupos según el momento del diagnóstico y se compararon. Pacientes del grupo 1 diagnosticados antes del quinto día de fiebre (n = 82) y pacientes del grupo 2 diagnosticados después del quinto día de fiebre. (n = 500). Un valor de p <0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS: La edad media al momento del diagnóstico de EK en el grupo de estudio fue de $36,45 \pm 35,40$ meses. Los datos clínicos de EK más comunes en el grupo de diagnóstico temprano fueron cambios orales (93,9%), hiperemia conjuntival (87,8%), exantema (85,3%), cambios en las extremidades (68,2%) y linfadenopatía cervical (59,7%). No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la presentación de las manifestaciones clínicas entre ambos grupos, pero un diagnóstico más temprano se asoció con una presentación atípica de la enfermedad (p <0,001). En nuestro estudio, los pacientes con diagnóstico tardío presentaron más AC (p <0,000). Casi todos los pacientes en ambos grupos recibieron IgIV, pero los pacientes en el grupo de diagnóstico temprano requirieron una segunda dosis de IGIV en el 9.7% de los casos sin embargo sin significancia estadística (p <0.136)

CONCLUSIONES: En nuestro estudio, un diagnóstico temprano de EK no mostró diferencias en la presentación clínica, el desarrollo de aneurismas de la arteria coronaria o la necesidad de una segunda dosis de IgIV.

INDICE

	Página
1. Marco teórico	5-21
1.1 Introducción	5
1.2 Epidemiología	5-7
1.3 Etiología	7-8
1.4 Patogenia	8
1.5 Cuadro clínico	8-13
1.5.1 Cuadro clínico clásico	8-11
1.5.2 Otras manifestaciones clínicas	11
1.5.3 Manifestaciones cardíacas	12-13
1.6 Fases clínicas	13-14
1.6.1 Fase aguda	13
1.6.2 Fase subaguda	14
1.6.3 Fase de convalecencia	14
1.7 Diagnóstico	14-15
1.8 Exámenes de laboratorio y gabinete	15-16
1.9 Diagnóstico diferencial	16
1.10 Tratamiento	16-18
1.10.1 Falla al tratamiento con IGIV	18
1.11 Complicaciones	18
1.12 Diagnóstico y tratamiento antes del 5to día de fiebre	19-21
2. Planteamiento del problema	22
3. Pregunta de investigación	22
4. Justificación	23
5.. Objetivos	24
5.1 Objetivo general	24
5.2 Objetivos específicos	24
6. Material y métodos	25-26
6.1. Tipo de estudio	25

6.2.	Población objetivo	25
6.2.1	Criterios de inclusión	25
6.2.2	Criterios de exclusión	25
6.3.	Ubicación del estudio	25
6.4.	Recursos humanos	25
6.5.	Definiciones operacionales, Variables, Hoja de recolección de datos	26
6.6.	Descripción general del estudio	26
6.7.	Análisis estadístico	26
7.	Consideraciones éticas	27-28
8.	Resultados	29-32
9.	Análisis	33-34
10.	Conclusiones	34
11.	Bibliografía	35-37
12.	Anexos	38-42

1.- MARCO TEORICO

1.1 Introducción.

La Enfermedad de Kawakasi (EK), es una vasculitis aguda, sistémica, febril, que afecta generalmente a las arterias de mediano y pequeño calibre, que remite generalmente de forma espontánea y cuya etiología es desconocida.^{1,2,3,4,5.}

Descrita por primera vez en Japón, en 1961, por el Dr. Tomisaku Kawasaki en un niño de cuatro años quien se encontraba en el sexto día de evolución de un cuadro con fiebre, adenopatía cervical, erupción cutánea inyección conjuntival, alteraciones en labios y boca, ictericia, anemia hemolítica y descamación, que fue tratado con corticoides y antibióticos, siendo dado de alta a las 41 días de iniciada la enfermedad. Posteriormente en 1962 el Dr. Kawasaki realizó un reporte sobre siete casos clínicos, denominándolos “Síndrome febril no escarlatina” y en 1964 reportó otros 22 casos, denominándolos “síndrome mucocutáneo ocular”. Fue hasta 1967 cuando el Dr. Kawasaki realizó la primera publicación de la enfermedad y estableció los criterios diagnósticos de la misma, describiendo una serie de 50 casos de lactantes y niños mayores, con manifestaciones clínicas comunes a otras enfermedades de la infancia, pero que por su evolución y particularidades denotaban la emergencia de una nueva enfermedad.^{2,4.} En 1968 el Dr. Takajiro Yamamoto , publicó una serie de casos en donde se estableció que la afectación cardíaca era un hecho común en esta enfermedad.²

En 1978 el Dr. David Morens publicó en Estados Unidos como parte del Centro de Control y Prevención de Enfermedades, los criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki, modificando los originales de T. Kawasaki.⁶ En 1988 la Academia Americana de Pediatría aprobó el uso de inmunoglobulina de uso intravenoso más ácido acetilsalicílico y el 1993 la American Heart Association publicó los criterios diagnósticos y guías terapéuticas de la EK. ²

1.2 Epidemiología

La enfermedad de Kawasaki afecta primariamente a niños menores de 5 años (80%) siendo poco frecuente en niños por debajo de los 3 meses. ^{4,6,7} Los varones

son más afectados que las niñas, con una relación de 1.5 a 1.^{2,8} El mayor pico de incidencia se da en el mes de Marzo y el más bajo en Septiembre.^{4,7} Geográficamente su incidencia es muy variable, sin embargo, se sabe que predomina en niños de ascendencia asiática e incluso es la causa más común de cardiopatía adquirida en niños de países desarrollados y aquellos en vías de desarrollo que han logrado el control de la fiebre reumática.^{7,9}

En el año 2001 el Séptimo Simposio Internacional de Enfermedad de Kawasaki reportó a Japón como el país con más casos reportados con un total de 168,394. En el año 2000 la incidencia en este país era de 134.2 casos/100 000 niños menores de 5 años, seguido de Taiwan con 53.3 casos/100 000 niños menores de 5 años.^{3,7} Para el 2012 Makino y cols. reportaron en Japón una incidencia de 298.6 casos/100 000 niños menores de 5 años, manteniéndose en primer lugar de casos reportados; seguidos de Corea del Sur con una incidencia de 113.3/ 100 000 en niños menores de 5 años.^{1,10,11}

En Estados Unidos durante el 2000 se reportó en Hawai la mayor incidencia de la enfermedad con 50.4 casos/100 000 niños menores de 5 años.¹² Chang y cols reportaron en California en 2002 una incidencia de 15.3 casos/100 000 niños menores de 5 años.⁷ En Estados Unidos actualmente se reportan 20.8 casos anuales por cada 100 000 en los mismos rangos de edad.^{8,11}

La mortalidad también es variable, Japón presenta los valores más bajos, descendiendo de 1% en 1974 a menos del 0.1% en 1995, en tanto en otros países es más elevada. Esta diferencia en la mortalidad está vinculada a un mejor reconocimiento de la EK y por ende a un tratamiento precoz y adecuado en los países en donde EK es más frecuente.² La tasa de letalidad en EK en Japón es 0,015% (4 muertes en 26 691 pacientes de 2011 a 2012)¹¹

A pesar de que en algunos países la epidemiología está muy bien descrita, en Latinoamérica a la fecha no existe un registro fidedigno sobre la epidemiología, carga de enfermedad, morbi-mortalidad y aspectos genéticos en niños de la región. Se ha estimado una incidencia de 3 casos/100 000 <5 años.⁸ La mayor

parte de las descripciones proviene de países aislados y son reportes de caso o series pequeñas, por ejemplo, en Cuba hasta el 2010 aparecen reportados sólo 22 casos en 11 estudios, el primero de ellos en 1983 ^{1,4,9}

A. Borzutzky y cols. de Chile, publicaron en 2012 el estudio poblacional más grande de EK en niños latinoamericanos. En su estudio se ve un incremento en la incidencia de la enfermedad en Chile y proponen la necesidad de un registro nacional de casos de EK y la declaración de ésta como enfermedad de notificación obligatoria. Finalmente en Abril de

