

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS**



INFORME FINAL DE LA TESIS DE GRADUACION:

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES QUE
EGRESARON CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN
EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM EN EL PERIODO
DE ENERO 2011- AGOSTO 2013**

Presentado por:

Dra. Maira Concepción López Umanzor

Para Optar al Título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIÁTRICA

Asesor de tesis:

Dr. Mario Moreno Retana

SAN SALVADOR, JUNIO DE 2016

ÍNDICE

| | |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| Objetivo General | 2 |
| Objetivos Específicos | 2 |
| Marco Teórico | 3 |
| Enfermedad de Kawasaki | 3 |
| Epidemiología..... | 4 |
| Etiología | 4 |
| Manifestaciones Clínicas..... | 6 |
| Manifestaciones clínicas cardiovasculares asociadas..... | 9 |
| Manifestaciones gastrointestinales en la enfermedad de Kawasaki..... | 11 |
| Otras manifestaciones clínicas asociadas..... | 13 |
| Cronología de la Enfermedad de Kawasaki | 14 |
| Enfermedad de Kawasaki incompleta o atípica..... | 14 |
| Diagnóstico Diferencial..... | 17 |
| Tratamiento | 19 |
| Seguimiento evolutivo de los pacientes con síndrome de Kawasaki..... | 21 |
| Pregunta de la investigación | 22 |
| Aplicabilidad y utilidad de los resultados..... | 23 |
| Diseño Y métodos..... | 24 |
| Operacionalización de variables | 26 |
| Consideraciones éticas | 27 |
| Organización del estudio | 28 |
| Resultados..... | 29 |
| Discusión | 33 |
| Conclusiones | 35 |
| Recomendaciones | 36 |
| Bibliografía..... | 37 |

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis generalizada de pequeños y medianos vasos, de etiología no bien definida, cuya importancia reside en que durante la fase aguda puede producir aneurismas arteriales, valvulitis y miocarditis.¹

Es la primera causa de cardiopatía adquirida en niños en países desarrollados. La incidencia es muy variable según la geografía; en Japón es de 90 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años. En EEUU la incidencia oscila sin embargo entre el 6 y el 15 por 100,000. Asimismo, en EEUU hay un claro predominio de la raza asiática sobre la caucásica y la raza afroamericana. También es predominante en varones; 1.4-1. Por edades; el 80% de los casos se da en niños menores de 8 años y más de la mitad en menores de 5.¹

Se desconoce la etiología de la Enfermedad de Kawasaki. Se ha encontrado que existe cierta similitud con el cuadro clínico de acrodinia (hipersensibilidad al mercurio) por lo que se han investigado etiologías por exposición a medicamentos, toxinas, pesticidas, químicos y metales pesados, sin encontrar aun relación entre la exposición de estos químicos con la enfermedad.

Bacterias como *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* han sido esporádicamente relacionadas con la enfermedad de Kawasaki. Virus como adenovirus, VEB, parvovirus B19, herpes virus 6, virus parainfluenza tipo 3, VIH, sarampión, rotavirus, dengue, VVZ, han sido relacionados con la enfermedad.¹

La principal complicación de la enfermedad de Kawasaki es la formación de aneurismas coronarios. Es actualmente una de las vasculitis más frecuentes de la edad pediátrica, y toma importancia no solo por la singular presentación clínica sino por la complicación más temida, como es la formación de aneurismas coronarios

Con la siguiente investigación se pretende evidenciar la prevalencia de la enfermedad de Kawasaki en la población pediátrica atendida en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom y la importancia del uso oportuno de la inmunoglobulina humana como principal medida para evitar complicaciones cardíacas a corto y largo plazo en los pacientes que adolecen dicha patología.

Objetivo General

Establecer la caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes que egresaron por diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período de Enero 2011- Agosto 2013

Objetivos Específicos

1. Establecer el perfil epidemiológico de los pacientes que egresaron con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki
2. Enumerar los signos y síntomas de presentación clínica más frecuentes que llevan al diagnóstico de los pacientes que egresaron con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki
3. Identificar las alteraciones habituales de exámenes de gabinete encontradas de los pacientes que egresaron con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki

Marco Teórico

Enfermedad de Kawasaki

Introducción

La enfermedad de Kawasaki (síndrome linfonodular mucocutáneo) es una vasculitis generalizada de pequeños y medianos vasos, de etiología no bien definida, cuya importancia reside en que durante la fase aguda puede producir aneurismas arteriales, valvulitis y miocarditis.¹

Es actualmente una de las vasculitis más frecuentes de la edad pediátrica, y toma importancia no solo por la singular presentación clínica sino por la complicación más temida, como es la formación de aneurismas coronarios.²

Es una enfermedad en la que cada día se describen nuevas manifestaciones clínicas o presentaciones. Si bien es una patología descrita por primera vez en Japón, y que desde el punto de vista étnico este país presenta una gran incidencia (la última encuesta nacional japonesa revela incidencia anual de 108 casos por 100,000 en niños de 0 a 5 años de edad, mucho mayor que la incidencia en Estados Unidos de 6-9 casos por 100,000), en donde es más frecuente a los 18 meses, la realidad es que es una enfermedad que se ha descrito ya en todo el mundo y que en algunos países, además de ser la primera causa de cardiopatía adquirida en niños, es la vasculitis más frecuente en la niñez.³

En la actualidad no se cuenta con estadísticas nacionales ni locales, lo cual puede favorecer que muchos de los casos no sean diagnosticados oportunamente, pues se confunde con facilidad con enfermedades exantemáticas.²

Epidemiología

En países desarrollados, es la primera causa de cardiopatía, siendo más frecuente en Japón, donde se reportan hasta 90 casos por cada 1000,000 niños menores de 5 años. Más frecuente en varones y más de la mitad de los casos se reporta en menores de 5 años ⁴.

Poco se conoce de la Enfermedad de Kawasaki en el país. Se reporta recientemente un estudio preliminar descriptivo de 40 casos diagnosticados en el Hospital de Niños Benjamín Bloom (HNBB), realizado entre Enero de 2002 a Julio de 2005, con un 100% de casos urbanos, siendo más frecuentes en la estación de invierno, con un aparente brote de la enfermedad en el año 2005. ⁵

Ya en el año 2008 se realizó un trabajo de investigación de casos de Enfermedad de Kawasaki en un periodo de cinco años previos al 2008, como trabajo de investigación presentado por la Dra. Ana Cecilia Bonilla y Dra. Merlos Valencia donde describieron el comportamiento clínico de la enfermedad de Kawasaki en los pacientes del hospital Bloom.

Etiología

Aún es desconocida, si bien los datos clínicos y epidemiológicos sugieren fuertemente la etiología infecciosa: Predominio en invierno y primavera. Han sido descritos bien documentados diversos brotes de la enfermedad, principalmente en Japón. ⁵

Se ha investigado como factor etiológico, la exposición a medicamentos u otros químicos aunque hasta el momento no se ha logrado establecer relación entre la exposición a químicos y la enfermedad. ⁶

Por su tendencia a predominar en la población asiática, se ha estudiado la posibilidad de que esta enfermedad sea de carácter genético. Se han aislado 67 genes asociados con la EK que se relacionan con el funcionamiento de células endoteliales, metabolismo de los lípidos, adhesión de plaquetas y activación de la inmunidad y no se han encontrado relaciones directas y claras con la entidad. También se han asociado el polimorfismo del codón 54 de la lecitina unidora a manosa humana (MBL) y el polimorfismo del gen IL-1Ra, como posibles fuentes etiológicas, sin encontrar resultados claros ⁷; además, polimorfismo del receptor 1166A/C tipo 1 de la angiotensina tipo II y la delección polimórfica de la enzima convertidora de angiotensina I están asociados a la severidad de la estenosis de las arterias coronarias y a la isquemia miocárdica. ⁸

Se ha determinado relación entre la infección por ciertas bacterias y virus y la enfermedad de Kawasaki, tales como *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M pneumoniae*, virus como adenovirus, VEB, parvovirus B19.

