



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

“TÍTULO DE TESIS”

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON GAMMAGLOBULINA HUMANA EN
ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN NIÑOS ATENDIDOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ISABEL CRISTINA MORIBE QUINTERO

TUTOR:

DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA



CIUDAD DE MÉXICO.

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON GAMMAGLOBULINA HUMANA EN
ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN NIÑOS ATENDIDOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA



Dra. Mirella Vázquez Rivera

Subdirectora de Programa y Evaluación Educativa



Dr. Manuel Enrique Flores Landero

Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. José Guadalupe Huerta López

Profesor titular del curso de Alergia e Inmunología Pediátrica



DR. Marco Antonio Yamazaki Nakashimada

Tutor de Tesis

INDICE	PÁGINA
1. AGRADECIMIENTOS-----	4
2. RESUMEN-----	5
3. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO-----	6 a 13
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	13
5. JUSTIFICACION-----	14
6. OBJETIVOS-----	14
7. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION-----	15
8. VARIABLES-----	16 a 19
9. UBICACIÓN DEL ESTUDIO-----	19
10. ANALISIS ESTADISTICO-----	19
11. CONSIDERACIONES ETICAS-----	19
12. RESULTADOS-----	20 a 24
13. DISCUSION-----	24 a 29
14. CONCLUSIONES-----	30
15. BIBLIOGRAFIA-----	31 a 34
16. ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS-----	35 a 36

1. AGRADECIMIENTOS

Con este trabajo concluyo 5 años de esfuerzo y dedicación, en enero del 2013 llegué a este país, mi México querido con la expectativa de ser pediatra y esforzarme por lograr hacer mi subespecialidad, ahora miro atrás y veo el camino recorrido y solo me queda darle gracias primero a Dios porque fue mi guía en este camino y siempre me tendió su mano cuando la necesite, porque continuo siendo la niña de sus ojos, llena de bendiciones en esta tierra.

Le agradezco a un hombre que fue, ha sido y seguirá siendo mi mejor compañía, quien me impulsa a ser cada día mejor y me levanta en los momentos más difíciles de mi vida, que me ha amado como nadie en el mundo, con un amor incondicional y eterno, Luis Fernando Roman Echavarría, este camino sin tu compañía no hubiese sido igual.

A mi familia, mi padre German Moribe Sakamoto que siempre ha confiado plenamente en mí y me ha dado su apoyo incondicional, quien me ha enseñado a esforzarme para lograr mis sueños y a no rendirme frente a las adversidades de la vida. A mi madre Mirian Quintero Carvajal por sus oraciones de protección y palabras de aliento, porque siempre estas cuando te he necesitado. A mi hermana Katherine Moribe, quien ha sido la persona que más he extrañado, quien siempre me ha escuchado en mis buenos y malos momentos y ha estado dispuesta a ayudarme en todo.

A mis maestros principalmente el Dr. Marco Antonio Yamazaki, Dr. Francisco Rivas Larrauri, a quienes admiro por sus conocimientos, experiencia y su sencillez, les agradezco la confianza que me dieron.

Al Dr. José G. Huerta porque siempre me ha brindado palabras de aliento y de confianza y me ha incitado a ser mejor persona y profesional cada día.

2. RESUMEN

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON GAMMAGLOBULINA HUMANA EN ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN NIÑOS ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Yamazaki-Nakashimada L1, Moribe-Quintero L2. 1. Medico pediatría, subespecialista en Alergología e Inmunología Clínica Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México. 2. Residente de segundo año de Alergia e inmunología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México.

INTRODUCCION: La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda sistémica, de etiología desconocida, que afecta principalmente a la población pediátrica. El tratamiento convencional de la EK. Consiste en la aplicación de dosis alta de inmunoglobulina intravenosa (GGIV) junto con ácido acetilsalicílico, usualmente este tratamiento resuelve la inflamación y disminuye el riesgo de alteraciones coronarias de un 20 % a un 5%⁽²⁾. Sin embargo, aproximadamente un 20% de los pacientes son refractarios a dicho tratamiento, y representan mayor riesgo de alteraciones coronarias.

OBJETIVOS: Determinar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de EK que presentaron resistencia a tratamiento con GGIV en pacientes atendidos en el INP en la CDMX, determinar la frecuencia de resistencia al tratamiento con GGIV, aplicar escalas de riesgo (Egami, Sano, Kobayashi) para resistencia a la GGIV a pacientes que no hubiesen recibido tratamiento con esteroides.

MATERIALES Y METODOS: estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, estudio en expedientes de pacientes atendidos en el INP, en la CDMX por periodo de 5 años, con diagnóstico de EK, se seleccionaron los pacientes que presentaron resistencia al tratamiento con GGIV, y pacientes con EK quienes no hubiesen recibido tratamiento con esteroides.

RESULTADOS: encontramos 319 pacientes con diagnóstico de EK, 24 pacientes (7.5%) presentaron resistencia al tratamiento con GGIV, y del total de los pacientes el 55% recibió tratamiento con esteroides al momento del diagnóstico. En el grupo de resistencia al tratamiento con GGIV encontramos: predominio de sexo masculino 4:1, el 66% presentó EK completa, de manera significativa presentaron niveles elevados de proteica C reactiva, velocidad de eritrosedimentacion globular, y niveles bajos de albumina sérica, el 46% de los pacientes presento lesiones en arterias coronarias, 16.6% presento aneurismas coronarias gigantes y el 25% ectasia de arterias coronarias en la fase aguda de la enfermedad, 5/24 (21%) pacientes tuvieron secuelas en la fase tardía de arterias coronarias, 2 pacientes con ectasias y 3 pacientes con aneurismas gigantes de arterias coronarias. Se aplicaron escalas de resistencia (Kobayashi, Egami, Sano) se identificó que la escala de Kobayashi fue la que más identifico pacientes de alto riesgo que presentaron resistencia al tratamiento con GGIV, sin embargo se requieren de más estudios prospectivos para determinar si estas escalas son aplicables a nuestra población mexicana.

CONCLUSIONES: El grupo de pacientes con EK no respondedores al tratamiento con GGIV, cursan con proceso inflamatorio importante manifestado por reactantes de fase aguda muy positivos, con mayor riesgo de lesiones tipo aneurismas en arterias coronarias. La disposición de escalas de resistencia al tratamiento con GGIV podría ser una medida preventiva para identificar estos pacientes al momento del diagnóstico y de esta manera instaurar tratamiento más agresivos para disminuir la morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Se requieren de más estudios para determinar la aplicabilidad de estas escalas en nuestra población mexicana.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Kawasaki, resistencia al tratamiento con GGIV, no respondedores al tratamiento con GGIV. Escalas de riesgo de resistencia al tratamiento con GGIV.

