

UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE DOCENCIA – JEFATURA DE POSGRADO

HOSPITAL DEL NIÑO Y EL ADOLESCENTE MORELENSE

ANALISIS CLINICO, PARACLINICO Y EPIDEMIOLOGICO DE
LAS CARACTERISTICAS MAS COMUNES EN EL
DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE DE 2013 A 2018

Tesina

Para Obtener el Diploma de la
Especialidad de Pediatría

Presenta

Dra. Ana Lilia García Armendáriz

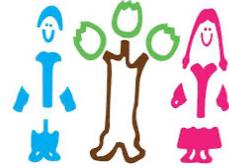
Directora

Dra. Beatriz Adriana Llamas Guillén

Co-Directora

Dra. María Gabriela Pérez Guillé

Cuernavaca, Morelos, México, febrero 2020



Universidad Autónoma del Estado de Morelos
Facultad de Medicina

ANÁLISIS CLÍNICO, PARACLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE LAS
CARACTERÍSTICAS MÁS COMUNES EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE
KAWASAKI EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE DE 2013 A 2018

Presenta: Ana Lilia García Armendáriz

SINODALES

Nombre del Sinodal
Presidente

Firma

Nombre del Sinodal
Secretario

Firma

Nombre del Sinodal
Vocal

Firma

Nombre del Sinodal
Suplente

Firma

Nombre del Sinodal
Suplente

Firma

Nombre y Firma
Director de la Facultad

Nombre y Firma
Coordinador de
Posgrado

Cuernavaca, Morelos, México, febrero de 2020

Dedicatoria

A todos los niños del Hospital del Niño Morelense, gracias por permitirme aprender de ustedes e iluminar día a día mi formación como Pediatra

Agradecimientos

A mi familia por su amor y apoyo incondicional

A mis maestros quienes me han inspirado y enseñado con el ejemplo

A mis tutoras de tesis por su dedicación y entusiasmo en este proyecto

A mis compañeros y amigos por formar parte de esta maravillosa experiencia

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Dedicatoria	i
Agradecimientos	ii
Índice	iii
I. INTRODUCCION	1
II. JUSTIFICACIÓN	20
III. OBJETIVOS	21
General	
Específicos	
IV. METODOLOGIA	22
V. RESULTADOS	24
VI. DISCUSIÓN	26
VII. CONCLUSIONES	29
VIII. REFERENCIAS	30
IX. ANEXOS	33
1, Índice de figuras	iv
Figura 1 y 2	34
Figura 3 y 4	36
Figura 5 y 6	37
Figura 7 y 8	38
Figura 9 y 10	39
Figura 11	40
2. Índice de Tablas	v
Tabla 1:	41
Tabla 2:	42
Tabla 3:	43
Tabla 4:	44

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una patología febril aguda, de etiología desconocida que afecta principalmente a menores de cinco años de edad y es una de las causas más comunes de enfermedad cardíaca adquirida en países desarrollados.¹

El primer caso fue identificado en Japón en enero de 1961 por el pediatra Tomisaku Kawasaki, quien años más tarde, publicó una serie de cincuenta casos en 1967. Desde entonces la descripción esencial se mantiene vigente. Inicialmente la EK fue caracterizada como una enfermedad autolimitada, sin embargo, al realizar necropsias en pacientes finados por infarto agudo al miocardio con antecedente de esta enfermedad se correlacionó la vasculitis de la arteria coronaria como una complicación asociada y fue definida como tal hasta 1974.²

La EK fue reconocida como una nueva entidad clínica a principios de los años 70 por los pediatras Marian Melish y Raquel Hicks y la patóloga Eunice Larson en la Universidad de Hawai en Estados Unidos de América. A pesar de que inicialmente fue descrita hasta después de la segunda guerra mundial en Japón, en 1930 en Europa y América se describió una enfermedad llamada periarteritis nodosa identificada posteriormente por Landing y Larson como una forma fatal de EK. Años más tarde se realizó el consenso: Enfermedad de Kawasaki: una historia viva a través de la Fundación de EK en Boston con la finalidad de esclarecer el origen de la EK. Se llevaron a cabo entrevistas en Japón, Filipinas y la India; reportado el primer caso en Filipinas en 1982 diagnosticado por el Dr. Luis Mobilangan, y en India en 1977 por Tenaja y Saxena. Todos ellos coincidieron en que los primeros casos fueron identificados después de la segunda guerra mundial y que existían otros casos reportados confundidos con enfermedades exantemáticas como la escarlatina que posterior a la aparición de los antimicrobianos pudieron esclarecerse.²

Aunque inicialmente fue descrita en Japón ha sido diagnosticada en todo el mundo, siendo notablemente más frecuente en este país. En América Latina la epidemiología y los aspectos genéticos son poco conocidos, la mayoría son descripciones e informes de casos publicados en revistas no indexadas.³

Por lo que un grupo de investigadores en Centroamérica reunió todos los informes y publicaciones en los principales hospitales pediátricos en Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá de 2000 a 2010 encontrando 11 informes de 4 países; la mayoría informes de casos individuales y series pequeñas. No se encontraron reportes en Nicaragua ni Guatemala. La serie de casos más grande fue en Costa Rica, en la que se identificaron 124 casos. Respecto a América del Sur, en Brasil, se encontró que solo el 46% de los pacientes recibieron inmunoglobulina intravenosa, en Argentina, más de la mitad de los pacientes desarrollaron lesiones de la arteria coronaria, lo cual nos sugiere un diagnóstico tardío de la enfermedad.⁴

En 2012 se publicó un estudio realizado en Chile por Borzutzky et al. en el que se demostró un incremento en la incidencia y número de hospitalizaciones por EK, surgiendo así la necesidad de elaborar un registro nacional de casos y establecerla como una enfermedad de notificación obligatoria.³

Más tarde un grupo de infectólogos pediatras del Centro de Investigación de Enfermedades en California y la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) consideró la necesidad de conocer la epidemiología de EK en Latinoamérica llevando a cabo una serie de reuniones con expertos y fue en 2012 en el 10º Simposio Internacional de la EK en Japón donde se propuso formar una red latinoamericana conformada especialmente por hospitales con grandes poblaciones como México, Brasil, Argentina, Chile, Colombia y Venezuela; con fines de elaborar material educativo para conocer la epidemiología latinoamericana y el diagnóstico y tratamiento de la EK.³

En cuanto a México, en 2014 se publicó por el Instituto Nacional de Cardiología una revisión de casos de publicados en nuestro país hasta ese momento, en el cual se encontró que el primer caso fue descrito en 1977 y que de esta fecha hasta mayo de 2012, existían 13 publicaciones de series de casos y 15 artículos de casos clínicos, que sumaban un total de 250 pacientes diagnosticados por EK publicados en nuestro país.⁴

La complicación cardíaca más frecuente fue la dilatación de arterias coronarias en un tercio de los pacientes. El único tratamiento empleado de 1977 a 1987, fue el ácido acetil salicílico, posteriormente se inició uso de gammaglobulina intravenosa, con el que se logró una reducción de la estancia intrahospitalaria y de la incidencia de aneurismas coronarios.⁵

Posteriormente el Instituto Nacional de Pediatría publicó en 2015, un estudio retrospectivo de 1995 a 2013 con un total de 338 casos. En el cual se encontró que solo el 88% recibieron inmunoglobulina intravenosa, de estos en el 96% la fiebre se resolvió en las primeras 48 horas y solo el 4% requirió una segunda dosis. Comparado la experiencia en esta enfermedad dividieron este periodo en tres etapas, la primera corresponde a los primeros ocho años del estudio (1995-2003) en la cual se diagnosticaron 48 pacientes, en el 45,8% se encontraron lesiones en la arteria coronaria, comprando la última etapa en la que ya se tenía mayor experiencia (2009-2013), se diagnosticaron 182 casos, y solo en el 28% se encontraron aneurismas coronarios. Con lo que podemos concluir que gracias a una mayor experiencia en la enfermedad es más fácil diagnosticar la EK e iniciar un tratamiento oportuno evitando el desarrollo de complicaciones.⁶

Al año siguiente el Hospital Infantil de México publicó otro análisis retrospectivo de 204 casos diagnosticados entre 2004-2014, los resultados más relevantes del estudio reportaron que el 20% del total presentó EK incompleto. La sintomatología más frecuente fue fiebre, conjuntivitis 89%, cambios orales en el 84% de estos 88% presentó faringitis 88% y 83% lengua en fresa. Los reactantes de fase aguda estuvieron predominantemente más elevados en la presentación clásica de la enfermedad. EL 29% de los pacientes presentó alteraciones ecocardiográficas, de las cuales 12% fueron ectasia y el 11% aneurismas coronarios. El 83% de los pacientes recibieron inmunoglobulina intravenosa, el 3% requirió tratamiento con esteroide y solo el 1% recibió infliximab, todos los pacientes recibieron ácido acetil salicílico.⁷

En cuanto a la epidemiología actual, la tasa anual más alta es de 308 por 100,000 niños menores de 5 años en Japón en 2014, seguida por Corea del sur, en la que es de 199 por cada 100,000 y Taiwán en tercer lugar, con 82 por 100,000 habitantes reportados en 2010. En países con poblaciones no asiáticas, la tasa anual es de 10-20 por 100,000 menores de 5 años. Lo cual sugiere una susceptibilidad genética importante. La proporción de pacientes en cuanto al género es de hombres y mujeres es de 1.5: 1 en prácticamente todos los países. El 80% de los casos ocurren en menores de 5 años y el 50% en menores de 2 años. La picos estacionales han sido identificados en invierno en Japón y en primavera en Estados Unidos.⁸

Existen reportes de casos simultáneos o secuenciales en hermanos, gemelos, y otros contactos cercanos principalmente en japoneses en los que la tasa de recurrencia es

del 3% y el riesgo relativo en hermanos es 10 veces mayor a la población en general. La mitad de los segundos casos se desarrollan dentro de los 10 primeros días después del primero. El riesgo de concordancia en gemelos idénticos es del 13%.¹

Respecto a la etiología a pesar de más de cuatro décadas de investigación, la causa sigue siendo desconocida y en base a los hallazgos epidemiológicos se cree que el agente etiológico probablemente es transmitido por contacto estrecho y que permanece asintomático en la mayoría de los hospedadores y que aquellos con predisposición genética son en quienes se va a presentar la enfermedad.⁹

Por tanto a lo largo de la historia se han estudiado probables agentes infecciosos como el virus de Epstein-Barr, el adenovirus, el coronavirus humano, el bocavirus humano, la Yersinia pseudotuberculosis, el virus del herpes y también agentes bacterianos como las toxinas del Staphylococcus aureus y Streptococcus pyogenes. Se piensa que las toxinas actúan como superantígenos, que activan de manera no selectiva al sistema inmune, sin embargo los estudios no han sido concluyentes y no se ha aislado ningún agente causal definitivo.¹⁰

La fase aguda de la fisiopatología inicia con la activación de muchos componentes tanto del sistema inmune innato como del adaptativo, provocando una intensa respuesta inflamatoria conformada por leucocitosis, elevación del recuento de neutrófilos, eosinófilos, monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, productores de grandes cantidades de citosinas, también se elevan las proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva, la procalcitonina, la velocidad de sedimentación globular, la alanina aminotransferasa y gamma glutamil transferasa. Además también se ha encontrado infiltración de macrófagos, neutrófilos y linfocitos CD8 principalmente en las arterias coronarias, posteriormente en la etapa subaguda, el intenso proceso inflamatorio provoca una remodelación vascular y coagulación disfuncional subsecuente que en ocasiones que la lámina elástica interna de las arterias coronarias se rompa provocando inflamación de todas las capas y dando lugar a los aneurismas coronarios.¹¹

Apoyando la idea de la influencia de los factores genéticos en el desarrollo de la enfermedad, en 2018 se publicó un meta análisis en el que se identificó que los polimorfismos de ACE, BLK, CASP3, CD40, FCGR2A, FGb, HLA-E, IL1A, IL6, ITPKC, LTA, MPO, PD1, SMAD3, TARC / CCL17 y TNF están involucrados con la susceptibilidad a la EK. Además de que las variaciones genéticas en BTNL2, CASP3,

FCGR2A, FGF23, FGb, GRIN3A, HLA-E, IL10, ITPKC y TGFBR2 probablemente puedan servir como biomarcadores para identificar predisposición de lesiones en las arterias coronarias.¹²