En los últimos años se ha sugerido que determinadas toxinas bacterianas, estreptocócicas o estafilocócicas, actuando como superantígenos, podrían ser las desencadenantes del síndrome. Esta hipótesis se fundamenta en la demostración en pacientes con SK, de un patrón de proliferación clonal de la región variable del receptor de los linfocitos T, similar al observado en los casos de síndrome de shock tóxico. Sin embargo, estos hallazgos no siempre son reproducibles.¹

Aunque la enfermedad de Kawasaki no es una enfermedad genética, la posibilidad de una predisposición se ha investigado. Existen reportes de estudios realizados en búsqueda de polimorfismos genéticos asociados a varios aspectos de esta patología como: la «susceptibilidad de padecer enfermedad de Kawasaki », «el riesgo de desarrollar lesiones coronarias» o «el grado de severidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con gammaglobulina», sin existir hasta el momento estudios en nuestra población.⁴

Tal cual se enumera en la Tabla No. 1, hay varias razones para considerar un probable origen infeccioso de la enfermedad de Kawasaki

| Tabla No. 1 Evidencias a favor de una etiología infecciosa del síndrome de Kawasaki |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">• Manifestaciones clínicas similares a las enfermedades exantemáticas pediátricas• Curso clínico autolimitado y habitualmente no recurrente• Estacionalidad• Propagación en forma de ondas durante epidemias• Existencia de endemias y epidemias• Afectación limitada casi en exclusiva a la edad pediátrica• Baja incidencia de la enfermedad en los primeros 3 meses de edad (¿protección por anticuerpos maternos transferidos?) |

Tomado de: Vasculitis crónicas. Enfermedad de Kawasaki. Sección Infecciosos-Medicina Interna. Hospital Infantil Virgen del Rocío

Un estímulo desconocido provoca en individuos genéticamente predispuestos una reacción inflamatoria que se inicia con la activación de células mononucleares y plaquetas que interaccionan con las células endoteliales, con la subsiguiente expresión de moléculas de adhesión. La célula endotelial también produce MCP1 (proteína quimioatrayente del monocito) que los une a la pared. Las plaquetas se irán uniendo progresivamente a la pared del vaso. Las células inflamatorias atravesarán hasta la íntima del vaso donde liberarán moléculas proinflamatorias: IL 1, 6 y 8, TNF-alfa y metaloproteasas de la matriz (que producen daño en la pared arterial y por tanto favorecen la formación de aneurismas). Los neutrófilos liberan elastasa que daña la lámina elástica interna. Los macrófagos activados liberan la sintetasa inducida de NO (iNOS), con producción de NO. Las células plasmáticas infiltran la media y liberan IgA oligoclonal. La infiltración y proliferación de células musculares lisas engrosan la íntima.⁹

La inflamación de las arterias de tamaño medio extraparenquimatosas, y en especial de las arterias coronarias, es el rasgo patológico más relevante en el SK. Además, se produce una afectación en menor extensión de arteriolas pequeñas, capilares, grandes arterias y venas. El patrón de inflamación se caracteriza por un marcado edema e infiltración de células T CD 8+ y macrófagos con escasa presencia de polimorfonucleares.¹

Es característica la hipersensibilidad retardada para Candida y PPD suprimida en fase aguda, y que normaliza en 2 a 3 meses.³

Manifestaciones Clínicas

El doctor Tomisaku Kawasaki tuvo el gran mérito de haber realizado una descripción clínica muy certera, ya que los criterios actuales se basan en gran medida en el reporte original de la enfermedad. Al carecer de un estudio de laboratorio o de gabinete diagnóstico, la habilidad clínica en esta enfermedad (inspección principalmente) presenta una relevancia especial.

Los criterios continúan siendo los mismos, sin embargo al aumentar la experiencia en esta enfermedad, se comenzaron a detectar pacientes que no cumplían los criterios clínicos originales, y no obstante presentaban las complicaciones coronarias de la enfermedad. Estos casos se denominan incompletos, es decir, aquellos casos que no tienen todos los criterios de la enfermedad. De forma inquietante en una reciente encuesta en Japón realizada por Sudo, las formas incompletas constituyen 15-20% de los casos. De 23,262 pacientes, 80% tenían la forma completa, 14.2% tenían 4 signos principales, 4.6% tenían tres y 1.2% tenían uno o dos signos.²¹ Estos casos también

condicionan un diagnóstico y tratamiento tardíos, con mayor prevalencia de afección coronaria. Los casos de EK incompletos son más comunes en los lactantes, en ellos los hallazgos de laboratorio son similares a las formas clásicas por lo que son de gran utilidad para apoyar el diagnóstico (trombocitosis, transaminasas elevadas, proteína-C-reactiva elevada, etc.).¹⁰

Por otro lado, también al ganar experiencia clínica en la enfermedad, se comenzaron a diagnosticar los denominados casos atípicos, casos con presentaciones o complicaciones inusuales. Destacando las nuevas y diferentes presentaciones clínicas, recientemente se reportan casos de pacientes con la enfermedad quienes muestran imágenes tomográficas sugestivas de absceso retrofaríngeo, sin encontrarse material purulento en las lesiones y resolviéndose con tratamiento habitual.

Es de destacar que la experiencia clínica ha enseñado que ciertos datos, originalmente no descritos por el Dr. Kawasaki, son muy útiles y específicos de la enfermedad, como son: el eritema en el sitio de aplicación de la BCG, así como el eritema perineal, dos datos fácilmente identificables solamente con el uso de los ojos. De hecho en Japón, de 15,524 pacientes con EK que recibieron la vacuna de BCG, 49.9% presentaban eritema en el sitio de aplicación de BCG. Este hallazgo es de particular relevancia en nuestro país en el que se aplica la vacuna BCG de manera rutinaria.⁴

Por lo general, todas las características clínicas de la enfermedad de Kawasaki no están presentes en el mismo momento; por esto, es necesario la vigilancia de signos y síntomas de aparición progresiva para realizar el diagnóstico. La fiebre se eleva rápidamente y es de patrón intermitente, con picos de temperatura mayores de 39 °C y en muchas ocasiones mayor de 40 °C. En ausencia de un tratamiento adecuado, la fiebre persiste durante aproximadamente 11 días, pero puede continuar durante tres a cuatro semanas y, en raras ocasiones, durante más tiempo. Con el tratamiento apropiado la fiebre se resuelve usualmente en dos días.¹¹

Es una enfermedad febril de comienzo agudo y en la que su curso ha sido dividido en tres fases:

- Fase Aguda Febril: que por lo general dura 10 días.
- Fase Sub-aguda: con duración aproximada de 2 a 4 semanas, y que finaliza cuando la cuenta de plaquetas y velocidad de sedimentación globular llegan a lo normal.
- Período de Convalecencia o recuperación: duración de meses o años, en los que el daño coronario es la manifestación cardinal

La afectación conjuntival del SK es bastante característica. La conjuntiva bulbar está mucho más afectada que la palpebral, y generalmente no hay exudado. El inicio de la afectación conjuntival suele ser precoz en el curso de la enfermedad e incluso coincidente con el comienzo de la fiebre. En un porcentaje relativamente elevado de pacientes, se detecta una uveítis anterior como síntoma asociado.⁹

Los cambios a nivel de la mucosa orofaríngea se caracterizan por eritema, sequedad, fisuración y/o sangrado de labios; eritema de la mucosa oral y faríngea y lengua aframbuesada por prominencia de papilas. No se observan ulceraciones o exudados.

En la Tabla No. 2, se enumeran los criterios diagnósticos presentes en la enfermedad de Kawasaki clásica.

| Tabla No. 2 Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre persistente de 5 días o más de duración • Congestión conjuntival bilateral • Cambios en labios y cavidad oral: Labios rojos, lengua en “fresa”, enrojecimiento difuso de mucosa oral y faríngea. • Exantema polimorfo • Cambios en extremidades: <p style="margin-left: 40px;">Fase aguda: enrojecimiento de manos y pies, edema</p> <p style="margin-left: 40px;">Fase de convalecencia: descamación membranosa de dedos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatía cervical aguda no purulenta |
| <p>En presencia de fiebre más 4 de los 5 restantes criterios se realiza diagnóstico de EK clásica. Sin embargo, pacientes con 4 criterios principales se pueden diagnosticar con EK cuando existen dilataciones o aneurismas coronarios en ecocardiograma o angiografía</p> |

Tomado de: Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara? Vol. 21, Núm. 1

Los cambios en manos y pies también son muy característicos. Se aprecia un eritema en palmas y plantas con una clara demarcación a nivel de muñecas y tobillos. Las manos y los pies pueden estar muy edematosos y el niño evita la deambulación y sostener objetos. Entre 1 y 2 meses después del comienzo de la enfermedad, se pueden apreciar las denominadas líneas de Beau, que son unos surcos transversales profundos a nivel ungueal secundarios a la detención temporal de su crecimiento.⁶

El exantema de la Enfermedad de Kawasaki puede ser, por orden de frecuencia, maculopapular, escarlatiniforme o parecido al del eritema multiforme. Suele estar acentuado en el área perineal, especialmente en niños pequeños, y a veces se produce una descamación notable en dicha zona durante la fase de convalecencia.