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON GAMMAGLOBULINA HUMANA EN ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN NIÑOS ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

3. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

La Enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis aguda sistémica, de etiología desconocida, que afecta principalmente a la población pediátrica ⁽¹⁾. La incidencia de esta enfermedad ha ido incrementándose a través de los años a nivel mundial, siendo los países asiáticos los que reportan la más alta incidencia, actualmente más de 100 000 casos nuevos por año en Japón. El tratamiento convencional de la EK. Consiste en la aplicación de dosis alta de inmunoglobulina intravenosa (GGIV) junto con ácido acetilsalicílico, usualmente este tratamiento resuelve la inflamación y disminuye el riesgo de alteraciones coronarias de un 20 % a un 5%⁽²⁾. Sin embargo, aproximadamente un 20% de los pacientes son refractarios a dicho tratamiento, y particularmente estos pacientes representan el mayor riesgo de alteraciones coronarias, por lo que es importante identificar los paciente que podrían beneficiarse de un tratamiento inicial más agresivo⁽³⁾.

Se han realizado diversos estudios en búsqueda de opciones terapéuticas en los pacientes refractarios a tratamiento convencional, la mayoría de los mismos se han realizado en Japón y Estados Unidos de Norte América. Uno de los principales es el estudio RAISE realizado en Japón, que empleó tratamiento convencional asociado a esteroide sistémico en pacientes con manifestaciones severas de EK en donde se concluyó que la adición de corticoesteroide (prednisolona) al régimen estándar de tratamiento con inmunoglobulina humana intravenosa mejora los resultados de arterias coronarias en EK severa⁽⁴⁾. Estos estudios se basan en escalas de riesgo para poder predecir aquellos pacientes que tendrán resistencia a tratamiento convencional. Sin embargo, la decisión terapéutica en dichos pacientes ya sea de forma primaria o en casos refractarios, aún no está validada a nivel mundial, y es imperativo considerar los beneficios versus el riesgo que implica del uso de tratamiento concomitante.

Los corticosteroides con el tratamiento de elección y de primera línea en todas las formas de vasculitis. Poseen potentes efectos antiinflamatorios y suprimen eficazmente la respuesta inflamatoria. Su uso ha sido motivo de gran debate desde los primeros estudios y su uso en la enfermedad aún no está definido. En 1979 Kato, en la era pre-GGIV, sugirió que el uso de los corticosteroides aumentaban el riesgo de aneurismas coronarios. Dicho estudio era no controlado ni aleatorizado, además de incluir pocos pacientes. De forma interesante, en este mismo estudio, el grupo

de pacientes que fue tratado con aspirina y prednisolona no desarrolló aneurismas (5).

Posteriormente se retomó la posibilidad de que el uso de esteroides en la enfermedad pudiese ser de utilidad, sobre todo por la utilidad en casos refractarios a la GGIV. Okada et al. demostró que el uso de esteroides de forma conjunta al esquema tradicional disminuía más rápidamente la presencia de fiebre así como las concentraciones de citocinas proinflamatorias⁽⁶⁾, así como también en otro estudio Okada et al, de casos y controles, comparando el tratamiento con pulsos de metilprednisolona mas GGIV, y controles tratados con GGIV, en pacientes con factores de riesgo determinados por elevación de proteína C reactiva, bilirrubinas y transaminasas (AST) encontrando en el primer grupo tratados con corticoesteroides disminución de la fiebre en menor tiempo, y menos alteraciones de arterias coronarias, por lo cual consideran eficaz y seguro el tratamiento con pulsos de metilprednisolona en pacientes catalogados como alto riesgo⁽⁷⁾.

En 2007 se realizó un estudio grande multicéntrico tratando de responder la pregunta si el uso de inicio de esteroide (pulso de metilprednisolona) reducía el riesgo de aneurismas coronarios. El estudio fue aleatorizado, controlado, doble ciego, involucrando 199 pacientes. Los investigadores concluyeron que el uso rutinario de esteroides de inicio no estaba indicado, pero que pudiese ser de utilidad en pacientes de alto riesgo para no responder a la GGIV y desarrollar aneurismas coronarios⁽⁸⁾

En 2012 se realizó un meta-análisis analizando el efecto del tratamiento con corticoesteroides en EK, concluyendo que el uso de Corticosteroide combinado con inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento primario o como tratamiento de pacientes resistente a GGIV mejoró el curso clínico de la enfermedad, disminuyendo la fiebre y los niveles de proteína C reactiva en menor tiempo, y sin aumentar las lesiones de la arteria coronaria en niños con EK⁽⁹⁾

Más recientemente Kobayashi y cols publicaron los resultados del estudio RAISE, un estudio multicéntrico llevado a cabo en Japón involucrando 242 pacientes con EK en alto riesgo para desarrollar aneurismas coronarios y de no responder a la GGIV. Valoraron si el uso inicial de prednisolona 2 mg/kgd IV por 5 días y luego reducir la dosis administrada por vía oral podía dar algún beneficio. Este estudio demostró que la adición de prednisolona al régimen habitual mejoraba el pronóstico coronario en este grupo de pacientes de alto riesgo, además de resolverse la fiebre más rápidamente. Es de hacer notar que ambos estudios no mostraron aumento en eventos adversos serios con el uso de esteroides. Las diferencias entre ambos estudios (el americano y el japonés) se han atribuido a los regímenes de esteroides (dosis única y en pulso versus dosis antiinflamatoria y prolongada). El grupo de

pacientes de alto riesgo en el que se usó en el estudio japonés y la población estudiada (asiática básicamente en el estudio japonés)⁽⁴⁾

Chen et al. recientemente reportan un meta-análisis de estudios publicados comparando la incidencia de aneurismas coronarios en pacientes tratados con GGIV más esteroides VS GGIV sola. Identificaron 9 estudios aleatorizados (7 de Japón y 2 de Estados Unidos) involucrando 1011 pacientes. Los pacientes del grupo de esteroides desarrollaron menos aneurismas coronarios. Con esto, se concluye que el esteroide mejora el riesgo de desarrollar aneurismas coronarios⁽¹⁰⁾. Surgen las siguientes preguntas: ¿todos los pacientes deben recibir esteroides? ¿Qué esteroide usar? Qué ruta y duración? ¿Cómo la mayoría se realizó en Japón, su uso es aplicable en otras poblaciones? Ya que el 80% responde a GGIV, ¿es válido poner en riesgo a los pacientes a los esteroides? Es por ello que se considera necesario identificar factores de riesgo en población mexicana con la finalidad de definir qué pacientes deberán recibir esteroides de inicio y con esto iniciar con una base para establecer escalas de riesgo para resistencia a GGIV en pacientes mexicanos.

ESCALAS DE RIESGO PARA RESISTENCIA A GGIV PUBLICADAS PARA PACIENTES JAPONESES

En Japón, se han desarrollado escalas de riesgo que intentan predecir aquellos pacientes resistentes al tratamiento convencional con GGIV, y que requerirían un tratamiento adicional esteroideo para disminuir complicaciones coronarias.

Desde 1986 Nakano et al, crearon un modelo de predicción de pacientes con riesgo de desarrollar alteraciones coronarias, encontrando que la edad de inicio de la enfermedad, los niveles de Proteína C reactiva y la cuenta plaquetaria basal son parámetros útiles en la determinación de estos pacientes⁽¹¹⁾. En 1998, Beiser et al, analizaron una cohorte de 212 pacientes con EK tratados con GGIV dentro de los primeros 10 días de inicio de la enfermedad, evaluaron niveles de hemoglobina, cuenta de neutrófilos, cuenta plaquetaria y temperatura corporal el día de la infusión de GGIV, determinaron pacientes con bajo y alto riesgo de desarrollo de alteraciones coronarias en quienes se requería un monitoreo cardiológico estrecho⁽¹²⁾.