2013 se crea la Red de Enfermedad de Kawasaki en América Latina (REKAMLATINA) con la cual se espera en el futuro un fuerte impacto en la salud de la niñez latinoamericana y un mejor entendimiento de la epidemiología. ⁹

En México el primer caso fue publicado por Rodríguez en 1977 y desde esa fecha sólo existen reportes aislados y series de casos muy pequeñas.¹ Sotelo-Cruz realizó una revisión de todos los casos en la literatura reportados en México y, hasta mayo del 2012, encontró que las series de casos publicados suman tan solo 250 casos.^{8,13} Por otro lado, en una revisión realizada en el Instituto Nacional de Pediatría entre el año 2000 y 2011, se documentaron 209 casos que cumplían los criterios de la American Heart Association de la enfermedad.¹⁴ Finalmente y con base en esta falta de información, en México recientemente se ha conformado una red nacional de investigadores en EK para mejorar la vigilancia y registro de casos de la enfermedad. ^{9,13}

1.3 Etiología

A pesar de que han pasado más de 50 años desde que fue descrita por primera vez la etiología sigue siendo un enigma. Las características clínicas y exámenes de laboratorio sugieren un agente infeccioso aunque nunca se ha identificado; por lo que se han planteado hipótesis de una respuesta inmune anormal ante una infección en huéspedes genéticamente susceptibles o de una respuesta inflamatoria inducida por superantígenos derivados de estreptococos o

estafilococos también se han sospechado;^{1,2,4} sin embargo, ninguna de estas teorías ha sido sustentada ni confirmada.

1.4 Patogenia

Aunque la inflamación de las arterias coronarias es de los hallazgos más importantes, la EK se caracteriza por inflamación sistémica en múltiples órganos y tejidos durante la fase febril aguda lo cual se evidencia en las manifestaciones clínicas asociadas. Un modelo recientemente propuesto sugiere 3 procesos patológicos: El primero es una arteritis necrotizante que consiste en un proceso neutrofílico, autolimitado que dura 2 semanas después del inicio de la fiebre y que va destruyendo la capa adventicia causando aneurismas. El segundo es una vasculitis subaguda/crónica caracterizada por una infiltración asincrónica de linfocitos, células plasmáticas y de eosinófilos que comienza en las primeras 2 semanas después de la aparición de la fiebre, pero que puede continuar durante meses o incluso años; y está estrechamente vinculado al 3er proceso que consiste en una proliferación miofibroblástica luminal que también inicia en las primeras 2 semanas y con el paso del tiempo progresa a estenosis.¹¹ (IMAGEN 1)

La gravedad de las lesiones determina los resultados, es decir, las arterias que están ligeramente dilatadas pueden volver a la normalidad. Los aneurismas saculares grandes han perdido la íntima, la media y la elástica por lo que no pueden regenerarse. Los aneurismas fusiformes que conservan parcialmente la capa media pueden trombosarse o desarrollar estenosis progresiva. Los aneurismas gigantes, generalmente se rompen en las primeras 2 a 3 semanas del inicio de la fiebre.¹¹

1.5 Cuadro clínico

1.5.1 Cuadro clínico clásico

En la etapa aguda de la enfermedad se producen cambios inflamatorios en varios órganos como resultado de la presencia de células inflamatorias en los tejidos comprometidos² manifestándose clínicamente como fiebre, conjuntivitis no

supurativa bilateral, eritema de labios y de la mucosa oral, alteraciones en las extremidades, exantema polimorfo y adenopatía cervical, que son las manifestaciones clásicas. ^{1,2,5,11,14,}

- **Fiebre:** Es generalmente de 39 a 40 °C, de comienzo brusco y con una duración igual o mayor a 5 días. En ausencia de tratamiento tiene una duración de una a dos semanas, y con el tratamiento adecuado suele remitir en 24 a 48 horas de iniciada la inmunoglobulina. ^{2,11}
- **Hiperemia conjuntival:** Estrictamente no está afectada la conjuntiva, sino que es la presencia de pequeños vasos dilatados siendo más evidente en la conjuntiva bulbar que en la palpebral. En la EK se aprecia un halo blanquecino alrededor del iris secundario a una hiperemia más débil en esta zona. La afección es bilateral y no hay presencia de exudados ni ulceraciones corneales. ²
- **Alteraciones en cavidad oral y labios:** En cavidad oral hay eritema, sequedad, fisuras, descamación, agrietamiento, sangrado de labios, lengua en fresa (por eritema y prominencia de la papilas). La presencia de úlceras y exudados faríngeos no son consistentes con EK. ^{2,11}

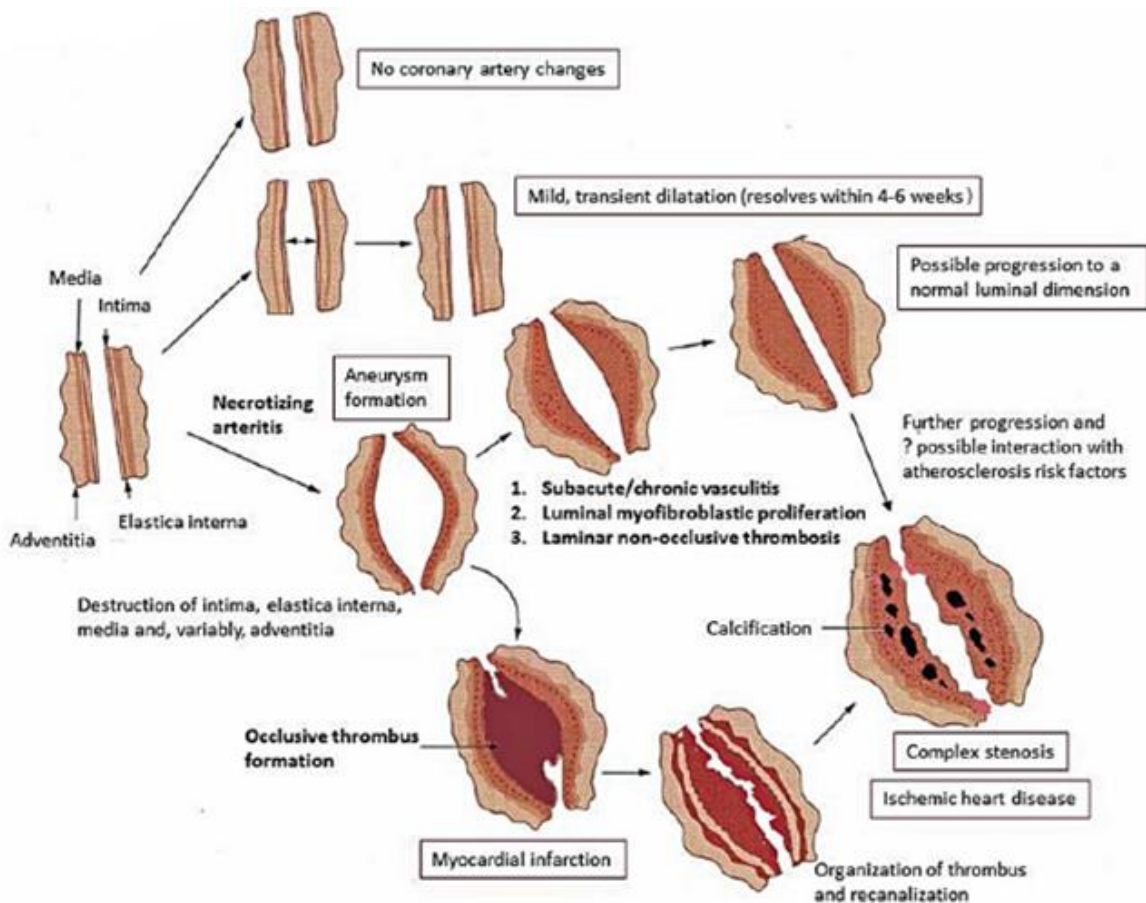


IMAGEN 1: Muestra la patogenia de la vasculitis de Kawasaki.

