



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**GAMMAGLOBULINA INTRAVENOSA
EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. ESPERANZA HOYOS CORDON.

TUTOR:

DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA





Universidad Nacional
Autónoma de México



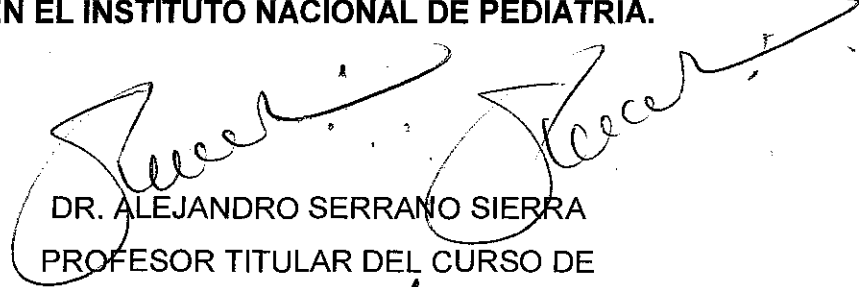
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

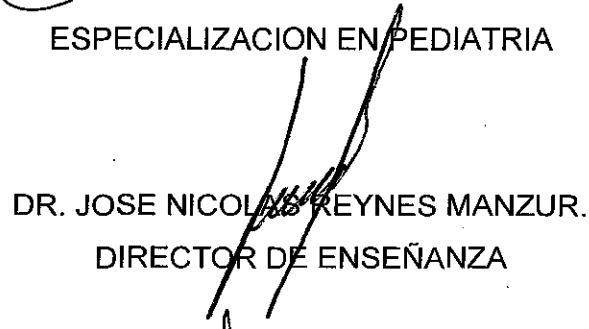
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

**GAMMAGLOBULINA INTRAVENOSA EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.**



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



DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



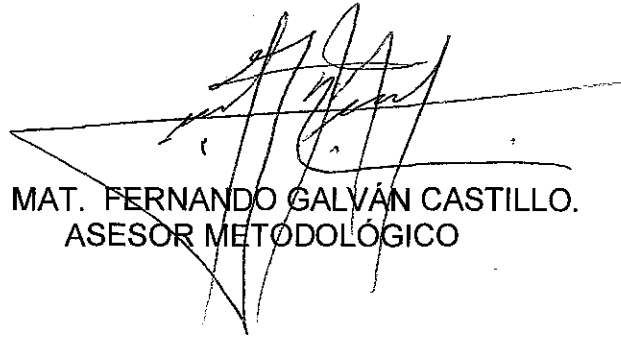
DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCIA
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA.
ASESORA METODOLOGICA



FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO.
ASESOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

	Página
1. Marco teórico	6-26
1.1. Introducción	4
1.2. Epidemiología	5-7
1.3. Etiología y Patogénesis	7-8
1.4. Patología	8
1.5. Evolución Clínica	9
1.6. Cuadro Clínico	10
3.6.1 Aneurismas	11
1.7. Criterios Diagnósticos	12
1.8. Estudios de Laboratorio	13
1.9. Estudios de Gabinete	14
1.10. Clasificación de Enfermedad de Kawasaki	15
1.11. Diagnóstico diferencial	15
1.12. Tratamiento	16
1.12.1 Gammaglobulina Intravenosa	17
3.12.1.1. Mecanismo de acción	18
3.12.1.2. Papel de las Células T Reguladoras	19
3.12.1.3. Acción de GGIV	19-20
3.12.1.4. Resistencia de GGIV	21-22
1.12.2 Aspirina	22
1.12.3 Esteroides	23
1.12.4 Tratamiento a Largo Plazo	23
1.13. Seguimiento y Pronóstico	24
2. Planteamiento del problema	25
3. Justificación	26
4. Objetivos	27
4.1. Objetivo general	27
4.2. Objetivos específicos	27
5. Material y métodos	27
5.1. Tipo de estudio	27
5.2. Población objetivo	27

5.3.	Criterios de inclusión	27
5.4	Criterios de exclusión	28
5.5.	Ubicación del estudio	28
5.6.	Variables	28
5.7.	Descripción general del estudio	28
5.8.	Tamaño de la muestra	28
6.	Resultados	29-34
7.	Discusión	35-36
8.	Conclusiones	37
9..	Referencias	38-40
10.	Anexo 1	41

1.MARCO TEORICO

1.1. INTRODUCCION

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que afecta a vasos de tamaño pequeño y mediano. Es un proceso inflamatorio agudo, autolimitado, pero potencialmente grave por las complicaciones cardíacas que se pueden producir¹. La enfermedad fue descrita por Tomisaku Kawasaki en 1967, en 50 niños con un cuadro febril con afectación mucocutánea, adenopatías y descamación de los dedos. La etiología de la EK aún es desconocida, pero la mayoría de datos epidemiológicos y clínicos sugieren un origen infeccioso². La clínica autolimitada con fiebre, exantema y adenopatía encaja muy bien con una infección vírica. Además, el pico de incidencia en edades escolares, con solo casos anecdóticos en edades más precoces o en adultos, sugieren que los anticuerpos maternos podrían ofrecer protección, y el desarrollo de una inmunidad protectora en adultos (como resultado de infecciones asintomáticas en la mayoría de individuos). También se ha evaluado la posibilidad de que la vasculitis de la EK fuera causada por un agente que actuara como desencadenante de una respuesta inmune en las células endoteliales, más que por la acción directa de la infección sobre los vasos³. La EK se caracteriza por la presencia de fiebre, conjuntivitis bilateral no supurativa, eritema de labios y de la mucosa oral, alteraciones en las extremidades, exantema y adenopatía cervical. El diagnóstico de EK es clínico, no existe una prueba específica ni datos patognomónicos, por lo que representa un reto diagnóstico para el pediatra. La complicación más grave en la EK es el desarrollo de aneurismas coronarios gigantes los cuales se presentan en 0.3-0.4% de los pacientes con EK, sin embargo, se asocian a un mal pronóstico dado que incrementan el riesgo de presentar isquemia miocárdica, infarto agudo al miocardio o muerte súbita. El tratamiento de la EK en la etapa aguda está dirigido a reducir la inflamación de la vasculatura coronaria y a prevenir la trombosis coronaria, mientras que el tratamiento a largo plazo está encaminado a la prevención de isquemia miocárdica y de infarto agudo al miocardio. El tratamiento con gammaglobulina es altamente eficaz en la reducción de los síntomas clínicos y el desarrollo de aneurismas coronarios. Múltiples estudios han demostrado que la administración de gammaglobulinas en la fase aguda de la enfermedad reduce la aparición de aneurismas de un 15-25% a menos de un 5%. Las recomendaciones actuales son administrar gammaglobulinas antes del día diez, y si es posible, antes del día siete de enfermedad.

Iniciar el tratamiento antes del día cinco de enfermedad no parece reducir el riesgo de formación de aneurismas y, en cambio, podría estar asociado a una mayor necesidad de retratamiento.

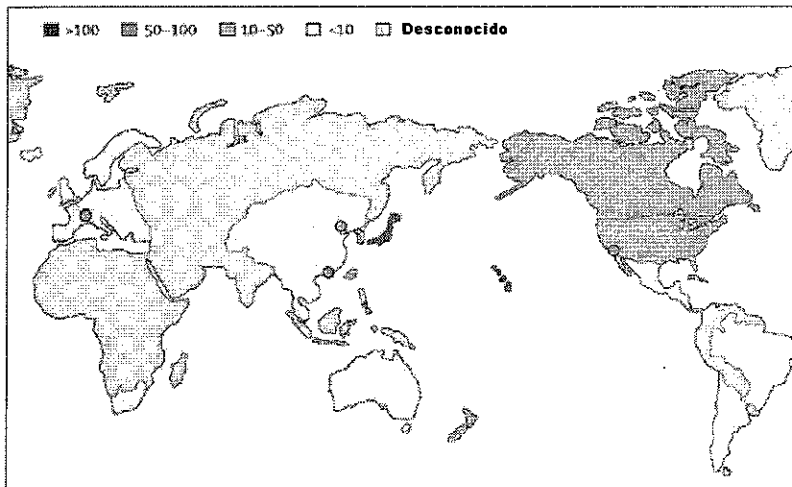
1.2. EPIDEMIOLOGIA

Aunque es más frecuente en países asiáticos, actualmente tiene una distribución universal y está presente en todas las razas y etnias. La EK es una enfermedad pediátrica: en la mayoría de las series el 85% de los pacientes es menor de cinco años. Su presentación en menores de seis meses o en edades más tardías es rara, pero hay descritos casos en adolescentes y adultos, así como en el periodo neonatal. Afecta predominantemente a niños, siendo la proporción hombre:mujer de 1,5-2,1:1.⁴

Cabe destacar que la incidencia de la EK ha aumentado sustancialmente en muchos países desarrollados, tales como Japón, Corea y el Reino Unido. A partir de 1976, año en el cual se comunicó el primer caso en Australia, la frecuencia ha aumentado en forma considerable en ese país. El mismo patrón se observó en los países con industrialización creciente, tales como la India. Existe una variabilidad sustancial en la incidencia de EK; por ejemplo, en Australia, el Reino Unido y los Estados Unidos, la enfermedad es mucho más frecuente en invierno y primavera, mientras que, en China, la mayoría de los casos acontece en primavera y verano. Esta estacionalidad es mucho menos manifiesta en Japón.⁴

En 1982 y 1986 se produjeron dos grandes epidemias de EK en Japón, en coincidencia con ciertos patrones meteorológicos, motivo por el cual se ha sugerido que determinados desencadenantes movilizados por el viento contribuyen significativamente en la aparición de la enfermedad. Incluso en regiones con baja incidencia se registran brotes ocasionales. Los índices de recurrencia en Japón son del 3% a 8%; en cambio, son mucho más bajos en otras comunidades. Hasta el año 2012, en Japón se han reportado aproximadamente 300,000 casos de EK.⁴