En el año 2000, Fukinishi, et al , analizaron 82 pacientes con EK, observando que aquellos con PCR arriba de 100 mg/L, DHL mayor a 590 IU/L y/o niveles de hemoglobina debajo de 10g/dL antes de iniciar tratamiento con GGIV, probablemente serian pacientes no respondedores al tratamiento⁽¹³⁾.

Las tres escalas más recientes para predecir pacientes con resistencia a GGIV, datan de la última década, estas son las más utilizadas actualmente en Japón, siendo su extrapolación incierta en otras poblaciones étnicas.

La primera de ellas realizada en el año 2006 por Egami et al, evalúa a través de regresión logística parámetros clínicos, demográficos y de laboratorio de 320 pacientes japoneses con EK, hospitalizados de 1998 al 2004, los cuales recibieron GGIV a dosis convencional dentro del día 9 de la enfermedad, sin alteraciones cardiovasculares al inicio de tratamiento. El número de pacientes con resistencia a la GGIV fue de 41 (13%), utilizando los parámetros obtenidos en esta escala, se reconoce una sensibilidad de 78% con una especificidad de 76%, prediciendo el potencial de desarrollo de aneurismas coronarios con una sensibilidad de 61% y una especificidad de 81% respectivamente ⁽¹⁴⁾.

En cada parámetro evaluado se otorga una puntuación, dando un valor de 1 a la edad, la duración de la enfermedad en días, cuenta plaquetaria y niveles de proteína C reactiva; y un valor de 2 a los niveles de ALT. Determinando una puntuación de ≥ 3 , para pacientes con alto riesgo ⁽¹⁴⁾.

En el mismo año 2006, Kobayashi et al, revisaron retrospectivamente los expedientes clínico de 546 pacientes con EK, hospitalizados en el periodo de 2000-2004 en hospitales japoneses, al mismo tiempo un grupo de 204 pacientes hospitalizados en el mismo periodo fue evaluado de manera prospectiva, para confirmar los resultados obtenidos. En análisis univariado encontraron 10 variables de laboratorio como predictores de resistencia a tratamiento: el nivel de plaquetas, la bilirrubina total, niveles de AST, ALT, Sodio y cloro, proteínas, albúmina y Proteína C reactiva, en combinación con variables demográficas: género masculino, edad y el número de días de enfermedad antes de inicio de tratamiento, a través de análisis de regresión logística finalmente desarrollaron una escala de riesgo de no respuesta a GGIV, dividiendo en riesgo bajo y riesgo alto. Encontraron que los niveles elevados de Proteína C reactiva, AST, porcentaje de neutrófilos, y niveles bajos de sodio, plaquetas, menor edad en meses combinado con la infusión temprana de GGIV, fueron todas esas variables factores de riesgo independientes para resistencia a GGIV, la sensibilidad y especificidad para detectar resistencia a GGIV es de 86% y 67% respectivamente ⁽¹⁵⁾.

En el 2007, Sano et al, analizaron de manera retrospectiva los datos clínicos de laboratorio y ecocardiográficos de 112 pacientes con EK, hospitalizados en el periodo 1999 al 2000, evaluaron tres potenciales predictores de riesgo para no respuesta a IGIV: Niveles de proteína C reactiva, bilirrubina total, y AST, obteniendo que los pacientes con EK presentan incrementos en al menos dos de los tres valores predictivos al inicio de la enfermedad, antes de la administración de GGIV, la sensibilidad alcanzada en esta escala fue de 77% con una especificidad de 86%.

La incidencia de aneurismas coronarios fue extremadamente alto en el grupo de no respuesta a GGIV (71%) comparada con el grupo con respuesta a tratamiento (5%), confirmando el potencial de predicción también para aneurismas coronarios ⁽¹⁶⁾.

Estas escalas japonesas de riesgo comparten la similitud de considerar los niveles de proteína C reactiva como un factor de riesgo para no respuesta a GGIV, y dos de ellas consideran los niveles bajos de plaquetas y la edad de paciente como otros dos factores individuales de riesgo.

Sin embargo, estas escalas han sido desarrolladas en distintos escenarios clínicos, desde la consideración del término refractariedad o resistencia a GGIV; Egami describe respuesta si la fiebre desaparece y los niveles de PCR disminuyen un mínimo de 50% dentro de las 48 horas posteriores a la GGIV ⁽¹⁴⁾. Kobayashi define no respuesta cuando hay persistencia de fiebre o recrudescencia de la misma después de una aparente defervescencia, finalmente Sano define resistencia a tratamiento a la persistencia de fiebre después de completar la infusión de GGIV ⁽¹⁵⁾. Así mismo, la forma de administración de la GGIV es distinta en los tres estudios, Egami señala una infusión única de GGIV a 2 gr/kg/dosis, asociada a ácido acetilsalicílico ⁽¹⁴⁾. Kobayashi et al, infusión de 1 gr/kg/dosis en dos días consecutivos combinando ácido acetilsalicílico y dipiridamol ⁽¹⁵⁾ y por último Sano et al, infusión de GGIV 1 gr/kg/dosis en dos días consecutivos en combinación con ácido acetilsalicílico ⁽¹⁶⁾.

En EUA, en el año 2008, Tremoulet et al, realizaron un estudio retrospectivo evaluando las escalas de predicción de resistencia a GGIV, obteniendo una utilidad estadística insuficiente para predecir resistencia a GGIV para su diversidad étnica poblacional ⁽¹⁷⁾.

Tremoulet, et al, analizaron de manera retrospectiva los datos clínicos de pacientes con EK de enero de 1998 al 31 de Diciembre del 2006, en dos centros hospitalarios el Hospital de Niños Rady de San Diego California y el hospital de la Universidad de San Diego California, un total de 362 niños de edad media de 2.3 años fueron admitidos en esos hospitales, obtuvieron que el porcentaje de pacientes con resistencia a la GGIV de 1998 al 2005 fluctuó del 9.8% al 20%, incrementando el porcentaje en el 2006 a 38,3% , sin tenerse una explicación de este fenómeno . Así mismo aplicaron la escala de riesgo realizada por Egami et al, para determinar el valor predictivo en su grupo poblacional. Como resultado obtuvieron una sensibilidad de 33.3% y una especificidad de 89.3%, por lo que este modelo predictivo no detectó arriba del 60% de pacientes resistentes a GGIV. Realizando un análisis de regresión logística multivariado, encontraron variables que mejor predecían resistencia a GGIV en su población: día de enfermedad al diagnóstico ≤ 4 días (1 punto), el porcentaje de bandas ≥ 20 (2 puntos), GGT ≥ 60 UI/L (1 punto), y niveles de hemoglobina ajustados por desviación estándar dependiendo de la edad

≤ -2.0 (1 punto). Esta escala arrojo una sensibilidad de 73·% y una especificidad de 61.9%. Sin embargo, un dato interesante, es que cuando esta escala se aplicó dependiendo de la etnicidad, fue mostrando decremento en la sensibilidad para detección de pacientes con no respuesta a GGIV: caucásicos> hispanos>asiáticos (sensibilidad de 81.3%, 68.2% y 66.75, respectivamente)⁽¹⁷⁾.