Ciertas características morfológicas del exantema son orientativas de una Enfermedad de Kawasaki en un contexto clínico sugerente de esta enfermedad; las lesiones suelen ser muy rojizas, morbiliformes (confluentes), relativamente simétricas y cambiantes de hora a hora, y por otro lado son excepcionales las vesículas, bullas y petequias.¹²

La adenopatía cervical es el síntoma principal que se observa con menor frecuencia. Solamente se manifiesta en un 50-75% de casos, mientras que los otros criterios se describen en ~90% de los pacientes. Parece que puede ser más común en los niños mayores de edad escolar. Cuando se encuentra, suele ser bastante llamativa, dolorosa a la palpación, en ocasiones eritematosa y nunca es fluctuante.¹

Manifestaciones clínicas cardiovasculares asociadas

El desarrollo de aneurismas de la arteria coronaria constituye la manifestación clínica del SK asociada con un mayor riesgo de secuelas graves. En una cuarta parte de pacientes no tratados, se reconocen por ecocardiografía dentro de las primeras 4-6 semanas del comienzo de la enfermedad. Inicialmente, se visualiza ecocardiográficamente un incremento de la brillantez que rodea la luz arterial con o sin dilatación leve del diámetro luminal. Esta lesión precoz puede tanto resolverse rápidamente, como evolucionar hacia la formación de aneurismas.¹¹

La historia natural de los aneurismas coronarios en el SK depende de su tamaño y forma. El mejor pronóstico se asocia con los aneurismas fusiformes de menos de 8 mm de diámetro y el peor con los aneurismas gigantes > 8 mm. En la mitad de los pacientes con aneurismas coronarios, estos regresan a largo

plazo y en un 20% de casos progresan hacia la estenosis coronaria. En el caso particular de pacientes con aneurismas gigantes, la mitad desarrollan estenosis u obstrucción, y dos terceras partes de este grupo presentan un infarto de miocardio. Existen algunas evidencias que sugieren que los aneurismas de la arteria coronaria pueden permanecer clínicamente silentes hasta la 3ª o 4ª década de la vida.²

La posibilidad de que el SK sea un factor de riesgo para el desarrollo de arteriosclerosis acelerada en la edad adulta es controvertida. Existen investigaciones prospectivas en curso a este respecto que se espera clarifiquen esta importante cuestión. Además, se ha encontrado que niños con SK sin aneurismas en la fase aguda presentan a largo plazo alteraciones anatomopatológicas, fisiológicas y bioquímicas a nivel cardiovascular cuyo significado biológico es desconocido.³

Resulta importante identificar factores predisponentes de riesgo para el desarrollo de aneurismas, que se mencionan en la tabla No. 3.

| Tabla No. 3 Factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fiebre refractaria a pesar de la administración de inmunoglobulina intravenosa |
| Altas concentraciones de proteína C reactiva |
| Leucocitosis con predominio de neutrófilos o de bandas |
| Trombocitopenia |
| Hemoglobina sérica disminuida |
| Albúmina sérica disminuida |
| Hipokalemia |
| Hiponatremia |
| Aumento de los niveles séricos de interleuquina 6 y 8 |
| Disminución en los niveles de Ig M |
| Aumento en la relación entre el factor de crecimiento endotelial vascular y la endostatina |
| No haber recibido un tratamiento oportuno |
| Pacientes menores de un año |
| Sexo masculino |

Tomado de: Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara? Vol. 21, Núm. 1

Existen otro tipo de complicaciones cardiovasculares descritas en pacientes del SK y éstas pueden cursar de forma independiente a los aneurismas coronarios. La miocarditis, generalmente leve, es la complicación más frecuente y está presente entre el 30 y > 50% de casos de la enfermedad, según las series. La pericarditis sigue en orden de frecuencia, mientras que la afectación valvular es muy inusual.¹

Manifestaciones gastrointestinales en la enfermedad de Kawasaki

Las manifestaciones gastrointestinales de la EK son muy variadas. Pudiendo presentarse en cualquier etapa de la enfermedad. Existen pacientes con EK quienes presentan un cuadro clínico compatible con abdomen agudo. Los principales diagnósticos encontrados son hidrops vesicular, íleo paralítico, vasculitis apendicular y duodenitis hemorrágica.

La incidencia de hidrops vesicular aproximadamente es de 5 a 20% de los casos de EK, usualmente se presenta en las primeras dos semanas de la enfermedad, la patogénesis es desconocida pero la vasculitis reactiva y la inflamación de la pared vesicular pueden contribuir a su patogenia.

La hepatomegalia ocurre en aproximadamente 14.5% y la elevación de enzimas hepática entre el 20 y 30%. Existen casos reportados con sangrado de tubo digestivo, en el contexto de recibir altas dosis de ASA sólo un caso debido a duodenitis hemorrágica. Las manifestaciones gastrointestinales revierten generalmente con el tratamiento estándar de la enfermedad, reservándose el manejo quirúrgico para las complicaciones.¹

La artritis es un fenómeno temporal observado en algunos pacientes con la enfermedad, pudiendo confundir aún más al clínico. En la era pre-IGIV la prevalencia de la artritis era de 31%; mientras que en un estudio más reciente, fue de 7.5%. La artritis habitualmente es pauciarticular, de grandes articulaciones y temporal, con una duración de aproximadamente 15 días.

Desde el punto de vista de laboratorio, la leucocitosis es típica durante la etapa aguda de la enfermedad, con predominio de los granulocitos maduros e inmaduros. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan una cuenta leucocitaria de más de 15,000/mm³. La leucopenia y neutropenia son infrecuentes, con aparición de neutropenia 3-4 semanas de iniciada la enfermedad.¹⁰

Recientemente se encontró la presencia de un auto anticuerpo en contra de las células mieloides inmaduras como probable condicionante de la neutropenia. Es importante destacar que la inmunoglobulina endovenosa (IGIV) puede

condicionar anemia hemolítica después de su administración. Una característica hematológica de la enfermedad es la trombocitosis en estadios tardíos de la enfermedad, con cuentas entre 500,000 a más de un millón por mm³. Esta trombocitosis habitualmente se presenta después de la primera semana de evolución, con un pico habitualmente en la tercera semana de la enfermedad.

Otros hallazgos de laboratorio pueden también, en un inicio, confundir al médico ya que es posible encontrar elevación de transaminasas, piuria, alteraciones en el LCR y líquido sinovial. Hallazgos de laboratorio que apoyan al diagnóstico son la elevación de la velocidad de sedimentación globular y proteína-C-reactiva, que no se elevan en infecciones virales. Hay que destacar que la VSG no es valorable como dato de persistencia de inflamación posterior a la infusión de IGIV ya que invariablemente se encontrará elevada. Los estudios de laboratorio también han jugado un papel para predecir la resistencia al tratamiento con IGIV, como son las cuentas elevadas de bandas, plaquetas, transaminasas y bilirrubina, así como anemia e hipoalbuminemia. La hiponatremia se ha asociado con la aparición de aneurismas gigantes.¹²

La haptoglobina, una proteína de fase aguda sintetizada por el hígado en respuesta a las citocinas inflamatorias, se ha asociado con enfermedades vasculares. La haptoglobina se une a la apolipoproteína-A (ApoA-1) inhibiendo su actividad y función de HDL, reportado en la EK. En un estudio reciente, la elevación de la haptoglobina y disminución de ApoA-1 aparentemente ayudó a discriminar entre la EK y otras enfermedades febriles (neumonía, enfermedad mano-pie-boca, e infecciones de vías aéreas superiores). Hay autores que proponen que los niveles de procalcitonina son mejores marcadores de severidad de la enfermedad, inclusive mejores que la proteína-C-reactiva.