Figura No. 1. Número de casos de EK por 100,000 niños menores de 5 años. ⁵



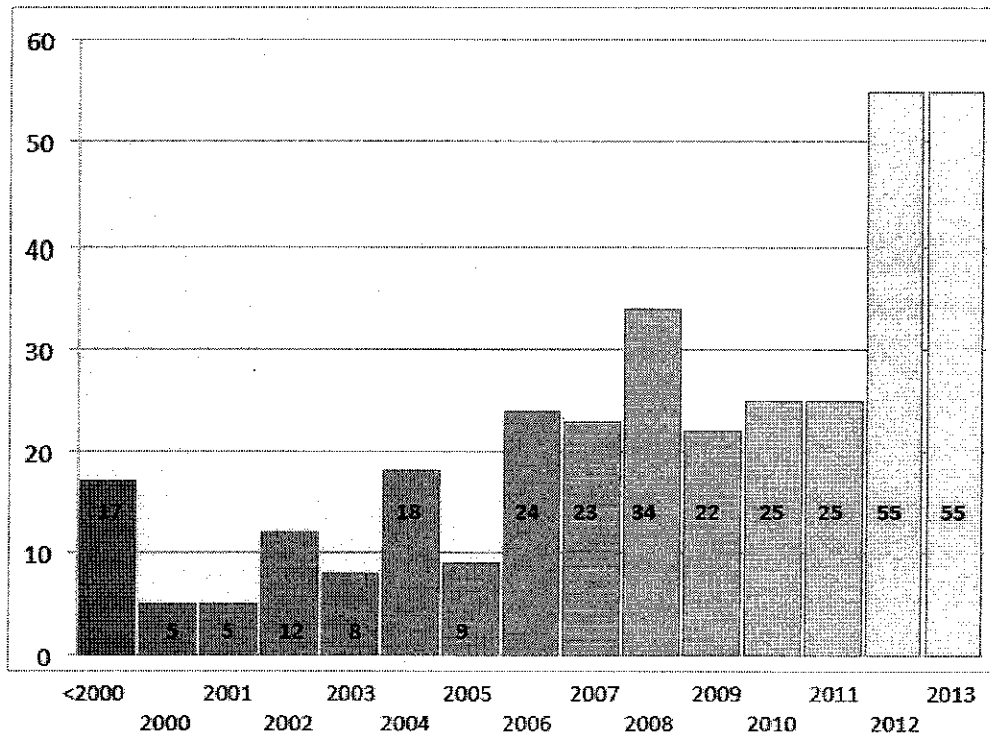
En México carecemos de datos fidedignos, no obstante, en una revisión de los casos de nuestro hospital por el Dr. Rodríguez-Herrera en un periodo comprendido de 1972 al 2000, se documentaron 10 casos.⁵ Por otro lado, una revisión realizada en el Instituto Nacional de Pediatría entre el año 2000 y 2011, se documentaron 209 números de casos que cumplían los criterios de la American Heart Association de la enfermedad. Esto muestra un franco aumento en la detección de la enfermedad. De éstos, la mayoría (69%) eran casos clásicos de la enfermedad siendo en una minoría casos incompletos.⁶

En 1977, se publicó el caso de un paciente femenino de 9 años de edad con diagnóstico de síndrome linfomucocutáneo, siendo el primer reporte en México de EK. En 1988 se publicó el segundo caso en México por Castañeda et al., de tal manera que en un periodo de más de 10 años se habían reportado únicamente dos casos. Vizcaíno Alarcón y cols.⁶ en 1991 revisaron 16 casos de EK entre mayo de 1986 a febrero de 1990, de ellos la edad promedio fue de tres años de edad, ocho fueron lactantes y predominó el género masculino. González-Galnares y cols.,⁶ en 1991 también reportaron otra serie mexicana de 13 niños con EK en un periodo comprendido entre octubre de 1983 a octubre de 1988.⁶

En el Instituto Nacional de Pediatría, en un estudio realizado desde 1995 hasta diciembre del 2013, se encontraron 338 casos de EK. Al igual que lo reportado mundialmente se encontró un predominio de pacientes masculinos con una relación 2:1, sin embargo, en estos pacientes la edad media al diagnóstico fue de $38.94 \pm$

36.53 meses con un rango de 2 a 200 meses. La gran mayoría de los pacientes (82.2%) tuvo presentación completa de la afección.⁷

Figura No. 2. Casos nuevos de EK en el Instituto Nacional de Pediatría por año.⁸



1.3. ETIOLOGIA Y PATOGENESIS

La causa de la Enfermedad de Kawasaki sigue siendo desconocida. Una hipótesis razonable sería que la EK es una respuesta inmune patológica y estereotipada, ante uno o varios factores ambientales o infecciosos, en unos individuos genéticamente predispuestos.⁵

Se cree que existen factores protectores, determinados por anticuerpos maternos pasivos en los primeros años de vida y posteriormente por desarrollo de inmunidad activa, lo que explica la ausencia de enfermedad tanto en los primeros meses de vida como en la edad adulta. Las observaciones que respaldan la posibilidad de un microorganismo son: naturaleza aguda del proceso, presentación predominante en niños, brotes estacionales, la agrupación geográfica de los brotes con una temporada predominio (al final del invierno y principios de primavera) y limitación posterior del problema que evidencia una resistencia inmunitaria que evita la recidiva. Debido a que

existe poca evidencia para explicar la transmisión de la enfermedad de persona a persona, esta hipótesis asume la existencia de una infección asintomática en la población, pero con solo una pequeña proporción de los niños que desarrollan los síntomas de la EK.⁹

Muchos intentos de buscar una causa infecciosa no han encontrado su objetivo. También se ha evaluado la posibilidad de que la vasculitis de la EK fuera causada por un agente que actuara como desencadenante de una respuesta inmunitaria en las células endoteliales, más que por la acción directa de la infección sobre los vasos. Si este desencadenante es un antígeno o un superantígeno es todavía motivo de debate. No existe un único agente infeccioso identificado, pero se han descrito asociaciones con virus Epstein-Barr, rotavirus y otros virus y bacterias.⁵

Se han propuesto varias hipótesis para explicar la respuesta inmune de la EK, como la teoría del superantígeno bacteriano basado en una respuesta policlonal, la teoría de la respuesta monoclonal secundaria en respuesta a un antígeno convencional, donde la inmunoglobulina A de las células plasmáticas tienen un papel central para el desarrollo de inflamación.¹⁰

No cabe duda de que las alteraciones inmunitarias, sobre todo la liberación de citocinas masivas que causan inflamación del endotelio vascular, desempeñan un papel crucial en la inmunopatogenia de EK. En la fase aguda de EK, la activación de numerosos factores inmunológicos, incluyendo la activación de las células T, la producción de citocinas, la producción de óxido nítrico, de autoanticuerpos y la expresión de la molécula de adhesión reforzada están bien documentados. El examen anatomopatológico de la arteritis coronaria en la fase aguda de EK indica que el proceso dependiente de linfocitos T activados, caracterizado por la infiltración transmural de los linfocitos T, produce la acumulación de células T CD8 + en las células vasculares.¹¹

1.4. PATOLOGIA

Se han identificado 3 procesos patológicos que se presentan en la vasculitis secundaria a EK: la arteritis necrotizante, la arteritis crónica subaguda y proliferación miofibroblástica. Los tres procesos pueden comenzar en las primeras 2 semanas

después del inicio de la fiebre, pero sólo uno de ellos, la arteritis necrotizante parece ser autolimitada.¹¹

La arteritis necrotizante se caracteriza por una infiltración de neutrófilos en la pared de la arteria, iniciando en la superficie endotelial, lo que puede dar lugar a una necrosis progresiva del endotelio, la capa media y la adventicia de las arterias de mediano calibre, como las arterias coronarias. Esto conduce a la formación de aneurismas; en los pacientes severamente afectados, deja únicamente una delgada capa de adventicia, con lo cual tiene riesgo de ruptura y en otros casos trombosis¹³

El segundo proceso, la vasculitis subaguda crónica, comienza desde la 2ª semana posterior al inicio de la fiebre, y puede afectar a todos los vasos sanguíneos (incluyendo venas). El infiltrado de células inflamatorias está compuesto por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Inicialmente afecta la capa adventicia de las arterias y puede progresar hacia el lumen del vaso¹³

El tercer proceso, la proliferación miofibroblástica, se produce en asociación con la arteritis subaguda crónica, sin embargo, este proceso es único ya que los miofibroblastos de la capa media de las arterias proliferan y aumenta la producción de la matriz, con lo que se forma una masa que puede obstruir progresivamente la luz de la arteria¹³

1.5. EVOLUCION CLINICA

En la EK se pueden establecer 3 fases:¹⁴

- a) Fase aguda febril (1-2 semanas). Se caracteriza por fiebre, inyección conjuntival, lesiones orofaríngeas, eritema indurado de manos y pies, exantema, adenopatía cervical, irritabilidad, anorexia, meningitis aséptica, diarrea, hepatitis.
- b) Fase subaguda. En ésta cede la fiebre, el exantema y la adenopatía, aunque persista la inyección conjuntival y la irritabilidad. Se inicia la descamación furfurácea perineal y en dedos en láminas, junto con artritis/artralgias. En esta fase pueden observarse infartos de miocardio o iniciarse las lesiones de aneurismas coronarios. En esta fase también se evidencia trombocitosis.
- c) Fase de convalecencia. Las manifestaciones clínicas desaparecen y los reactantes de fase aguda y el resto de las alteraciones de laboratorio se normalizan, generalmente seis a ocho meses después del inicio de la fiebre.

Los aneurismas pueden resolverse o persistir y dejar una disfunción cardíaca o presentar infartos de miocardio.

1.6. CUADRO CLINICO

Las principales manifestaciones clínicas que se presentan en EK son:

Fiebre. Con cifras generalmente $\geq 39^{\circ}\text{C}$ y de difícil control a pesar de tratamiento antipirético o antibiótico. Sin el tratamiento adecuado, la fiebre persiste por una media de 11 -12 días, pero puede continuar por 3 a 4 semanas y en ocasiones puede durar más tiempo. Con el tratamiento adecuado, la fiebre habitualmente resuelve en 2 días.¹⁵

Linfadenopatía cervical. Se presenta en un 50 al 75% de los casos. Habitualmente es unilateral y se encuentra en el triángulo cervical anterior, es \geq a 1.5 cm de diámetro. Estos ganglios habitualmente son indurados, y no dolorosos y desaparecen al remitir la fiebre.¹⁵

Cambios en las extremidades. Existe eritema de palmas y plantas con induración de las manos, los pies o ambos, estos datos se presentan en la etapa aguda de la enfermedad. Puede haber descamación de los dedos de las manos y de los pies, generalmente inicia en la región periungueal entre 2 a 3 semanas posterior al inicio de la fiebre y puede extenderse a las palmas y plantas. Pueden aparecer líneas transversales en las uñas (líneas de Beau) de 1 a 2 meses después del inicio de la fiebre.¹⁵

Exantema. Es un exantema inespecífico, difuso, maculopapular, puede aparecer 5 días posteriores al inicio de la fiebre. En ocasiones puede existir un exantema urticariforme, escarlatiforme, eritrodermia o una erupción micropustular fina. Nunca se observan lesiones vesiculares o bullosas. Este exantema es generalizado con afectación del tronco y las extremidades y en especial en la región perianal, donde también puede ocurrir descamación.¹⁵

Cambios en los labios y la cavidad oral. Incluyen 1) eritema, sequedad, fisuras y sangrado de los labios, 2) "lengua en fresa" que es parecida a la que se presenta en escarlatina y 3) eritema difuso de la mucosa orofaríngea. No se observan úlceras orales ni exudados faríngeos.¹⁵

Inyección conjuntival bilateral. Se presenta en el 90% de los pacientes. Inicia pronto después del inicio de la fiebre. Afecta la conjuntiva bulbar y en menor número de casos la conjuntiva palpebral o tarsal. No se asocia con exudados, edema conjuntival o ulceración corneal y habitualmente es indoloro.¹⁵

Otras manifestaciones clínicas:

- Cardiovasculares:
 - Insuficiencia cardíaca congestiva
 - Miocarditis/Pericarditis
 - Regurgitación valvular
 - Anormalidades en arterias coronarias
 - Fenómeno de Raynaud
- Músculo- esqueléticas
 - Artritis
 - Artralgia
 - Mialgia
- Gastrointestinales
 - Diarrea, vomito, dolor abdominal
 - Disfunción hepática
- Sistema Nervioso Central
 - Meningitis aséptica
 - Irritabilidad
 - Parálisis facial transitoria
- Genito-urinarias
 - Uretritis
 - Inflamación testicular
- Cutáneas
 - Eritema e induración en el sitio de inoculación del bacilo Calmette-Guérin (BCGitis)
 - Descamación y eritema en región inguinal

Las manifestaciones cardíacas más frecuentes en los pacientes con EK son las lesiones en arterias coronarias, que pueden ser ectasia, dilatación, aneurismas y trombosis¹⁶.