- **Exantema polimorfo:** Se trata de un rash cutáneo, eritematoso, polimorfo, que usualmente aparece a los 5 días del inicio de la fiebre y que se acentúa con la misma. No se presentan vesículas ni bullas. En la fase aguda hay descamación sobretodo en el área perineal. ^{2,11}
- **Cambios en las extremidades:** Se presenta eritema bilateral de las palmas y de las plantas, que se intensifica con la fiebre. A nivel del dorso de manos y pies se presenta un edema duro, doloroso a la movilización debido a la inflamación articular, que habitualmente es pauciarticular y de grandes articulaciones. ¹⁴ En la etapa de convalecencia hay descamación periungueal y de 1 a 2 meses posteriores al inicio de la fiebre aparecen las líneas de Beau. ^{2,11}

- **Adenopatía cervical:** Habitualmente es unilateral, mínimo debe medir 1.5 cm de diámetro y debe estar confinada al triángulo cervical anterior. ^{2,11}

1.5.2 Otras manifestaciones

Existen otros datos clínicos no clásicos de la EK como son irritabilidad, meningitis aséptica, eritema perineal, artritis o artralgias que se evidencian con un líquido sinovial con celularidad mínima de 50% de polimorfonucleares, elevación de las transaminasas (30%), ictericia, hidrops vesicular (5-20%), diarrea, neumonitis, otitis media, uretritis con piuria estéril. ^{2,14} (CUADRO 1). La BCGítis, es un dato clínico muy sugestivo de la enfermedad aunque no es patognomónico y se considera secundario a una reacción cruzada de la proteína de choque térmico HPS 65, y su homóloga humana HPS. ⁸

CUADRO 1. Hallazgos atípicos de la EK

• NEUROLOGICOS	Meningitis aséptica con rigidez de nuca, parálisis del VII par, pérdida auditiva neurosensorial e infarto cerebral
• RENAL	Piuria, proteinuria, nefritis e insuficiencia renal.
• PULMONAR	Derrame pleural, infiltrado pulmonar.
• GASTROINTESTINAL	Dolor abdominal, ictericia, hidrops vesicular, pancreatitis y pseudoobstrucción intestinal.
• GENITAL	Vulvitis, meatitis, uretritis y piuria estéril.
• OFTALMOLOGICO	Uveítis anterior.

1.5.3 Manifestaciones cardíacas

Diferentes bibliografías reconocen que el retraso en el diagnóstico de la enfermedad por encima de 10 días incrementa sustancialmente el riesgo de afección coronaria, sobre todo en los lactantes.⁴

Durante la fase aguda de la enfermedad se puede encontrar precordio hiperdinámico y taquicardia, soplos inocentes acentuados, ritmo de galope.¹¹ En los vasos más afectados, como las arterias coronarias, se produce inflamación de la capa media, con edema y necrosis del músculo liso. Se pierde la integridad de la pared, lo que favorece la dilatación y formación de aneurismas, y ya en etapas más avanzadas puede desarrollarse estenosis y oclusión arterial por trombosis sobreagregada.²

- **Dilatación y aneurismas coronarios:** Es posible detectarlos a partir de los 7 a 10 días de iniciada la enfermedad, pero el pico de incidencia varía entre los 21 a los 28 días.²
 - **Ectasia:** medida > 2DS de un niño sano, con un diámetro de máximo 4mm.
 - **Aneurisma:** entre 4 a 8 mm de diámetro.
 - **Aneurisma gigante:** > 8 mm de diámetro. Son los más severos

Recientemente en las guías para diagnóstico, tratamiento y manejo a largo plazo de la enfermedad de Kawasaki de la AHA se utiliza una clasificación basada exclusivamente en Z- score.¹¹

- **No involucro:** <2
- **Dilatación/ ectasia:** 2 a <2.5
- **Aneurisma pequeño:** ≥ 2.5 a 5
- **Aneurisma mediano:** ≥ 5 a 10, y diámetro <8 mm.
- **Aneurisma gigante:** ≥10 o diámetro >8 mm.

Estas lesiones coronarias tienen un cambio dinámico a través del tiempo., observándose resolución angiográfica en aproximadamente 50 a 67% de

los vasos que presentaban aneurismas en un plazo de 4 a 8 semanas.¹¹ Los factores asociados a que un aneurisma resuelva son: el tamaño (entre más pequeño mayor posibilidad de regresión), la morfología fusiforme y la localización en un segmento coronarios distal.^{5,14}

- **Infarto agudo de miocardio:** Clínicamente es muy variable e inespecífico, generalmente se presenta durante el sueño o reposo y es asintomático; las manifestaciones electrocardiográficas y enzimáticas son las típicas. Es causa de muerte súbita y más frecuente durante la fase subaguda de la enfermedad.²
- **Miocarditis:** Más frecuente durante la fase aguda, se presenta como una taquicardia desproporcionada. Electrocardiográficamente hay PR prolongado y disminución del voltaje de la onda R.²
- **Pericarditis con derrame pericárdico:** De predominio en la fase aguda (25%), evidenciado por valvulitis secundaria a insuficiencia mitral, principalmente.

Existe un puntaje para predicción de aneurismas coronarios diseñado por Harada en el cual se considera riesgo con 4 o más puntos entre el primero y noveno día; los parámetros son: sexo masculino, edad menor de un año, leucocitosis $>12\ 000/\text{mm}^6$, PCR $>3\ \text{mg/dl}$, hematocrito $>35\%$, plaquetas $<350\ 000/\text{mm}^3$ y albúmina $<3.5\ \text{g/dl}$.^{8,15}

1.6 Fases clínicas

1.6.1 Fase Aguda

La fase febril aguda, generalmente dura entre una a dos semanas. Se caracteriza por fiebre, adenopatía cervical, inyección conjuntival, cambios de la mucosa oral, eritema y edema de las manos y pies, meningitis aséptica, disfunción hepática y diarrea.¹⁶

Es frecuente la miocarditis y puede haber derrame pericárdico. Puede además existir arteritis coronaria manifestada como ectasia y de manera menos frecuente como aneurismas coronarios.²

1.6.2.- Fase subaguda

La fase subaguda empieza cuando la fiebre, el exantema, y la linfadenopatía se resuelven, aproximadamente una a dos semanas después del inicio de la fiebre; pero pueden persistir la irritabilidad, la anorexia, la inyección conjuntival, y los cambios de la mucosa oral. Se observa descamación de los dedos. Durante esta fase que generalmente dura hasta cuatro semanas después del inicio de la fiebre, aparece trombocitosis. En esta fase es más frecuente detectar aneurismas de las arterias coronarias y es cuando el riesgo de muerte súbita es más alto.^{2,16}

1.6.3- Fase de convalecencia

Esta fase inicia cuando todos los datos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la velocidad de sedimentación y la proteína C reactiva se normalizan, generalmente seis a ocho semanas después del inicio de la fiebre.^{2,16}

1.7 Diagnóstico

Si bien no existe una prueba específica y los criterios diagnósticos (CUADRO 2) actuales se basan en gran medida en los descritos en 1967 por el Dr.Kawasaki.¹¹

Cuadro 2. Criterios diagnósticos y definiciones

Forma clásica o completa

Fiebre durante al menos 5 días más 4 de los 5 siguientes criterios clínicos:

- Eritema y agrietamiento de los labios, lengua de fresa o eritema de la mucosa oral y faríngea
- Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado.
- Erupción: maculopapular, eritrodermia difusa o eritema multiforme.
- Linfadenopatía cervical (≥ 1.5 cm de diámetro), generalmente unilateral.

- Cambios en extremidades:
 - Etapa aguda: Edema y eritema de palmas y plantas
 - Etapa subaguda: Descamación periungueal

Kawasaki incompleto

Fiebre ≥ 5 días y 2 o 3 de los principales hallazgos clínicos o de laboratorio y ecocardiográficos.