Concluyen, que las escalas de riesgo basados en parámetros clínicos y demográficos, no son lo suficientemente sensibles para ser clínicamente útil en su población con heterogeneidad étnica, requiriéndose un mejor entendimiento de la patogénesis de la enfermedad basado en cuestiones genéticas que identifique factores de riesgo.

Sleeper et al., validaron posteriormente el uso de las tres escalas Japonesas utilizando la base de datos del estudio randomizado controlado por placebo del uso de pulso de corticoesteroide como tratamiento primario en EK , aplicaron las 3 escalas a dichos pacientes en la cohorte entera y dentro del grupo que recibió placebo más tratamiento convencional con GGIV y ASA⁽¹⁸⁾ .

Encontraron una sensibilidad baja en las tres escalas de riesgo (33 a 42%) y una especificidad moderada a alta (85 a 87%). En los pacientes clasificados como alto o bajo riesgo, no hubo diferencia en cuanto al uso de esteroide.

Concluyen que es uso de los sistemas de estratificación de riesgo Japonesas para predecir la resistencia de un paciente con EK a la IGIV en población norteamericana o población heterogénea excluye la mayoría de los pacientes de bajo riesgo pero no captura la mayoría de los pacientes que se beneficiarían con un monitoreo más agresivo o fueran óptimos candidatos para tratamiento energético.

Así, pues el dilema podría radicar en que la población americana es muy heterogénea a diferencia de la japonesa. Por otro lado, en México, la colonización europea en el Nuevo Mundo dio lugar a una mezcla compleja biológicamente hablando, compuesta de ancestros predominantemente europeos y nativos americanos pero también asiáticos. De forma importante, los Mestizos constituyen el 93 % de la población pudiéndose decir que desde el punto de vista étnico es más homogéneo que en los Estados Unidos por lo que es fundamental valorar la utilidad de estas escalas en nuestra población.

1. KOBAYASHI- GUNMA (7 VARIABLES)

BAJO RIESGO: 0-3

RIESGO ALTO: $> 0 = 4$

Parámetro	Valor en puntos
AST ≥ 100	2
Sodio ≤ 133 mmol/L	2
Días de fiebre ≤ 4	2
% Neutrófilos ≥ 80	2
Proteína C Reactiva ≥ 10mg/dL	1
Edad ≤ 1 año	1
Plaquetas $\leq 300,000$ mm³	1

2. EGAMI (5 VARIABLES)

BAJO RIESGO: 0-2

RIESGO ALTO: ≥ 3

Parámetro	Valor en puntos
ALT ≥ 80	2
Días de fiebre ≤ 4	1
Proteína C Reactiva ≥ 8mg/dL	1
Edad ≤ 6 meses	1
Plaquetas $\leq 300,000$ mm³	1

3. SANO -OSAKA (3 VARIABLES)

BAJO RIESGO: 0-1

ALTO RIESGO: 2

Parámetro	Valor en puntos
AST \geq 200	1
Bilirrubina Total \geq 0.9mg/dL	2
Proteína C Reactiva \geq 7mg/dL	1

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La incidencia de la Enfermedad de Kawasaki a nivel mundial se encuentra en incremento, así mismo los casos de pacientes refractarios a tratamiento con Inmunoglobulina Intravenosa. Siendo los países asiáticos los que cuentan con el mayor número de casos por año. En nuestro país carecemos de estadísticas fidedignas acerca de la epidemiología de la enfermedad, sin embargo, cada vez más niños son atendidos por este padecimiento en todo el país. La EK, es la principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en los niños en los países desarrollados, siendo su mayor complicación las lesiones coronarias que se presentan en el 5% de los pacientes que reciben tratamiento oportuno. A pesar de ello, entre un 15% y un 20% de los pacientes no responden al tratamiento convencional con GGIV aumentando el riesgo de presentar alteraciones coronarias. Por tal motivo, en Japón se establecieron sistemas de estratificación de riesgo para predecir a los pacientes refractarios a la terapia convencional, y con ello poder dar tratamiento adicional encaminado a disminuir las secuelas coronarias.

Estos sistemas de estratificación de riesgo, no han sido validados en población mexicana, por lo que se desconoce su aplicabilidad en nuestra población, se requieren de estudios para conocer las características clínicas de los pacientes que presentaron resistencia al tratamiento con GGIV en nuestra población. Estos datos podrían ayudarnos a identificar paciente con EK que presenten riesgo elevado de refractariedad a GGIV, quienes podrían beneficiarse del uso de Corticoesteroides dentro de su tratamiento inicial. Al identificar aquellos pacientes con alto riesgo de refractariedad a la GGIV e intervenir oportunamente con el uso de corticoesteroides, podríamos disminuir el porcentaje de alteraciones coronarias y evitar la necesidad de nuevo tratamiento con GGIV, disminuyendo de esta manera complicaciones, estancia hospitalaria y costos.

5. JUSTIFICACION

El número de casos de Enfermedad de Kawasaki se ha incrementado en los últimos años debido al conocimiento de la enfermedad. Están claramente descritas las complicaciones a nivel de vasos sanguíneos, principalmente a nivel coronario, convirtiéndose en la segunda causa de vasculitis sistémica más común y la primera causa de cardiopatía adquirida. De la misma manera se ha observado como el tratamiento con GGIV disminuye este tipo de complicaciones, de un 20% a un 5%. Sin embargo se describe que los pacientes que presentan resistencia a la GGIV presentan incremento de riesgo de complicaciones de arterias coronarias, por ello el objetivo es describir los casos clínicos que fueron diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Pediatría con EK que presentaron resistencia al tratamiento convencional con GGIV, analizando sus características clínicas y de laboratorios y aplicar escalas ya descritas de valoración de resistencia a la GGIV

6. OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Determinar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki que presentaron resistencia a tratamiento con GGIV en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México.

OBJETIVO ESPECIFICO

Determinar las características demográficas y clínicas de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos atendidos en instituto nacional de pediatría.

Determinar la frecuencia de resistencia al tratamiento con GGIV.

Determinar el comportamiento de las alteraciones coronarias en los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki que presentaron resistencia a tratamiento con GGIV.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Identificar escalas de riesgo (Egami, Sano, Kobayashi) para resistencia a la GGIV en pacientes identificados en Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México, en el periodo comprendido entre abril del 2011 a abril del 2017.

7. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION.

Tipo de estudio: Se realizará un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

Ubicación del estudio: Se realizará un estudio en expedientes de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, en la Ciudad de México durante un periodo de 5 años.

Población de estudio: Expedientes de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en un tiempo comprendido entre 1 de abril del 2011 al 1 de abril del 2017.

Población elegible: Expedientes de pacientes que fueron diagnosticados con Enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría, en un tiempo comprendido entre 1 de abril del 2011 al 1 de abril del 2017.