1.6.1.ANEURISMAS

Un aneurisma coronario se define como la dilatación localizada de una arteria que excede el diámetro de los segmentos adyacentes, pueden ser saculares (si involucran únicamente una porción de la circunferencia, con una transición aguda entre el segmento normal y el dilatado), fusiformes (si involucran toda la circunferencia y hay un incremento gradual en el diámetro de la arteria), segmentados (con múltiples segmentos dilatados unidos por áreas normales o estenóticas) o ectásicos (hay un segmento largo uniformemente dilatado).¹⁷

En México existen pocos estudios, sin embargo, la incidencia de aneurismas coronarios en la etapa aguda es de hasta 59% en los casos estudiados. Este incremento en los aneurismas coronarios probablemente está relacionado con un diagnóstico tardío de la enfermedad.⁸

En raras ocasiones, los pacientes pueden presentar un síndrome de choque por EK, generalmente es un choque caliente con disminución de las resistencias vasculares periféricas, por lo que se puede confundir con un cuadro de sepsis.

Diversos autores han descrito factores de riesgo para el desarrollo de AC en pacientes con EK. Algunos de estos factores de riesgo son:²⁰

- Menor edad al momento del diagnóstico principalmente pacientes menores de 1 año.
- Retraso entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento con GGIV.
- Persistencia de la fiebre > 7 días.
- EK incompleta. Dado que retrasa el diagnóstico y por lo tanto el tratamiento.
- Ausencia de respuesta al tratamiento con GGIV.
- Niveles séricos de albumina bajos al momento del diagnóstico.
- Niveles disminuidos de IgM y niveles elevados de IgA tras el tratamiento con GGIV.
- Polimorfismos genéticos.
- Género masculino.
- Raza.
- Valores de hemoglobina bajos.
- Cuenta plaquetaria disminuida.
- Leucocitosis y bandemia.
- Niveles elevados de beta-tromboglobulina.
- Hiponatremia.
- Elevación de alaninoaminotransferasa.

1.7. CRITERIOS DIAGNOSTICOS

En 1967, el Dr. Tomisaku Kawasaki describió las características clínicas que ahora comprenden los criterios estándar diagnósticos para EK (Cuadro 1). Los pacientes con

fiebre prolongada y menos de cuatro de los otros principales criterios son diagnosticados como EK «atípica» o «incompleta».

Cuadro No. 1. Criterios diagnósticos de la EK.¹⁹

Fiebre persistente por ≥ 5 días	
+ la presencia de al menos 4 de los siguientes criterios clínicos:	
1.	Cambios en extremidades:
a. Etapa Aguda	- Eritema de palmas y plantas.
	- Edema de manos y pies.
b. Etapa Subaguda	- Descamación periungueal en manos y pies tras 2 a 3 semanas de iniciada la fiebre.
2.	Exantema polimorfo diseminado.
3.	Inyección conjuntival bilateral sin exudado.
4.	Cambios en cavidad oral:
	- Eritema y/o fisuras de labios
	- Lengua en fresa
	- Eritema orofaríngeo difuso
5.	Adenopatía cervical usualmente unilateral ≥ 1.5 cm de diámetro.
+ Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares.	

1.8. ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los pacientes con EK presentan típicamente leucocitosis con neutrofilia, 50% de los pacientes tienen cifras de leucocitos $>15,000/\text{mm}^3$. En ocasiones puede cursar con anemia, la cual generalmente es normocítica normocrómica; la presencia de anemia hemolítica se asocia a la administración de GGIV. Cursan también con trombocitosis, más frecuente a partir de la segunda semana de la enfermedad y con un pico a las 3 semanas para regresar a la normalidad para la 4-8 semanas. Las cifras de plaquetas van desde $450,000/\text{mm}^3$ hasta $>1,000,000/\text{mm}^3$. Podemos encontrar también trombocitopenia, la cual se considera un factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios.

Los reactantes de fase aguda se encuentran elevados en prácticamente todos los pacientes con EK, regresando a sus cifras normales en 6-10 semanas después del

inicio de la enfermedad, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) son los principales reactantes de fase aguda alterados, sin embargo, la VSG se debe de medir antes de la administración de GGIV, dado que se puede elevar tras la administración de ésta.²⁰

El 40% de los pacientes cursan con elevación de las transaminasas y 10% con leve hiperbilirrubinemia, también puede haber elevación de gammaglutamil transpeptidasa en 2/3 de los pacientes. Hasta el 80% de los pacientes pueden cursar con piuria estéril.

La presencia de hipoalbuminemia e hiponatremia, reflejan una mayor severidad de la enfermedad, con un riesgo incrementado de desarrollar aneurismas coronarios.

1.9. ESTUDIOS DE GABINETE

El ecocardiograma es el estudio de imagen de elección durante la fase aguda de la enfermedad. Los criterios japoneses definen el tamaño del aneurisma coronario de acuerdo con las dimensiones del lumen interno de la arteria: pequeño 4mm; medio >4-8mm; gigante >8mm. En Norte América, las medidas por ecocardiograma del lumen interno del segmento proximal de la arteria coronaria, son estandarizados en relación al área de superficie corporal y expresados en desviaciones estándar con respecto a la media. Los aneurismas coronarios se consideran pequeños si el score- Z es de 2.5 – 5, medianos si el score –Z es de 5. 10, y gigante si el score – Z es >10 o si presenta más de 8mm de diámetro.^{21,23}

Cuando el ecocardiograma se reporta como anormal, es una excelente herramienta para el diagnóstico. Sin embargo, un ecocardiograma normal no excluye el diagnóstico de EK; además un ecocardiograma normal basal en la primera semana de la enfermedad, no excluye la posibilidad de desarrollar aneurismas coronarios, este ecocardiograma debe de ser repetido a la primera o segunda semana y 4 a 6 semanas posterior al tratamiento. Aquellos pacientes con un Score –Z >2 en su ecocardiograma basal o que presenten manifestaciones clínicas con un alto riesgo de desarrollar aneurismas deben de ser estudiados con mayor frecuencia.²²

Los ecocardiogramas de 2 dimensiones y el modo M, pueden mostrar dilatación del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica, derrame pericárdico o regurgitación valvular, de

predominio mitral. Si el paciente presenta disfunción sistólica en el ecocardiograma basal, es un factor de riesgo para aneurismas coronarios.²³

1.10. CLASIFICACION

De acuerdo a los criterios actuales de la AHA, la EK se clasifica en:

- Completa: Cuando el paciente cumple con cuatro de los 5 criterios clásicos en presencia de fiebre >38.0 °C de más de 5 días de duración, o pacientes que cumplen menos de los 4 criterios clínicos pero que presentan AC.^{1,2} La EK completa se presenta en 80.2% de los casos.
- Incompleta: Se define por la presencia de fiebre de más de 5 días de duración, asociado a 2 o 3 de los criterios clásicos, sin reunir los suficientes criterios clínicos para considerarse EK completa. Estos casos son más frecuentes en lactantes, quienes tienen un riesgo incrementado de desarrollar aneurismas coronarios. Representan 19.8% de los casos de EK.
- Atípica: Pacientes que cumplen con los criterios de EK completa, pero que presentan un dato clínico que generalmente no se presenta en la EK como afección renal, hepática, neurológica, etc.
- Recurrente: EK que se presenta más de 3 meses después del episodio inicial, o después de que han regresado a los valores normales la VSG, PCR y la cifra de plaquetas. La incidencia en Estados Unidos es de < 1%.¹⁷

1.11. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Dado que la EK es una enfermedad febril autolimitada, la lista de diagnósticos diferenciales está encabezada por enfermedades de origen infeccioso.¹⁹

El sarampión, la infección por adenovirus, enterovirus o virus de Epstein-Barr y la escarlatina, presentan características clínicas similares a la EK. Sin embargo, el sarampión es raro en países en donde se vacuna a la población contra esta enfermedad; la infección por adenovirus y enterovirus generalmente ocasiona menos ataque al estado general a diferencia de la EK y los estudios de laboratorio muestran menor grado de inflamación; la infección por virus de Epstein-Barr frecuentemente cursa con faringitis exudativa e importantes adenopatías, que no se presentan en la

EK; y en el caso de la escarlatina la fiebre mejora de forma significativa en las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento antibiótico.²⁷

Cuando hay importante rash, otro diagnóstico diferencial es el Síndrome de Stevens-Johnson, pero en estos casos no se presentan los otros criterios clínicos característicos de la EK, y si cursan con necrosis en piel y presencia de ampollas y vesículas²⁸.

Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil de inicio sistémico, pueden debutar con fiebre, rash y afección de arterias coronarias en ecocardiograma, sin embargo, es raro que presenten afección ocular u orofaríngea característica de la EK.²⁹

1.12. TRATAMIENTO

Los principales objetivos del tratamiento son:³

1. Disminuir la inflamación a nivel sistémico y a nivel tisular de manera rápida.
2. Todos los pacientes deben de ser tratados en los primeros 10 días del inicio de la enfermedad con IGIV. Los pacientes en los que se realiza el diagnóstico después de los 10 días se debe dar tratamiento si persisten febriles, con marcadores de inflamación elevados o si tienen dilatación de las arterias coronarias.
3. La fiebre recrudescente (aparece después de 36hrs posterior al término de infusión de IGIV), requieren un tratamiento agresivo e inmediato.
 - a. Se ha observado que los pacientes con grupo sanguíneo A ó B y que padecen EK y requirieron de una segunda dosis de IGIV por resistencia, tienen riesgo a desarrollar una hemólisis mediada por anticuerpos, por lo que se deben de considerar otras terapias como infliximab o esteroides.
4. Pacientes con dilatación de las arterias coronarias deben de llevar un seguimiento con ecocardiograma al menos 2 veces por semana hasta que las dimensiones se estabilicen; se debe de considerar terapia anti inflamatoria adicional.

5. En pacientes con aneurismas gigantes, se deben de realizar ecocardiogramas frecuentes en los primeros 3 meses para valorar presencia de trombosis a pesar de que las dimensiones de las arterias hayan regresado a lo normal.
6. Pacientes menores de 6 meses de edad tienen un alto riesgo de formar aneurismas coronarios, por lo que requieren seguimiento con ecocardiogramas.
7. Los pacientes con aneurismas gigantes tienen un alto riesgo de trombosis en los primeros 3 meses
 - a. Se debe de administrar anticoagulación sistémica, así como tratamiento antiagregante plaquetario.
 - b. La heparina de bajo peso molecular es más fácil de regular que la warfarina en niños, hasta que la PCR se normalice.