La enfermedad puede presentarse a diferentes edades. La mayoría de los pacientes afectados tienen menor de 5 años de edad, pero puede presentarse en neonatos, adolescentes y adultos. Recientemente en un estudio retrospectivo de 1,374 pacientes, se encontró que los pacientes en los extremos de las edades tenían peor pronóstico. Así, los menores de 1 año tendían a presentar menor albúmina, mayor leucocitosis y trombocitosis, con mayor presentación de aneurismas, mientras que los mayores de 9 años también tenían mayores anomalías coronarias, pero estos últimos por no recibir tratamiento adecuado (IGIV).¹¹

La EK se ha asociado con otras enfermedades inmunológicas, tanto en enfermedades autoinmunes como en inmunodeficiencias. Recientemente se reporta la asociación de la EK en una paciente de 4 años que eventualmente desarrolló lupus eritematoso sistémico. También se ha asociado a inmunodeficiencias, destacando la enfermedad granulomatosa crónica, el

síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de hiper-IgE. Es de llamar la atención que en la población adulta, la presencia de la enfermedad se ha relacionado con infección por HIV, por lo que en los pacientes adultos es necesario descartar esta entidad. Recientemente se reporta el primer caso de un paciente de 15 meses de edad, con agammaglobulinemia ligada al X que presentó enfermedad de Kawasaki, dejando la interrogante del vínculo entre la autoinmunidad en ausencia de las inmunoglobulinas.¹¹

Asimismo se ha asociado a la enfermedad de Kawasaki con patología alérgica. Un aspecto interesante es que la primera descripción de la enfermedad en Japón por el Dr. Kawasaki fue publicada en la revista *Arerugi* (alergia). Brosius y cols. reportan prevalencia aumentada de dermatitis atópica en EK y Liew y cols. Relacionan a la EK como factor de riesgo para desarrollar enfermedad alérgica. Posteriormente en una carta al editor, Burgner y cols. relacionan la enfermedad más bien con la hipótesis de la higiene en el que mencionan que los australianos indígenas expuestos a microbios presentan mucho menor incidencia de EK que los no indígenas.⁴

Otras manifestaciones clínicas asociadas

La irritabilidad es un hallazgo muy frecuente en el SK, sobre todo en los lactantes pequeños, donde es prácticamente constante. Es mucho más intensa que en otros procesos febriles y puede condicionar la realización de una punción lumbar. Entre un 25-40% de los pacientes a los que se les practica esta técnica diagnóstica presentan una meningitis aséptica.

La afectación hepática, generalmente en forma de leve elevación de transaminasas, y la diarrea son las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes. Esta última complicación se presenta habitualmente en la fase precoz de la enfermedad y puede ocasionalmente ser de suficiente intensidad como para producir una deshidratación moderada en el paciente.⁷

Las manifestaciones articulares han disminuido en frecuencia con la utilización generalizada de las IGIV para el tratamiento del SK. Se describe una artritis precoz (1ª semana) y otra tardía (2ª-3ª semana). Ambas afectan predominantemente a muñecas, rodillas, tobillos y, ocasionalmente, a caderas.

Cronología de la Enfermedad de Kawasaki

El curso evolutivo de la enfermedad puede dividirse en tres períodos clínicos:

Fase aguda febril: dura habitualmente 1-2 semanas y se caracteriza por la aparición de los síntomas clínicos que constituyen los criterios diagnósticos de la enfermedad. En este período, puede visualizarse una arteritis coronaria a nivel ecocardiográfico, pero no suelen ser todavía evidentes los aneurismas coronarios.

Fase subaguda: comienza con la resolución de la fiebre, el exantema y la linfadenopatía y dura hasta alrededor del mes del comienzo de la enfermedad. Durante esta fase, pueden persistir la inyección conjuntival y la irritabilidad. Sus manifestaciones características son la descamación de manos y pies y la trombocitosis, y es el período de máximo riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios.

Fase de convalecencia: comienza con la desaparición de todos los signos clínicos de la enfermedad y persiste hasta la gradual normalización de la VSG (6-8 semanas).¹

Enfermedad de Kawasaki incompleta o atípica

Se han publicado numerosos casos de pacientes con SK que no cumplen en la totalidad los criterios diagnósticos de la enfermedad. Estos casos son más frecuentes en niños < 1 año y presentan un mayor riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios, como se ha mencionado previamente.²

Además, las manifestaciones clínicas características del SK en estos niños pueden ser sutiles, un factor que supone una complicación sobreañadida para la adecuada identificación y eventual tratamiento de los pacientes. Por estos motivos, la posibilidad diagnóstica de SK debe entrar en consideración en niños pequeños con fiebre prolongada inexplicada con algunas, pero no todas, las manifestaciones diagnósticas de la enfermedad y con evidencia de laboratorio de un proceso inflamatorio. En estos casos, la mayoría de autores aconsejan la evaluación del paciente por personal con experiencia en el diagnóstico de la enfermedad y el tratamiento con IGIV si se ha excluido razonablemente la posibilidad de un diagnóstico alternativo.¹

También ha de tenerse en cuenta las características clínicas y de laboratorio para clasificar a una enfermedad de Kawasaki atípica, que se mencionan en la siguiente tabla (Tabla No. 4)

Tabla No. 4 Hallazgos clínicos y de laboratorio que deben hacer considerar la posibilidad de un síndrome de Kawasaki incompleto o atípico

Fiebre diaria en picos, especialmente si > 5 días, y particularmente en lactantes, sin evidencia de infección bacteriana con o sin

1. Uno o más de los otros criterios diagnósticos del SK, especialmente la inyección conjuntival, los cambios de la mucosa oral y/o rash
2. Uveítis anterior en examen de lámpara de hendidura y

Hallazgos de laboratorio

1. Elevación marcada de VSG y/o PCR
2. Leucocitosis o recuento leucocitario normal con neutrofilia y presencia de formas inmaduras en el recuento diferencial
3. Trombocitosis después del 7^o día de fiebre

Con o sin

- a) Piuria estéril
- b) ALT elevada
- c) Meningitis aséptica
- d) Anemia
- e) Hipoalbuminemia
- f) Derrame pericárdico en ecocardiograma

Vasculitis crónicas. Enfermedad de Kawasaki. Sección Infecciosos-Medicina Interna. Hospital Infantil Virgen del Rocío Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki es clínico y no existe un examen específico.

Desde su descripción se establecieron criterios clínicos, posteriormente modificados, para ayudar al clínico en su diagnóstico. Los criterios clínicos no han permitido diagnosticar a todos los niños que podrían beneficiarse del tratamiento con inmunoglobulinas para evitar la aparición de aneurismas coronarios. La falta de una definición más sensible y específica sigue siendo uno de los problemas fundamentales para el clínico.

Otros hallazgos clínicos y de laboratorio descritos pueden ayudar al diagnóstico, sobre todo en las formas incompletas o atípicas. Actualmente se utiliza la definición de un caso clínico creado por un sondeo epidemiológico en Japón para hacer el diagnóstico de la enfermedad.

Los exámenes de laboratorio son considerados no solamente como buenas herramientas para el diagnóstico. Es común encontrar leucocitosis, anemia, sedimentación y proteína C reactiva aumentadas. La bilirrubina sérica puede estar ligeramente aumentada. La leucocitosis es frecuente, con predominio de granulocitos y con formas inmaduras. Aproximadamente el 50 % de los pacientes tienen recuentos superiores a 15 000 /mm³. La leucopenia es rara. La anemia normocítica normocrómica es frecuente.⁶

La trombopenia raramente se observa en la fase aguda de la enfermedad y puede ser un signo de una forma de presentación grave de la enfermedad. La trombocitosis aparece habitualmente en la segunda semana de la enfermedad, llegando a su pico en la tercera semana (media 700 000/mm³), con normalización progresiva en 4 a 8 semanas. La elevación de la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva es casi una constante de la enfermedad.