Kawasaki atípico

Pacientes que cumplen con los criterios de enfermedad de Kawasaki completa pero con un dato clínico atípico (afectación renal, hepática o neurológica)

Con la presencia de 4 características clínicas principales, particularmente cuando hay enrojecimiento e hinchazón de manos y pies, el diagnóstico de KD puede realizarse con 4 días de fiebre, aunque los médicos experimentados pueden establecer el diagnóstico hasta con 3 días de fiebre.¹¹

1.8 Exámenes de laboratorio y gabinete

Los exámenes de laboratorio en la EK no son específicos, pero presentan características particulares. Frecuentemente durante la fase aguda encontramos leucocitosis con neutrofilia, anemia normocítica normocrómica, recuento plaquetario normal en la fase aguda y trombocitosis ($\geq 450\,000$) en la subaguda, VSG y PCR están elevadas y persisten así por cuatro a seis semanas después de que la fiebre ha desaparecido.^{5, 8, 11, 14}

En el examen general de orina se detecta piuria estéril (≥ 10 WBC/hpf). A nivel hepático, encontramos elevación de las transaminasas con aumento de las bilirrubinas durante la fase aguda.^{2, 11, 14}

Para la evaluación cardiológica es obligado realizar radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma al momento del diagnóstico.^{2, 4}

La radiografía de tórax puede mostrar infiltrado bronconeumónico sobre todo en aquellos pacientes que presentaron tos y dificultad respiratoria; aunque, también

puede haber cambios por neumonitis, derrames y nódulos pulmonares secundarios a vasculitis. El electrocardiograma puede ser normal en las primeras fases o mostrar cambios como taquicardia, PR-QT prolongados y ondas Q anormales.⁸ El ecocardiograma es crucial en el diagnóstico, es necesario tan pronto se sospeche del diagnóstico y dentro de las primeras 2 semanas independientemente del tratamiento, y es especialmente importante en los niños con EK incompleto o atípico.^{5, 8,11}

1.9 Diagnóstico diferencial

Es obligación establecer diagnóstico diferencial (CUADRO 3) I con enfermedades febriles que cursen con erupción cutánea.

Cuadro 3. Diagnóstico diferencial	
Escarlatina	Síndrome de Stevens-Johnson
Síndrome de piel escaldada	Artritis idiopática juvenil
Síndrome de shock tóxico	Infecciones virales (Adenovirus)
Sarampión	Infección por rickettsias

1.10 Tratamiento

La meta del tratamiento en la fase aguda es reducir la inflamación, el daño arterial y prevenir la trombosis en aquellos pacientes que tengan anomalías coronarias.¹¹

- **Ácido acetilsalicílico:** Se inicia a dosis elevadas de 80-100 mg/kg/día divididos en 4 dosis, durante 2 semanas; éstas dosis altas son para mantener un efecto antiinflamatorio. Posteriormente se continúa con una dosis de 3-5 mg/kg/día hasta que cumpla 48 a 72 horas a febril o hasta que 6 a 8 semanas en las que no se hayan evidenciado cambios coronarios, ésta dosis busca mantener un efecto antiagregante plaquetario.^{2,11,14}

- **Inmunoglobulina Intravenosa:** Debe iniciarse preferentemente dentro de los 10 primeros días de iniciada la fiebre. Su uso durante la fase aguda reduce la formación de aneurismas a menos del 5% y la mortalidad del 2 al 0.3%, por lo que se puede utilizar mientras el paciente permanezca febril y sin descamación, aún después de 10 días de iniciada la enfermedad. La dosis es de 2 gr/kg en dosis única en infusión de 12 horas.^{2, 8, 11}
- El fundamento del uso de la inmunoglobulina es con base en sus posibles mecanismos de acción: neutralización, aceleración del catabolismo y supresión de la producción de anticuerpos, neutralización del complemento, bloqueo de la producción de anticuerpos de citotoxicidad celular, e inhibición de moléculas de adhesión, modulando la proliferación de células y apoptosis activa de células T, restaurando el balance de Th/Th2, disminuye células CD8 de IL-1, TNF alfa, IL-6, IFG modulando la producción de anticuerpos en el endotelio.^{8, 11}
- **Esteroides:** Su uso disminuye la duración de la fiebre y el tiempo de los reactantes de fase aguda; y al combinarse con IGIV mejoran el curso clínico sin aumentar el riesgo de lesiones cardíacas.¹⁴
- **Anticuerpos monoclonales:** Se usan sobre todo en casos de enfermedad refractaria o resistente. Uno de los que ha mostrado efectividad es el infliximab, que es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el TNF-alfa, sin embargo, aún se requieren estudios que determinen su seguridad y eficacia.
Abciximab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor IIb/IIIa de las plaquetas y previene la agregación plaquetaria. Algunos datos preliminares sugieren una acción preventiva en la remodelación coronaria lo que sugiere un beneficio para los pacientes con EK.¹⁴
- **Otros tratamientos:** El uso de plasmaféresis, ulinastatina (inhibidor de la tripsina urinaria humana) se han propuesto como terapéutica en pacientes refractarios al tratamiento con inmunoglobulina, pero aún requieren más estudios que confirmen su beneficio clínico.¹⁴

1.10.1 Falla al tratamiento con IGIV

Aproximadamente del 10 al 20% de los pacientes no responden al tratamiento inicial con inmunoglobulina. Varios estudios han demostrado que estos pacientes tiene mayor riesgo de desarrollar alteraciones coronarias.¹¹ La falla al tratamiento se define como la persistencia o recrudescencia de fiebre arriba de las 36 horas de completar la infusión con inmunoglobulina IV; en estos pacientes es frecuente encontrar factores de riesgo tales como: leucocitosis con neutrofilia, Hb baja, hipoalbuminemia, plaquetopenia, LDH elevada, hiponantremia.^{2, 14}

En estos pacientes se recomienda el retratamiento con Inmunoglobulina IV a dosis de 2 gr/kg, también se ha estudiado el uso de esteroides como la metilprednisolona, Infliximab, ciclosporina, plasmaféresis.

1.11 Complicaciones

La baja presunción favorece el retardo el diagnóstico e incrementa el riesgo de complicaciones, un ejemplo es, un estudio que incluyó 204 casos y F. García Rodríguez et al. reportaron que el 100% de los pacientes acudieron a 1.5 consultas previas (0-6 consultas) y de estos el 76.5% recibió antibióticos durante su evolución, principalmente por un diagnóstico de vías aéreas superiores.¹⁶

Las complicaciones más frecuentes son las alteraciones coronarias, en un 15-25% de los casos no tratados, los cuales condicionan isquemia miocárdica, infarto o muerte súbita.^{1,2}

La EK también condiciona aneurismas arteriales sistémicos (2%), usualmente asociados con aneurismas coronarios. Las principales localizaciones extracoronarias son aorta, cerebrales, subclavias, mesentéricas, ilíacas, hepáticas y renales.^{14, 17}

1.12 Diagnóstico y tratamiento antes del 5to día de fiebre

Conforme la enfermedad de Kawasaki se fue haciendo más conocida entre los pediatras y dentro del gremio médico en general, existe una tendencia para hacer diagnóstico más temprano y dar tratamiento; sin embargo, los criterios actuales de la AHA requiere para el diagnóstico de la EK clásica fiebre de mínimo 5 días de duración aunado a 4 de 5 criterios clínicos clásicos, por eso se dice que el diagnóstico de Kawasaki antes de 5 días solo puede establecerse por observadores experimentados.¹¹

Muchos estudios han demostrado que iniciar tratamiento con inmunoglobulina antes del día 10 de la enfermedad es efectivo en la prevención de las complicaciones coronarias,¹⁸ incluso pareciera que su eficacia es mayor mientras más tempranamente se administre; sin embargo hay pocos estudios descriptivos que discutan los pros y los contras de iniciar tratamiento con IGIV en el día 4 de la enfermedad o antes.¹⁹ (tomando como día 1 el primer día de aparición de la fiebre).