En cuanto a la respuesta inmune, la activación e inhibición anormal de los linfocitos en la fase aguda se presenta como una respuesta inmune mediada por células T incrementada y de células B productoras de inmunoglobulina, las cuales son más propensas a activarse. Por lo que variaciones genéticas en activadores o inhibidores de los linfocitos como la tirosina quinasa linfoide B (BLK), butyrophilinlike 2 (BTNL2), el grupo de diferenciación 40 (CD40), antígenos de leucocitos humanos (HLA), caspasa 3 (CASP3), inositol 1,4,5-trisfosfato 3-quinasa (ITPK) y muerte programada-1 (PD-1) se han considerado biomarcadores candidatos relacionados con el aumento en la susceptibilidad a la EK. Desde 2008, se cree que el alelo mutante C de ITPK, responsable de la regulación negativa de las células T, se asocia a una respuesta inmune de linfocitos T intensificada. Por otro lado el alelo mutante de CASP3, involucrado en la apoptosis de células T, se cree que disminuye la apoptosis intensificando aún más la respuesta inmune.¹²

Como ya se ha mencionado esto se va a producir una inflamación vascular sostenida la cual provoca cambios estructurales que conducen a la remodelación vascular, los cuales pueden llegar a continuar por años, se cree que los polimorfismos genéticos encargados de esta remodelación como la enzima convertidora de angiotensina-I, la síntesis de óxido nítrico endotelial, el factor de crecimiento endotelial, el transformador de crecimiento del factor b (TGF-b), el receptor de TGF-beta (TGFBR), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y las metaloproteinasas de matriz están involucradas. Sin embargo, en este metan lisis los resultados positivos solo se detectaron en los polimorfismos TGFBR2 rs1495592 y SMAD3 rs1438386, es posible que tanto el tamaño de la muestra como los grupos étnicos estudiados puedan no ser suficientes para detectar una relación subyacente real y no se pueda llegar a una conclusión definitiva.¹²

Cuadro clínico

En todos los casos, la principal manifestación de la EK es fiebre alta de inicio agudo generalmente es mayor a 39 °C y de difícil control, la cual dura alrededor de 12 días sin tratamiento, existen casos raros en los cuales se ha llegado a reportar hasta 3 semanas, esta fiebre se acompaña de ataque al estado general e irritabilidad. Por orden de frecuencia las principales manifestaciones clínicas reportadas son: eritema

polimorfo generalizado (> 90%), eritema palmo plantar (80%), inyección conjuntival bilateral no exudativa (80-90%), linfadenopatía cervical unilateral (> 1.5 cm; 50%) y cambios en cavidad oral: eritema y grietas en labios, lengua en fresa, eritema oral o faríngeo (80–90%).

Adicional a estos se puede agregar uveítis anterior que puede ocurrir hasta en un 80% y artritis de articulaciones pequeñas (hasta en un 15%). Después de un par de semanas inicia la descamación periungueal y / o perianal y anomalías en las uñas (líneas de Beau).⁸

De manera general la enfermedad puede dividirse en tres fases:

1. Fase aguda, ocurre entre la primera y segunda semana, apareced de forma brusca, con fiebre alta e irritabilidad, posteriormente se va agregando adenitis, conjuntivitis bilateral, cambios en la mucosa oral, eritema morbiliforme, edema de manos y pies, si no se trata puede mantenerse alrededor de 15 días. Asociado a la clínica aparece leucocitosis, aumento de reactantes de fase aguda, hemoglobina normal o ligeramente disminuido y plaquetas normales.

2. Fase subaguda, entre la tercera a sexta semana de la enfermedad, desaparece la fiebre y el resto de manifestaciones antes mencionadas, apareciendo la descamación de manos y pies. Se agrega en la biometría hemática trombocitosis y anemia, leucocitosis y reactantes de fase aguda en descenso. En esta fase suelen formarse los aneurismas coronarios.

3. Fase de convalecencia, la mayoría están asintomáticos, pueden aparecer líneas de Beau en las uñas. Los análisis de laboratorio están dentro de normalidad y los aneurismas pueden o no desaparecer.¹³

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos para EK clásica son los siguientes:

Fiebre durante al menos 5 días junto con 4 de las siguientes características clínicas:

1. Eritema y grietas en los labios, lengua de fresa y / o eritema de la mucosa oral y faríngea.
2. Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado
3. Eritrodermia difusa maculopapular o eritema multiforme
4. Eritema y edema de manos y pies en la fase aguda y / o descamación periungueal en la fase subaguda.
5. Linfadenopatía cervical (mayor de 1.5 cm de diámetro), generalmente unilateral.¹⁰

Existen también las guías japonesas de EK publicadas en 2002 en las que se deben cumplir al menos cinco de los siguientes seis criterios:

1. Fiebre por un periodo mayor o igual a cinco días
2. Congestión conjuntival bilateral
3. Cambios en labios y cavidad oral
4. Exantema polimorfo
5. Cambios en región distal de extremidades
6. Linfadenopatía cervical no purulenta ¹⁴

Sin embargo hasta un 36% de los pacientes no cumplen todos los criterios diagnósticos lo cual dificulta el diagnóstico, pudiendo pasar por alto la enfermedad fácilmente o ser confundida con otra. A este grupo de pacientes se les clasifica como "Enfermedad de Kawasaki incompleto", la cual suele desarrollarse en los pacientes más pequeños generalmente menores de 6 meses, provocando que la dificultad en el diagnóstico retrase el tratamiento elevando la probabilidad de desarrollar complicaciones.⁸

EK debería ser considerada en el diagnóstico diferencial de fiebre prolongada sin foco asociada con cualquiera de las principales características clínicas de la enfermedad, el diagnóstico puede confirmarse con hallazgos de laboratorio de imagen que si bien no son patognomónicos aumentan la sospecha clínica de la EK, el hallazgo de puntajes Z de la arteria coronaria descendente anterior izquierda o arteria coronaria derecha carece de sensibilidad pero tiene una muy alta especificidad para el diagnóstico, estos hallazgos generalmente aparecen después de la primera semana de enfermedad, por lo que un ecocardiograma normal dentro de la primera semana no descarta el diagnóstico. ¹

Por tanto en 2017 la Academia Americana del corazón publicó un artículo para diagnóstico, tratamiento y seguimiento a largo plazo para estos pacientes, en el que se describe un algoritmo diagnóstico utilizando criterios clínicos, de laboratorio y hallazgos ecocardiográficos. ¹⁰

El diagnóstico de la EK incompleta debe considerarse en cualquier niño con fiebre prolongada inexplicable y menos de 4 de los principales hallazgos clínicos y fiebre de más de 7 días sin otra explicación. Por otro lado, se trata de un EK atípico cuando hay manifestaciones no clásicas de la enfermedad como por ejemplo nefritis, neumonía,

artritis, miositis, uveítis, vasculitis retiniana, y síntomas asociados a sistema nervioso central. Es importante tener en cuenta la existencia de estas formas incompletas o atípicas ya que el riesgo de complicaciones coronarias en estos pacientes es comparable con la presentación clásica.¹⁵

De acuerdo al algoritmo propuesto por la AHA si no se cumplen todos los criterios de EK, se debe reevaluar con proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular, si estos son menores de 3 mg/ dl o 40 mm/hora, respectivamente se debe revalorar clínica y nuevos resultados ante persistencia de la fiebre sin embargo ante la aparición de descamación ungueal característica se debe realizar un ecocardiograma.¹

En caso de que la proteína C reactiva sea mayor de 3 mg/dl o que la velocidad de sedimentación globular sea mayor de 40 mm/hora y se encuentran tres o más de los siguientes hallazgos de laboratorio: anemia para la edad, recuento plaquetario mayor o igual a 450,000 después del séptimo día de fiebre, albúmina menor o igual a 3 g/dl, alaninoaminotransferasa elevada, leucocitos mayor o igual a 15, 000/mm³, piuria estéril >10 leucocitos por campo o bien un ecocardiograma en el que se encuentre alguna de las 3 condiciones: puntaje Z para la arteria coronaria descendente anterior izquierda o arteria coronaria derecha ≥ 2.5 ; aneurisma de alguna arteria coronaria; o 3 o más de las siguientes características sugerentes: disminución de la función ventricular izquierda, regurgitación mitral, derrame pericárdico o puntajes Z en descendente anterior izquierda o arteria coronaria derecha de 2 a 2.5, ameritando inicio de tratamiento.¹

Otros hallazgos clínicos y de laboratorio comunes son los siguientes, en el sistema cardiovascular se puede encontrar; miocarditis, pericarditis, regurgitación valvular, agrandamiento de la raíz aórtica. A nivel respiratorio; infiltrados peribronquiales e intersticiales y nódulos pulmonares en la radiografía de tórax. Las manifestaciones del sistema musculoesquelético suelen ser; artritis y artralgia con pleocitosis del líquido sinovial. En el tracto gastrointestinal puede haber diarrea, vómito, dolor abdominal, hepatitis, ictericia, hidropesía de la vesícula biliar, pancreatitis. En el sistema nervioso central se identifica irritabilidad, meningitis aséptica, parálisis periférica del nervio facial, hipoacusia neurosensorial. En el genitourinario uretritis e hidrocele.¹⁰

La prevalencia de la afectación gastrointestinal en Kawasaki es desconocida, la literatura ha reportado una prevalencia de alrededor del 2.3%. La presencia de esta ha demostrado retraso en la sospecha diagnóstica de EK. La diarrea y los vómitos son los

síntomas más comunes. Las enzimas hepáticas elevadas y la hidropesía de la vesícula biliar son frecuentemente reportadas, mientras que el infarto esplénico, la pancreatitis, la ascitis, la estenosis y obstrucción yeyunal, la invaginación intestinal, la pseudoobstrucción intestinal, la colitis isquémica, el edema intestinal y enteritis hemorrágica son menos frecuentes. Zulian et al. reportaron que de 12 pacientes con EK con complicaciones quirúrgicas abdominales que incluyen hidropesía vesicular con colestasis, oclusión del intestino delgado (n = 4), obstrucción funcional causada por íleo paralítico (n = 3), colitis isquémica (n = 1) y abdominal vasculitis con necrosis hepática masiva (n = 1).¹⁶

Una revisión publicada en 2018 realizó una búsqueda sobre la afección gastrointestinal en pacientes con enfermedad de Kawasaki, en 33 artículos encontrados, solo 48 casos presentaron esta afección siendo el dolor abdominal y el vómito los más frecuentes, esta afectación puede deberse a vasculitis y trombosis de pequeñas arterias submucosas, provocando isquemia intestinal por tanto la hipermotilidad seguida de parálisis del segmento afectado datos de pseudoobstrucción. En la mitad de los casos se presentaron complicaciones coronarias y casi un cuarto de paciente fueron sometidos a laparotomía exploradora de forma innecesaria. Por lo que el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki debe considerarse en todos los niños con fiebre, dolor abdominal y signos radiológicos de pseudoobstrucción.¹⁷

Otros hallazgos comunes pueden ser: erupción descamativa en la ingle, flemón retrofaríngeo, eritema e induración en el sitio de la vacuna del bacilo Calmette-Guérin y uveítis anterior.¹⁰

El eritema e induración en el sitio de la vacuna del Bacilo Calmette-Guérin se reconoce como una pista clínica importante, sin embargo, hay pocos datos que respalden su especificidad. Un estudio retrospectivo de casos y controles de de 2007 a 2010 realizado en Singapore encontró que significativamente los niños más pequeños tuvieron más cambios en el sitio de BCG (69.7%) respecto a los niños mayores (27.8%; p <0.001). Concluyendo un valor predictivo de la reacción o induración del sitio de BCG para EK del 90,8% para lactantes y 96,2% (IC 95% 0,868-0,995) para niños mayores. La tasa de prevalencia de cambios en el sitio BCG fue del 9,9% entre pacientes con enfermedades febriles y de 42.6% en pacientes con EK, concluyendo que es un dato clínico útil para el diagnóstico de EK.¹⁸

En cuanto a la uveítis anterior, un estudio retrospectivo en Corea investigó el valor diagnóstico de la uveítis anterior para la detección temprana de EK en 111 pacientes, los cuales fueron divididos en dos grupos, el primero con y el segundo sin uveítis, encontrando como resultados que el grupo con uveítis había recibido tratamiento antes y tenían menor incidencia de aneurismas coronarios, concluyendo que la exploración mediante lámpara de hendidura puede ser útil en la detección temprana de uveítis apoyando así el diagnóstico de EK.¹⁹

Debido a que la enfermedad de Kawasaki se basa principalmente en características clínicas y no existe una prueba diagnóstica de laboratorio específica, en los últimos años se ha estado estudiando el nivel de péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) como marcador de laboratorio útil para el diagnóstico en pacientes con fase aguda de la enfermedad principalmente en aquellos quienes no cumplen todos los criterios clínicos diagnóstico. Hyuksol et al publicaron en 2016 un estudio de revisión retrospectivo en el que se realizaron búsquedas en EMBASE y PubMed hasta el 30 de junio de 2015, para identificar estudios que evaluaran el valor diagnóstico de NT-proBNP con el objetivo de determinar el valor diagnóstico de NT-proBNP para EK. Finalmente solo se incluyeron 7 estudios para revisión sistemática y metanálisis. La sensibilidad y especificidad diagnóstica general fueron 0,84 (IC 95%: 0,78 a 0,89) y 0,79 (IC 95%: 0,74 a 0,84), respectivamente. La sensibilidad general y la especificidad en cinco estudios adoptaron el umbral de aproximadamente 200 ng / L fueron 0.85 (IC 95%: 0.78 - 0.90) y 0.76 (IC 95%: 0.69 - 0.82), respectivamente, concluyendo que podría servir como un biomarcador útil en el diagnóstico temprano de EK, sin embargo aún se necesitan más estudios.²⁰

También se han estudiado predictores de resistencia al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y de lesiones de las arterias coronarias. Tian Xie et al publicaron en 2017 un estudio retrospectivo con un total de 560 pacientes con EK diagnosticados en el Hospital Pediátrico universitario de Zhejiang, desde mayo de 2010 hasta mayo de 2014. Se reportaron 410 EK completos y 150 incompletos. Los datos de laboratorio se compararon entre los resistentes a IGIV y sensibles a IVIG, así como pacientes con y sin lesiones en las arterias coronarias.