Existe una elevación leve a moderada de las transaminasas en el 40 % de los pacientes. Se observa leve hiperbilirrubinemia en el 10 %. La elevación de la GGT se ha observado en aproximadamente el 67 % de los pacientes. La hipoalbuminemia es frecuente y se asocia a un curso más grave de la enfermedad.¹¹

En el 50 % de los niños con enfermedad de Kawasaki a los que se realizó una punción lumbar, se observó pleocitosis con predominio de mononucleares. Han sido cuantificados algunos marcadores inflamatorios que miden la severidad del cuadro clínico, pero no sirven como pruebas diagnósticas diferenciales, como la procalcitonina sérica, la interleuquina, el recuento total de leucocitos y la proteína C reactiva. Estos dos últimos suelen tener su pico en el sexto día desde la aparición de la fiebre. Los niveles de transaminasas séricas pueden estar elevadas, contrario a la albúmina sérica que suele estar disminuida. En el citoquímico de orina se puede encontrar piuria estéril, hasta el 33%, probablemente por uretritis.⁶

Otros exámenes diagnósticos predictores de las lesiones en las arterias coronarias y de aterosclerosis prematura están asociados a la activación prolongada de neutrófilos, como la elastasaneutrófila humana sérica, metaloproteinasas 2 y 9, gelatinasaneutrófila asociada a lipocalina, neopterinaneutrófila y PCR.

La ecocardiografía es el examen ideal para el diagnóstico cardiovascular y las posibles complicaciones cardíacas subsecuentes. Se han utilizado otros exámenes como la radiografía simple de tórax, que comúnmente no muestra anormalidades, y el electrocardiograma, que puede ser normal o demostrar

taquicardia sinusal y cambios inespecíficos de las ondas T. También sirven la angiografía, resonancia magnética y tomografía para hacer un adecuado estudio de las complicaciones cardiacas. La angioresonancia ha probado ser una buena alternativa no invasiva, cuando la ecocardiografía transtorácica no es eficiente.

La EK se ha convertido en un dilema diagnóstico. La presentación clínica varía constantemente y también se ha podido observar que los síntomas se expresan en un amplio rango de tiempo y no se manifiestan todos juntos en un solo día. Otra de las razones para no elaborar un diagnóstico temprano reside en que no hay un examen de laboratorio específico para identificar los pacientes afectados. Al realizarse un diagnóstico tardío existe un riesgo importante de cardiopatía adquirida o muerte, si no se administra el tratamiento apropiado en el curso temprano de la enfermedad.⁹

En un estudio realizado en ocho clínicas de Norteamérica (siete en Estados Unidos y una en Canadá), se recolectaron varios datos de niños que durante dos años (diciembre del 2002 a diciembre del 2004) fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa en estos hospitales. Los pacientes que cumplieron menos de cuatro criterios diagnósticos fueron tratados en un periodo de tiempo de $9,5 \pm 4,7$ días, los que cumplieron más de cuatro criterios en $7,3 \pm 3,3$ días, y los que cumplieron con criterios para una enfermedad de Kawasaki incompleta recibieron tratamiento después de 10 días. Se concluyó que los predictores para un diagnóstico tardío fueron: ser menor de seis meses de edad, completar menos de cuatro criterios diagnósticos principales y la distancia entre el lugar de residencia del paciente y el hospital tratante.

En otro estudio realizado en San Diego (California) se recolectaron todos los pacientes tratados en el Hospital Infantil de Rady en un período de 10 años (1991-2000). Los pacientes que tuvieron diagnóstico de aneurismas de las arterias coronarias fueron en total 21. Se demostró que la principal razón para desarrollar esta enfermedad fue la realización de un diagnóstico tardío, por las siguientes causas: falta de experiencia y de información del médico, que se ha asociado a múltiples visitas al centro médico y a manifestaciones incompletas de la enfermedad.¹³

Diagnóstico Diferencial

El polimorfismo de los signos y síntomas clínicos del SK obliga a considerar un amplio diagnóstico diferencial, que incluye procesos infecciosos, de base alérgica

o tóxica, y en menor medida, cuadros reumatológicos. El diagnóstico precoz de la enfermedad puede ser difícil.

Debido en parte, a la falta de especificidad de la sintomatología, a la cronología de los síntomas y a la aparición de casos atípicos. Al comienzo de la enfermedad, ciertos hallazgos correspondientes a los síntomas característicos o asociados del SK pueden ser tan prominentes que conducen erróneamente a un diagnóstico equivocado; no obstante, la evolución del proceso permite generalmente reconsiderar de forma acertada el diagnóstico en la mayoría de ocasiones.⁵

Entre las enfermedades que presentan una mayor similitud con el SK y que suelen plantear mayores dificultades para su diferenciación destacan:

- Infección estreptocócica o estafilocócica mediada por toxinas, incluyendo la escarlatina y el shock tóxico. En el primer caso, la presencia de faringitis exudativa y la positividad del cultivo faríngeo ayudan a facilitar el diagnóstico. Este puede ser complicado en casos de pacientes con SK que sean portadores faríngeos de *streptococcus pyogenes*. En ocasiones, puede ser necesario y útil un tratamiento con penicilina y una reevaluación clínica en 24- 48 horas. En el segundo caso, existen síntomas que no suelen presentarse en el SK como la afectación renal, la hipotensión o la elevación de la CK.

- El sarampión también comparte numerosas características clínicas con el SK. La presencia de alguno de estos hallazgos: conjuntivitis supurativa, lesiones de Koplik o rash con afectación inicial y prominente a nivel facial permiten una adecuada diferenciación clínica de ambos procesos.
- Infección por adenovirus. En estos casos la conjuntivitis suele ser supurativa y, en casos difíciles, puede utilizarse la detección de antígenos virales o la reacción de cadena de polimerasas.
- Síndrome de Stevens-Johnson. Existen lesiones intraorales y el rash suele ser fijo.

Otras enfermedades pueden ocasionalmente recordar al SK, aunque habitualmente su diagnóstico diferencial no plantea grandes complicaciones, como es el caso de: la infección por Epstein- Barr, parvovirus B19, rickettsia sp o leptospira sp, las reacciones medicamentosas, la artritis reumatoide juvenil de comienzo sistémico y la poliarteritis nodosa.¹

Existe un score denominado Harada que se utiliza para predecir lesiones en las arterias coronarias en pacientes con EK, si presentan al menos cuatro de los siguientes elementos:

1. Leucocitosis mayor a 12,000 elementos/mm³
2. Recuento plaquetario menor de 35×10^4 elementos/mm³
3. PCR elevada
4. Hematócrito menor al 35%
5. Albúmina menor a 3.5 g/dL
6. Edad mayor de 12 meses
7. Sexo masculino

Tratamiento

La eficacia de la IGIV en la etapa aguda de la enfermedad está muy bien establecida. Algunos metaanálisis han demostrado que la administración en una sola infusión es superior, con dosis a 2 g/kg. Aproximadamente 10% de los pacientes con EK no responden a la primera infusión de IGIV. La falla a tratamiento se define como la persistencia o recrudescencia de fiebre arriba de las 36 horas de completar la infusión de IGIV. La mayoría de los expertos recomiendan un retratamiento con IGIV.

La terapia administrada de inmunoglobulina intravenosa es una dosis única de 2 g/kg en infusión durante 10 a 12 horas; otras pautas de administración no son actualmente recomendadas. Se recomienda administrar la dosis entre el quinto y séptimo día de enfermedad, preferiblemente siempre antes del décimo día. Se recomienda administrar la IGIV pasados los 10 días de enfermedad si persiste la fiebre o hay evidencia de inflamación sistémica. Una segunda dosis de IVIG debe ser administrada a las 36-48 horas en pacientes que no muestran una mejoría clínica. Si la segunda dosis muestra ser inefectiva, se debe considerar administrar una tercera dosis junto con metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg una vez al día por 1 - 3 días. Un reciente estudio muestra buenos resultados en los pacientes con enfermedad de Kawasaki con alto riesgo de lesión coronaria, cuando se combina la IGIV con prednisolona a 2 mg/kg mantenida hasta que la PCR se normalizase. ⁴

El mecanismo de acción de la inmunoglobulina intravenosa es desconocido, pero se ha asociado a la supresión de la activación de monocitos y macrófagos, estimulación de los receptores de inhibición de la respuesta inmune y el bloqueo de la interacción entre el endotelio y las células T natural killers.⁴

Estudios en modelos murinos han demostrado que la IGIV reduce la respuesta inmune que se establece ante la expresión del TNF-alfa.⁴

Un tratamiento correcto en la fase aguda, reduce la tasa de afectación cardíaca de un 20% a menos de un 5%.⁽¹⁾