1.12.1. GAMMAGLOBULINA HUMANA

En 1981, se realizó una publicación por Imbach y cols³⁰, quienes describieron el uso de la Gammaglobulina intravenosa (GGIV) para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática en niños. Razonando que EK es un proceso inflamatorio agudo y que GGIV apareció para modular la respuesta del sistema inmunológico, Furusho,³⁰ en Japón, utilizó GGIV para el tratamiento de 14 pacientes con EK dentro de los primeros 10 días después del inicio de la fiebre. Los pacientes fueron estudiados mediante angiografía coronaria en la fase subaguda; 7 de 40 pacientes control desarrollaron aneurismas coronarios en comparación con ninguno de los 14 pacientes tratados con GGIV. Basados en estos resultados, el Grupo de Estudio Multicéntrico de EK de Estados Unidos,³⁰ puso en marcha un estudio aleatorizado en donde se analizó el uso de GGIV más aspirina en comparación con la aspirina sola como tratamiento de EK. El ensayo se interrumpió prematuramente cuando 18 de los 78 niños (23%) en el grupo de aspirina en comparación con 6 de 75 niños (8%) en el grupo de aspirina con GGIV desarrollaron aneurismas coronarios en 2 semanas. La introducción de la GGIV para la modulación de la inflamación en EK fue un gran triunfo terapéutico. Sin embargo, tres décadas después, los mecanismos que subyacen a la regulación inmune por GGIV apenas están comenzando a ser revelados.³⁰

La eficacia de la GGIV administrada en el tratamiento, está ahora bien establecida en la fase aguda de la EK. En un inicio se utilizaron una variedad de regímenes de dosis en Japón y Estados Unidos. Un meta-análisis de Durongpisitkul et al.³¹ demostró que la prevalencia de alteraciones coronarias fue menor entre los pacientes que recibieron el régimen de dosis altas de 2 g/kg como dosis única en comparación con los que recibieron regímenes de dosis más bajas y por varios días.

La Academia Americana de Pediatría y la Asociación Americana del Corazón³¹ han publicado guías de tratamiento, sugiriendo el rápido tratamiento con la combinación de altas dosis de GGIV (2gr/kg) en infusión para 8-12 horas, con altas dosis de aspirina como el tratamiento estándar de EK. Las inmunoglobulinas son obtenidas de sangre humana, sin embargo, aunque la Organización Mundial de la Salud ha publicado guías de producción, existen algunas diferencias en el proceso de manufactura que puede afectar la eficiencia del tratamiento, como es la purificación, la concentración de Inmunoglobulinas y las condiciones relacionadas a la preservación de las mismas. La asociación entre las condiciones de preservación y la efectividad del tratamiento ha sido también estudiada. Tsai et al³² reportó que la b-propiolactona, un éster cíclico de cuatro átomos de carbono que se utiliza para la preservación de sustancias, está relacionado con el aumento en la tasa de fracaso de la dosis inicial de GGIV. Sin embargo, en un estudio retrospectivo de la información proporcionada por Canadá, Manlihot et al³² encontraron resultados contradictorios, lo que señaló que la preservación de inmunoglobulinas en condiciones ácidas condujo a una tasa de fracaso del tratamiento más bajo, pero aumento de la tasa de aneurismas coronarios. Otros estudios han demostrado que el uso de b-propiolactona en la preparación de GGIV, tiene como resultado el aumento del riesgo de falla al tratamiento, lo que lleva a un uso prolongado de tratamientos antiagregante plaquetario o anticoagulante. El proceso de acidificación, podría inducir la formación de aneurismas coronarios en 3830 pacientes en un estudio basado en poblaciones en Taiwan.³²

1.12.1.1. MECANISMO DE ACCION DE GGIV

Existen pocos datos del mecanismo exacto de acción de GGIV en EK. Es cierto que la GGIV interactúa a diferentes niveles del Sistema Inmune y el sistema vascular para lograr la regulación del proceso de inflamación. El principal objetivo del tratamiento GGIV en EK es prevenir el daño de la arteria coronaria y reducir los niveles tisulares de inflamación. Sin embargo, la GGIV también actúa en la rápida desaparición de la

fiebre, el rash cutáneo, inyección conjuntival y malestar general. Así, la mayoría de los pacientes con EK, incluso aquellos que llegan a convertirse en GGIV resistente o desarrollan aneurismas, experimentan una dramática mejoría clínica a pocas horas de iniciar la infusión de GGIV.³⁰

La neutralización de antígenos o superantígenos convencionales es también un mecanismo potencial de acción, pero se debe de conocer el agente causal de EK, antes de que este mecanismo pueda comprenderse por completo.

Estudios de acción de GGIV, realizados en gran parte en modelos animales, tienen efectos demostrados en vía de los receptores Fc, complemento, citocinas y autoanticuerpos. Los objetivos celulares incluyen las células endoteliales y las células que participan en la inmunidad, tanto innata como adaptativa³².

1.12.1.2. PAPEL DE LAS CÉLULAS T REGULADORAS (TREG) EN EK

La historia autolimitada de la EK sugiere que las Treg juegan un papel importante en mitigar el efecto proinflamatorio de las células T que participan en la destrucción de la capa media e interna de las arterias coronarias.

Existen 2 líneas principales de las Treg: las nTreg que son derivadas del timo en la vida fetal y reconocen los péptidos como propios y las Treg periféricas que incluyen las células que reconocen los péptidos no propios e inician una respuesta con las células T, ayudadas por factores de crecimiento así como estimulación antigénica repetida.

Las células Treg limita la inflamación y restaura la tolerancia inmunológica hacia auto antígenos, además de tener un papel crítico en alergias, autoinmunidad y trasplantes. Su función más importante es la de la secreción de interleucina 10 (IL-10) que es una citocina supresora que regula las células del sistema inmune³²

1.12.1.3. ACCIÓN DE GGIV EN EK

Existen una serie de cambios posteriores a la administración de GGIV en los pacientes con EK, lo que puede explicar el mecanismo de acción de dicho medicamento. Disminuye los niveles de citocinas; cambia la población de las células incluyendo la disminución de los monocitos/macrófagos, neutrófilos y las células T activadas; aumenta el número de células Natural Killer circulantes; cambia los subgrupos

linfocitarios. Sin embargo, no se conoce el mecanismo exacto en el que la GGIV realiza estos cambios.³²

Existen estudios clínicos en los que han usado el fragmento constante (Fc) de los autoanticuerpos preparados con IGIV, en los que se aprecia similar efecto que la GGIV sola, mientras que el fragmento de la unión al antígeno o región Fab preparada con GGIV no ha sido efectivo en prevenir aneurismas coronarios.

Estos resultados sugieren que al menos parte de los efectos benéficos de la GGIV son mediados por la porción Fc. Se ha demostrado que la función de Fc seguida de la administración de GGIV, está relacionada con la inducción de la regulación inmune por 2 mecanismos: estimulación de una población mieloide inmadura de células dendríticas que secretan IL-10, lo que fomenta la expansión de células Treg; y la estimulación de un antígeno específico, la fracción constante de la Inmunoglobulina G que es reconocida por las células Treg. Se demostró también que existe una asociación entre el desarrollo de aneurismas coronarios en pacientes con EK y la falta de expansión de las células Treg específicas para la porción Fc después de la administración de GGIV.³²

La GGIV parece tener efectos antiinflamatorios. Los posibles mecanismos incluyen potenciar la actividad de las células Treg, neutralizar super antígenos bacterianos y otros agentes desconocidos regular la producción de citocinas, suprimir la producción de síntesis de anticuerpos y marcadores inflamatorios (como el óxido nítrico, CD40) y el balance de las células T cooperadoras (Th) para la respuesta inmune Th1/Th2.

Para los pacientes con EK, el tratamiento con GGIV debe ser administrado en los primeros 10 días del inicio de la fiebre. Existen estudios que demostraron que recibir el tratamiento antes de los 5 días del inicio de la fiebre parece no prevenir las secuelas cardíacas como si se administra en los días 5-9. Sin embargo, este fenómeno puede, por razones desconocidas, ser asociada con una mayor necesidad de retratamiento con GGIV. La eficacia de recibir GGIV después de los 10 días de iniciada la enfermedad no ha sido bien estudiada. En los pacientes con EK con tratamiento incompleto o retraso en el diagnóstico, se debe de administrar de GGIV. Por ejemplo, los pacientes que desarrollan síntomas como inflamación sistémica y persistente, fiebre continua de origen desconocido, la formación de aneurismas y altas concentraciones de marcadores de inflamación (volumen de sedimentación globular o

proteína C reactiva) deben recibir el tratamiento con GGIV, aunque el diagnóstico se haya realizado después de los 10 días del inicio de la enfermedad.³²

1.12.1.4. RESISTENCIA A GGIV.

A pesar de que la mayoría de los pacientes responden con una sola dosis de GGIV con desaparición de la fiebre y mejoría de los síntomas clínicos y los marcadores de inflamación por laboratorio, una minoría presentará lo que se conoce como resistencia a GGIV definida como la persistencia o la recrudescencia de la fiebre a las 36hrs de haber completado la infusión de la dosis inicial de GGIV. En el cuadro No. 2 se reportan las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con EK, que son factor de riesgo para producir resistencia a la GGIV.

Cuadro No. 2. Características clínicas y de laboratorio en EK, para resistencia a GGIV³²

FACTOR	GRUPO DE ALTO RIESGO
EDAD	Menos 12 meses
SEXO	Masculino
DURACION DE FIEBRE	Larga duración
DIA DE TRATAMIENTO	Día 4 o antes
EK RECURRENTE	EK más de 2 veces
PRINCIPALES SINTOMAS	Aparición temprana, exantema polimorfo, linfadenopatía
OTROS SINTOMAS	Cambios perianales
MARCA IGIV	Uso de b-propiolactona
NEUTROFILOS	>80%
BANDAS	>20%
HEMOGLOBINA	Anemia por edad, <10gr/dl
EOSINOFILOS	Niveles elevados (buena respuesta)
PLAQUETAS	<300 mil/mm ³ o >530 mil/mm ³
VSG	>75mm/hr
PCR	>7-10mg/dl
Albumina	<2.9g/dl
ALT	>84 IU/L

AST	>100 IU/L
BILIRRUBINA TOTAL	>0.9mg/dl
GGT	>60IU/L
DHL	>590mg/dl
SODIO	>133mmol/L
ESTUDIO DE IMAGEN	Ecocardiograma con anomalías

VSG= Velocidad de sedimentación globular. PCR= Proteína C Reactiva. ALT= Alanina Aminotransferasa. AST= Aspartato Aminotransferasa. GGT= Gammaglutamil Transferasa, DHL= Deshidrogenasa Láctica.

Se ha reportado que la incidencia de resistencia a GGIV va desde el 9.4% hasta 23% entre los hospitales y los países en general, pero el más alto porcentaje de Resistencia a GGIV alcanzó hasta el 38%.