En 1997 Yanagawa et al reportaron que había más secuelas cardíacas y aneurismas gigantes en los niños que recibieron IGIV en el día 9 o más de la enfermedad, sin embargo, también observaron que cerca del 20% de los pacientes que recibieron IGIV en el día 3 o menos desarrollaron importantes secuelas cardíacas y plantearon la hipótesis de que esto se debía a un sesgo causado por la inclusión de casos graves con síntomas clínicos completos desde el día 3 después del inicio de la fiebre.²⁰

En la 16ª Encuesta Nacional de Enfermedad de Kawasaki en Japón, se reportó que la proporción de pacientes tratados con gammaglobulina intravenosa en los 4 primeros días del inicio de la enfermedad fue del 30.5%, con dudas si el tratamiento temprano con IGIV es beneficioso o no para prevenir lesiones coronarias. En el año 2002, Muta y cols. realizaron un estudio para determinar el periodo óptimo de administración de la primer dosis de IGIV. Se dividieron un total de 8751 pacientes en 2 grupos, de los cuales 4731 recibieron IGIV en los días 1-4

de la enfermedad y 4020 en los días 5 a 9 y se comparó la edad, sexo, dosis y día de la primera aplicación de IGIV, retratamiento con IGIV, lesiones coronarias agudas y secuelas cardíacas. Se encontró que el grupo que recibió tratamiento en los días 1 a 4 necesitaron más frecuentemente una segunda dosis de IGIV (OR, 1.12 [95% CI, 1.10,1.16]). También encontraron que los que recibieron tratamiento temprano fueron más jóvenes; que la proporción de casos sospechosos fue más amplia en el grupo de tratamiento temprano.²¹ Con estos hallazgos, se sugirió que la mayoría de los casos que reciben tratamiento temprano no fueron necesariamente enfermedad de Kawasaki sino alguna enfermedad viral o algún síndrome Kawasaki-like y que por eso no respondieron a la primera dosis de IGIV.

De igual manera, en 2002 Tse y cols. publicaron un estudio de casos y controles con 89 pacientes tratados con IGIV antes de cumplir 5 días con fiebre y los controles fueron 89 pacientes tratados con IGIV después de 5 días de fiebre. No se encontraron diferencias significativas entre edad, sexo, raza; sin embargo, encontraron que la duración total de la fiebre fue significativamente menor en los casos que en los controles (5.2 ± 1.9 días vs 8.0 ± 1.8 días, $P < .0001$), pero la duración de la fiebre posterior a la aplicación de IGIV fue mayor en los casos comparada con los controles (1.5 ± 1.9 días vs 0.8 ± 1.3 días, $p < 0.008$). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a desarrollo de aneurismas coronarios, cambios electrocardiográficos, o falla cardíaca. En cuanto a la necesidad de retratamiento con IGIV, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.²²

En 2004, Fong y cols.¹⁸ en un estudio de casos y controles en pacientes con tratamiento temprano del la EK en el Hospital Pediátrico Princess Margaret en Hong Kong de 1994 a 1999. En donde 15 pacientes recibieron tratamiento antes del día 5 del inicio de la enfermedad y el grupo control con 66 pacientes quienes fueron tratados a partir del 5to día. Encontraron que 33% de los casos con administración temprana presentó fiebre persistente 48 hrs después de la dosis inicial de inmunoglobulina y requirieron retratamiento, en comparación con el grupo control en donde sólo el 8% presentó persistencia de la fiebre y necesidad

de retratamiento. La resistencia general a esta primera dosis de inmunoglobulina fue de 12%(10/81) muy parecido a lo reportado en 2017 por McCrindle et al. en donde la necesidad de retratamiento es de un 10 al 20%.¹¹

Por otro lado, el 13% de los casos presentó aneurismas coronarios, comparado con sólo el 5% de los controles. Se concluyó que el dar tratamiento antes del 5to día del inicio de la fiebre en EK se asocia a mayor tasa de fracaso al tratamiento al inicial.

En 2015 Ho y cols. realizaron un estudio donde concluyeron que la fiebre de corta duración antes de la terapia con inmunoglobulina fue un factor de riesgo significativo para recurrencia de la enfermedad, más no para la falta de respuesta al tratamiento con inmunoglobulina. La recurrencia, se asoció más al sexo masculino, edad menor de 1 año y tratamiento en hospitales regionales.¹⁹

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad de Kawasaki es la vasculitis sistémica más frecuente en lactantes y niños que a pesar de tener criterios diagnósticos bien establecidos, por su evolución clínica, su etiología misteriosa y a que no existe una prueba de laboratorio específica se torna complicado integrar el diagnóstico en pacientes que no cumplen con los criterios clásicos, especialmente durante el curso de las formas atípicas de la enfermedad.

Por otro lado, diversos artículos hacen referencia a que se requiere de mucha experiencia clínica para establecer el diagnóstico de la enfermedad antes de cumplir 5 días de iniciada la fiebre, no obstante existe un número elevado de pacientes a quienes se inicia tratamiento sin cumplir con este criterio que por definición es necesario para el diagnóstico.

Dado que existen pocos estudios que aborden el curso clínico y las secuelas coronarias en este grupo de pacientes, es necesario estudiar más a fondo su desarrollo para poder determinar el verdadero impacto que tiene en cuanto a morbilidad el hecho de establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento con IGIV antes de 5 días.

3.- PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe diferencia en la necesidad de retratamiento con gamaglobulina endovenosa y mayor desarrollo de lesiones coronarias en aquellos pacientes en quienes se establece diagnóstico de enfermedad de Kawasaki antes del 5to día de fiebre en pacientes diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría?

4.-JUSTIFICACION

Se ha visto que el mejor momento para iniciar tratamiento con gamaglobulina endovenosa en la enfermedad de Kawasaki es dentro de los primeros 10 días de su curso. El problema de encontrar el momento ideal de iniciar el tratamiento se pone de manifiesto en varias situaciones, ejemplo de estas son: cuando se trata de cuadros atípicos, cuando un médico poco experimentado integra el diagnóstico antes de 5 días de fiebre, o incluso cuando se trata de una infección viral que presenta un cuadro clínico muy similar al de Kawasaki ya que en este caso hablaríamos de un sobrediagnóstico de la enfermedad.

A pesar de lo anteriormente mencionado, existen escasos estudios de cómo fue el curso de la enfermedad cuando el diagnóstico se estableció y se inició tratamiento con gamaglobulina endovenosa antes de cumplir el criterio de 5 días de fiebre.

El determinar la necesidad de retratamiento y el desarrollo de lesiones coronarias en los pacientes en quienes el diagnóstico de Kawasaki se estableció antes de cumplir 5 días con fiebre nos permitirá identificar si existe una verdadera mejora en el pronóstico de los pacientes para disminuir el riesgo de lesiones coronarias y de no ser así disminuir los costos que conlleva la aplicación de una segunda dosis de gamaglobulina intravenosa.

5.- OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Analizar las características clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico antes del 5to día del inicio de la fiebre y hacer una comparación con aquellos diagnosticados a partir del 5to día de fiebre.

5.2 Objetivos específicos

1. Analizar los datos clínicos de los pacientes con enfermedad de Kawasaki con diagnóstico antes del 5to día de inicio de fiebre.
2. Analizar las características de laboratorio en los pacientes con Enfermedad de Kawasaki que se diagnosticaron antes del 5to día de fiebre.
3. Analizar el riesgo de desarrollar lesiones coronarias cuando el diagnóstico de Kawasaki se establece antes de 5 día de fiebre
4. Determinar la frecuencia con que los pacientes con enfermedad de Kawasaki que se diagnosticaron antes de 5 días de fiebre requieren una segunda de gamaglobulina endovenosa.
- 5.- Comparar los datos obtenidos con los pacientes diagnosticados con enfermedad de Kawasaki a partir al 5to día de fiebre.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1 Tipo de Estudio

- Por su control de asignación: *observacional*
- Por su finalidad: *comparativo*
- Por su cronología: *retrospectivo*
- Por su temporalidad: *transversal*

6.2 Población Objetivo

Expedientes de pacientes diagnosticados con EK antes del 5to día de fiebre en el Instituto Nacional de Pediatría entre agosto de 1995 y diciembre de 2017. (Se tiene un seguimiento protocolizado de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría desde 1995).