Aspirina

La aspirina se ha utilizado por años en el tratamiento de la EK. A altas dosis tiene efecto antiinflamatorio y a bajas dosis tiene efecto antiagregante plaquetario, sin embargo, su uso no parece tener ningún efecto a nivel de la prevención de aneurismas. Su uso varía de institución a institución, mientras que en algunos centros mantienen la dosis antiinflamatoria 72 horas después de que el paciente se encuentra afebril, otros lo utilizan hasta el día 14. Posteriormente se utilizan dosis antiagregantes plaquetarias. Se utiliza una dosis inicial 80-100 mg/kg/día en 3-4 dosis, durante 2 semanas o hasta 48 horas después de que el paciente quede afebril. Seguidamente se pasa a 5 mg/kg/día durante 6-8 semanas más o hasta que la cifra de plaquetas se normalice

En niños con alergia a la aspirina o con varicela o influenza concomitante con riesgo de desarrollar síndrome de Reye, el clopidrogel puede ser un sustituto potencial (dosis máxima 1 mg/kg/d hasta 75 mg/día).⁴

Esteroides

El uso de los corticosteroides en la EK ha sido motivo de gran debate en los últimos años. Es bien conocido que la activación del sistema inmune en la fase aguda de la EK, juega un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad. Los corticosteroides tendrían su efecto en que suprimen esta respuesta inmune por su potente efecto inmunosupresor. En el estudio realizado en 1972, se sugirió que el manejo de los pacientes de EK con corticosteroides se asociaba a mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios, posteriormente se criticó dicho estudio por errores metodológicos en su realización. Eventualmente, en el año 2007, Newburger y cols. realizaron un estudio multicéntrico metodológicamente riguroso, en el cual se concluyó que la adhesión de un pulso de metilprednisolona de inicio en el esquema de

tratamiento habitual, no mejoraba el pronóstico coronario, aunque sí había una resolución más rápida de los marcadores inflamatorios.¹

Recientemente se publicó un metaanálisis del uso de esteroides en EK, donde se evaluaron 11 estudios que especificaban el uso de esteroides como parte del tratamiento primario (n = 7) o como terapia adicional en pacientes resistentes a IGIV (n = 4). Los sujetos de 9 estudios fueron japoneses, el resto norteamericanos. El resultado de estos estudios muestran una reducción significativa de las tasa de falla al tratamiento cuando se utiliza esteroides sistémicos de primera línea junto con IGIV comparado con IGIV únicamente. El uso de corticosteroides disminuye la duración en la fiebre y el tiempo en que los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva) vuelven a valores normales. Tampoco se demostró en ninguno de estos estudios incremento en la incidencia de lesiones coronarias en los grupos donde se utilizaba esteroides. Concluyendo que la terapia combinada de esteroide sistémico con IGIV, ya sea en tratamiento primario o en pacientes con resistencia a manejo de IGIV, mejora el curso clínico sin aumentar el riesgo de lesiones cardíacas.³

Un punto a discutir son aquellos pacientes en quienes se detectan factores de riesgo para aneurismas coronarios, es decir, aquellos pacientes clasificados como alto riesgo basados en criterios predictivos que se han establecido para la enfermedad. En estos pacientes, se recomienda, deben recibir un tratamiento más agresivo, estudios actuales sugieren que pulsos de esteroide junto con la IGIV disminuye la posibilidad de recurrir a terapéuticas de tercera línea, y el desarrollo de aneurismas coronarios.²

Seguimiento evolutivo de los pacientes con síndrome de Kawasaki

Las recomendaciones para el seguimiento evolutivo de los pacientes con SK se basan en la estratificación de riesgo y dependen del riesgo relativo de isquemia miocárdica. Generalmente, se recomienda la realización de un estudio ecocardiográfico, aparte del inicial, a las 2 y a las 6-8 semanas del comienzo de la enfermedad y, en función de los hallazgos.

Pregunta de la investigación

| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| POBLACION | INTERVENCIÓN | COMPARACIÓN | OUTCOME (RESULTADO) |
| Pacientes que egresaron por diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Bloom en el periodo Enero 2011 hasta agosto de 2013 | Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes egresados por enfermedad de Kawasaki en período de enero 2011 hasta agosto 2013 | Ninguna | Prevalencia y frecuencia de síntomas, complicaciones por enfermedad de Kawasaki en período de enero 2011 hasta agosto 2013 |

¿Cuáles son las características clínicas y el perfil epidemiológico habitual de los pacientes egresados con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Bloom?

Aplicabilidad y utilidad de los resultados

Dado que la enfermedad de Kawasaki dista de ser una enfermedad poco frecuente y con baja prevalencia en nuestro país, se vuelve importante saber la presentación clínica habitual de dicha patología en nuestro medio, así como la evolución clínica y respuesta al tratamiento y presencia de complicaciones coronarias.

La enfermedad tiene la suficiente importancia y prevalencia en nuestro medio como para darla a conocer entre los pediatras para que tengan en cuenta a la hora de realizar diagnósticos

Se sabe que la enfermedad de Kawasaki es la causa más frecuente de enfermedad coronaria adquirida en la infancia, y que la presencia de afección coronaria se puede disminuir considerablemente al hacer un diagnóstico certero e iniciar el tratamiento con Inmunoglobulina Humana antes del décimo día de enfermedad, por lo que con la presente investigación se pretende resaltar lo siguiente:

- La importancia del conocimiento de la enfermedad y su presentación clínica habitual así como el perfil epidemiológico de los pacientes afectados en nuestra población en particular para realizar un diagnóstico certero y oportuno
- La importancia de la administración de Inmunoglobulina humana antes del décimo día de enfermedad como principal medida para disminuir la afección coronaria, lo que realza aún más la importancia de saber diagnosticar la enfermedad de forma rápida y segura

Diseño Y métodos

Tipo de diseño:

Tipo descriptivo transversal

Descriptivo: Dado que se enumera signos, síntomas, variables epidemiológicas de la enfermedad de Kawasaki.

Retrospectivo: Se hizo revisión de expedientes clínicos de años previos

Población de estudio:

Pacientes que hayan ingresado al Hospital Bloom en el periodo de Enero de 2011 hasta Agosto de 2013.

Tipo de muestreo:

No se realizó muestreo dado que la población entera fue incluida en el estudio

Criterios de inclusión:

- Pacientes con primer egreso por Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Bloom en el período de Enero de 2011 hasta Agosto de 2013.
- Todas las edades menores de 12 años
- Sexo femenino y masculino.
- Sin patología asociada

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico previo de Enfermedad de Kawasaki que reingresaron en el período de Enero de 2011 hasta Agosto de 2013.
- En tratamiento por patología de base.

Método de recogida de datos

Se solicitó a Estadística y Documentos Médicos (ESDOMED) del Hospital Bloom el listado de números de expedientes de pacientes que egresaron del hospital con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en el periodo de Enero de 2011 hasta Agosto de 2013.

Luego se procedió a la solicitud de los expedientes a Archivo para su posterior revisión.

Se obtuvo datos como fecha de ingreso y egreso, edad, sexo, manifestaciones clínicas, datos de laboratorio de importancia

Con los datos de interés obtenidos se procedió a la tabulación de datos y análisis de los resultados para lo que se utilizaron tablas y gráficos.

Variables de estudio

Variables Dependientes: enfermedad de Kawasaki.

Variables Independientes:

- Manifestaciones clínicas
- *Variables socioeconómicas*
- *Datos de laboratorio*
- *Respuesta al tratamiento*
- *Complicaciones*

Operacionalización de variables

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | INDICADOR | ESCALA |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Enfermedad de Kawasaki | Vasculitis generalizada de pequeños y medianos vasos | | Enfermo No enfermo |
| Manifestaciones Clínicas | Grupo de signos o síntomas característicos de una enfermedad | Fiebre Exantema Adenopatía Inyección conjuntival Lesiones orofaríngeas Cambio en extremidades Alteración de datos de laboratorio (Anemia, piuria, hiponatremia, etc.) | Presente Ausente |
| Complicaciones | Efecto negativo de una enfermedad sobre el ser humano | Afección Coronaria Otras | Presentes Ausentes |
| Respuesta al tratamiento | Forma en la que se evidencian los efectos del tratamiento recibido | Resultado de VES Presencia o Ausencia de fiebre Resultado de otros exámenes | Buena respuesta Sin respuesta al tratamiento |
| Características epidemiológicas | Variables epidemiológicas que distinguen a la población afectada por la enfermedad | Edad, sexo, raza, procedencia | Menor de 6 años Mayor de 6 años Masculino Femenino Rural Urbano |

Consideraciones éticas

La presente investigación, que fue un estudio de tipo descriptivo, que se realizó con obtención de datos a partir del expediente clínico, se rigió bajo las normas de Ética para investigación en seres humanos.