Basados en la aparente respuesta a la primera dosis de GGIV, la administración de la segunda dosis de GGIV para los pacientes que crearon resistencia, es la primera línea de tratamiento. Pero debido a que los pacientes que crean resistencia a GGIV, son más propensos a desarrollar aneurismas coronarios, se debe de iniciar de manera temprana y altamente efectiva un tratamiento anti inflamatorio, para reducir este riesgo alto de desarrollar aneurismas. Existen varios tratamientos disponibles para combinar con la administración de la segunda dosis de GGIV para pacientes que no respondieron adecuadamente a la dosis inicial de GGIV, como son el inhibidor de factor de necrosis tumoral (TNF- α), pulsos de metilprednisolona, drogas citotóxicas (ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexate) o plasmáferesis. Para los pacientes que presentan EK severo o para los pacientes que son de alto riesgo se ha sugerido la administración de prednisolona al tratamiento estándar con GGIV para mejorar los resultados de las arterias coronarias. El Infliximab, un anticuerpo monoclonal, ha sido demostrado como efectivo en los pacientes que producen resistencia a GGIV, sin embargo, el combinar Infliximab de manera profiláctica con el tratamiento estándar de EK, no reduce la resistencia al tratamiento.³²

1.12.2. ASPIRINA

La aspirina ha sido prescrita como tratamiento de EK desde hace varios años, incluso antes de que la GGIV se utilizara. Aunque la aspirina tiene efectos importantes antiinflamatorios (a altas dosis) y efecto antiagregante plaquetario (a bajas dosis 3-5mg/kg/día), no parece reducir la frecuencia de aneurismas coronarios, así como

resistencia de IGIV en pacientes con EK. El uso de dosis antiinflamatorias de aspirina junto con GGIV se ha sugerido, pero las dosis de aspirina son controversiales. Altas dosis de aspirina, que van de 80 a 100mg/kg/día son aplicadas en el Norte de América durante la fase aguda de la EK, mientras que dosis moderadas, que van de 30 a 50mg/kg/día son recomendadas como tratamiento estándar en Japón. Se requieren más estudios antes de que se realice la recomendación definitiva. En pacientes en quien las dimensiones de las arterias coronarias se mantuvieron en valores normales con un Score-Z menor de 2.5, se debe de parar el uso de aspirina a las 4 a 8 semanas, una vez que los marcadores de inflamación se hayan normalizado.³

1.12.3. ESTEROIDES

A pesar del éxito significativo del uso de GGIV en disminuir la incidencia de aneurismas coronarios, existe un 5% de la población con EK que continúa presentando aneurismas coronarios. Esta preocupación ha llevado a los médicos a considerar un tratamiento más agresivo al momento del diagnóstico. Por esta razón, el papel de los esteroides como primera línea de tratamiento ha sido estudiado. Existe un estudio japonés en donde se comparó el uso de GGIV combinado con prednisona como tratamiento de inicio contra el uso de GGIV únicamente, mostrando menos casos de aneurismas coronarios en el grupo que utiliza la terapia combinada. Se llevó a cabo un estudio similar en Estados Unidos en donde se combinó GGIV con un bolo de metilprednisona. No se encontraron diferencias en lo que respecta a las dimensiones de las arterias coronarias, días de fiebre o días de hospitalización y retratamiento. Los datos obtenidos del estudio no fundamentan el uso de corticoesteroides en la terapia estándar del tratamiento de EK.³³

1.12.4. TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

Indicado en los pacientes con EK que desarrollaron aneurismas coronarios, el tipo de tratamiento depende de la severidad de éstas anomalías. Está encaminado a la prevención de trombosis coronaria en los vasos anormales. Dado que existe incremento en la actividad plaquetaria en los pacientes con aneurismas coronarios en la EK, se debe de utilizar ácido acetilsalicílico a dosis de 3-5 mg/kg/día en pacientes con enfermedad coronaria leve. Cuando existe mayor compromiso coronario, pueden utilizarse otros agentes antiplaquetarios como dipridamol y clopidogrel. En casos de compromiso coronario severo (aneurismas múltiples o gigantes) se debe usar una

combinación de agentes antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) y un anticoagulante como la warfarina.³

1.13. SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

La EK tiene un curso autolimitado, sin embargo, la afección cardíaca, en especial el desarrollo de aneurismas coronarios se asocia a incremento en el riesgo de presentar infarto agudo al miocardio, isquemia miocárdica, secundaria a formación de trombos y muerte súbita. A continuación, se enumeran los principios del manejo a largo plazo de la EK³:

1. En los pacientes en los que se demuestra no tener dilatación de las arterias coronarias por ecocardiograma en la primera semana de la enfermedad, parecen tener un estado cardiovascular normal incluso en edad adulta.
2. La remodelación de los aneurismas, especialmente si son medianos o gigantes, hasta un diámetro intraluminal normal es acompañado de proliferación miofibroblástica y reactividad vascular anormal.
3. Pacientes con aneurismas coronarios persistentes tienen un riesgo para toda la vida de presentar estenosis coronaria, oclusión e isquemia.
4. Pacientes con aneurismas coronarios documentados en cualquier etapa requieren una vigilancia cardiovascular de por vida adaptado a la severidad y a la edad.
5. Los estudios de gabinete deben de minimizar la exposición a radiación iónica mientras sea posible.
6. Se debe de evitar la vida sedentaria
7. Las mujeres con aneurismas coronarios pueden llevar u embarazo adecuado, pero requieren asesoramiento en salud reproductiva.
8. Es apropiado llevar una monitorización y asesoramiento del riesgo cardiovascular para reducir el desarrollo de aterosclerosis.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica de causa desconocida, que ocurre en lactantes y niños. Constituye la principal causa de cardiopatía adquirida en países desarrollados.

La EK se caracteriza por la presencia de fiebre, conjuntivitis bilateral no supurativa, eritema de labios y de la mucosa oral, alteraciones en las extremidades, exantema y adenopatía cervical. El diagnóstico de EK es clínico, no existe una prueba específica ni datos patognomónicos, por lo que representa un reto diagnóstico para el pediatra, por lo que en muchas ocasiones se retrasa el diagnóstico y con esto el tratamiento.

Cerca del 15-25% de los pacientes con EK que no reciben tratamiento con gammaglobulina intravenosa desarrollan aneurismas coronarios. Se ha estudiado diferentes dosis de GGIV; se ha observado que se obtendrán distintos resultados en el paciente a corto y largo plazo dependiendo del día de administración de este medicamento después de iniciada la fiebre; por último, se ha visto que ciertos pacientes desarrollan resistencia a la primera dosis de GGIV, por lo que se debe de administrar una segunda dosis de este medicamento o incluso combinarlo con otros medicamentos.

¿cuál es la metodología de la administración de Gammaglobulina Intravenosa en la Enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 1995 y diciembre 2015?

3.JUSTIFICACION

Con este estudio se pretende determinar la metodología de administración de GGIV en los pacientes con EK en el Instituto Nacional de Pediatría, para así lograr optimizar su uso, evitar complicaciones y poder detectar a los pacientes que presentaran resistencia a dicho medicamento.

La prioridad en este caso, es poder concluir a los cuantos días de iniciada la fiebre en los pacientes con EK, se debe de administrar la dosis de GGIV para poder evitar las complicaciones a corto y largo plazo como lo son los aneurismas coronarios.

La relevancia en este caso es poder estandarizar la metodología de administración de este medicamento, para así poder aplicarlo en los futuros casos que se presenten en este Instituto.

Así mismo se busca poder identificar tempranamente lo factores de riesgo para el desarrollo de resistencia a la GGIV, para así poder evitarlos y en caso de no ser posible, poder identificarlo a tiempo para administrar un nuevo medicamento.

4.OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Describir la metodología de la administración de GGIV en los pacientes con enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo entre enero de 2005 y diciembre del 2015

4.2. Objetivos específicos

1. Describir la respuesta a la administración de GGIV en los pacientes con EK.
2. Identificar la frecuencia de complicaciones secundarias a la administración de la GGIV.
3. Determinar la frecuencia de resistencia a la primera dosis de GGIV en pacientes con EK.

5.MATERIAL Y METODOS

5.1. Tipo de Estudio

Por su finalidad se propone un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo.

5.2. Población Objetivo

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con antecedente de haber padecido EK entre enero de 2005 y diciembre del 2015, que hayan recibido tratamiento con GGIV (Se tiene un seguimiento protocolizado de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría desde 1995).

5.3. Criterios de Inclusión

- Expedientes de los pacientes de ambos géneros de 0 a 18 años tratados en la etapa aguda de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de los pacientes a quienes se administró gammaglobulina intravenosa como parte del tratamiento de EK.
- Pacientes a quienes se les haya realizado un ecocardiograma al momento del diagnóstico, así como un ecocardiograma de seguimiento.

5.4. Criterios de Exclusión

Expedientes de pacientes en quienes no se administró GGIV como parte del tratamiento en la fase aguda y expedientes donde no se cuente con datos sobre la administración de la GGIV.

5.5. Ubicación del Estudio

- Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría

5.6. Variables

Se pueden observar en el anexo 1.

5.7. Descripción General del Estudio

- 1) Del archivo institucional de pacientes con Enfermedad de Kawasaki, se seleccionarán a todos los pacientes que recibieron dosis de Gammaglobulina intravenosa.
- 2) De estos expedientes se describirá las características de la administración de GGIV
- 3) Se describirán las complicaciones asociadas a la Gammaglobulina Intravenosa.
- 4) Se describirá la frecuencia de resistencia a GGIV (administración de una 2° dosis)

5.8. Tamaño de la muestra

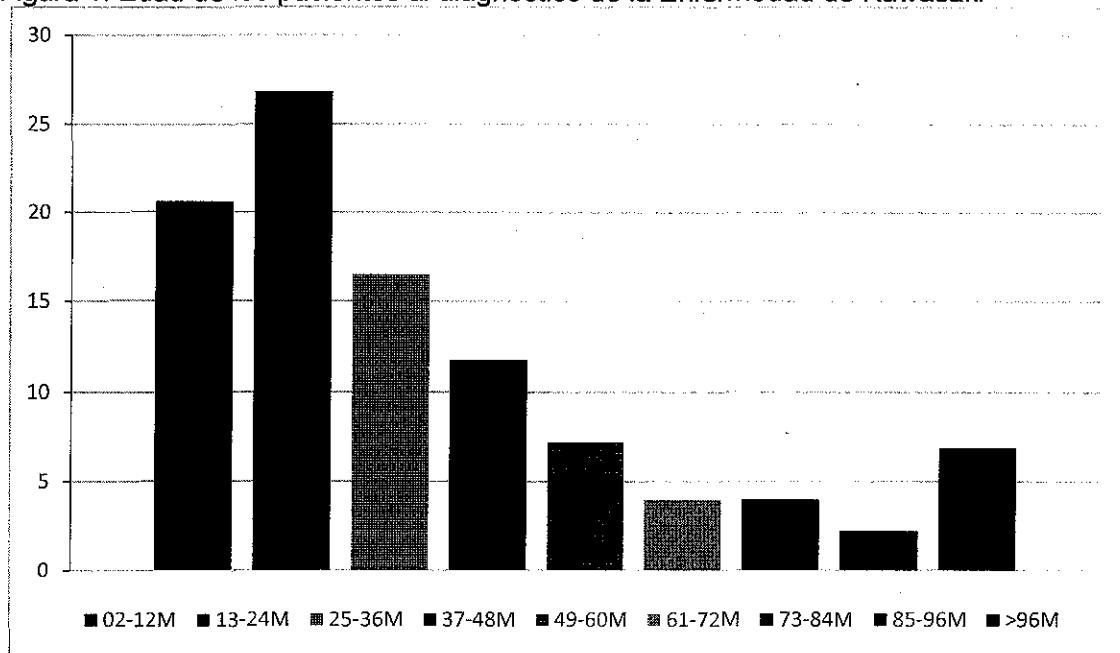
Por ser una enfermedad poco frecuente, se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de EK en la etapa aguda durante el período de enero del 2005 a diciembre del 2015 en el Instituto Nacional de Pediatría. (De acuerdo al registro de Enfermedad de Kawasaki del Servicio de Cardiología son 415 casos, de ahí se seleccionarán los que cumplan con los criterios de inclusión.)