En los pacientes con diagnóstico de EK completo quienes presentaron resistencia a la IGIV, los niveles de proteína C reactiva tuvieron una sensibilidad del 65,52% y una especificidad del 62,7% para predecirla con un punto de corte de >10 mg / dl. La albúmina < 3.2 g /dL, demostró una sensibilidad y especificidad para predecir la resistencia del 72 y 83.19%, respectivamente. En cuanto al Péptido natriurético

proBNP se reportó una sensibilidad del 73,91% y una especificidad del 76,43% para predecir la resistencia a IVIG en un punto de corte de > 1300 pg / ml. Los niveles de interleucina-6 tenían una sensibilidad del 76,19% y una especificidad del 61,59% con un valor de corte de > 4 pg / ml. Los niveles de velocidad de sedimentación globular tuvieron una sensibilidad del 53,26% y una especificidad del 64,14% para predicción de aneurismas en las arterias coronarias con un punto de corte de > 75 mm / h. ²¹

En los pacientes con EK incompleto la sensibilidad y especificidad para predecir la resistencia a IGIV fue de 80 y 54.1% cuando la hemoglobina fue <11 g / dl. Respecto a la proporción de neutrófilos en aquellos con un porcentaje > 70%, la sensibilidad y especificidad para predecir la resistencia a fue de 68 y 66.94%, respectivamente. Los niveles de VSG tenían una sensibilidad del 70.83% y una especificidad del 65.81%. Los niveles de Péptido natriurético proBNP tuvieron una sensibilidad del 78,57% y una especificidad del 56,67% para predecir resistencia a tratamiento con un punto de corte > 360 pg / ml. Los niveles de interleucina-6 tuvieron una sensibilidad del 70,59% y una especificidad del 66. 28%. Los niveles de VSG tuvieron una sensibilidad del 61.82% y una especificidad de 65.12% para predecir lesiones en arterias coronarias con un punto de corte de > 75 mm / h.

Con lo cual se puede concluir que el recuento de leucocitos, la proporción de neutrófilos, los niveles de hemoglobina, PCR, VSG, albúmina, NT-proBNP, interleucina-6 y 10 pueden ser predictores efectivos de resistencia a IGIV y lesiones en las arterias coronarias. ²¹

Complicaciones

Las manifestaciones y complicaciones cardiológicas representan la mayor causa de morbimortalidad en la EK, tanto en la fase aguda como a largo plazo. Se produce una inflamación a nivel del pericardio, miocardio, endocardio incluyendo válvulas y arterias coronarias. En estudios histológicos recientes se identifican tres procesos patológicos probables: el autolimitado; con cese a las 2 semanas de enfermedad que provoca una arteritis necrosante producida por infiltración de neutrófilos activados con afectación de la adventicia arterial causando aneurismas. El segundo proceso consiste en una vasculitis subaguda/crónica con infiltración de linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos que comienza a las 2 semanas de inicio de la enfermedad y que puede continuar durante meses o hasta años en algunos pacientes. El tercero consiste en una proliferación miofibroblástica luminal derivada de las células musculares de la media que comienza en las primeras 2 semanas y que persiste meses o años siendo la causa potencial de la estenosis arterial. ²²

Tratamiento

El objetivo del tratamiento en la fase aguda es reducir la inflamación, el daño arterial y prevenir la trombosis en aquellos pacientes que desarrollan anomalías en las arterias coronarias. El tratamiento base de la enfermedad aguda es la inmunoglobulina intravenosa y el ácido acetil salicílico.¹

El primer medicamento en utilizarse fue el ácido acetil salicílico tanto por su efecto antiinflamatorio como antitrombóticos, hasta la fecha no existen estudios que demuestren un beneficio con la dosis antiinflamatorias (80 mg kg por día) respecto a la dosis antitrombóticas (3-5 mg kg por día) en la prevención de las lesiones en las arterias coronarias. Además evitar una dosis antiinflamatoria reduce el riesgo de efectos secundarios como Síndrome de Reye, sangrado gastrointestinal, e hipoacusia neurosensorial. Un estudio de cohorte multicéntrico, retrospectivo, no aleatorizado de 1213 pacientes realizado entre 2004 y 2015 en 5 instituciones, de las cuáles 2 utilizan habitualmente dosis bajas y 3 dosis altas reportó que hubo diferencias significativas en el riesgo de anomalías coronarias respecto al grupo que administró dosis baja en comparación con el grupo de altas dosis de AAS (22,2% frente a 20,5%).²²

La guía para el manejo de EK de la AHA 2017 recomienda como nivel de evidencia C la administración de dosis moderada 30-50 mg kg por día a dosis altas 80-100 mg kg por día hasta que el paciente esté afebril. Posteriormente a la dosis alta se inicia dosis baja 3-5 mg kg por día durante 6 a 8 semanas posterior al inicio de la enfermedad sin evidencia de anomalías coronarias demostradas. El uso del ibuprofeno está contraindicado durante el uso del ácido acetil salicílico ya que antagoniza la inhibición plaquetaria.¹

La IGIV se utilizó por primera vez en 1981 para tratar a un paciente con agammaglobulinemia y púrpura trombocitopénica con buenos resultados posteriormente Imbach y cols, describieron su uso en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática. En base a estos antecedentes Furusho en 1983 en Japón utilizó la IGIV para modular la respuesta del sistema inmune en 14 pacientes con EK aguda encontrando que de un total de 40 pacientes, 7 de los pacientes que no recibieron tratamiento con IGIV desarrollaron aneurismas de la arteria coronaria, mientras que de los 14 que recibieron IGIV ninguno presentó complicaciones coronarias. Más tarde se publicó un estudio multicéntrico aleatorizado en Estados Unidos en donde se comparó el uso IGIV asociado al ácido acetil salicílico en comparación con el uso de

ácido acetil salicílico como monoterapia, los resultados obtenidos fueron concluyentes, en un periodo de dos semanas 18 de 78 pacientes estudiados (23%) del grupo de monoterapia con ácido acetil salicílico, en comparación con 6 de 75 (8%) en el grupo de tratamiento asociado con gammaglobulina desarrollaron aneurismas de las arterias coronarias ($p = 0,01$), evidenciando así la franca disminución de complicaciones en los pacientes quienes también recibieron IGIV.²³

La inmunoglobulina intravenosa es un producto purificado obtenido de miles de donadores y actualmente tiene múltiples indicaciones en el uso de entidades autoinmunes y condiciones inflamatorias, a pesar de que se desconoce exactamente su mecanismo de acción se cree que provoca una mayor depuración de autoanticuerpos a través de la competencia en la unión de receptores Fc neonatal; en la activación del receptor inhibitor de Fc Fc α RIIB en los macrófagos; y en el bloqueo de moléculas de adhesión y tráfico de células hacia el endotelio vascular implicadas en los procesos inflamatorios. También se cree que contiene numerosos anticuerpos capaces de neutralizar citoquinas, quimiocinas y proteínas del complemento activadas, estos mecanismos provocan una respuesta variable dependiendo de la enfermedad a tratar. Un estudio en sangre periférica de pacientes con EK reveló producción incrementada de linfocitos y una respuesta apoptótica disminuida en comparación con pacientes sanos. El tratamiento con IGIV disminuyó esta producción, sugiriendo así un efecto pro-apoptótico. Este efecto puede estar mediado por Fas, ya que las preparaciones de IGIV parecen contener anticuerpos anti-Fas. Por tanto también se piensa que la IGIV también puede influir en el número y la función de células T reguladoras controlando la inflamación.

Los niños con EK muestran números de células T reguladoras más bajos en la fase aguda de la enfermedad en comparación con los controles sanos, y esto se normaliza después del tratamiento con IGIV. También se ha demostrado que al inhibir la activación de células T, el factor de necrosis tumoral, la producción de la matriz metaloproteínasa 9 se media el daño vascular en ratones.²⁴

La eficacia de la IGIV en el tratamiento de esta enfermedad está ya bien fundamentada y en general podemos concluir que va a provocar un efecto antiinflamatorio generalizado modulando la producción de citoquinas, neutralizando toxinas y otros agentes patógenos, así como incrementando la actividad reguladora de células T y suprimiendo la síntesis de anticuerpos.¹

En el pasado se probaron variedad de dosis tanto en Japón como en Estados Unidos, un estudio multicéntrico japonés de 160 pacientes, probó un protocolo de 5 días utilizando tres diferentes dosis: 50–100 mg / kg / día, 200 mg / kg / día y 400 mg / kg / día encontrando que solo la dosis más alta mostró un efecto beneficioso en cuanto a la disminución de las complicaciones en las arterias coronarias. Otro estudio japonés de 136 pacientes en el que se administraron dosis de 400 mg / kg / día asociado a ácido acetil salicílico por tres días también reportó resultados favorables respecto a la disminución de las complicaciones coronarias, sin embargo el 23% persistieron con fiebre. Con el objetivo de acortar la estancia hospitalaria un estudio norteamericano de 47 pacientes comparó una sola infusión de 1 g / kg comparada con 400 mg / kg / día administrada durante 4 días, reportando que aunque la recuperación clínica fue más rápida en los pacientes que recibieron una dosis de infusión única, las complicaciones en las arterias coronarias no fueron diferentes.²⁴

En el estudio más grande de América del Norte Newburger et al estudiaron un total de 549 pacientes, en los que se comparó el uso de una dosis única de 2 g / kg de IGIV respecto al protocolo de las cuatro infusiones, reevaluando a los pacientes a las 2 y 7 semanas después de iniciado el tratamiento. En general, en los pacientes que recibieron una sola infusión se acortó el periodo febril y hubo menor prevalencia de las anomalías en las arterias coronarias. No hubo diferencia en la tasa de eventos adversos. Un metaanálisis publicado en 1995 concluyó que las dosis > 1 g tuvieron mejores resultados que los regímenes de dosis más bajas. Una revisión Cochrane posterior alcanzó las mismas conclusiones. En consecuencia, las pautas emitidas por La Academia Americana del corazón en 2004, y reforzada en 2017, recomiendan una sola infusión de 2 g / kg generalmente administrada durante 10 a 12 horas, junto con el ácido acetil salicílico para el manejo inicial.²⁴

El tratamiento debe iniciarse en aquellos pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos tanto completos como incompletos asociados a estudios de laboratorio y ecocardiograma sugestivos de EK los cuales fueron establecidos por la Academia Americana del Corazón en 2017. El tratamiento debe iniciar lo antes posible y de preferencia los primeros 10 días posteriores al inicio de la fiebre. Se ha visto que uso del algoritmo para EK incompleto establece grandes beneficios al comparar el riesgo que existe ante el tratamiento con IGIV respecto al alto riesgo de presentar aneurismas de la arteria coronaria en pacientes que no reciben un tratamiento oportuno.¹

Los pacientes con diagnóstico tardío, más allá del décimo día de fiebre, pueden ser candidatos para recibir tratamiento si persisten con reactantes de fase aguda elevados (PCR > 3.0 mg / dL) junto con fiebre persistente sin otra explicación o aneurismas de la arteria coronaria (dimensión luminal Puntaje Z > 2.5). Los pacientes con EK recurrente, definida como un episodio repetido de EK completo o incompleto después de la resolución completa del episodio anterior, deben recibir la terapia estándar con IGIV y ASA establecidos por la AHA.¹