No se tuvo contacto directo con los pacientes, pero se guardó total confidencialidad sobre datos personales y clínicos de los pacientes incluidos en el estudio.

Para mantener la confidencialidad de los datos obtenidos, a cada expediente se le asignó un número correlativo diferente al número de expediente, los datos se guardaron en una base de datos en formato Excel, no se mencionaron nombres, dirección de paciente ni cualquier otro dato personal.

No se requirió consentimiento informado.

Se solicitó la aprobación del Comité de Ética en Investigación clínica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom para la realización de dicha investigación.

Se considera el presente un estudio útil para el paciente dado que el poder establecer un perfil clínico- epidemiológico del paciente afectado por la enfermedad de Kawasaki puede ayudar en la detección de factores predisponentes y de riesgo para desarrollar la enfermedad, manifestaciones clínicas más frecuentes, que vendrían a resultar en un diagnóstico más temprano y oportuno así como se podría incluso poder establecer si hay algún modo de disminuir el riesgo de presentar la enfermedad o sus complicaciones en futuros pacientes.

Organización del estudio

- ❖ **Recolección de Datos:**
 - Personal de ESDOMED (Estadística y Documentos Médicos) del Hospital Bloom.
 - Proporcionaron listado de pacientes que egresaron del hospital por diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en el período de estudio.
 - Personal de Archivo clínico.
 - Proporcionaron los expedientes de los pacientes objeto de estudio.

- ❖ **Revisión de expedientes clínicos.**
 - Uso de hoja de recolección de datos.
 - Tabulación de datos y análisis de los resultados.
 - Uso de Software: Windows 7 (Excel, Word) para elaboración de tablas y gráficas.

Resultados

Se estudiaron 79 sujetos incluidos en el estudio, en cuanto al género de los pacientes el 60.8% eran del sexo masculino, encontrándose una relación de 1.54:1, la edad media de los pacientes fue de 3 ± 2.5 años (0-12 años); el 72.1% oscilaban entre las edades de 0-3 años y lo menos frecuente fue de 10-12 años con solamente el 3.8%.

1. De los síntomas típicos de enfermedad de Kawasaki, la Fiebre estuvo presente en el 100% de los pacientes y la menos frecuente fue la Adenopatía con un 68.4%.
2. En las variables de alteraciones de exámenes de laboratorio lo más frecuente fue la presencia de leucocitosis con neutrofilia con un 92.4%, siendo menos frecuente la trombocitopenia con sólo un 6.3% de presencia.
3. Con respecto al tratamiento recibido por los pacientes, el 73.4% (58 pacientes) recibió inmunoglobulina, el restante porcentaje recibió esteroides, en la mayoría de los casos por falta de Inmunoglobulina en el Hospital; el 100% recibió Aspirina durante su hospitalización y al alta, hasta sus controles subsecuentes
4. De los 58 pacientes que recibieron inmunoglobulina, 48 de ellos (que hacen un 60.7% de los 79 totales) recibieron las 2 dosis, y 10 de ellos (el 12.6% de la población total del estudio) solamente una dosis
5. Un 22,8% de pacientes tuvo ecocardiograma normal, siendo el hallazgo anormal más frecuente la ectasis coronaria con un 43%, un 8.9% de pacientes no se encontró reporte de ecocardiograma por lo que no puede decirse si fue o no tomado

6. El 88.5% de pacientes que asistieron a su seguimiento y a quienes se realizó ecocardiograma (52 pacientes) presentaban ecocardiograma Normal, y un 7.7% presencia de ectasis coronaria de grado variable

7. El 87.3% de pacientes presentó remisión de la enfermedad con desaparición de los síntomas, un 2.5% que corresponde a 2 pacientes necesitó reingreso por recaída y un 10.2% (8 pacientes) necesitaron uso de esteroides por falla al uso de inmunoglobulina.

Tabla No. 5 Resultados De La Investigación

| FACTORES BIOLÓGICOS | Frecuencia (%) |
|----------------------------|-----------------------|
| Sexo | |
| Masculino | 48 (60.8) |
| Femenino | 31 (39.2) |
| Relación (M/F) | 1.54:1 |
| Edad | 3 ± 2.5 |
| Grupo Etario | |
| De 0 a 3 años | 57 (72.1) |
| De 4 a 6 años | 12 (15.2) |
| De 7 a 9 años | 7 (8.9) |
| De 10 a 12 años | 3 (3.8) |

SINTOMAS

| | |
|-------------------------|-----------|
| Fiebre | 79 (100) |
| Cambios en extremidades | 70 (88.6) |
| Exantema | 68 (86.0) |
| Inyección conjuntival | 67 (84.8) |
| Lesiones oro faríngeas | 65 (82.2) |
| Adenopatía | 54 (68.4) |

ALTERACION PRUEBAS LABORATORIO

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| Leucocitosis con neutrofilia | 73 (92.4) |
| Trombocitosis | 66 (83.5) |
| PCR Positiva | 62 (78.5) |
| Transtornos electrolíticos(Na, K) | 58 (73.4) |
| VES Positiva | 56 (70.9) |
| Hipoalbuminemia | 48 (60.8) |
| Anemia | 45 (57.0) |
| Trombocitopenia | 5 (6.3) |

TRATAMIENTO RECIBIDO

| | |
|-----------------|-----------|
| Aspirina | 79 (100) |
| Inmunoglobulina | 58 (73.4) |
| Esteroides | 29 (36.7) |

NÚMERO DE DOSIS

| | |
|---------|-----------|
| 1 Dosis | 48 (82.8) |
| 2 Dosis | 10 (17.2) |

HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS

| | |
|---------------------|-----------|
| Ectasis coronaria | 34 (43.0) |
| Arteritis coronaria | 18 (22.8) |
| Normal | 18 (22.8) |
| No Eco reportado | 7 (8.9) |
| Aneurisma coronario | 2 (2.5) |

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

| | |
|-------------------|-----------|
| Normal | 46 (88.5) |
| Ectasis coronaria | 4 (11.5) |

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

| | |
|-------------------|-----------|
| Remisión | 69 (87.3) |
| Uso de esteroides | 8 (10.2) |
| Reingreso | 2(2.5) |

Tomado de la Base de Datos en formato Excel del presente trabajo de investigación

Discusión

La Enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de pequeños y medianos vasos que puede afectar a la población pediátrica y cuya importancia diagnóstica radica en que en su fase aguda puede ocasionar aneurismas coronarios, estenosis coronarias importantes, que pueden influir negativamente en la calidad de vida de los afectados.

Se considera la primera causa de cardiopatía adquirida.

Generalmente la sintomatología clásica de la enfermedad de Kawasaki no se presenta en el mismo momento, surgiendo cada síntoma en días diferente de la evolución de la enfermedad, siendo el primer síntoma en aparecer, la fiebre que suele durar hasta 11 días, remite a los 2 días del tratamiento, y en raros casos puede durar hasta 3 o 4 semanas. Otro signo importante y pocas veces ausente es la inyección conjuntival, seguida de la descamación de pies y manos, siendo el síntoma menos frecuente la adenopatía cervical.

Por ecocardiografía se puede evidenciar la formación de aneurismas coronarios, presentes ya a la 4 a 6 semanas de enfermedad, que pueden progresar a estenosis coronaria de grado variable o involucionar.

Con respecto al tratamiento se ha descrito la eficacia de la Inmunoglobulina utilizada en la fase aguda de la enfermedad a dosis de 2gr/Kg en infusión de 8 a 12 horas, pudiendo utilizarse una segunda dosis luego de 36 a 48 horas si persiste la sintomatología idealmente entre el 5° y 7° día de enfermedad. Una tercera dosis se ha descrito junto con metilprednisolona a 30mg/kg/día si luego de la segunda dosis persiste los síntomas.