6.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes entre 0 y 18 años de edad diagnosticados con enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes de ambos sexos que hayan sido diagnósticados con enfermedad de kawasaki antes del 5to día del inicio de la fiebre y que hayan recibido tratamiento en la etapa aguda de la enfermedad en el Instituto Nacional de Pediatría.

6.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que no cuenten con los resultados de estudios de laboratorio y gabinete solicitados.

6.3 Ubicación del estudio

- Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría

6.4 Recursos Humanos

- Médico residente de segundo año de Pediatría quien realizará la captación de los pacientes y analizará los datos obtenidos.

6.5 Definiciones operacionales, Variables y Hoja de Recolección de Datos

- Definiciones operacionales. Ver Anexo No. 1
- Variables. Ver Anexo No. 2
- Hoja de Recolección de datos Ver Anexo No. 3

6.6 Descripción General de Estudio

- 1) Del archivo institucional de pacientes con Enfermedad de Kawasaki, se seleccionarán a todos los pacientes con diagnóstico clínico antes del 5to día del inicio de fiebre.
- 2) De estos pacientes se analizarán los datos clínicos, de laboratorio, gabinete, ecocardiograma y tratamiento empleado.
- 3) Se compararán los datos recolectados, con aquellos de pacientes en que el diagnóstico se realizó posterior al 5to día de inicio de fiebre

6.7 Análisis Estadístico

Se compararán los pacientes con EK en que se diagnosticó la enfermedad antes del 5to día de fiebre con aquellos pacientes en que el diagnóstico se realizó al 5to de fiebre. Para comparar las variables se utilizarán medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación Estándar, máximo - mínimo) para las variables cuantitativas. Se analizará la forma de distribución de los datos con la finalidad de observar si tienen un comportamiento cercano a la curva normal y así poder analizar los datos a través de pruebas paramétricas. (T para muestras independientes con un nivel de significancia $p (< 0.05)$, si no muestran distribución normal se utilizará una prueba de U de Mann-Whitney. Para comparar las variables categóricas, se utilizará una prueba de X^2 de Pearson. También se considerará significancia estadística cuando la p resultante sea < 0.05 .

7.- CONSIDERACIONES ETICAS

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

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

- 1) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica en este protocolo se realizará bajo los principios aceptados universalmente y está basada en un conocimiento minucioso de la literatura científica.
- 2) De acuerdo a la declaración de Helsinki, la investigación biomédica realizada en este protocolo se presentará a consideración, comentario y guía del comité de investigación.
- 3) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo los posibles riesgos e inconvenientes se han sopesado con los beneficios que se anticipa obtener para los sujetos del estudio y para la sociedad en general.
- 4) De acuerdo a las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas, para la realización de este protocolo la seguridad y el bienestar de los sujetos del

estudio son lo más importante y prevalecerán sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

- 5) Al publicar los resultados del protocolo, se preservará la exactitud de los datos y de los resultados obtenidos.
- 6) La información disponible antes del estudio sobre un producto de esta investigación está justificada para apoyar la propuesta de realizar el estudio.
- 7) Los conocimientos están fundamentados en bases científicas razonables.
- 8) Se iniciará hasta que se haya obtenido la aprobación por los comités de investigación y de ética.
- 9) Toda la información del estudio clínico será documentada y archivada de tal manera que permita la elaboración de informes, la cual podrá ser verificada e interpretada.
- 10) Se mantendrá la confidencialidad de los datos que permita la identificación de los sujetos del estudio.

Estimación del riesgo del protocolo.

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

8.- RESULTADOS

Se analizaron un total de 582 pacientes de los cuales 5 (0.9%) fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión al estudio. Los 577 pacientes restantes fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a los días de fiebre con los que se realizó el diagnóstico. El grupo 1 corresponde a los pacientes diagnosticados antes del 5to día de fiebre (n=82) y el grupo 2 a los pacientes diagnosticados a partir del 5to día de fiebre (n=495).

El género predominante fue el masculino con un total de 377 pacientes ($p < 0.708$) y una relación masculino a femenino de 1.8:1 (377/200). La edad promedio de diagnóstico antes del 5to día de fiebre fue 36.45 ± 35.40 meses, mientras que la edad promedio en el otro grupo fue de 37.24 ± 35.61 meses, no encontrando una diferencia estadísticamente significativa. En el grupo 1 los días promedio al diagnóstico fueron 3.61 ± 0.78 y en el grupo 2 de 9.80 ± 5.73 .

TABLA 1. EDAD Y DÍAS AL DIAGNÓSTICO

	<5 días n=82	>5 días n=495	Valor de p
Edad promedio	36.45 ± 35.40	37.24 ± 35.61	
Días al diagnóstico	3.61 ± 0.78	9.80 ± 5.73	

De los datos clínicos de la enfermedad de Kawasaki clásica los que se presentaron con mayor frecuencia en nuestra población de estudio fueron enantema (94.6%), hiperemia conjuntival (90%) y exantema polimorfo (85.9%). Realmente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características clínicas entre ambos grupos, sin embargo un diagnóstico temprano está más asociado a Kawasaki atípico ($p < 0.001$).

TABLA 2. MANIFESTACIONES CLINICAS

	<5 días n=82	>5 días n=495	Valor de p
Hiperemia conjuntival	72	449	p<0.420
Exantema	70	424	p<0.864
Cambios en las extremidades	56	369	p<0.340
Lesiones orales	77	469	p<0.790
Adenopatía cervical	49	298	p<1.00
Kawasaki atípico	22	71	p<0.001

Reportamos un total de 119 casos de Kawasaki incompleto (20.6%), de los cuales 18 corresponden al grupo de diagnóstico temprano y 101 al grupo de diagnóstico a partir del 5to día de fiebre.

En cuanto a las alteraciones cardíacas las más frecuentemente encontradas en ambos grupos por orden de frecuencia fueron pericarditis (p<0.374), derrame (p<0.198), miocarditis (p<0.278), seguidos de arritmias (p<0.049), de las cuales solo la última fue estadísticamente significativa.

De los 577 pacientes, 182 desarrollaron aneurismas coronarios iniciales de los cuales 12 pertenecían al grupo 1 y 170 al grupo 2 (p<0.000) encontrándose una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de desarrollar aneurisma coronarios cuando se realiza un diagnóstico tardío.

TABLA 3. MANIFESTACIONES CARDIACAS

	<5 días n=82	>5 días n=495	Valor de p
Pericarditis	20	96	p<0.374

Derrame pericárdico	18	76	p<0.198
Miocarditis	13	56	p<0.278
Arritmias	12	40	p<0.049
Aneurismas coronarios	12	170	p<0.000
Aneurismas gigantes	2	33	p<0.209
Hipocinesia inicial	2	7	p<0.625
Isquemia inicial	0	5	p<1.00

De igual manera se compararon el uso de gamaglobulina, esteroides y la necesidad de reaplicación de gamaglobulina intravenosa entre ambos grupos, encontrando estadísticamente significativo el uso de gamaglobulina endovenosa dentro de los primeros 5 días de fiebre, como se puede observar en la Tabla 4

TABLA 4. TRATAMIENTO

	<5 días n=82	>5 días n=495	Valor de p
Gamaglobulina inicial	81	456	p<0.030
Esteroides	46	250	p<0.336
2da dosis de gamaglobulina intravenosa	8	27	p<0.136
3ra dosis de gamaglobulina intravenosa	0	2	p<1.000

También se compararon los parámetros de laboratorio, encontrando diferencias estadísticamente significativas en la hemoglobina (p<0.002), porcentaje de bandas

($p < 0.014$), conteo de plaquetas ($p < 0.001$), velocidad de sedimentación globular ($p < 0.012$) y nivel de albúmina ($p < 0.000$), cómo se observa en a Tabla 5.