La infusión de dosis altas de IGIV tiene varios efectos adversos que pueden ser clasificados de acuerdo a su severidad, entre los más comunes se encuentran la hipertensión arterial, cefalea, malestar general, náuseas, fiebre de bajo grado, escalofríos, urticaria, artralgias y mialgias. Estos síntomas generalmente se resuelven varios días después del inicio. Rara vez se presentan efectos secundarios graves como las reacciones anafilácticas, meningitis aséptica, insuficiencia renal aguda, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio. Es importante realizar un monitoreo continuo durante la infusión con la finalidad de detectar efectos adversos.²⁵

Aunque la mayoría de los pacientes responden a una dosis única de IGIV con el cese de la fiebre, la mejoría en los signos clínicos y los marcadores de inflamatorios, una minoría presentará resistencia al tratamiento con IGIV definido como fiebre persistente o recidivante a las 36 horas después de la administración de IGIV. Se desconoce la base inmunológica de la resistencia.²⁶

Resistencia a tratamiento con IGIV

El fallo en la respuesta al tratamiento con IGIV es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de secuelas cardíacas a largo plazo. Por lo tanto, la identificación y el tratamiento de los pacientes que no responden al tratamiento inicial con IGIV es un aspecto clave en el manejo de esta enfermedad. Un estudio de cohorte realizado en niños japoneses con EK mostró que el fallo en la respuesta a la IGIV fue el factor de riesgo independiente más fuerte para el desarrollo de aneurismas de la arteria coronaria dentro de un mes después de la presentación de la enfermedad con una probabilidad ajustada cociente (OR) de 19.1 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 8.73-41.98). Un estudio En Estado Unidos de América mostró que los no respondedores tienen un mayor riesgo de aneurismas coronarios que los respondedores (15% vs. 3%,

p = 0.0008), encontrando como factores de riesgo los extremos de edad (<1 año de edad,> 4-5 años), el sexo masculino y las anomalías de laboratorio, incluyendo mayor velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, hemoglobina menor, mayor recuento de leucocitos y mayor porcentaje de polimorfonucleares y bandas, transaminasemia e hipoalbuminemia como principales factores de riesgo asociados a falta de respuesta a IGIV y por lo tanto mayor riesgo de desarrollo de lesiones coronarias.²⁷

En 2017 Gámez-González et al publicaron un análisis retrospectivo de 419 pacientes con EK, los cuales se dividieron en respondedores a IGIV (n = 318) y no respondedores (n = 101). El análisis de regresión logística multivariante reveló que el porcentaje de neutrófilos, albúmina, aspartato aminotransferasa, la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal fueron predictores independientes a resistencia de tratamiento con IGIV. Se realizó un sistema de puntuación predictivo mediante la asignación de 1 punto para la presencia de estos parámetros (neutrófilos > 80%, albúmina <3.4 g / dL, aspartato aminotransferasa > 100 UI / L, frecuencia cardíaca > 146 lpm y temperatura corporal > 38.8 ° C). Este sistema de puntuación reportó una sensibilidad del 76,2% y una especificidad del 64,8%, y un valor predictivo positivo del 40,1% y un valor predictivo negativo del 89,4%. A pesar de que este estudio tiene varias limitaciones entre ellas que se realizó en un solo centro además de que respecto a los signos vitales como frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria son dependientes de la edad. Se necesitan más estudios para evaluar la importancia de la clínica como factores de predicción a tratamiento con IGIV. Gámez-González Luisa Berenise, MD1,2 , Hamada Hiromichi, MD, PhD1 , Cisneros Castolo Martín, MD3 , Honda Takafumi, MD1 , Yasukawa Kumi, MD, PhD1 , and Takanashi Jun-ichi, MD, PhD1 Vital Signs as Predictor Factors of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Patients With Kawasaki Disease. Clin Pediatr (Phila). 2018 Sep;57(10):1148-1153.²⁷

De acuerdo a la guía de manejo por la AHA en primera instancia se recomienda administrar una segunda dosis de IGIV (2 g / kg) a pacientes con persistencia o fiebre recidivante al menos 36 horas después de terminada la primera infusión de IVIG.¹

Otros tratamientos recomendados varias series de casos pequeños y estudios observacionales han descrito niños con EK con fiebre recrudesciente o persistente a pesar del tratamiento con IGIV en quien la administración de la terapia con esteroides se asoció con una mejora en los síntomas y la ausencia de aparición de

anormalidades de la arteria coronaria o efectos adversos. En un estudio de rescate de primera línea de terapia, Furukawa et al informaron que en una serie de casos 63 pacientes presentaron resistencia al tratamiento con IGIV de los cuales 44 recibieron posteriormente metilprednisolona intravenosa ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ durante 3 días consecutivos) seguido de metilprednisolona oral por 7 días. A 19 pacientes se les administró una segunda infusión de IGIV. La incidencia de anormalidades de la arteria coronaria fue similar entre los 2 grupos de tratamiento, aunque el impacto de este estudio está condicionado por el tamaño de la muestra. Teraguchi et al estudiaron 41 casos resistentes a IVIG pacientes e informaron que el uso de metilprednisolona intravenosa ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ durante 3 días consecutivos) seguido de la prednisolona ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) durante 7 días no mejoró los resultados clínicos o coronarios en comparación con el uso de una segunda dosis de IGIV.

No hay ensayos clínicos que comparen diferentes regímenes de esteroides para pacientes que no responden a una dosis inicial o una segunda dosis de IGIV. Por lo tanto, el régimen de esteroides óptimo es desconocido¹

Un estudio de cohorte, prospectivo, multicéntrico realizado en 34 hospitales en Japón en pacientes con EK, reportó que los pacientes febriles en el momento del diagnóstico recibieron IGIV primaria ($2 \text{ g} / \text{kg}$ por 24 h) y aspirina oral ($30 \text{ mg} / \text{kg}$ por día) hasta que la fiebre desapareciera seguida de aspirina oral ($5 \text{ mg} / \text{kg}$ por día) durante 2 meses después del inicio de la enfermedad de Kawasaki. Estratificamos a los pacientes usando el puntaje de Kobayashi en no respondedores predichos de IVIG (puntaje de Kobayashi ≥ 5) o respondedores predichos de IVIG (puntaje de Kobayashi < 5). Para los no respondedores predichos, cada hospital decidió independientemente si agregar prednisolona (inyección intravenosa de $2 \text{ mg} / \text{kg}$ por día durante 5 días) al tratamiento primario de IGIV, de acuerdo con su política de tratamiento respectiva.

El punto final primario fue la incidencia de anormalidades de las arterias coronarias determinado por ecocardiografía bidimensional al mes después del tratamiento primario en pacientes que no respondieron al tratamiento primero con IGIV más prednisolona. Las anormalidades de la arteria coronaria se definieron de acuerdo con los criterios del Ministerio de Salud y Bienestar de Japón y de la American Heart Association (AHA). Desde el 1 de julio de 2012 hasta el 30 de junio de 2015, se inscribieron 2628 pacientes con enfermedad de Kawasaki, de los cuales 724 ($27 \pm 6\%$) se pronosticaron no respondedores de IGIV por lo que recibieron IGIV más prednisolona como tratamiento primario. En cuanto a los resultado 132 ($18 \cdot 2\%$) de 724 pacientes no respondieron al tratamiento primario. Entre los pacientes con datos completos, las anormalidades arteriales estuvieron presentes en 40 (tasa de incidencia

5 · 9%, IC 95%) de 676 pacientes según los criterios de la AHA o en 26 (3 · 8%) de 677 pacientes según los criterios japoneses. Los eventos adversos graves ocurrieron en 12 (1 · 7%) de 724 pacientes tratados con IGIV primaria más prednisolona; dos de estos pacientes tenían hipertensión y bacteriemia que probablemente se relacionó con el uso de prednisolona. En conclusión, se demostró que la terapia primaria con IGIV más prednisolona fue efectiva reduciendo el número de no respondedores y disminuyendo la incidencia de anormalidades de la arteria coronaria. Se recomienda que el uso de IVIG más prednisolona se administre a pacientes con Enfermedad de Kawasaki que tengan puntaje de predicción de falta de respuesta a la IGIV. Sin embargo, esta recomendación debe verificarse en ensayos prospectivos aleatorizados con participantes no japoneses.²⁸

Otra alternativa de tratamiento que recomienda la AHA es el uso de infliximab (5 mg / kg) como una alternativa a una segunda infusión de IGIV. Un ensayo clínico abierto, aleatorizado y multicéntrico estudió la administración de infliximab (5 mg / kg por vía intravenosa durante 2 horas) versus una segunda infusión de IGIV (2 g / kg) para determinar la seguridad, tolerabilidad y la farmacocinética de infliximab para terapia de rescate para pacientes que tenían fiebre en al menos 36 horas después del final de la infusión inicial de IGIV. El estudio incluyó a 24 pacientes con EK resistente a IGIV y determinó que infliximab fue bien tolerado en lactantes y niños y que la farmacocinética era similar a los adultos, con niveles circulantes del anticuerpo monoclonal detectado hasta la décima semana. En un ensayo japonés de 20 pacientes resistentes a 2 infusiones consecutivas de IGIV y que fueron tratados con infliximab (5 mg / kg), se logró una buena respuesta clínica en 18 de ellos., resolviendo las anormalidades de la arteria coronaria detectadas en ecocardiograma y no detectando reacciones adversas al medicamento. Otra revisión retrospectiva de 2 centros que compararon la administración de una segunda dosis de IVIG con el uso de infliximab, reportó que su uso tuvo hospitalización más corta y menos días de fiebre, pero en cuanto a los resultados de las lesiones en las arterias coronarias y los eventos adversos estos fueron similares. Por lo que se concluye que el infliximab puede considerarse como una alternativa a una segunda infusión de IGIV para pacientes resistentes a la administración de una primera dosis.¹

La eficacia de infliximab como complemento terapéutico de primera línea aún no se ha establecido. Aunque existen estudios retrospectivos que mostraron una mejora en varios resultados clínicos, el uso de infliximab como la terapia de segunda línea aún no está bien investigado. Como el factor de necrosis tumoral es una citocina inflamatoria

clave implicada en la enfermedad de EK, agentes como el Infiximab, se unen con alta afinidad a TNF- α demostrando buena respuesta. Por otro lado las complicaciones de la administración de infliximab incluyen la reactivación de la tuberculosis latente y un mayor riesgo de sepsis bacteriana. Los estudios retrospectivos han informado tasas de respuesta (definidas por una reducción en la fiebre y nivel de proteína C reactiva) de 81.3–91.7% como agente de segunda línea. Por lo tanto, el infliximab podría ser un tratamiento prometedor notable para la EK resistente a IGIV y la disminución potencial de lesiones en la arteria coronaria, aunque la opción más óptima de terapia adyuvante es diferente para cada paciente y va a depender de su estado inmunitario.²⁹

Otra alternativa de tratamiento cuando existe una enfermedad refracta a la infusión de IGIV, infliximab o esteroides es la ciclosporina, que es un inhibidor de la calcineurina, ya que existen estudios genéticos en niños de ascendencia japonesa o europea en los que se ha visto activación de la calcineurina cálcica como vía de señalización contribuyente a la susceptibilidad a la enfermedad y a la formación de aneurisma de la arteria coronaria. Existen estudios que reportan se ha utilizado con éxito en un pequeño número de pacientes altamente resistentes, se recomienda la monitorización de los niveles del medicamento para llegar a la dosis apropiada. Una vez que el paciente está afebril y clínicamente mejor, con PCR ≤ 1.0 mg / dL, o después 2 semanas de terapia, la dosis puede reducirse en un 10% de la dosis inicial cada 3 días y discontinuarla cuando la dosis ha alcanzado $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. Un pequeño ensayo piloto en Japón estudió el tratamiento con ciclosporina en 28 niños que permanecieron febriles después de la administración de 2 dosis de IVIG. Después de recibir una dosis oral de 4 a $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 18 pacientes (64%) estaban afebriles después de 3 días de terapia. En general, el 78% de los pacientes respondieron. Nueve pacientes desarrollaron hipercalemia, pero ninguno tuvo efectos adversos graves. Se necesitan más ensayos aleatorios para determinar si los inhibidores de la calcineurina como la ciclosporina o tacrolimus reducen la tasa de aneurismas en la arteria coronaria. Sin embargo, estos pequeños estudios sugieren que la ciclosporina tiene pocos eventos adversos graves y es una opción bien tolerada para el tratamiento del paciente con EK altamente refractario.¹

Hiromichi Hamada et al, publicaron un estudio en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de ciclosporina mediante un ensayo aleatorizado, abierto, ciego que incluyó 22 hospitales en Japón entre el 29 de mayo de 2014 y 27 de diciembre de 2016. Los pacientes elegidos fueron aquellos con mayor riesgo de resistencia al tratamiento con

inmunoglobulina intravenosa como manejo inicial, fueron asignados aleatoriamente dos grupos bajo tratamiento con IGIV más ciclosporina (5 mg / kg por día durante 5 días; tratamiento de estudio) y otro con tratamiento de IGIV convencional.