El uso de aspirina también se describe como tratamiento coadyuvante utilizado generalmente por algunos hasta el día 14 de enfermedad y por otros hasta 72 horas de haber caído la fiebre

En nuestro estudio, se incluyó a 79 pacientes, la mayoría del área urbana, con un 60.8% de pacientes masculinos y un 39.2% del sexo femenino; tal como se ha descrito en la literatura internacional, hay predominio de la enfermedad en el sexo masculino.

Además se evidencia mayor prevalencia de la enfermedad entre las edades de 0 a 3 años con un 72.1%, seguida de un 15.2% entre 4 a 6 años, lo que traduce que la población mayormente afectada se encuentra en menores de 6 años con un porcentaje acumulado del 87.3%

El 100% de pacientes presentó fiebre. El exantema, cambios en extremidades y lesiones mucofaríngeas estuvo presente en más del 80% de los casos, siendo el síntoma menos descrito la presencia de adenopatía con un 68.4%

Dentro de las alteraciones en los exámenes de laboratorio se encontró más frecuentemente la leucocitosis con neutrofilia en un 92.4%, seguida por la trombocitosis con un 83.5% y luego la PCR positiva con un 78.5%; menos frecuentemente hipoalbuminemia (60.8%), trastornos hidroelectrolíticos (73.4%)

De los 79 pacientes, 58 de ellos que corresponde a un 73.4% recibieron inmunoglobulina, 29 pacientes (36.7%) recibieron esquema de esteroides, 8 de ellos por fracaso en el uso de inmunoglobulina y los 21 pacientes restantes por no haber inmunoglobulina en farmacia. El 100% de los pacientes diagnosticados con Enfermedad de Kawasaki recibió tratamiento con Aspirina.

48 pacientes (82.8%) recibió únicamente una dosis de Inmunoglobulina y los 10 restantes (17.2%) requirieron una segunda dosis.

Se encontró reporte de ecocardiograma de 72 pacientes (91.1%). Un 43% de ecocardiogramas reportaron estasis coronaria, un 22,8% reportan hallazgos compatibles con arteritis coronaria y un 22.8% con resultado normal. Solamente un 2.5% (2 pacientes) presentaba aneurisma coronario

En el seguimiento ecocardiográfico, sólo se encuentra reporte de 50 pacientes (63.3%) que asistieron a su evaluación cardiovascular control de los cuales un 88.5% presentaron un resultado normal, solamente un 11.5% presentaban estasis coronaria.

Con respecto a la respuesta al tratamiento, un 87.3% de los pacientes presentó remisión de los síntomas con el tratamiento recibido. El 10.2% requirió uso de esteroides por falla al uso de inmunoglobulina y un 2.5% reingresó por recaída requiriendo nuevo esquema de tratamiento.

Conclusiones

- El cien por ciento de los pacientes del estudio presentaron como síntoma común e inicial, la fiebre de más de 5 días de evolución, lo que hizo posible el diagnóstico de la enfermedad. El dato de laboratorio más encontrado fue la leucocitosis con neutrofilia (92.4%), seguido de la trombocitosis (83.5%).
- La mayoría de los pacientes eran del sexo masculino (60.8%), y la mayoría eran menores de 6 años de edad (87.3%), con una relación 1:1.5 tal como se describe en la literatura internacional sobre la enfermedad
- En la mayoría de los pacientes el tratamiento de elección fue la inmunoglobulina, que, en algunos casos no fue utilizada por no haber en existencia en farmacia del hospital, hubo un pequeño porcentaje de pacientes en los que fue necesario el uso de esteroides como tratamiento alternativo
- El cien por ciento de la población recibió dentro de su esquema de tratamiento aspirina como coadyuvante junto al uso de inmunoglobulina y/o esteroides
- En el 77.8% de los pacientes se encontraron alteraciones ecocardiográficas sugestivas de afectación coronaria aguda; sólo un 22.5% de los ecocardiogramas fue normal
- La mayoría de la población en estudio evidenció remisión de los síntomas (87.3%) luego del tratamiento recibido, ya sea con inmunoglobulina, esteroides o combinados en algunos casos específicos

Recomendaciones

- De acuerdo a los resultados obtenidos del siguiente estudio se recomienda al personal médico de la institución el tener presente el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en todo paciente con enfermedad febril de más de 5 días de evolución, especialmente si es un paciente en edad menor a 6 años, y aún más siendo del sexo masculino, complementando el estudio con un ecocardiograma si es necesario
- Se recomienda que la farmacia del hospital se encuentre abastecida de los medicamentos adecuados para el manejo de primera y segunda línea de la enfermedad de Kawasaki, para disminuir las complicaciones de recibir un tratamiento tardío o incompleto.
- Revisión del presupuesto del Ministerio de Salud designado para la compra de inmunoglobulina humana, ya que está más que demostrado que usado en la etapa aguda de la Enfermedad de Kawasaki puede evitar las complicaciones cardíacas que son las más temidas.
- Se debe realizar un adecuado seguimiento al alta de todos los pacientes que egresen por Enfermedad de Kawasaki, dejando controles rutinarios en la Consulta Externa de cardiología, Reumatología y Pediatría, y educando a los padres de cada paciente en la importancia de asistir a sus controles.
- Se recomienda hacer uso del Score de Harada ya reconocido internacionalmente para establecer el riesgo de los pacientes que ingresen por Enfermedad de Kawasaki a presentar complicaciones cardiovasculares por la enfermedad y así dar el seguimiento oportuno
- Se debería realizar protocolos de manejo de pacientes con Enfermedad de Kawasaki en nuestro hospital, para establecer adecuadamente criterios diagnósticos, tratamiento y sobre todo el seguimiento que deberían recibir los pacientes luego de su alta hospitalaria, recordando que éste seguimiento es importante para una buena evolución de las complicaciones cardiovasculares, si se presentaron, luego de la remisión de la enfermedad

Bibliografía

1. Amador Karina Soto. Saltigeral Simental Patricia. Enfermedad de Kawasaki. Prevalencia en el Hospital Infantil Privado. Rev Enfer Infec Pediatr 2011; 24 (75): 1-5
2. Obando Santaella, M. Camacho Lovillo, J.A. León Leal. Vasculitis crónicas. Enfermedad de Kawasaki. Sección Infecciosos-Medicina Interna. Hospital Infantil Virgen del Rocío. Sevilla. 2010. 3: 749- 760.
3. Alegría Mauricio M. Enfermedad De Kawasaki. Revisión Actualizada. RevArch Col Med 2008; 1(1): 15-24.
4. Gámez González L. Berenise, Yamazaki-Nakashimada, Marco Antonio. Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara? Alergia, Asma e Inmunología pediátrica. 21(1)2012. 1-13
5. Alegría M. Kawasaki Disease in El Salvador. J Clin Rheum 2006; 12 (4): S73
6. Cuenca Victorio. Enfermedad De Kawasaki. En: Cristina Santos García .editor. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Cardiología Pediátrica. España. 2010. 23: 1- 6.
7. Delgado Rubio Alfonso. Enfermedad de Kawasaki. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos de Pediatría de la Asociación Española de Pediatría. Madrid. 2010. 3: 1-6.

8. Cardozo-López M, Escobar-Berrío A, Alvarán-Mejía M, Londoño-Restrepo JD. Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. Rev CES Med 2012; 26(1): 261-272.
9. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Mucocutáneo Linfonodular, México, Secretaría de Salud, 2010. 2: 1-25
10. Coria Lorenzo y colab. "Características clínicas de niños con Kawasaki atípico en un hospital de alta especialización". Revista Mexicana de Pediatría. 2007; (74) 1: 9-15.
11. Hiromi Muta, Masahiro Ishii, Mayumi Yashiro, Ritei Uehara and Yosikazu Nakamura. Late Intravenous Immunoglobulin Treatment in Patients With Kawasaki Disease. Pediatrics 2012; 129: 1-7
12. Barone y colab. "Diferenciación de enfermedad de Kawasaki clásica, enfermedad de Kawasaki atípica e infección por adenovirus. Uso de signos clínicos y de test de detección rápida de antígenos fluorescentes." Arch Pediatr Adolesc Med. 2000; 154:453-456.
13. González-Pascual E. Vasculitis en los niños en: Protocolos de Reumatología de la Sociedad Española de Pediatría. Madrid 2002; (10) 8- 12