6. RESULTADOS

Durante el período de estudio, se diagnosticaron 415 pacientes con enfermedad de Kawasaki. Se excluyeron 30 pacientes con diagnóstico y tratamiento en otra Institución, se eliminaron 61 pacientes en quienes no se pudo obtener información sobre la administración de la GGIV y finalmente se eliminaron 3 pacientes que fallecieron previo a la administración de la GGIV.

Por lo que el tamaño de la muestra fue de 321 pacientes; de los cuales 227 pacientes fueron del sexo masculino (71%) y 94 pacientes fueron del sexo femenino (29%). La edad de los pacientes al diagnóstico de la EK fue de 38.73 ± 36.71 meses. El paciente con menor edad registrado fue de 2 meses, el paciente de mayor edad es 200 meses, Fig. 1.

Figura 1. Edad de los pacientes al diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki



Durante el año 2005 se registraron 6 pacientes (1.9%), en el 2006, se registraron 21 pacientes (6.5%), en el 2007, se diagnosticaron 11 pacientes (3.4%), en el 2008, se registraron 26 pacientes (8.1%), en el 2009, así como en el 2010, se registraron 17 pacientes (5.3%) respectivamente, en el 2011, se diagnosticaron 21 pacientes (6.5%), en el 2012, se registraron 46 pacientes (14.3%) en el 2013, se registraron 45 pacientes (14%) en el 2014, se registraron 43 pacientes (13.4%).

Por último en el 2015 se diagnosticaron 68 pacientes (21.2%). Los principales meses en los que se diagnosticaron los pacientes fueron en el periodo de octubre a enero, como se detalla en la tabla 1.

Tabla1. Mes de diagnóstico de EK.

MESES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ENERO	32	10%
FEBRERO	29	9%
MARZO	19	5.9%
ABRIL	20	6.2%
MAYO	24	7.5%
JUNIO	18	5.6%
JULIO	22	6.9%
AGOSTO	25	7.8%
SEPTIEMBRE	14	4.4%
OCTUBRE	36	11.2%
NOVIEMBRE	46	14.3%
DICEMBRE	36	11.2%

En cuanto al tiempo de evolución desde el inicio del cuadro clínico (principalmente la fiebre) hasta su diagnóstico, se obtuvo que el tiempo promedio fue de 8 días, siendo 41 días el máximo tiempo de espera hasta tener el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki. En cuanto a la presentación clínica, el tiempo desde el inicio de la fiebre hasta el diagnóstico fue de 8.81 ± 6.04 días, con un rango de 2 a 41 días.

Se realizó una división de los días al diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki; en la mayoría de los casos, el diagnóstico se realizó entre el 4 y 7 día del inicio de la fiebre (52.6%), sin embargo, en 73 pacientes el diagnóstico se realizó posterior al día 10 del inicio de la fiebre (22.7%) Tabla 2.

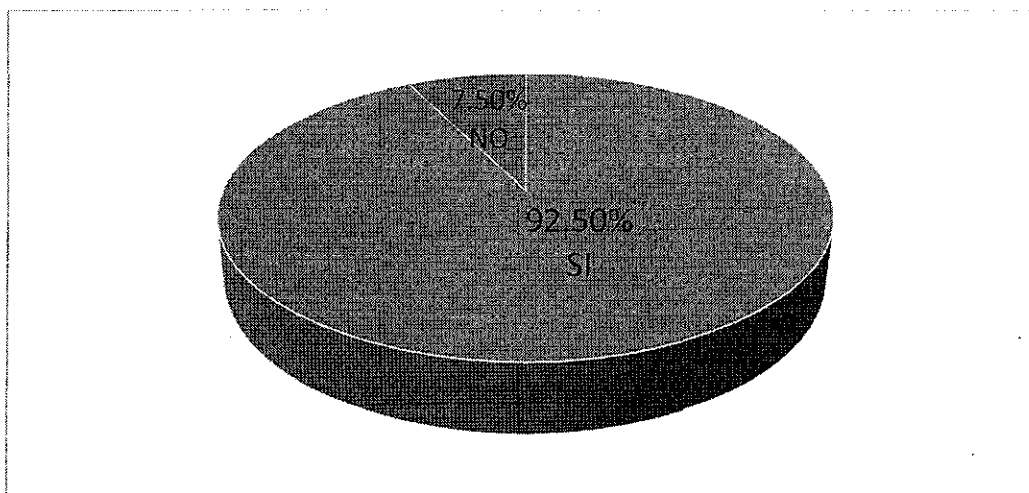
Tabla 2. Días desde el inicio de la fiebre al diagnóstico.

DIAS DE FIEBRE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
3 DIAS	11	3.4%
4-7 DIAS	169	52.6%
8-10 DIAS	68	21.2%
> 10 DIAS	73	22.7%

El diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki completa fue diagnosticado en un 61.6% (198 pacientes). El 27.4% (88 pacientes) fueron diagnosticados como Enfermedad de Kawasaki incompleta, y 11% (35 pacientes) fueron diagnosticados como Enfermedad de Kawasaki atípica, siendo la manifestación principal de la enfermedad hepatitis. Se reporta además un caso de choque por Kawasaki. Se presentaron alteraciones del sistema nervioso central en 46 pacientes, siendo irritabilidad la manifestación más frecuente, 10 pacientes debutaron con una meningitis y en 5 pacientes se presentaron crisis convulsivas.

En cuanto al tratamiento en la etapa aguda de la enfermedad, se utilizó gammaglobulina intravenosa en 297 casos (92.5%) y solo 24 pacientes (7.5%) no recibieron GGIV, la principal causa de esto fue que el diagnóstico se realizó en etapa subaguda sin la presencia de fiebre (> 10 días del inicio), por lo que en su momento ya no se considero necesario el uso de GGIV. Figura 2

Figura 2. Uso de gammaglobulina endovenosa en el la etapa aguda de la Enfermedad de Kawasaki



En todos los casos la dosis de gammaglobulina administrada fue de 2 gr/kg. El tiempo entre el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki y el inicio de la administración de GGIV fue en promedio de 10.82 ± 6.38 horas. Sin embargo, en 23 pacientes (7.2%) la administración de la GGIV se realizó posterior a 20 horas del diagnóstico de la enfermedad. Tabla 3

Tabla 3. Tiempo entre diagnóstico y administración de GGIV

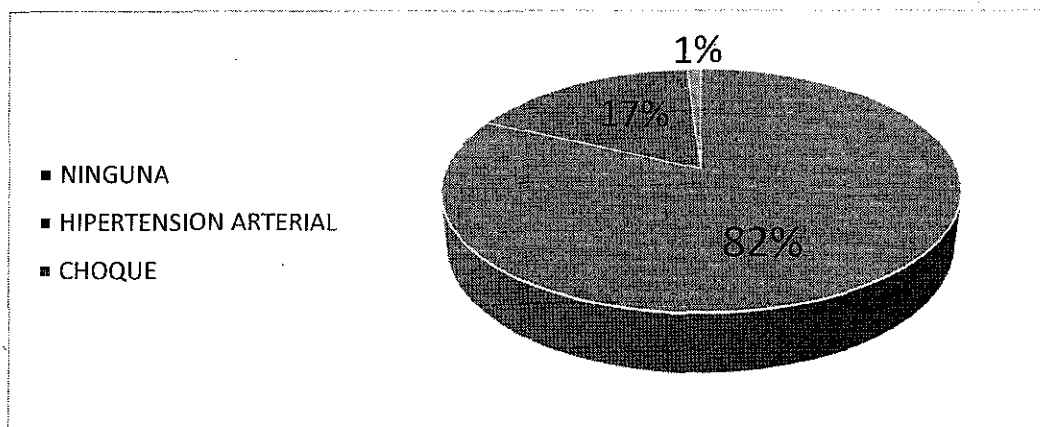
HORAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1-5 HRS	76	23.7%
6-10 HRS	82	25.5%
11-15 HRS	54	16.8%
16-20 HRS	62	19.3%
>20 HRS	23	7.2%

La duración de la administración de GGIV tuvo un promedio de 19.72 ± 11.34 horas, con un tiempo mínimo de 6 horas y un máximo de 88 horas en un paciente, el cual presentaba eventos de hipertensión que ameritaron la suspensión del medicamento.

La temperatura promedio al inicio de la administración de GGIV fue de 36.9°C (mínimo de 35°C y máximo de 39°C) y de 36.4°C al final de la administración de GGIV (mínimo 35.3°C y máximo de 38.4°C).

Se presentaron efectos adversos a la administración de la GGIV en 55 pacientes (17.1%). Los efectos adversos mas frecuentes fueron hipertensión arterial en 53 casos (16.5%), que hizo prolongar el tiempo de administración de GGIV al disminuir la infusión; así como choque secundario a GGIV en 2 casos (0.6%). Figura 3.

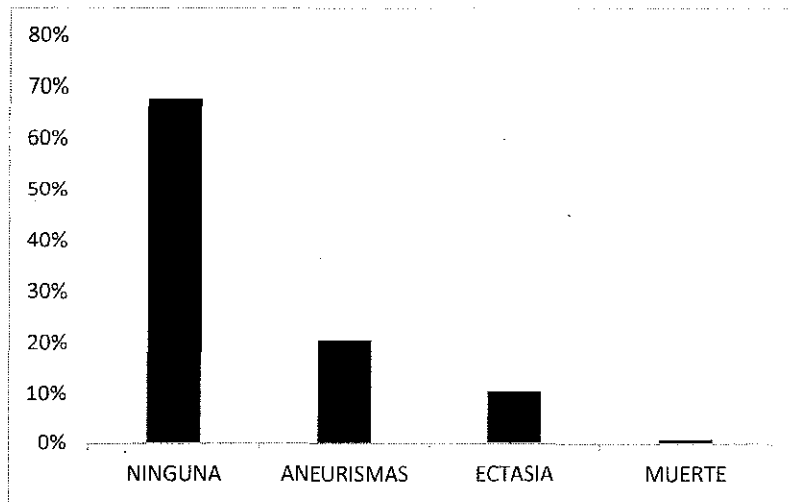
Figura 3. Eventos adversos durante administración de GGIV



Únicamente 23 pacientes (7.7%) requirieron una segunda dosis de GGIV al persistir con fiebre 36 horas posterior a la administración de la primera dosis de GGIV.