El objetivo primario fue la incidencia de las lesiones en las coronarias. De un total de 173 participantes se reportó que las lesiones arteriales fueron menores en el grupo de tratamiento combinado que en el grupo de tratamiento convencional (12 [14%] de 86 pacientes vs 27 [31%] de 87 pacientes; cociente de riesgos 0.46; IC 95% 0.25–0.86; $p = 0.010$). No se encontraron diferencias en la incidencia de eventos adversos entre los grupos (9% vs 7%; $p = 0.78$). Por lo que se concluye que la terapia primaria combinada con ciclosporina fue segura y efectiva en estos pacientes.²⁹

Por último la plasmaféresis ha sido reportada en ensayos clínicos no controlado como una terapia efectiva en pacientes refractarios a tratamiento con IGIV sin embargo debido a sus riesgos, debe reservarse para pacientes en quienes otras terapias ya han fallado.¹

En 2017 Sakoto et al. publicaron una revisión de cuatro casos con mala respuesta a tratamiento inicial con IGIV quienes posteriormente fueron tratados con plasmaféresis con albúmina al 5% en solución equilibrada en electrolitos, de acuerdo con las pautas recomendadas para la enfermedad de Kawasaki en unidades de cuidados intensivos. Se reportó que los niveles plasmáticos de la proteína C reactiva disminuyeron significativamente después del intercambio plasmático ($p < 0.05$). Las dilataciones de la arteria coronaria se encontró en dos casos y ambos mejoraron hasta 1 mes después del inicio del tratamiento. En cuanto a las complicaciones se identificó que un caso mostró marcadas disminuciones en los factores de coagulación, especialmente en fibrinógeno después de cada intercambio de plasma incluso posterior a la administración de plasma fresco congelado. Con este pequeño estudio se concluyó que el intercambio de plasma con albúmina al 5% fue efectivo para la enfermedad de Kawasaki refractaria. Sin embargo, existe la posibilidad de presentar trastornos de coagulación especialmente en pacientes pequeños que necesitan recambio plasmático frecuente.³⁰

JUSTIFICACIÓN

En México se cuenta con pocos estudios descriptivos de la enfermedad y en el estado de Morelos no se ha llevado a cabo ninguno, por lo que el conocimiento de las características epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad en el Hospital del Niño Morelense (HNM), nos ayudará a reconocer datos clínicos, que nos orienten al diagnóstico y la aplicación del tratamiento oportuno.

OBJETIVOS

Objetivo general

1. Describir las características clínicas, paraclínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki en el HNM en un periodo de 6 años de enero de 2013 y diciembre de 2018 para reconocer los datos clínicos, que nos orienten al diagnóstico y la aplicación del tratamiento oportuno de esta enfermedad.

Objetivos específicos

- 1.1 Contabilizar los casos de niños con enfermedad de Kawasaki, en el Hospital del Niño Morelense de 2013 a 2018
- 1.2 Identificar las características epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad.
- 1.3 Describir las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con EK.
- 1.4 Clasificar a los pacientes en las diferentes formas de presentación de esta enfermedad: EK completo, incompleto y atípico.
- 1.5 Describir los tratamientos que se les dio a los pacientes con EK y conocer la evolución de la enfermedad.
- 1.6 Identificar las complicaciones identificadas en momento del diagnóstico y durante el seguimiento.

METODOLOGÍA

Clasificación de la investigación:

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo

Población objetivo:

Todos los pacientes pediátricos, femeninos y masculinos que ingresados al HNM en los que se realizó el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki de enero del 2013 a diciembre del 2018.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes pediátricos del Hospital del Niño y el Adolescente Morelense
2. Edades entre 0 y 17 años 11 meses.
3. Femeninos y masculinos.
4. Pacientes ingresados bajo el diagnóstico presuntivo de Enfermedad de Kawasaki
5. Fecha de diagnóstico entre enero del 2013 a diciembre del 2018.

Criterios de exclusión:

1. Diagnóstico presuntivo, no confirmado durante su estancia.

Criterios de eliminación:

1. Expediente con datos incompletos para documentar la enfermedad de Kawasaki.

Ubicación del estudio.

El estudio se llevará a cabo en el archivo del HNM.

Tamaño de muestra

Muestra a conveniencia de la población que acude al HNM, con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki.

Factibilidad del estudio

La presente investigación se considera factible, ya que solo se requiere el análisis de los expedientes de los pacientes atendidos por EK en los últimos 5 años en el Hospital del niño y adolescente morelense y el diseño de una base de datos en Excel.

Se realizó una revisión de expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados con enfermedad de Kawasaki entre enero de 2013 a diciembre de 2018.

Se recabaron datos demográficos, características clínicas, exámenes de laboratorio y gabinete, tratamiento empleado y complicaciones presentadas al momento del diagnóstico y durante el seguimiento de los pacientes diagnosticados con EK.

Los datos se vaciaron en una base de datos en las que se registraron nombre, edad, fecha de inicio del padecimiento, criterios clínicos y paraclínicos, diagnósticos, tratamiento empleado y complicaciones asociadas.

Variables del estudio (Anexo 2)

RESULTADOS

Durante el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2018 se diagnosticaron 23 casos de enfermedad de Kawasaki en el hospital del Niño Morelense, de los cuales el 60% de se identificaron en los últimos dos años de estudio.

El diagnóstico de EK se sospechó en el 82.6% de los casos en el momento del ingreso hospitalario. Entre los diagnósticos de sospecha en el HNM se encontraron la infección de vías urinaria y escarlatina. (Figura 1) El número de consultas promedio previas al ingreso fue de 3 (Figura 2), todos los pacientes recibieron algún tipo de tratamiento antimicrobiano previamente ante sospecha de infecciones bacterianas o por causa desconocida (Figura 3 y 4).

El 73.9% de los pacientes con diagnóstico de EK corresponden a la presentación clásica y el 26.1% a la incompleta. (Figura 5).

El rango de edad de presentación fue de 4-66 meses con una mediana de 23 meses y un promedio de 30 meses. (Figura 6). Se reportó un leve predominio en el género masculino del 56.5% y femenino del 43.5% con una relación 1.3:1 respectivamente. (Figura 7). El 60.8% de los casos ocurrió en otoño y el 26% en verano.

La frecuencia de las manifestaciones clínicas diagnósticas las más frecuentes se muestra en la figura 8.

En relación con los datos clínicos asociados a EK fuera de los criterios diagnósticos los más frecuentemente reportados fueron artralgias en el 26.1%, síntomas digestivos en el 8.7% siendo vómito y diarrea los más frecuentes, síntomas neurológicos en el 4.3% siendo la ataxia el único hallazgo encontrado.

Otros datos importantes como la induración en sitio de vacuna BCG fue reportada en el 21.7% de los pacientes.

En cuanto a los estudios de laboratorio, los resultados de los reactantes de fase aguda se muestran en la figura 9. El resto de parámetros de laboratorio diagnóstico se muestran en la figura 10.

Todos los pacientes diagnosticados con EK recibieron tratamiento con IGIV dentro de los primeros 10 días de fiebre, en el 69.6% cedió la fiebre en un periodo menor a 48 horas mientras que el 30.4% ameritó la administración de una segunda dosis, con la cual remitió. Ninguno de los pacientes ameritó otro tipo de tratamiento.

A todos los pacientes se les realizó ecocardiograma al momento de la sospecha diagnóstica reportándose normal en el 82.6% de los casos y anormal en el 17.4 % siendo los aneurismas de la arteria coronaria la principal complicación asociada.

Se reportó una estancia hospitalaria promedio de 3 días y no se reportó ningún reintegro al egreso hospitalario de estos pacientes (tabla 11). Únicamente se encontró una recidiva en una paciente de tres años un año después del diagnóstico inicial.

En tres de los cuatro pacientes con complicaciones cardíacas estas remitieron encontrándose con ecocardiograma normal antes de los 3 meses posteriores al diagnóstico. Solo un paciente persiste con aneurismas coronarios hasta la actualidad siendo este paciente en el cual se realizó el diagnóstico más tardíamente.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad la cual desde su primer reporte en 1967 ha sido descrita en todo el mundo. El país con más casos de enfermedad de Kawasaki es Japón con una incidencia de 298.6 casos/100 000 niños menores de 5 años, le sigue Corea del Sur con una incidencia de 113.1/100 000 en niños menores de 5 años según datos de 2014.⁵ En Estados Unidos hay aproximadamente 4 500 casos al año y en México no se conoce la incidencia, el primer caso fue publicado por Rodríguez en 1977, Sotelo-Cruz realizó una revisión de todos los casos en la literatura reportados en México hasta mayo del 2012, encontró que se hasta entonces se habían publicado 250 casos.⁴ El Instituto Nacional de Pediatría publicó en el 2015 un estudio retrospectivo de agosto de 1995 a diciembre de 2013 conformado por 338 casos.⁵ Posteriormente el Hospital Infantil de México publicó en 2016 un estudio retrospectivo, de 204 pacientes diagnosticados de enero de 2004 y diciembre de 2014.⁶ En el estado de Morelos hasta el momento no existe ningún estudio de la enfermedad.

En nuestro hospital se reportaron 23 casos de EK de enero de 2013 a diciembre de 2018 de los cuales el 60% de se identificaron en los últimos dos años de estudio. En el 82.6% de los casos se sospechó de EK desde el momento del ingreso a nuestro hospital, sin embargo cabe destacar que en ocasiones los pacientes ya venían referidos con esta sospecha diagnóstica y que en promedio ya habían recibido alrededor de 3 consultas previas al ingreso en nuestro hospital así como la administración de tratamiento antimicrobiano en todos los casos. Esto nos sugiere un bajo índice de sospecha de la enfermedad y un uso inadecuado de tratamiento antimicrobiano.

Se encontró un rango de 3-20 días desde el inicio de la sintomatología hasta el momento del diagnóstico, con una mediana de 7, lo cual se encuentra muy por arriba de lo recomendado por la Academia Americana del Corazón y de países asiáticos como Japón-

En general se reporta un predominio por el género masculino a nivel mundial en una relación 1.5:1, en nuestro país los reportes más grandes indican también un predominio de género masculino superior incluso al 1.5:1, sin embargo en nuestro estudio también predominó el género masculino pero una relación menor.

Se sabe que alrededor del 80% de los casos ocurren en menores de 5 años y que aproximadamente el 50% de ellos ocurre en menores de 2 años¹, en este estudio se reportó un rango de edad de 4 a 66 meses, con una mediana de 23 meses, se encontró que el 91.4% de ellos fueron con edad igual o menor a 5 años y que el 47% de los casos pertenece a edad igual o menor a 2 años tal como lo reporta la literatura mundial. Se encontró un predominio por la estación de otoño en el 60% de los casos seguida del 26% verano, esta última coincide con las pandemias reportadas en Japón.

Está bien descrito el predominio de la presentación clásica de la enfermedad sobre la incompleta, en nuestro caso el 74.9% correspondiendo a más de tres cuartas partes del total de los pacientes lo cual coincide con la literatura internacional.¹

En cuanto a los criterios clínicos diagnósticos en nuestro estudio predominaron los cambios orales encontrados en todos los pacientes, tanto la literatura mundial como nacional reporta en primer lugar la inyección conjuntival bilateral no exudativa como criterio clínico más frecuente, que en nuestro caso fue el segundo lugar en cuanto a frecuencia, seguido del eritema o edema en pies y manos y el exantema morbiliforme, y por último el dato clínico diagnóstico más infrecuente fue la linfadenopatía cervical coincidiendo también con lo descrito por la literatura.¹⁰

En cuanto a los datos clínicos no diagnósticos se encontró un porcentaje importante de pacientes con descamación en el área del pañal siendo esta del 39%, seguida de la induración en sitio de la vacuna BCG con un 21.7% siendo estos datos que vale la pena buscar intencionadamente ante la sospecha diagnóstica.

Por otro lado los síntomas por aparatos y sistemas que predominaron fueron los digestivos principalmente dolor, náuseas y vómito en un 8.7% esto es importante ya que en un paciente febril con síntomas abdominales puede llegarse a pensar en otro tipo de diagnósticos incluyendo el abdomen agudo.

Respecto a los estudios de laboratorio, se encontró que la proteína C reactiva fue tomada y se encontró positiva en el 100% de los pacientes mientras que la velocidad de sedimentación globular solo fue solicitada en el 65.2% de los casos y en ninguno de ellos se obtuvo un rango mayor o igual a los 40 mm/hora determinados en el algoritmo diagnóstico de la Academia Americana del corazón, lo cual coincide también con los reportes en los hospitales más grandes del país.