Criterios de inclusión:

Ambos sexos

Menores de 18 años

Expedientes de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, con Diagnóstico de Síndrome linfonodomucocutáneo o Enfermedad de Kawasaki, o que durante su hospitalización se determine el diagnóstico, y que hayan recibido tratamiento con GGIV y aspirina como primera línea de tratamiento.

Criterios de exclusión.

Expedientes de pacientes que hayan recibido tratamiento con esteroide sistémico al momento del diagnóstico y otros como inmunosupresores, monoclonales o inmunomoduladores.

Criterios de eliminación

Expedientes de pacientes que se encuentran incompletos.

8. VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION	CATEGORIA	ESCALA
Número de expediente	Número asignado por archivo clínico que identifica al paciente en forma individual.	Intervalo	Número
Edad	Edad en meses en que el paciente fue diagnosticado	Cuantitativa Intervalo	Meses
Sexo	Sexo al que pertenece el paciente cuando fue diagnosticado	Cualitativa nominal	1=Masculino 2=Femenino
Tipo de enfermedad de Kawasaki	<p>Enfermedad de Kawasaki clásica es caracterizada por fiebre de más de 5 días de evolución y 4 de 5 criterios clínicos principales los cuales incluyen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Cambios de las extremidades: fase inicial: edema/ eritema de palmas y plantas. Fase de convalecencia: descamación periungueal 2. Exantema polimorfo 3. Eritema conjuntival bilateral 4. Cambios en la cavidad bucal y labios: enrojecimiento de labios, lengua en fresa, eritema difuso de mucosas bucal y faríngea 5. Linfadenopatía cervical no purulenta, mayor de 1.5 cms. <p>Enfermedad de Kawasaki incompleta que no tenga todos los criterios antes mencionados.</p>	Cualitativa nominal	<p>1=Enfermedad de Kawasaki completa.</p> <p>2=Enfermedad de Kawasaki incompleta.</p>
Datos de síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki	Paciente con EK con cualquiera de las siguientes condiciones 1. Necesidad de	Cualitativa Nominal	1=SI 2=NO

	<p>uso de agentes expansores de volumen y/o agentes vasoactivos 2. Hipotensión sistólica para edad (recién nacido 0- 28 días TA sistólica < 60 mmHg. Lactantes de 1 a 12 meses < 70 mmHg, Niños de 1 a 10 años de edad < 70 + (edad x 2) y niños mayores de 10 años TA sistólica < 90 mmHg, o descenso de la TA sistólica por debajo de 20% para la edad 3. Datos de hipoperfusión clínica: taquicardia, alteración del llenado capilar (rápido o disminución) alteración de pulsos (saltones o disminuidos), oliguria, cambios de estado neurológico no atribuido a otras causas.</p>		
<p>Síntomas gastrointestinales asociados a Enfermedad de Kawasaki.</p>	<p>Síntomas gastrointestinales que se pueden presentar asociado al diagnósticos de Enfermedad de Kawasaki como: Dolor abdominal, vómitos, náuseas o diarrea</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>1=SI 2=NO</p>
<p>Niveles de PCR en sangre al ingreso.</p>	<p>Niveles de proteína C reactiva, reactante de fase aguda producida a nivel hepático.</p>	<p>Cuantitativa numérica Intervalo</p>	<p>Unidades: mg/dl. 1= NEGATIVA < 1.0mg/dl 2= POSITIVA > 1.0 mg/dl 3= MUY POSITIVA > 10 mg/dl</p>
<p>Niveles de VSG (Velocidad de eritrosedimentación globular) en sangre al ingreso.</p>	<p>Niveles de VSG, como reactante de fase aguda inflamatoria.</p>	<p>Cuantitativa numérica Intervalo</p>	<p>Unidades: mm/hora. 1= NEGATIVA < 10mm/hora 2= POSITIVA > 10 mm/hora</p>
<p>Resultados de biometría hemática en sangre al momento del diagnóstico.</p>	<p>Niveles de células sanguíneas.</p>	<p>Cuantitativa Numérica.</p>	<p>Unidades: Hemoglobina: mg/dl. Leucocitos x10⁹/L Neutrófilos: % Linfocitos: % Eosinófilos % Bandas: %</p>

			Plaquetas: Numero de plaquetas por microlitro
Niveles de albumina sérica en sangre al ingreso.	Niveles de proteína humana liberada a nivel hepático.	Cuantitativa Numérica Intervalo	Unidades: mg/dl 1= normal (>3.5 mg/dl) 2= hipoalbuminemia(<3.5mg/dl)
Niveles de ALT, alanina aminotransferasa en sangre al ingreso.	Niveles de enzimas hepáticas.	Cuantitativa Numérica Intervalo	Unidades: U/l 1= Normal (<40 U/l) 2=Elevada (>40U/l)
Niveles de AST, aspartato aminotransferasa en sangre al ingreso.	Niveles de enzimas hepáticas.	Cuantitativa Numérica Intervalo	Unidades: U/l 1= Normal (<40 U/l) 2=Elevada (>40U/l)
Niveles de bilirrubinas totales, indirecta y directa en sangre al ingreso.	Niveles de productos de excreción hepática.	Cuantitativa Numérica	Unidades: mg/dl Bilirrubinas totales: mg/dl
Niveles de electrolitos séricos, sodio, potasio, cloro, calcio, fosforo, magnesio al ingreso.	Niveles de minerales sanguíneos.	Cuantitativa Numérica	Unidades: meq/Litro. Sodio: meq/Litro.
Piuria en examen general de orina al ingreso.	Presencia de Leucocitos en orina, encontradas en examen general de orina, o en tira reactiva de orina.	Cualitativa nominal	1=SI 2=NO
Desarrollo de alteraciones de arterias coronarias al ingreso	Presencia en ecocardiograma de aneurismas coronario: dilatación localizada a nivel de vasos sanguíneos y/o ectasia: dilatación difusa del vaso sanguíneo. Aneurisma pequeño: medición de 5 a 8 mm Aneurisma gigante : mayor de 8 mm	Cualitativa nominal	1=Aneurisma pequeño 2=Aneurisma gigante 3=Ectasia coronaria 4=Sin alteraciones en arterias coronarias.
Desarrollo de derrame pericárdico al ingreso.	Presencia de ecocardiograma con líquido a nivel del pericardio diagnosticado como derrame pericárdico	Cualitativa nominal	1=SI 2= NO
Respuesta al tratamiento con gammaglobulina	Aplicación de gammaglobulina humana intravenosa y desaparición de la fiebre	Cualitativa Nominal	1=SI 2=NO

humana intravenosa en la primera dosis.	Si tuvo respuesta: sin fiebre después de 36 horas de terminar de infundir GGIV No tuvo respuesta : con fiebre después de 36 horas de terminar de infundir la GGIV		
Resistencia a tratamiento con GGIV.	Requerimiento de segunda dosis de GGIV por fiebre después de 36 horas de infundida primera dosis de GGIV y antes de 7 días.	Cualitativa Nominal	1=SI 2=NO
Secuelas de arterias coronarias en la evolución del paciente.	Compromiso de arterias coronarias como secuelas por la enfermedad. Presencia en ecocardiograma de aneurismas coronario: dilatación localizada a nivel de vasos sanguíneos y/o ectasia: dilatación difusa del vaso sanguíneo. Aneurisma pequeño: medición de 5 a 8 mm Aneurisma gigante: mayor de 8 mm.		1=Aneurisma pequeño 2=Aneurisma gigante 3=Ectasia coronaria 4=Sin alteraciones en arterias coronarias.
Resolución de enfermedad de Kawasaki	Desenlace de la enfermedad de Kawasaki	Cualitativa Nominal	1=Defunción 2=No defunción

9. UBICACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Pediatría con base en revisión de expedientes clínicos.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará una base de datos con las variables del estudio, se utilizará el programa Excel para análisis estadístico. Se realizará estadística descriptiva. Para las variables cualitativas se utilizarán las frecuencias y proporciones; para las variables cuantitativas: se empleará las medias, medianas y desviaciones estándar. Se presentaran en tablas y gráficos de acuerdo las variables

11. CONSIDERACIONES ETICAS

Ya que se trata de un estudio retrospectivo, con revisión de expedientes clínicos no se tendrá relación alguna con pacientes.

12. RESULTADOS

Durante el periodo de 5 años entre marzo del 2011 hasta marzo del 2017 en el Instituto Nacional de Pediatría se realizó búsqueda de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki y se encontraron un total 319 pacientes, con un promedio de 64 pacientes por año, todos los pacientes fueron tratados con aspirina, gammaglobulina humana al 10% y algunos con corticoesteroides, 175 pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides correspondiendo a un 55% de los pacientes indicado a criterio médico, 144 pacientes recibieron tratamiento solo con aspirina y GGIV, siendo pacientes elegibles para la aplicación de las escalas de validación de la resistencia a la GGIV, excluyéndose del estudio 57 pacientes por tener expedientes incompletos, con un total de 87 expedientes analizables.

Se seleccionaron los pacientes que presentaron resistencia al tratamiento con gammaglobulina humana al 10%, recibiendo más de una dosis, administrándose la segunda dosis por presentar fiebre después de las 36 horas de terminar la primera infusión, encontrando 24 pacientes correspondiendo al 7.5% del total de 319 pacientes.

Se analizaron las características clínicas y de laboratorios de los 24 pacientes que presentaron resistencia al tratamiento con GGIV presentando las siguientes características:

Clínicas: la edad de los pacientes osciló entre 8 meses y 179 meses (14.9 años) al momento del diagnóstico, con un promedio de 60 meses (5 años), el 80 % fueron hombres y 20 % mujeres con unas relación H: M de 4:1,16 (66%) pacientes presentaron criterios para EK completo y 8 (33%) pacientes presentaron EK incompleto, 2 pacientes presentaron manifestaciones atípicas de la enfermedad por cursar con síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki, se evaluó los días de fiebre al momento del diagnóstico encontrándose un promedio de 7 días, con un de mínimo 2 días y máximo de 18 días, 9 pacientes (37.5%) presentaron las manifestaciones de la enfermedad antes de los 5 días de evolución y de estos 7 pacientes se diagnosticaron al tercer día o antes, esto ultimó indicado como factor de riesgo para resistencia al tratamiento con GGIV.

2 pacientes (8%) presentaron como manifestación clínica síndrome de choque secundario a la enfermedad de Kawasaki, siendo manejados en la unidad de terapia intensiva.

10 pacientes (41%) presentaron síntomas gastrointestinales caracterizados por dolor abdominal, vómito y diarrea. Los dos pacientes que presentaron síndrome de choque por EK presentaron síntomas gastrointestinales.

Con respecto a compromiso a nivel cardiaco, 15 pacientes (62.5%) presentaron alteraciones a nivel cardiaco evidenciado por aneurismas o ectasia de arterias coronarias, o derrame pericárdico o pericarditis durante el transcurso de la enfermedad, 11/15 pacientes (46%) presentaron lesiones en arterias coronarias, 4/11 pacientes (16.6%) con aneurismas de arterias coronarias gigantes, y 6/11 pacientes (25%) presentaron ectasia de arterias coronarias. De los pacientes que presentaron aneurismas de arterias coronarias gigantes dos tuvieron ecocardiogramas al diagnóstico con derrame pericárdico, presentando los aneurismas en la fase subaguda de la enfermedad, el resto de los pacientes tuvieron el compromiso de arterias coronarias al momento del diagnóstico. Catorce (58.3%) pacientes presentaron derrame pericárdico al momento del diagnóstico, sin requerir intervención quirúrgica. Dos pacientes presentaron datos clínicos y electrocardiográficos de pericarditis y 1 paciente curso con un infarto agudo de miocardio asociado a aneurismas gigantes.

Todos los pacientes recibieron manejo con ácido acetilsalicílico con dosis que varían desde 50 mg/kg/día hasta 80 mg/kg/día, además de los 24 pacientes 23 recibieron 2 dosis de GGIV, y 1 paciente recibió 3 dosis de GGIV, todos los pacientes que cursaron con aneurismas de arterias coronarias recibieron manejo con anticoagulación con enoxaparina y acenocumarina.

Con respecto a la evolución de las lesiones cardiacas de los pacientes, de los 4 pacientes con aneurismas gigantes de arterias coronarias solo un paciente tuvo regresión de la lesión cursando con ectasia de arterias comprometidas, y de los 6 pacientes con ectasias de arterias coronarias hubo regresión en 5/6, solo un paciente continua con la lesión coronaria, en conclusión 5/24 (21%) pacientes tuvieron secuelas en los controles de arterias coronarias, 2 pacientes con ectasias y 3 pacientes con aneurismas gigantes de arterias coronarias. No hubo muertes en este grupo de pacientes analizados.

Trece pacientes (46%) se les dio manejo con corticoesteroides al momento del diagnóstico y el resto solo recibió manejo con GGIV y ácido acetilsalicílico, sin embargo a diez pacientes se les inicio corticoesteroides con la administración de la segunda dosis de GGIV, de esta manera el 88% de los pacientes recibieron manejo con corticoesteroides, además cuatro pacientes recibieron manejo con pulsos de metilprednisolona, tres pacientes recibieron manejo con ciclosporina y un paciente recibió manejo con infliximab.

Dentro de las complicaciones encontramos que 3 pacientes cursaron con hidrocolecisto, 1 paciente presento derrame pleural, 2 pacientes crisis convulsivas, 2 pacientes conjuntivitis folicular, 1 paciente tenia diagnóstico de leucemia linfoblastica aguda recibiendo manejo con quimioterapia, y a 2 pacientes se les dio diagnóstico de infección de vías urinarias sin embargo cuentan con urocultivos negativos.

Se analizaron también resultados de laboratorios de los 24 pacientes con resistencia a la GGIV, con los siguientes resultados: se realizó proteína C reactiva en todos los pacientes, encontrándose positivo en el 96% de los pacientes considerando positivo valores por encima de 1 mg/dl, con un valor mínimo de 0.88 mg/dl y un valor máximo de 36.4 mg/dl con un promedio de 13,22 mg/dl, el 63% de los pacientes tuvieron niveles por encima de 10 mg/dl siendo muy positiva.