Se presentaron complicaciones cardíacas en la etapa aguda en 103 casos (32.1%). Las complicaciones más frecuentes fueron aneurismas coronarios en 66 casos (20.6%), ectasia de arterias coronarias en 34 casos (10.6%) y muerte en 3 casos (0.9%). Figura 4

Figura 4. Complicaciones en fase aguda de EK



Se realizó, por medio de tablas de contingencia, la asociación que existe entre los pacientes que recibieron GGIV y la aparición de aneurismas coronarios como complicación en la fase aguda de la EK, y se concluyó que la aparición de aneurismas coronarios es significativamente mayor en los pacientes que no recibieron dosis de GGIV (OR 2.60; IC95% 1.09-6.17; P= 0.04).

		ANEURISMAS		
		SI	NO	TOTAL
USO DE GGIV	SI	10	14	24
	NO	56	204	260
	TOTAL	66	218	284

Se observó además que el riesgo de desarrollar aneurismas coronarios en la fase aguda de la EK es menor cuando el diagnóstico se realiza antes de los 5 días de iniciadas las manifestaciones clínicas (OR 1.97; IC 95% 1.04- 3.73; P= 0.03).

		ANEURISMAS		
		SI	NO	TOTAL
DX MENOS DE 5 DIAS	SI	51	138	189
	NO	15	80	95
	TOTAL	66	218	284

Además, el riesgo de desarrollar complicaciones (aneurismas y ectasia de arterias coronarias) fue significativamente mayor en aquellos pacientes en los que el tiempo del inicio de las manifestaciones y la aplicación de GGIV fue mayor a 5 días (OR 2.0; IC95% 1.14-3.67; P= 0.01).

		COMPLICACIONES		
		SI	NO	TOTAL
TIEMPO ENTRE MANIFESTACIONES Y GGIV MENOR DE 5 DIAS	SI	81	133	214
	NO	19	64	83
	TOTAL	100	197	297

7.DISCUSIÓN

En cuanto a los resultados obtenidos, pudimos corroborar que afecta predominantemente a niños, siendo la proporción hombre:mujer de 2:1⁴, en este caso hombres 71% y mujeres 29%. Existe una variabilidad en la incidencia de EK; la cual fue descrita por Makino N, Nakamura Y, Yashiro M⁴, en un estudio acerca de la epidemiología de la EK en donde exponen, que Australia, el Reino Unido y los Estados Unidos, la enfermedad es mucho más frecuente en invierno y primavera, como se observó en este estudio, donde los meses predominantes son noviembre, diciembre y enero (invierno). Se observó además un aumento en la incidencia con el paso de los años, siendo diagnosticado en una mayor proporción en el año 2015, con respecto al 2005.

En cuanto a la fiebre, se describió desde un inicio, por parte de Mason WH, Takahashi M, que esta puede persistir por una media de 11 -12 días¹⁵, en nuestro caso pudimos obtener que el tiempo desde el inicio de la fiebre hasta el diagnóstico fue de 8 días, con un rango de 2 a 41 días.

Desde un inicio la EK fue clasificada en completa, incompleta y atípica, como mencionan Newburger, en su artículo publicado en el 2013², en nuestro estudio la enfermedad completa se presentó en un 61.6%; incompleta 27.4% y atípica en 11%.

En cuanto al tratamiento y uso de Gammaglobulina, un meta-análisis de Durongpisitkul et al.³¹ demostró que la prevalencia de alteraciones coronarias fue menor entre los pacientes que recibieron el régimen de dosis altas de 2 g/kg de GGIV, en comparación con los que recibieron regímenes de dosis más bajas. Es por eso que, en el Instituto Nacional de Pediatría, se utiliza únicamente la dosis de 2g/kg en infusión para 8-12 horas, aunque en promedio se administra en 19 hrs, esto es debido a las complicaciones que se tienen durante esta administración, por lo que es necesario disminuir la velocidad de infusión de la GGIV.

Como ya sabemos, existen algunas diferencias en el proceso de manufactura que puede afectar la eficiencia del tratamiento, como es la purificación, la concentración de Inmunoglobulinas y las condiciones relacionadas a la preservación de las mismas. Tsai et al³² reportó que la b-propiolactona, está relacionado con el aumento en la tasa de fracaso de la dosis inicial de GGIV; por desgracia, en este estudio, no se pudo

determinar el tipo de GGIV que se ha utilizado en estos 10 años, para así poder corroborar o descartar el hecho de que la conservación con b-propiolactona esté relacionada con la tasa de fracaso de GGIV. Se requiere el registro de esto para poder analizar este aspecto en los pacientes con EK y el desarrollo de complicaciones secundarias a la administración de GGIV

Es importante recalcar que el tiempo en que se hace el diagnóstico y que se inicia el tratamiento es fundamental, porque, así como Furusho¹, en Japón, utilizó GGIV para el tratamiento de 14 pacientes con EK dentro de los primeros 10 días después del inicio de la fiebre con buenos resultados a largo plazo, en nuestro estudio pudimos corroborar que a los pacientes a quienes se administra GGIV dentro de los primeros 10 días y más aún dentro de los primeros 5 días, presentan menor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios.

Se ha visto un gran avance en la disminución del tiempo al diagnóstico de la EK para así lograr disminuir las complicaciones, sin embargo, tenemos una limitante, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la administración de GGIV, ya que esto también puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de aneurismas coronarios. Este tiempo se ve afectado por la necesidad de pedir el medicamento a un establecimiento fuera del hospital, falta de material para la administración de GGIV, o los efectos adversos que tiene dicho medicamento, lo que hacen que la administración sea más lenta.

A pesar de que la mayoría de los pacientes responden con una sola dosis de GGIV con desaparición de la fiebre y mejoría de los síntomas clínicos, una minoría presentará lo que se conoce como resistencia a GGIV, incidencia que va desde el 9.4% hasta 23%³², hubo una ligera discrepancia en nuestro estudio ya que únicamente el 7.7% de los pacientes requirió una segunda dosis de GGIV.

8.CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en este estudio, podemos llegar a la conclusión de que el uso de GGIV como tratamiento en la EK tiene impacto en el curso de la enfermedad ya que disminuye el desarrollo de aneurismas coronarios.

La metodología del uso de GGIV como tratamiento para EK debe de ser oportuna, antes de los 5 días de iniciadas las manifestaciones clínicas; con dosis adecuada, a 2gr por kilogramo de peso del paciente; monitorizada, ya que la principal complicación de su uso es Hipertensión arterial sistémica, y en raras ocasiones choque; revalorada, para saber identificar a tiempo datos de resistencia a GGIV, y poder intervenir de manera oportuna con una segunda dosis.

Por este motivo se debe de hacer énfasis en los médicos de primer contacto, ya sea pediatras o médicos generales, para que conozcan la enfermedad, que tengan conocimientos de las principales manifestaciones clínicas, poder tener sospecha de la enfermedad y así derivar al paciente de forma temprana con el médico especialista para lograr la administración oportuna de GGIV y evitar las complicaciones cardíacas a corto y a largo plazo.

Existe un pequeño porcentaje de resistencia a la GGIV, que llegan a requerir una segunda dosis de este medicamento, por lo que se deberá de estudiar en un futuro los factores de riesgo para que esto suceda, y así poder prevenirla o estar preparados para actuar de una manera oportuna y evitar aneurismas coronarios.

9.REFERENCIAS

1. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association; American Academy of Pediatrics. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Circulation*. 2004;110: 2747-2771.
2. Son MBF, Newburger JW. Kawasaki Disease. *Pediatr in Rev* 2013;34:151-161.
3. Jane W. Newburger, MD, MPH,a,b Masato Takahashi, MD,c Jane C. Burns, MDd Kawasaki Disease. *JACC* 2016; 67(14):1738-49.
4. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, et al. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011-2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol* 2015;25:239-245.
5. Burns JC, Glode MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004; 364:533-44.
6. Martínez-Ruiz M, del Castillo MF, Borque AC, Garcia-Miguel MJ, Gómez MI, Martínez-Cortés F, Baquero Artiago F. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *Ann Pediatr (Barc)* 2003;59:323-327.
7. Sotelo-Cruz N. Revisión de la Enfermedad de Kawasaki en México, Desde la Perspectiva de las Publicaciones Médicas (Enero de 1977 a Mayo de 2012). *Arch Cardiol Mex* 2013;83:214-222.
8. Garrido-García LM. Soto-Blanquel JL, Espinosa-Rosales FJ. Enfermedad de Kawasaki: cuadro clínico, exámenes, de laboratorio y lesiones coronarias. *Acta Pediatr Mex* 2015; 36 (4): 314-321.
9. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, Oki I, Watanabe M, Yanagawa H. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan. Results from the Nationwide Survey in 2005-2006. *J Epidemiol* 2008;18:167-172.
10. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Masc CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol* 2001;166:1334-343.
11. Yashiro UR, Nakamura Y, Yanagawa H. Kawasaki disease in parents and children. *Acta Pediatr* 2003;92:694-697.
12. Burns JC, Glode MP. Kawasaki Syndrome. *Lancet* 2004; 364:533-44.
13. Amano S, Hazama F, Hamshima Y. Pathology of Kawasaki disease. Pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Jpn Circ J* 1979;43:633-643.
14. Kim SH, Kim KH, Kim DS. Clinical characteristics of Kawasaki disease according to age at diagnosis. *Indian Pediatr* 2009;46:585-590.

15. Mason WH, Takahashi M. Kawasaki Syndrome. State of the Art. *Clin Infect Dis* 1999;28:169-187.
16. Fimbres AM, Shulman ST. Kawasaki Disease. *Pediatr Rev* 2008;29:308-316.
17. Nichols L, Lagana S, Parwani A. Coronary artery aneurysm. A review and hypothesis regarding etiology. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:823-828.
18. Leung DY, Meissner HC, Shulman ST, et al. Prevalence of Superantigen-secreting bacteria in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2002;140:742-746.
19. Freeman A, Shulman ST. Issues in the diagnosis of Kawasaki disease. *Progr Pediatr Cardiol* 2004;19:123-128.
20. McCrindle BW, Li JS, Minich LL, Colan SD, Atz AM, Newburger JW. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: Risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation* 2007;116:174-179
21. Yim D, Burgner D, Cheung M. Echocardiography in Kawasaki Disease. In Bajraktari G. Echocardiography in Specific Diseases. In Tech Editors. 2012;139-152.
22. Zorzi A, Colan SD, Gauvreau K, Baker AL, Sundel RP, et al. Coronary artery dimensions may be misclassified as normal in Kawasaki disease. *J Pediatr* 1998;133:254-258.
23. Manlhiot C, Millar K, Golding F, McCrindle BW. Improved Classification of Coronary Artery Abnormalities Based Only on Coronary Artery z-Scores After Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2010;31:242-249.
24. Kim J-J, Hong YM, Yun SW, Han MK, Lee K-Y, et al. Assessment of Risk Factors for Korean Children with Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2012;33:513-520
25. Moura C, Costa P, Silva JC. Giant Coronary Aneurysms in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol* 2008;29:230-231.
26. Sudo D, Monobe Y, Yashiro M, Sadakane A, Uehara R, et al. Case-control study of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease: The 19th nationwide survey. *Pediatr Internat* 2010;52:790-794.
27. Yim D, Curtis N, Cheung M, Burgner D. Update on Kawasaki Disease: Epidemiology, Etiology and Pathogenesis. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2013; 49:614-623.
28. Gámez González, B. Yamazaki-Nakashimada, MA. Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2012; 21(1): 23-35.
29. Rodríguez SR. Síndrome linfomucocutáneo. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1977; 34:53-57.