TABLA 5. PARÁMETROS DE LABORATORIO

	<5 días n=82	>5 días n=495	Valor de p
Hemoglobina	12.14 ± 1.42	11.51 ± 1.68	p< 0.002
Leucocitos	13005.31 ± 5942.1	14348.26 ± 6874.6	p< 0.98
Neutrófilos	61.39 ± 22.31	62.36 ± 18.68	p< 0.678
Bandas	5.44 ± 33.74	1.37 ± 4.28	p< 0.014
Plaquetas	319691.36 ± 150338	404789.32 ± 217911	p< 0.001
VSG	39.47 ± 15.46	44.31 ± 15.35	p< 0.012
PCR	7.32 ± 7.21	9.07 ± 8.89	p< 0.144
Proteínas tot	6.59 ± 0.89	6.23 ± 1.09	p< 0.102
Albúmina	3.3 ± 0.67	2.99 ± 0.70	p<0.000
Sodio	135.05 ± 3.80	135.88 ± 3.46	p< 0.069
Potasio	4.12 ± 0.58	4.53 ± 3.17	p< 0.292
AST	69.46 ± 59.35	65.19 ± 78.20	p< 0.650
ALT	95.51 ± 108.37	71.13 ± 117.51	p< 0.092
BT	1.003 ± 1.07	1.93 ± 15.53	p< 0.626
BD	0.43 ± 0.73	0.52 ± 1.01	p< 0.510
BI	0.56 ± 0.45	0.61 ± 0.75	p< 0.626
F. Alcalina	198.69 ± 91.11	273.29 ± 457.27	p< 0.307
GGT	67.73 ± 72.84	95.41 ± 114.33	p< 0.146
DHL	290.65 ± 85.00	296.06 ± 273.08	p< 0.866

Por último entre ambos grupos se realizó la comparación de los días de fiebre posteriores a la aplicación de gamaglobulina intravenosa, encontrando que en el grupo 1 el promedio de días fue de 0.55 ($p < 0.087$) y el grupo 2 de 0,77 ($p < 0.151$), por lo que no se logró documentar una diferencia estadísticamente significativa en la duración de la fiebre de posterior a la aplicación de gamaglobulina cuando ésta se aplica antes del 5to día de fiebre.

9.- ANALISIS

Actualmente existen poco estudios que comparen los hallazgos clínicos, parámetros de laboratorios, alteraciones cardíacas y eficacia de la administración de gamaglobulina intravenosa en los pacientes con enfermedad de Kawasaki que aún no cumplen con el criterio diagnóstico de 5 días de fiebre.

En 2018 Yu-Mi Seo y cols²³ en un estudio muy similar al nuestro reportaron que en el grupo de diagnóstico antes del 5to día de fiebre la edad promedio de los pacientes fue de 29.7 ± 21.1 meses, menor a la reportada por nosotros de 36.45 ± 35.40 meses.; de la misma manera reportaron que el sexo masculino es predominante en ambos grupos con una relación de 1.6:1 y en nuestro estudio de 1.8:1. En este estudio también compararon los parámetros de laboratorio y al igual que nosotros encontramos que los niveles de hemoglobina, plaquetas y albúmina son mayores en el grupo de diagnóstico antes del 5to día de fiebre con una significancia estadística de $p < 0.026$, $p < 0.001$ y $p < 0.001$ respectivamente. En nuestro estudio la velocidad de sedimentación globular fue menor en los pacientes del grupo 1 a diferencia de su estudio en donde la velocidad de sedimentación globular se mantuvo estable antes y después del 5to día de fiebre, sin embargo reportaron niveles más elevados de proteína C reactiva a mayor duración de la fiebre. Estos hallazgos sugieren que en grupo diagnóstico tardío la inflamación sistémica es mayor sobretodo después del 6to día .

Al igual que nosotros, Yu-Mi Seo y cols también reportaron que la duración prolongada de la fiebre (>5 días) está mayormente asociado al desarrollo de aneurismas coronarios ($p < 0.001$).

Se ha demostrado que el tratamiento con IGIV en el día 5 de la enfermedad o antes reduce el riesgo de las secuelas cardíacas, lo que sugiere la eficacia del inicio temprano del tratamiento con IGIV²². Sin embargo, varios estudios retrospectivos informaron que el uso de IGIV en el día 4 de la enfermedad no mostró ningún beneficio en la prevención de complicaciones cardíacas, sino que se asoció con una mayor resistencia al tratamiento con IGIV^{18,21}. En nuestro estudio

se comparó entre ambos grupos el riesgo de desarrollo de pericarditis, derrame pericardico, miocarditis, arritmias, hipocinesia inicial, isquemia y desarrollo de aneurismas coronarios de los cuales solo se reportó significancia estadística en el menor desarrollo de aneurismas coronarios cuando el diagnóstico se establece antes del 5to día de fiebre y por ende el tratamiento se otorga de forma temprana. También analizamos la resistencia al tratamiento con IGIV sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento temprano.

Shiozawa Y. et al en un estudio retrospectivo en 2018 asociaron que los pacientes que se diagnosticaban antes del 5to día de fiebre tenían más factores pronósticos adversos que aquellos con diagnóstico convencional, por lo que recibían tratamiento con IGIV de forma temprana, sin embargo, reportaron una tasa significativamente más alta de resistencia a la IGIV ²⁴, resultado que difiere de nuestro estudio. A diferencia de nuestro estudio ellos no encontraron diferencia en el riesgo de lesiones coronarias entre ambos grupos.

11.- CONCLUSIONES

Como se muestra en nuestro estudio un considerable número de pacientes son ingresados por sospecha de enfermedad de Kawasaki con fiebre de duración menor a 5 días para recibir tratamiento con gammaglobulina intravenosa, sin embargo, se considera que esto se debe a la habilidad clínica de nuestros médicos que por estar en un 3er nivel de atención tienen más contacto con esta patología y están mayormente capacitados para realizar diagnóstico diferencial con otras entidades que dan un cuadro clínico similar.

También concluimos que a mayor retraso en el diagnóstico de la enfermedad aumenta la inflamación sistémica, así mismo la resistencia al tratamiento inicial con gammaglobulina intravenosa, sin embargo hacen falta estudios para dilucidar si también aumenta el riesgo de lesiones coronarias.

11.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Garrido-García LM, Soto-Blanquel JL, Espinosa-Rosales FJ. Enfermedad de Kawasaki: cuadro clínico, exámenes de laboratorio y lesiones coronarias. *Acta Pediatr Mex* 2015;36:314-321.
- 2.- Prego-Petit J. Enfermedad de Kawasaki. *Arch. Pediatr Urug* 2003;74: 99-113.
- 3.- Newburger JW, Taubert KA, Shulman ST, Rowley AH, Gewitz MH, Takahashi M, et al. Summary and Abstracts of the Seventh International Kawasaki Disease Symposium: December 4-7, 2001, Hakone, Japan. *Pediatr Res.* 2003;53:153-157.
- 4.- Morales-Leiva M, Luis-Alvarez M, Seiglie F, Pantoja O. Comportamiento clínico-epidemiológico de la enfermedad de Kawasaki. *Rev Cubana de Pediatr.*2011;83:158-165
- 5.- Sotelo N, González LA. Kawasaki disease: a rare pathology in Mexico. Twenty cases report from the hospital infantil del Estado de Sonora. *Arch Cardiol Mex.* 2007;77:299-307.
- 6.- Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T et al. Kawasaki Disease: A brief history. *Pediatrics.* 2000;106:e27.
- 7.- Chang R. Epidemiologic characteristics of children hospitalized for Kawasaki disease in California. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:1150–1155.
- 8.- Sotelo-Cruz N. Revisión de la enfermedad de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas (Enero de 1977 a Mayo de 2012). *Arch CardiolMex* 2013;83:214-222.
- 9.- González-Mata A, Ulloa-Gutierrez R, Brea del Castillo J, Soza G, Tremoulet A. Orígenes e importancia de la Red de Enfermedad de Kawasaki en América Latina (REKAMLATINA). *Rev ChilenaInfectol* 2013;30:402-404.