Al 92% de los pacientes (22) se les realizó velocidad de eritrosedimentación globular encontrándose positiva en los 22 pacientes (>10 mm/hora), con un valor mínimo de 11 mm/hora y máximo de 67 mm/hora y un promedio de 46,5 mm/hora.

A todos los pacientes se les realizó biometría hemática encontrando los siguientes resultados, leucocitos con niveles mínimos de 500 cel/microlitro y máximos de 22000 cel/microlitro, con un promedio de 9800 cel/microlitro, (67%) 16 pacientes tuvieron niveles por encima de 12.000 cel/microlitro considerándose leucocitosis, 10 pacientes (42%) tuvieron predominio de neutrófilos por encima del 80% de los totales, con respecto a los niveles de linfocitos 9 pacientes (37.5%) presentaron linfopenia por debajo de 1500 cel/microlitro al momento del diagnóstico, 6 pacientes (25%) presentaron niveles de eosinófilos elevados por encima del 4% de los leucocitos totales, con valores que estuvieron entre 100 cel/microlitro hasta 9000 cel/microlitro, 11 pacientes (46%) presentaron niveles de neutrófilos en banda por encima de 1%, con valores entre 1% y 17%. Los valores de hemoglobina se encontraron con niveles mínimos de 8.8 mg/dl y máximos de 12,8 mg/dl con promedio de 12,1 mg/dl, los niveles de plaquetas se encontraron por debajo de 300000 plaq/microlitro en 50% de los pacientes, y 8 pacientes (33%) cursaron con trombocitosis con niveles de plaquetas por encima de 500 000 plaq/microlitro.

Los niveles de albumina sérica se encontraron bajos por debajo de 3.5 mg/dl en 20 pacientes (84%), con valores que varían entre 1.9 mg/dl y 3.4 mg/dl con un promedio de 3 mg/dl.

Se analizaron pruebas de funcionamiento hepático con los siguientes resultados: niveles de ALT, alanina aminotransferasa en sangre al ingreso con valores elevados en 11 pacientes (46%) por encima de 40 U/l, niveles de AST, aspartato

aminotransferasa elevados en 11 pacientes (46%) con valores por encima de 40U/l, los niveles de bilirrubinas totales se determinaron el 22/24 pacientes encontrándose elevados por encima de 0.9 mg/dl en 8 pacientes (36%).

Los niveles de sodio sérico se encontraron alterados en 12 pacientes (50%) con niveles por debajo de 135 meq/Litro, con niveles mínimos de 127 meq/L, y máximo de 139 meq/L con un promedio de 134 meq/L.

Se encontraron examen general de orina en 11/24 pacientes, de los cuales 8 pacientes (33%) presentaron piuria estéril, 3 de ellos presentando leucocitos incontables en orina siendo manejados como infección de vías urinarias, sin embargo con urocultivos negativos.

Se seleccionaron de los 319 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki que hubiesen recibido tratamiento con GGIV y ácido acetilsalicílico, excluyéndose pacientes que hubiesen sido manejados con corticoesteroides al momento del diagnóstico o antes de las 36 horas de evolución posterior a administración de GGIV como primera dosis y también pacientes con expedientes incompletos encontrándose un total de 91 pacientes(28%) en el periodo de tiempo establecido, se aplicaron escalas de validación de resistencia al tratamiento con GGIV mencionadas en los antecedentes (KOBAYASHI, EGAMI y SANO), el score de Kobayashi considera valores de bajo riesgo: 0-3 , alto riesgo >4, el score de Egami considera valores de bajo riesgo: 0-2 y alto riesgo >3, el score de Sano considera valores de bajo riesgo: 0-1 y alto riesgo > 2, con estos datos se les aplico las escalas a los 91 pacientes encontrando los siguientes resultados:

Kobayashi: Alto riesgo: 25/91 pacientes (27%), de los cuales 9/25 pacientes (36%) presentaron resistencia al tratamiento con GGIV requiriendo retratamiento con GGIV, los otros 16 pacientes a pesar de considerarse de alto riesgo no presentaron resistencia al tratamiento con GGIV. Bajo riesgo: 66 pacientes (72%) de los cuales 4/66 pacientes (6%) presentaron resistencia al tratamiento con GGIV a pesar de ser clasificados como bajo riesgo.

Egami: Alto riesgo: 20/91 pacientes (22%) de los cuales 4/20 pacientes (20%) presentaron resistencia al tratamiento con GGIV, los otros 16 pacientes no presentaron resistencia al tratamiento con GGIV. Bajo riesgo: 71 pacientes (78%) de los cuales 9/71 pacientes (12%) presentaron resistencia al tratamiento con GGIV a pesar de ser clasificados como bajo riesgo.

Sano: Alto riesgo: 29/91 pacientes (31%) de los cuales 7/29 pacientes (24%) presentaron resistencia al tratamiento con GGIV, los otros 22 pacientes no

presentaron resistencia al tratamiento con GGIV. Bajo riesgo: 62 pacientes (68%) de los cuales 6/62 pacientes (9%) presentaron resistencia al tratamiento con GGIV a pesar de ser clasificados como bajo riesgo.

ESCALAS DE RIESGO	ALTO RIESGO	RESISTENCIA A GGIV CON ALTO RIESGO	BAJO RIESGO	RESISTENCIA AL GGIV CON BAJO RIESGO
<i>KOBAYASHI</i>	25/ 91 pacientes (27%)	9/25 pacientes de alto riesgo (36%)	66/91 pacientes (72%)	4/66 pacientes de bajo riesgo (6%)
<i>EGAMI</i>	20/91 pacientes (22%)	4/20 pacientes de alto riesgo (20%)	71/91 pacientes (78%)	9/71 pacientes de bajo riesgo (12%)
<i>SANO</i>	29/91 pacientes (31%)	7/29 pacientes de alto riesgo (24%)	62/91 pacientes (68%)	6/62 pacientes de bajo riesgo (9%)

13. DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos 319 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, todos los pacientes recibieron tratamiento con ácido acetilsalicílico y gammaglobulina humana a dosis de 2 gr/kg/dosis, y 175 pacientes recibieron tratamiento con corticoesteroides al momento del diagnóstico correspondiendo a un 55% de los casos, la indicación del tratamiento con corticoesteroides fue a criterio médico individual, se los 319 pacientes 24 presentaron resistencia al tratamiento con GGIV requiriendo de una segunda dosis de GGIV a 2 gr/kg/dosis por presentar fiebre después de 36 horas de terminar la primera dosis de GGIV, esto corresponde al 7.5% de los casos, en las series revisadas de grupos japoneses, Uehara y col, para el 2008 reporta en su análisis de 15940 pacientes atendidos entre el 2003 y 2004 que 1286 pacientes (20%) no respondieron a la primera dosis de GGIV, requiriendo más de una dosis de GGIV, y refiere como factores de riesgo administración de GGIV antes del 5 día de evolución de la enfermedad y refieren mayor riesgo de aneurismas coronarios y gigantes⁽¹⁹⁾. En 2006 Egami y