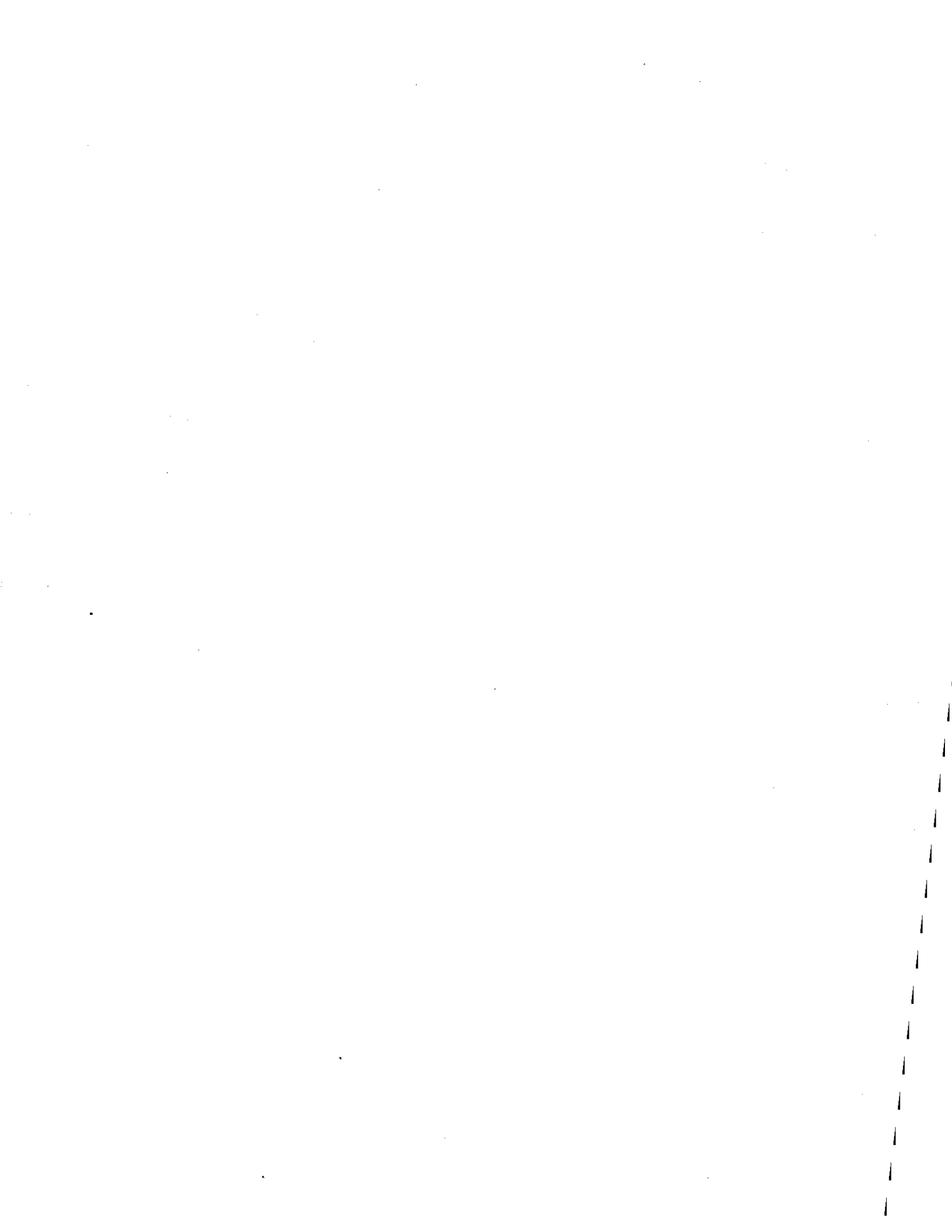
30. Chen J, Ma B, Lin L-X, Xue Y-M. Treatment of Kawasaki disease by different doses of immunoglobulin: a meta analysis of efficacy and safety. *Transl Pediatr.* 2012;1(2):99-107.
31. Morika Y, Ohashi Y, Harada K, Asai T, Okawa S, et al. Coronary risks after high-dose gamma-globulin in children with Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2000;42:464-469.
32. Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2015;11:819–825
33. Yu, JJ. Use of corticosteroids during acute phase of Kawasaki disease. *World Journal of Clinical Pediatrics* 2015; 4:135-142.

ANEXO 1

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICION DE LA VARIABLE
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente.	Dicotómica	Masculino/Femenino
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Numérica continua	Meses
Peso	Es la medición de la masa corporal del individuo.	Numérica continua	Kg
Talla	Es la medición de la estatura o longitud del cuerpo humano desde la planta de los pies hasta el vértice de la cabeza.	Numérica continua	cm
Fecha de ingreso al INP	El día en el que el paciente llega al INP para nueva valoración.		Año calendario
Datos de la Enfermedad de Kawasaki			
Días desde el inicio de la fiebre al diagnóstico	Tiempo de evolución desde el inicio del cuadro hasta su diagnóstico.	Numérica continua	Días
Fiebre	Elevación de la temperatura corporal por arriba de 38.5°C	Dicotómica	Si/No
Lesiones orales	Eritema, fisuras y sangrado de los labios, "lengua en fresa" y eritema difuso de la mucosa orofaríngea	Dicotómica	Si/No
Cambios en extremidades	Eritema de palmas y plantas con induración de las manos y los pies. Puede haber descamación de los dedos de las manos y de los pies.	Dicotómica	Si/No
Exantema	Inespecífico, difuso, maculopapular, puede aparecer 5 días posteriores al inicio de la fiebre.	Dicotómica	Si/No
Inyección conjuntival	Afecta la conjuntiva bulbar y en menor número de casos la conjuntiva palpebral o tarsal.	Dicotómica	Si/No
Adenopatía cervicales	Unilateral y se encuentra en el triángulo cervical anterior, es \geq a 1.5 cm de diámetro.	Dicotómica	Si/No
Reactivación de la BCG	Eritema y aumento de volumen en el sitio de la aplicación de la vacuna BCG	Dicotómica	Si/No
Kawasaki Incompleto	Presencia de fiebre de más de 5 días de duración, asociado a 2 o 3 de los criterios clásicos, sin reunir los suficientes criterios clínicos	Dicotómica	Si/No
Kawasaki Atípico	EK completa, pero que presentan un dato clínico que generalmente no se presenta en la EK como afección renal, hepática,	Dicotómica	Si/No

	neurológica, etc.		
Afección hepática	Aumento de las enzimas hepáticas	Dicotómica	Si/No
Choque asociado a EK	Choque caliente con disminución de las resistencias vasculares periféricas.	Dicotómica	Si/No
Afección a sistema nervioso central	Presencia de meningitis aséptica, irritabilidad o parálisis facial.	Dicotómica	Si/No
Laboratorio			
Hemoglobina	Proteína presente en el torrente sanguíneo que permite que el oxígeno sea llevado desde los órganos del sistema respiratorio hasta todas las regiones y tejidos.	Numérica continua	g/dl
Hematocrito	Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre.	Numérica continua	Porcentaje
Leucocitos	Células producidas por la médula ósea, que son responsables de las defensas inmunitarias del organismo.	Numérica continua	10 ³ /ul
Neutrófilos	Tipo de glóbulo blanco, de tipo de granulocito, cuya principal función es fagocitar y destruir a bacterias	Numérica continua	Porcentaje
Bandas	Neutrófilos inmaduros, que se caracterizan por la ausencia de lóbulos nucleares	Numérica continua	Porcentaje
Plaquetas	Pequeñas células que circulan en la sangre; participan en la formación de coágulos sanguíneos y en la reparación de vasos sanguíneos dañados.	Numérica continua	10 ³ /ul
Velocidad de segmentación globular	Prueba diagnóstica que consiste en medir la velocidad con la que sedimentan los eritrocitos en un periodo determinado de tiempo.	Numérica continua	mm/hr
Proteína C Reactiva	Es una proteína producida por el hígado que se eleva cuando hay inflamación.	Numérica continua	mg/dl
Albúmina	Es la proteína más abundante en la sangre producida por el hígado que es necesaria, entre otras cosas, para la buena distribución de los líquidos entre las diferentes estructuras.	Numérica continua	g/dl
Sodio	Es uno de los electrolitos (iones libres) más importantes del organismo. Se localiza principalmente en el líquido extracelular.	Numérica continua	mmol/l

Bilirrubinas totales	Es un pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados	Numérica continua	mg/dl
Alanina aminotransferasa	Enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. Si se encuentra elevada nos habla de inflamación del hígado.	Numérica continua	u/l
Tratamiento			
Gammaglobulina intravenosa	Proteína del suero sanguíneo que es portadora de los anticuerpos y desempeña un papel fundamental en el sistema inmunológico.	Dicotómica	Si/No
Tiempo del diagnóstico de EK a la administración de GGIV	Tiempo que dura desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento que se inicia la administración de GGIV	Numérica continua	Hrs
Duración de administración de GGIV	Es el tiempo que dura la infusión de GGIV hasta terminar la dosis requerida para cada paciente	Numérica continua	Hrs
Dosis de GGIV	Es la cantidad requerida de dicho medicamento para alcanzar el efecto deseado.	Numérica continua	mg/kg
Temperatura al inicio	Cifra de temperatura en °C previo a la administración de GGIV	Numérica continua	°C
Temperatura al final	Cifra de temperatura en °C al terminar la administración de GGIV	Numérica continua	°C
Tensión Arterial al inicio	Cifra de Tensión arterial previo a la administración de GGIV	Numérica continua	mmHg
Tensión Arterial al final	Cifra de Tensión arterial al término de administración de GGIV	Numérica continua	mmHg
Tiempo de remisión de f°	Tiempo en que desaparece la fiebre posterior a la administración de GGIV	Numérica continua	Hrs
Segunda dosis de GGIV	Aplicación de una nueva dosis de medicamento	Dicotómica	Si/No
Esteroides	Son hormonas producidas por la corteza adrenal o semisintéticos; se utilizan como terapia sustitutiva, inmunodepresores y antiinflamatorios	Dicotómica	Si/No
Dosis de ASA	Medicamento con efectos importantes antiinflamatorios (a altas dosis) y efecto antiagregante plaquetario (a bajas dosis 3-5mg/kg/día),	Numérica continua	mg/kg
Complicaciones de GGIV			



Hipertensión Arterial	Aumento de la presión arterial de forma aguda, secundaria a la administración de gammaglobulina intravenosa.	Dicotómica	Si/No
Choque	Datos de hipotensión, disminución de resistencias vasculares periféricas y falta de oxígeno en pacientes a quienes se administra Gammaglobulina intravenosa.	Dicotómica	Si/No