Respecto al resto de estudios de laboratorio las plaquetas $\geq 450\ 000$ fueron encontradas tanto en las biometrías hemáticas de ingreso como de seguimiento en el 100% de los pacientes y solo el 8.6% presentó esta elevación plaquetaria antes del séptimo día de fiebre. El segundo dato en frecuencia es la anemia la cual se reportó en un 56.5% de los casos sin embargo en nuestro país existe una incidencia importante de anemia carencial en nuestros niños. La hipoalbuminemia y piuria se encontraron en un 42.1% y 36.3% respectivamente, sin embargo existe un sesgo ya que no fueron solicitadas a todos los pacientes. La alanina aminotransferasa se encontró elevada en solo el 13% de los pacientes y la leucocitosis $\geq 15\ 000$ uL en el 8.6%, de cierta forma esto se relaciona con lo reportado en el estudio más grande del país en el que el promedio de recuento leucocitario fue de $14\ 496.16 \pm 7\ 181.33$ estando por debajo del corte indicado por el algoritmo diagnóstico de la AHA.

En lo que al tratamiento refiere, el 100% de los pacientes ameritaron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa de acuerdo a lo establecido por la guía de la AHA, sin embargo en 4 casos (17.3%) se sobrepasaban los diez primeros días desde el inicio de la fiebre. De estos la mitad presentó complicaciones cardíacas. Solo un paciente presentó reacciones adversas las cuales remitieron con la disminución del volumen de la infusión. En el 78.3% la fiebre cedió en las primeras 36 h y un 21.7% ameritó segunda dosis, de acuerdo a lo reportado por la AHA la frecuencia de resistencia a la dosis inicial varía del 10-20% encontrándonos prácticamente en porcentaje límite, afortunadamente en el 100% de los pacientes a quienes se les administró una segunda dosis remitieron en las primeras 36 horas después del término de la infusión. Ninguno de nuestros pacientes ameritó el uso de otro tipo de tratamiento.

Por último, las complicaciones fueron encontradas en 4 casos (17.3%) siendo los aneurismas coronarios los que se encontraron en tres de ellos, la AHA reporta la incidencia de aneurismas en un 25% de pacientes no tratados y en 5% de los pacientes tratados, sin embargo si bien todos los pacientes ameritaban tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, el diagnóstico en la mitad de estos casos fue tardío y sobrepasaba el décimo día de fiebre. Por otro lado los estudios nacionales reportan una incidencia mayor de complicaciones respecto a la nuestra.

CONCLUSIONES

En nuestro hospital como en otros centros pediátricos de referencia en el país y en el mundo se reporta un incremento en la incidencia de esta enfermedad lo que sugiere que se ha avanzado en el diagnóstico y tratamiento oportuno

En nuestra experiencia es importante mencionar que el 60% de los casos fueron diagnosticados en los últimos 2 años del estudio esto puede deberse a mayor conocimiento sobre la enfermedad a través de los diferentes medios de educación médica continua (talleres, simposium, etc.) por lo que se ve reflejado en nuestros resultados una tasa baja de complicaciones.

Actualmente la guía para el manejo y tratamiento de la EK AHA 2017, permite asociar tantos estudios de laboratorio y ecocardiograma sobre todo en caso de sospecha de EK incompleto

A pesar de que todos los pacientes diagnosticados recibieron tratamiento existe un porcentaje que presentó complicaciones desde el ingreso hospitalario debido a una sospecha diagnóstica tardía

Aún falta difundir información en nuestro país con la finalidad de tener este padecimiento dentro los diagnósticos diferenciales en los diferentes niveles de atención médica para lograr un diagnóstico y tratamiento más oportuno que nos permita evitar las complicaciones asociadas a esta enfermedad.

Bibliografía

1. ¹ McCrindle et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease. American Heart Association. 2017;135:e927–e999.
2. ² (Jane C. Burns. History of the worldwide emergence of Kawasaki disease. International Journal of Rheumatic Diseases. 2018; 21: 13–15.).
3. ³ Antonio González-Mata, Rolando Ulloa-Gutiérrez, José Brea, Guillermo Soza and Adriana H. Tremoulet. Origin and importance of the Latin American Kawasaki Disease Network. Rev Chilena Infectol 2014; 31 (3): 330-332
4. ⁴Rolando Ulloa-Gutierrez, Andrea P. Salgado and Adriana H. Tremoulet. Kawasaki Disease in Latin American Children: Past, Current, and Future Challenges. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, Vol. 3, No. 4, pp. 280–1, 2014
5. ⁵ 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
6. ⁶ Luis 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
7. ⁷ F. García et al. Enfermedad de Kawasaki en un hospital pediátrico en México. Boletín médico del Hospital Infantil de México. 2016
8. ⁸ Christian M. Hedrich, Anja Schnabel and Toni Hospach. Kawasaki Disease. Frontiers in Pediatrics. Volume 6. Article 198. July 2018
9. Anne H. Rowley, M.D. Is Kawasaki Disease an Infectious Disorder?. Int J Rheum Dis. 2018 January ; 21(1): 20–25
10. ¹⁰ Mary Beth F. Son, MD, Jane W. Newburger, MD, MPH. Kawasaki Disease. Pediatrics in Review. 2018;39;78
11. ¹¹ Stephanie Menikou*, Paul R. Langford and Michael Levin. Kawasaki Disease: The Role of Immune Complexes Revisited. Frontiers in Immunology January 2019
12. Xiaochuan Xie¹, Xiaohan Shi², Meilin Liu. The Roles of Genetic Factors in Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Genetic Association St. Pediatr Cardiol (2018) 39:207–225
13. R. Bou. Enfermedad de Kawasaki. Protocolos diagnósticos y terapéuticos. Asociación Española de Pediatría. 2014;1:117-29

14. Gabriela Gil Márquez, Nicómedes Nieto Zepeda, Alberto León Cruz, Zoraya Hernández Veloz. Enfermedad de Kawasaki. *Rev Hosp Jua Mex* 2018; 85(3): 154-158
15. Rakesh Kumar Pilia, Dharmagat Bhattarai, Surjit Singh. Controversies in diagnosis and management of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr* 2018 February 8; 7(1): 27-35
16. Lone, Y.A., Menon, J., Menon, P., Vaiphei, K., Rao, K.L.N., Thapa, B. et al. Kawasaki Disease presenting as acute intestinal obstruction. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2017; 22: 170–172
17. Colomba C, La Placa S Saporito L Corsello G, Ciccia F, Medaglia A, Romanin B, Serra N, Di Carlo P, Cascio A. Intestinal Involvement in Kawasaki Disease. *J Pediatr.* 2018 Nov;202:186-193
18. Ann Chuan En Loh¹, MBBS, Phek Hui Jade Kua², MBBS, MRCS, Ze Lei Tan. Erythema and induration of the Bacillus Calmette-Guérin site for diagnosing Kawasaki disease. *Singapore Med J* 2019.
19. Lee KJ, et al. Usefulness of anterior uveitis as an additional tool for diagnosing incomplete Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2016.
20. Tian Xie, Ying Wang, Songling Fu, Wei Wang, Chunhong Xie, Yiyang Zhang and Fangqi Gong. Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatology* (2017) 15:17
21. Hyuksool Kwon & Jin Hee Lee & Jae Yun Jung & Young Ho Kwak & Do Kyun Kim² & Jin Hee Jung⁴ & Ikwan Chang & Kyuseok Kim. N-terminal pro-brain natriuretic peptide can be an adjunctive diagnostic marker of hyper-acute phase of Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2016
22. A. Barrios Tascón et al. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr Barcelona, España* 2018
23. Frederic Dallaire, Zoe Fortier-Morissette, Samuel Blais, Anita Dhanrajani, Dania Basodan, Claudia Renaud, Mathew Mathew, Astrid M. De Souza, MSc, e Audrey Dionne, Joel Blanchard, BSc, Harrison Saulnier, Kimberley Kaspay, Soha Rached-d'Astous, Nagib Dahdah, Brian W. McCrindle, Derek G. Human, Rosie Scuccimarri. Aspirin Dose and Prevention of Coronary Abnormalities in Kawasaki Disease. *Pediatrics in review* Volume 139, number 6, June 2017:e20170098

24. Jane C. Burns, MD and Alessandra Franco, MD, PhD. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015 ; 11(7): 819–825.
25. Mindy S. and Jane W. Newburger. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2017
26. Ji Whan Han, MD. The Efficacy and Safety of High-Dose Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Kawasaki Disease: How Can We Predict Resistance to Intravenous Immunoglobulin Treatment of Kawasaki Disease?. *The Korean Society of Cardiology* 2017 209-214
27. Clark DE, Denby KJ, Kaufman LM, Fill MA, Piya B⁴, Krishnaswami S⁴, Fannesbeck C⁵, Halasa N Predictors of Intravenous Immunoglobulin Nonresponse and Racial Disparities in Kawasaki Disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 Dec;37(12):1227-1234.
28. Koichi Miyata et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (Post RAISE): a multicentre, prospective cohort study. *The Lancet*, Vol 2 December 2018
29. Hiromichi et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *The Lancet.* 2019 Mar 16;393(10176):1128-1137.
30. Satoko Noguchi^{1*}, Junichi Saito¹ , Tomoyuki Kudo¹ , Eiji Hashiba² and Kazuyoshi Hirota¹. Safety and efficacy of plasma exchange therapy for Kawasaki disease in children in intensive care unit: case series. *JA Clin Rep.* 2018;4(1):25