- 10.- Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y et al. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011-;2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol.* 2015; 25: 239–245.
- 11.- McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135:e927–99.
- 12.- Maddox R, Holman R, Uehara R, Callinan L, Guest J, Schonberger L, et al. Recurrent Kawasaki disease: USA and Japan. *Pediatr Int.* 2015;57:1116-1120.
- 13.- Coria Lorenzo J J. Enfermedad de Kawasaki. Grupo red para la vigilancia y prevención de enfermedad de Kawasaki en México. *Rev Enfer Infec Pediatr* 2012 ; 25.2: 213-214.
- 14.- Gámez-González B, Yamazaki-Nakashimada MA. Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara? *Alerg Asma Inmunol Pediatr*; 2012;21: 23-25.
- 15.- Tewelde H, Yoon J, Van Ittersum W, Worley S, Preminger T, Goldfarb J. The Harada Score in the US Population of Children With Kawasaki Disease. *Hosp Pediatr.* 2014;4:233-238.
- 16.- García-Rodríguez F, Flores AJ, Villarreal A, Salinas DR, Lara P, Maldonado M, et al . Enfermedad de Kawasaki en un hospital pediátrico en México. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2016;73: 166-173
- 17.- Verma P, Agarwal N, Maheshwari M., Recurrent Kawasaki Disease. *Indian Pediatr.* 2015;52:152-154.
- 18.- Fong NC, Hui YW, Li CK, Chiu MC. Evaluation of the Efficacy of Treatment of Kawasaki Disease Before 5 days of Illnes. *Pediatr Cardiol* 2004;25:31-34.
- 19.- Ho CL, Fu YC, Lin MC, Jan SL et al. Early Immunoglobulin Therapy and Outcomes in Kawasaki Disease A Nationwide Cohort Study. *Medicine* 2015; 94:e1544.

- 20.- Yanagawa H, Nakamura Y, Sakata K, Yashiro M. Use of intravenous immunoglobulin for Kawasaki disease: effects on cardiac sequelae. *Pediatr Cardiol* 1997;18:19-23.
- 21.- Muta H, Ishii M, Egami K, Furui J, Sugahara Y, Akagi T, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for kawasaki disease: The nationwide surveys in Japan. *J Pediatr* 2004;144:496-499.
- 22.- Tse SM, Silverman ED, McCrindle BW, Yeung RS, et al. Early treatment with intravenous immunoglobulin in patients with kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:450-455.
- 23.- Seo, Y., Kang, H., Lee, S., Yu, J., Kil, H., Rhim, J., Han, J. and Lee, K. Clinical implications in laboratory parameter values in acute Kawasaki disease for early diagnosis and proper treatment. *Korean J Pediatr* 2018;61:160-166.
- 24.- .- Shiozawa, Y., Inuzuka, R., Shindo, T., Mafune, R., Hayashi, T., Hirata, Y. Effect of i.v. immunoglobulin in the first 4 days of illness in Kawasaki disease. *Pediatrics International* 2018I, 60:334–341.

13.- ANEXOS

Anexo No. 1 Definiciones operacionales

Diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki	
Kawasaki clásico	Fiebre durante al menos 5 días más 4 de los 5 siguientes criterios clínicos: <ul style="list-style-type: none">- Eritema y agrietamiento de los labios, lengua de fresa o eritema de la mucosa oral y faríngea- Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado.- Erupción: maculopapular, eritrodermia difusa o eritema multiforme.- Linfadenopatía cervical (≥ 1.5 cm de diámetro), generalmente unilateral.- Cambios en extremidades:<ul style="list-style-type: none">- Etapa aguda: Edema y eritema de palmas y plantas- Etapa subaguda: Descamación periungueal
Kawasaki incompleto	Fiebre ≥ 5 días y 2 o 3 de los principales hallazgos clínicos o de laboratorio y ecocardiográficos.
Kawasaki atípico	Pacientes que cumplen con los criterios de enfermedad de Kawasaki completa pero con un dato clínico atípico (afectación renal, hepática o neurológica)

Anexo No. 2. Variables

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE		UNIDADES
Sexo	Cualitativa	Dicotómica	Masculino/Femenino
Edad	Cuantitativa	Numérica continua	Meses
Peso	Cuantitativa	Numérica continua	Kg
Talla	Cuantitativa	Numérica continua	cm
Fecha de ingreso al INP	Cuantitativa		Año calendario
Datos de la Enfermedad de Kawasaki			
Días desde el inicio de la fiebre al diagnóstico	Cuantitativa	Numérica continua	Días
Diagnóstico antes del 5to día de fiebre	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Fiebre	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Temperatura máxima al ingreso	Cualitativa		° C
Lesiones orales	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Cambios en extremidades	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Exantema polimorfo diseminado	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Inyección conjuntival bilateral sin exudado	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Adenopatía cervicales	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Reactivación de la BCG	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Kawasaki Incompleto	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Kawasaki Atípico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Afección hepática	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Choque asociado a EK	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Afección a sistema nervioso central	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Laboratorio			
Hemoglobina	Cuantitativa	Numérica continua	g/dl
Hematocrito	Cuantitativa	Numérica continua	Porcentaje
Leucocitos	Cuantitativa	Numérica continua	10 ³ /ul
Neutrófilos	Cuantitativa	Numérica continua	Porcentaje

Bandas	Cuantitativa	Numérica continua	Porcentaje
Plaquetas	Cuantitativa	Numérica continua	10 ³ /ul
Velocidad de segmentación globular	Cuantitativa	Numérica continua	mm/hr
Proteína C Reactiva	Cuantitativa	Numérica continua	mg/dl
Albúmina	Cuantitativa	Numérica continua	g/dl
Sodio	Cuantitativa	Numérica continua	mmol/l
Bilirrubinas totales	Cuantitativa	Numérica continua	mg/dl
Alanina aminotransferasa	Cuantitativa	Numérica continua	u/l
Tratamiento			
Gammaglobulina endovenosa	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Dosis de GGIV	Cuantitativa	Numérica continua	mg/kg
Segunda dosis de GGIV	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Esteroides	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Ecocardiograma al Diagnóstico			
Miocarditis	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Pericarditis	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Derrame pericárdico	Cualitativa	Dicotómica	Si/No
Aneurismas coronarios gigantes	Cualitativa	Dicotómica	Si/No

Anexo No. 3 Hoja de recolección de datos

DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI ANTES DEL 5TO DIA DE FIEBRE		
1. Número consecutivo		
2. Registro		
3. Género	0. Masc	1. Fem
4. Peso (kg)		
5. Talla (cm)		
6. Fecha de ingreso al INP		
Datos de la Enfermedad de Kawasaki		
7. Días desde el inicio de la fiebre al diagnóstico		
8. Diagnóstico antes del 5to día de fiebre	0. No	1. Si
9. Fiebre	0. No	1. Si
10. Temperatura máxima al ingreso		
11. Lesiones orales	0. No	1. Si
12. Cambios en extremidades	0. No	1. Si
13. Exantema polimorfo diseminado	0. No	1. Si
14. Inyección conjuntival bilateral sin exudado	0. No	1. Si
15. Adenopatía cervicales	0. No	1. Si
16. Reactivación BCG	0. No	1. Si
17. Kawasaki Incompleto	0. No	1. Si
18. Kawasaki Atípico	0. No	1. Si
19. Manifestaciones hepáticas	0. No	1. Si
20. Choque asociado a EK	0. No	1. Si
21. Afección a sistema nervioso central	0. No	1. Si
Laboratorio		
22. Hemoglobina		
23. Hematocrito		
24. Leucocitos		
25. Neutrófilos		
26. Bandas		
27. Plaquetas		
28. Velocidad de segmentación globular		
29. Proteína C Reactiva		
30. Albumina		
31. Sodio		
32. Bilirrubinas totales		
33. Alanina aminotransferasa		
Tratamiento		
34. Gammaglobulina Intravenosa	0. No	1. Si
35. Dosis de GGIV (mg)		
36. Días de fiebre posterior a GGIV		
37. Segunda dosis de GGIV	0. No	1. Si

38. Esteroides	0. No	1. Si	
Ecocardiograma al diagnóstico			
39. Miocarditis	0. No	1. Si	
40. Pericarditis	0. No	1. Si	
41. Derrame pericárdico	0. No	1. Si	
42. Aneurismas coronarios gigantes	0. No	1. Si	