ANEXO 1

Figura 1. Diagnóstico de ingreso de los pacientes con EK

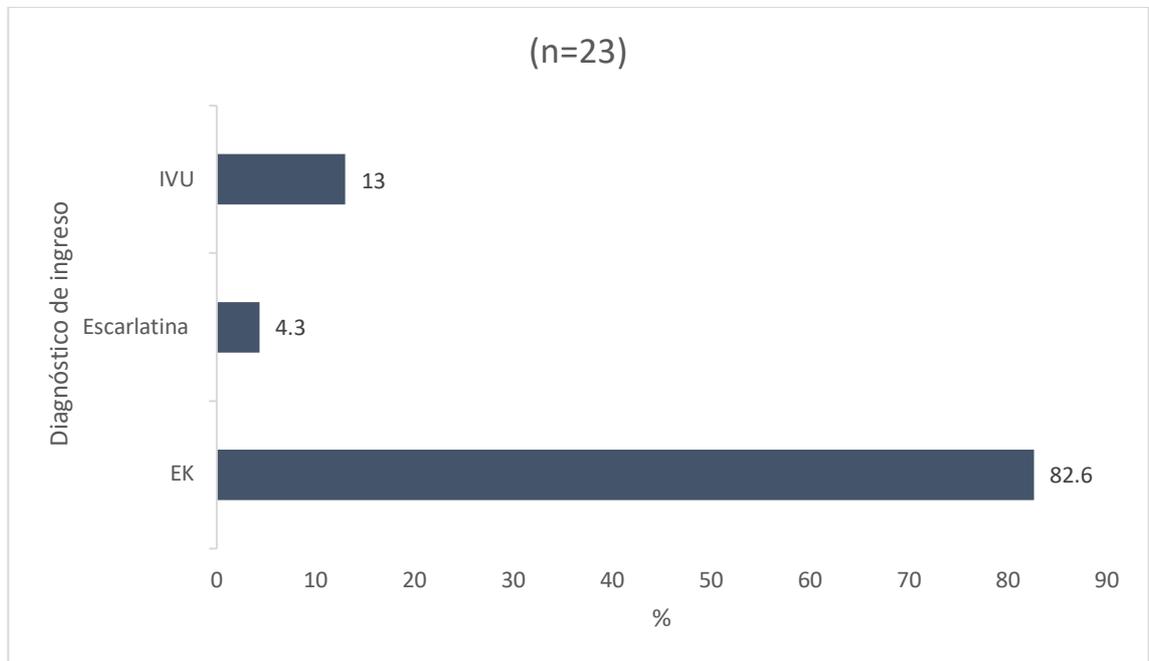


Figura 2. Número de consultas previas al ingreso en HNM

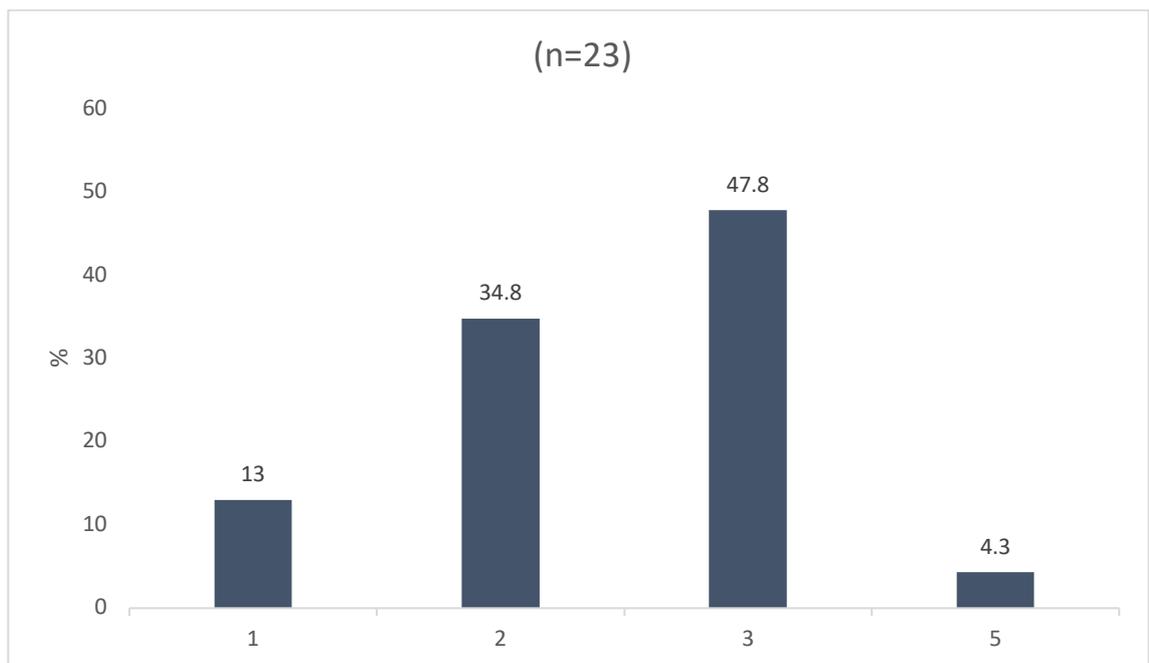


Figura 3. Número de antibióticos recetados previo al ingreso en HNM

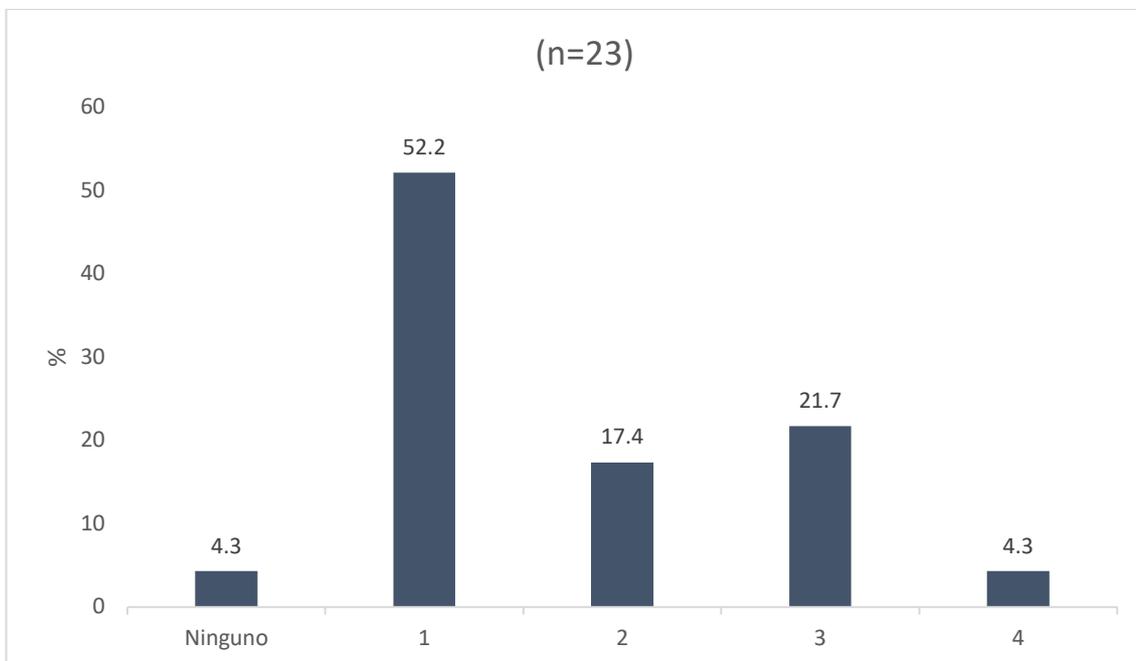


Figura 4. Motivo de uso de antibióticos

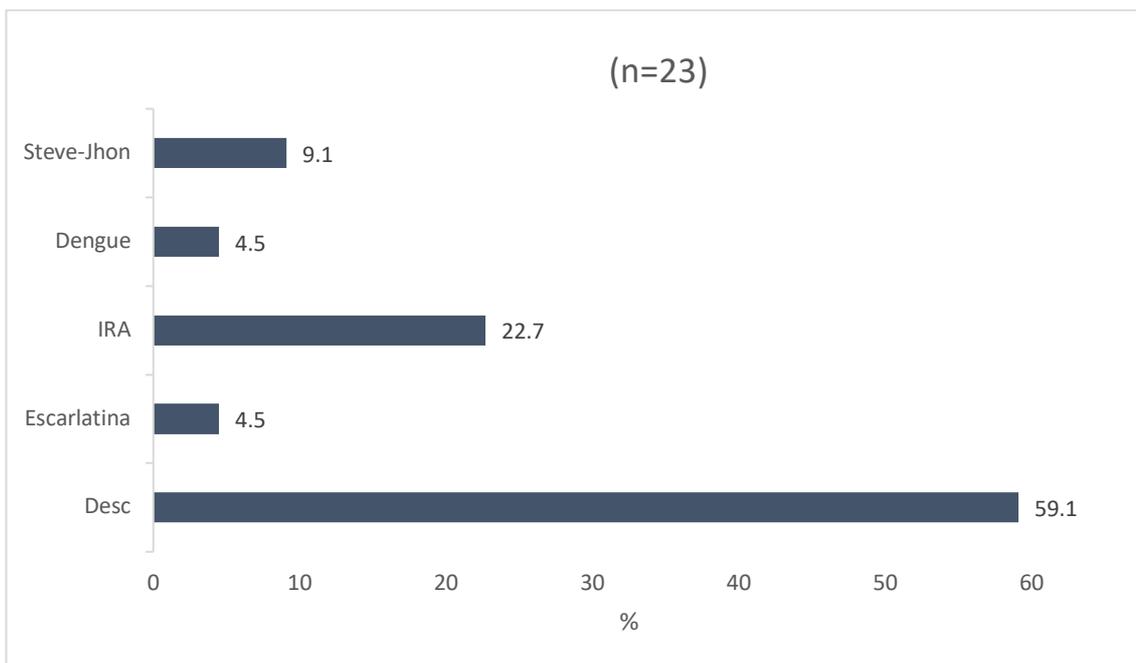


Figura 5. Clasificación de EK

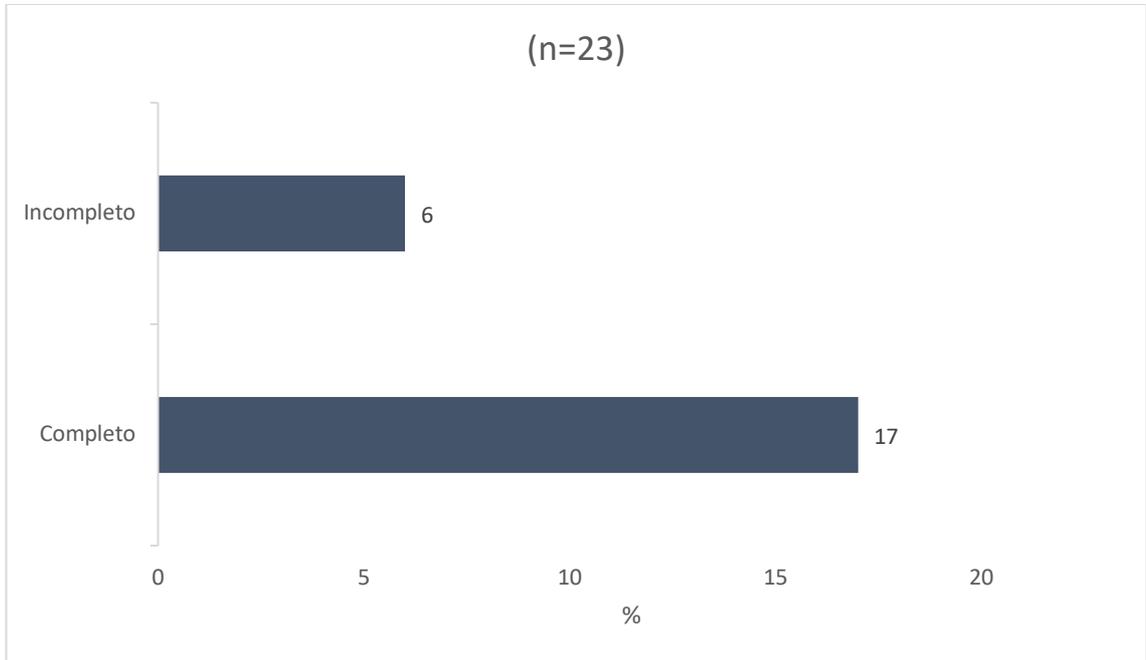


Figura 6. Distribución por edad de los pacientes con diagnóstico de EK

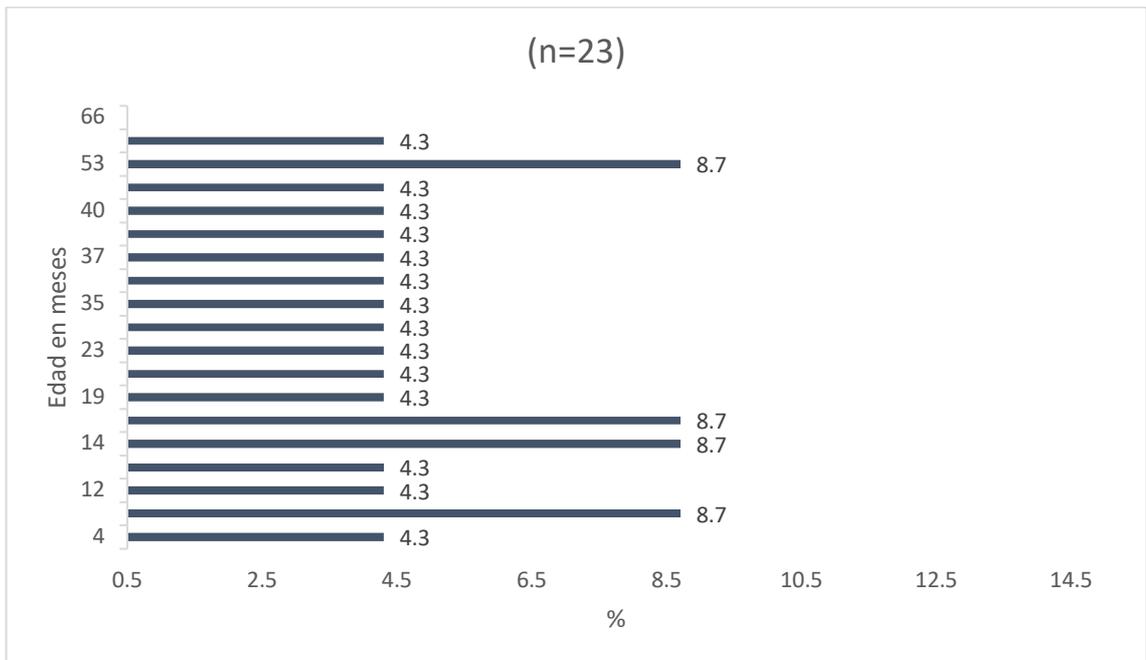


Figura 7. Distribución por género de los pacientes con diagnóstico de EK

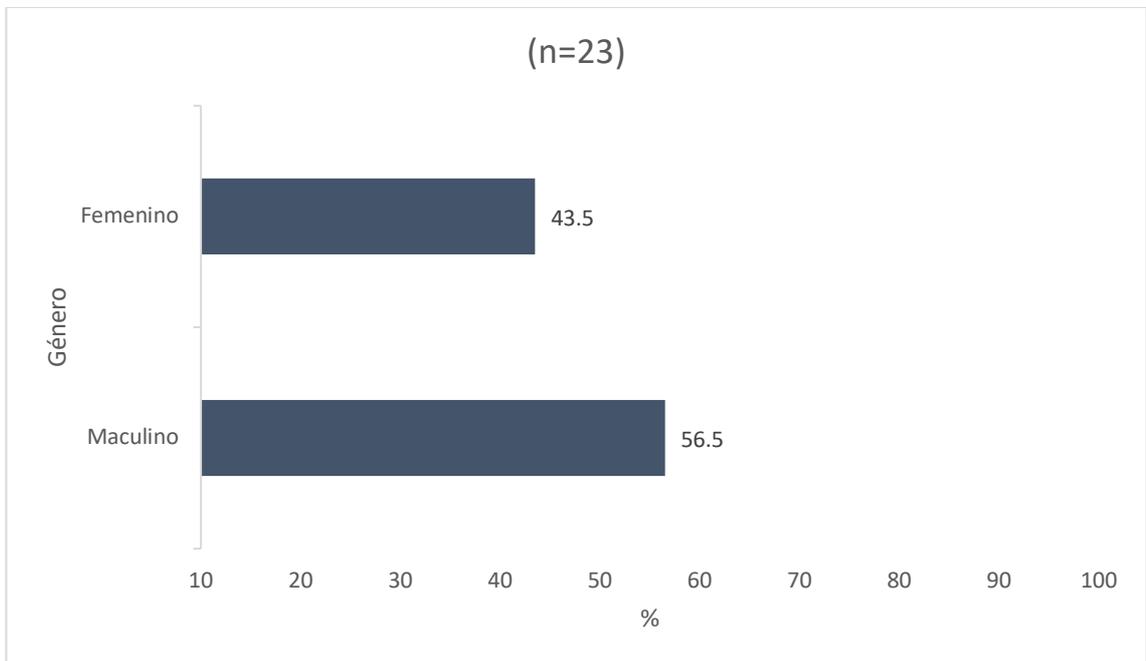


Figura 8. Manifestaciones clínicas en pacientes con EK (N=23)

Fiebre por > 5 días	100%
1. Cambios orales	100%
Eritema/grietas en los labios	87%
Lengua en fresa	69.6%
Eritema faríngeo	52.2%
2. Inyección conjuntival	95.6%
3. Eritema/Edema en manos y pies	65.2%
4. Exantema morbiliforme	47.8%
5. Linfadenopatía cervical > 1cm	39.1%

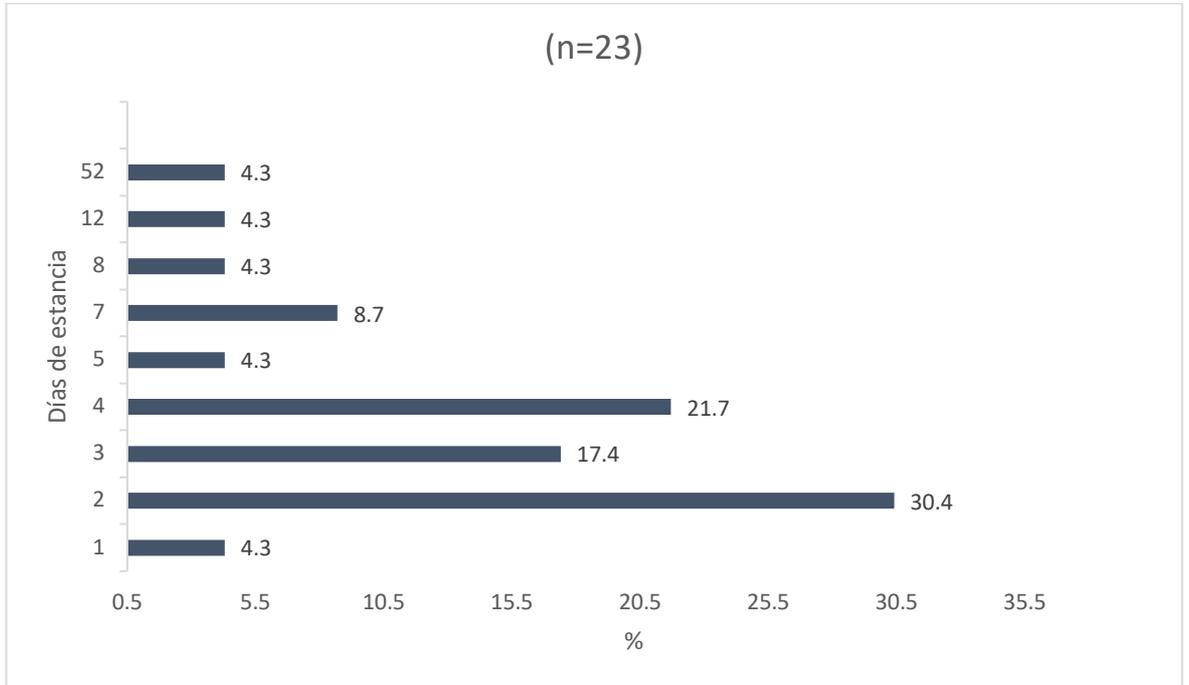
Figura 9. Resultados de reactantes de fase aguda

Proteína C reactiva	n	Punto de corte > 3 mg/dl	Rango	Promedio
	23	21 (91%)	0.50-28 mg/dl	12 mg/dl
Velocidad de sedimentación globular	n	Punto de corte > 40 mm/hra	Rango	Promedio
	15	0	3-33 mm/hra	19 mm/hra

Figura. 10. Resultados de estudios laboratorio y ecocardiograma inicial

Estudio de laboratorio	Total	(n)	%
Plaquetas \geq 450 000 después del 7mo día de fiebre	23	23	100%
Anemia para la edad	23	13	56.50%
Albúmina \leq 3g/dl	23	8	42.10%
Piuria estéril	23	8	36.3
ALT elevada	23	3	13
Leucocitosis \geq 15 000 uL	23	2	8.6

Figura 11. Días de estancia en pacientes hospitalizados con diagnóstico de EK



ANEXO 2

Tabla 1. Variables epidemiológicas

Nombre de la variable	Tipo de la variable	Definición de la variable	Medición de la variable	Tabulación de la variable
Edad	Cuantitativa continua	Edad cronológica cumplida en años	Medida de tendencia central (media y rango)	Años con meses
Sexo	Cualitativa nominal	Se refiere al sexo biológico del paciente	Medidas de frecuencia	0=masculino 1= femenino
Número de consultas previas	Cuantitativa discreta	Número de veces que acudió a atención médica	Medidas de tendencia central	Número de consultas
Antibióticos recibidos previamente	Cuantitativa discreta	Número de ATB recibidos previamente al diagnóstico de EK	medidas	Número de ATB prescritos previamente
Motivo de uso de antibióticos	Cualitativa nominal	Razón por la cual se indicó el antibiótico	Medidas de frecuencia	1. IVAS 2. Escarlatina 3. IVU 4. Desconoce
Diagnóstico de ingreso HNM	Cualitativa nominal	Diagnóstico inicial en el HNM	Medidas de frecuencia	1. EK 2. Escarlatina 3. Síndrome febril 4. IVU

Tabla 2. Variables clínicas diagnósticas

Nombre de la variable	Tipo de la variable	Definición de la variable	Medición de la variable	Tabulación de la variable
Fiebre	Cualitativa nominal	Temperatura de 38°C o más , por más de 4 días	Medidas de frecuencia	0=no 1=sí
Eritema y grietas en labios	Cualitativa nominal	Afección en la cavidad bucal y labios de tipo inflamatorio	Medidas de frecuencia	0=no 1=sí
Eritema faríngeo	Cualitativa nominal	Afección en la cavidad bucal y labios de tipo inflamatorio	Medidas de frecuencia	0=no 1=sí
Lengua en fresa	Cualitativa nominal	Afección en la cavidad bucal y labios de tipo inflamatorio	Medidas de frecuencia	0=no 1=sí
Inyección conjuntival bilateral sin exudado	Cualitativa nominal	Conjuntiva de ojos enrojecida	Medidas de frecuencia	0=no 1=sí
Eritema morbiliforme	Cualitativa nominal	Exantema con presentación variable, inespecífico	Medidas de frecuencia	0=no 1=sí
Edema, eritema, y/o induración manos/pies	Cualitativa nominal	Inflamación y/o enrojecimiento de las palmas y plantas en fase aguda	Medidas de frecuencia	0=no 1=sí

Tabla 3. Variables clínicas no diagnósticas

Nombre de la variable	Tipo de la variable	Definición de la variable	Medición de la variable	Tabulación de la variable
Descamación de manos y/o pies	Cualitativa nominal	Piel con descamación	Medidas de frecuencia	0=no 1=sí
Linfadenopatía cervical	Cualitativa nominal	Ganglios en cuello mayores de 1cm de diámetro	Medidas de frecuencia	0=no 1=sí
Descamación genital ó glútea	Cualitativa nominal	Piel con descamación	Medidas de frecuencia	0=no 1=sí
Cambios en cicatriz de BCG	Cualitativa nominal	Inflamación en sitio de aplicación de vacuna	Medidas de frecuencia	0=no 1=sí
Artralgias/dolor de extremidades/ dolor a la manipulación	Cualitativa nominal	Dolor de las extremidades	Medidas de frecuencia	0=no 1=sí
Manifestaciones neurológicas	Cualitativa nominal	Afección del SNC (irritabilidad, signos meníngeos, vómitos en proyectil)	Medidas de frecuencia	0=no 1=sí
Manifestaciones gastrointestinales	Cualitativa nominal	Afección a nivel gastrointestinal (diarrea, vómitos, dolor abdominal)	Medidas de frecuencia	0=no 1=sí

Tabla 4. Variables de laboratorio

Nombre de la variable	Tipo de la variable	Definición de la variable	Medición de la variable	Tabulación de la variable
Biometría hemática: leucocitosis	Cuantitativa continua	Cantidad de leucocitos $\geq 15 /\mu\text{L}$ ($\times 10^9/\text{L}$)	Medidas de tendencia central	0=no 1=sí
Biometría hemática: plaquetosis	Cuantitativa continua	Cantidad de plaquetas $\geq 450\,000 \times 10^3 /\mu\text{L}$ ($\times 10^9/\text{L}$)	Medidas de tendencia central	0=no 1=sí
Velocidad de sedimentación globular elevada	Cuantitativa continua	VSG ≥ 40 mm/hra	Medidas de tendencia central	0=no 1=sí
Proteína C reactiva elevada	Cuantitativa continua	PCR ≥ 3 mg/ dl	Medidas de tendencia central	0=no 1=sí
Hipoalbuminemia sérica	Cuantitativa continua	Albúmina sérica menor o igual a 3 mg/dl	Medidas de tendencia central	0=no 1=sí
Alaninoaminotransferasa elevada	Cuantitativa continua	Alaninoaminotransferasa elevada para la edad	Medidas de tendencia central	0=no 1=sí
Piura estéril	Cuantitativa continua	Leucocitos examen general de orina ≥ 10 x campo	Medidas de tendencia central	0=no 1=sí



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Docencia – Jefatura de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 27 de Enero del 2020.

Dr. Ernesto González Rodríguez
Secretario de Docencia de la
Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. González, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“ANÁLISIS CLÍNICO, PARACLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE LAS CARACTERÍSTICAS MAS COMUNES EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE DE 2013 A 2018”**, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Ana Lilia García Armendáriz. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen l se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dr. Mario Ernesto Cruz Muñoz



Cuernavaca, Morelos a 27 de Enero del 2020.

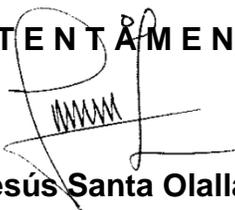
Dr. Ernesto González Rodríguez
Secretario de Docencia de la
Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. González, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“ANÁLISIS CLÍNICO, PARACLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE LAS CARACTERÍSTICAS MAS COMUNES EN EL DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE DE 2013 A 2018”**, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Ana Lilia García Armendáriz. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Dr. Jesús Santa Olalla Tapia



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Docencia – Jefatura de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 27 de Enero del 2020.

Dr. Ernesto González Rodríguez
Secretario de Docencia de la
Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. González, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“ANÁLISIS CLÍNICO, PARACLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE LAS CARACTERÍSTICAS MÁS COMUNES EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE DE 2013 A 2018”**, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Ana Lilia García Armendáriz. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. Beatriz Adriana Llamas Guillen



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Docencia – Jefatura de Posgrado



Cuernavaca, Morelos a 27 de Enero del 2020.

Dr. Ernesto González Rodríguez
Secretario de Docencia de la
Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. González, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“ANÁLISIS CLÍNICO, PARACLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE LAS CARACTERÍSTICAS MAS COMUNES EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE DE 2013 A 2018”**, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Ana Lilia García Armendáriz. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. María Gabriela Pérez Guillé



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Docencia – Jefatura de Posgrado



Cuernavaca, Morelos a 27 de Enero del 2020.

Dr. Ernesto González Rodríguez
Secretario de Docencia de la
Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. González, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“ANÁLISIS CLÍNICO, PARACLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE LAS CARACTERÍSTICAS MAS COMUNES EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE DE 2013 A 2018”**, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Ana Lilia García Armendáriz. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dra. Vera Lucia Petricevich