colaboradores reportaron en su grupo de 320 paciente resistencia al tratamiento con GGIV en 41 pacientes corresponde a una 13% ⁽¹⁴⁾, Kobayashi y colaboradores en 2006 reportan un su grupo de pacientes con EK un 28% de pacientes no respondedores al tratamiento con GGIV ⁽⁴⁾. Tremoulet, et al, en su grupo de pacientes de San Diego, California, obtuvieron que el porcentaje de pacientes con resistencia a la GGIV de 1998 al 2005 fluctuó del 9.8% al 20% ⁽¹⁴⁾, en general se reporta a nivel mundial un porcentaje de pacientes con resistencia al tratamiento con GGIV o también llamados no respondedores al tratamiento con GGIV con un porcentaje entre 10-20% ⁽²⁰⁾, en nuestra población de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría encontramos un menor porcentaje de estos pacientes al compararlos con los reportes a nivel mundial, también debemos de considerar que el uso de corticoesteroides se ha reportado como tratamiento para disminuir el porcentaje de pacientes con resistencia al tratamiento con GGIV y en nuestra población tenemos que un 55% de los pacientes recibieron corticoesteroides que se inició al momento del diagnóstico y podría ser esto un factor causal del bajo porcentaje de pacientes no respondedores al tratamiento con GGIV.

La edad de presentación más frecuente en este grupo de pacientes con resistencia a la GGIV fue de 5 años, correspondiendo a la edad de presentación más frecuente de la enfermedad de Kawasaki en general, sin embargo se ha descrito en diferentes grupos de pacientes que la edad menor de 1 año o 6 meses es un factor de riesgo para resistencia al tratamiento con GGIV, en nuestro grupo de pacientes solos 2 pacientes presentaron edad menor de 1 años (11 meses y 8 meses) que corresponde a 8%, sin ser significativo. El género más frecuente encontrado fue masculino, con una relación de 4:1, en la literatura el grupo de Uehara y col, reportó como factor de riesgo el sexo masculino ⁽¹⁹⁾, respecto a los días de fiebre al momento del diagnósticos diferentes grupos han reportado como factor de riesgo administración de la GGIV antes del quinto día de evolución de la enfermedad ⁽¹⁹⁾, Kobayashi y Sano incluyen en sus escalas de riesgo días de fiebre menor o igual a 4 días, en el grupo de nuestros paciente encontramos una media de 7 días de fiebre, 9 pacientes (37.5%) presentaron las manifestaciones de la enfermedad antes de los 5 días de evolución y 7 pacientes (29%) se diagnosticaron antes del cuarto día.

El 41% de los pacientes presentó manifestaciones gastrointestinales caracterizados por dolor abdominal, vomito o diarrea, y aunque no se refiere como factor de riesgo en la literatura para resistencia al tratamiento con GGIV, se está referido como factor de riesgo para síndrome de choque en enfermedad de Kawasaki, citado en el grupo de Gamez Gonzalez de población mexicana ⁽²¹⁾.

En los grupos de pacientes con resistencia al tratamiento con GGIV se reporta mayor porcentaje de pacientes con aneurismas de arterias coronarias, en nuestro

grupo de pacientes encontramos de manera significativa incrementos de compromiso cardiaco ya que más de la mitad de los pacientes, (62.5%) presentaron datos clínicos de inflamación a nivel cardiaco, con derrame pericárdico, pericarditis y lesiones en arterias coronarias desde ectasias hasta aneurismas de arterias coronarias gigantes, el 46% presentaron lesiones en arterias coronarias de estos el 16.6% presento aneurismas coronarias gigantes y el 25% ectasia de arterias coronarias, en la literatura se refiere que un 20% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki presentará lesiones a nivel de arterias coronarias⁽¹⁾ y en consenso mundial se refiere que el uso de tratamiento con GGIV disminuye ese riesgo a un 5%, sin embargo este grupo de pacientes que se consideran no respondedores al tratamiento con GGIV tiene incremento de riesgo de aneurismas coronarias y principalmente aneurismas gigantes, en el grupo analizado por Uehara y col (19), refieren riesgo significativo en este grupo de pacientes no respondedores el tratamiento con GGIV para aneurismas coronarios gigantes, en el 2003, K. Durongpisitkul un grupo tailandés, reporta una serie de casos de pacientes con enfermedad de Kawasaki que no respondieron al tratamiento con GGIV de los cuales el 10% presento aneurismas coronarios⁽²¹⁾.

Con respecto a compromiso a nivel cardiaco, 15 pacientes (62.5% de los 24 pacientes) presentaron alteraciones a nivel cardiaco evidenciado por aneurismas o ectasia de arterias coronarias, o derrame pericárdico o pericarditis durante el transcurso de la enfermedad, 11/15 pacientes (46% de los 24 pacientes) presentaron lesiones en arterias coronarias, 4/11 pacientes (16.6% de los 24 pacientes) con aneurismas de arterias coronarias gigantes, y 6/11 pacientes (25% de los 24 pacientes) presentaron ectasia de arterias coronarias. De los pacientes que presentaron aneurismas de arterias coronarias gigantes dos tuvieron ecocardiogramas al diagnóstico con derrame pericárdico, presentando los aneurismas en la fase subaguda de la enfermedad, el resto de los pacientes tuvieron el compromiso de arterias coronarias al momento del diagnóstico. Catorce (58.3%) pacientes presentaron derrame pericárdico al momento del diagnóstico, sin requerir intervención quirúrgica. Dos pacientes presentaron datos clínicos y electrocardiográficos de pericarditis y 1 paciente curso con un infarto agudo de miocardio asociado a aneurismas gigantes, Kobayashi reporta riesgo significativo de aneurismas coronarios en los pacientes no respondedores al tratamiento con GGIV, reporta aneurismas coronarios en fase aguda en no respondedores de un 32% versus 0.8% en pacientes respondedores al tratamiento, y 15% frente a 0,2% a las 4 semanas de evolución⁽¹⁴⁾, en nuestro estudio no se compararon ambos grupos, sin embargo encontramos porcentaje significativo de aneurismas coronarios en los pacientes no respondedores al tratamiento con GGIV, además Sano y col, reportan una incidencia de anomalías de arterias coronarias en fase tardía significativamente mayor en grupo de pacientes no respondedores (3/22 pacientes

14%) versus (0/90 0%) del grupo de pacientes respondedores al tratamiento ⁽¹⁶⁾, en el grupo analizado de 24 pacientes encontramos 5/24 (21%) pacientes tuvieron secuelas en la fase tardía y seguimiento de arterias coronarias, 2 pacientes con ectasias y 3 pacientes con aneurismas gigantes de arterias coronarias. Los resultados no difieren de los reportado a nivel mundial, los pacientes no respondedores al tratamiento con GGIV tiene mayor riesgo de sufrir aneurismas coronarios principalmente gigantes.

Respecto a los estudios de laboratorios se reporta en la literatura como factores de riesgo niveles elevados de reactantes de fase aguda como proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentacion, porcentaje de neutrófilos altos, piuria estéril, niveles de plaquetas bajas, también alteración de pruebas de funcionamiento hepático con elevación de AST, ALT y Bilirrubinas totales, niveles bajos de albumina y de sodio sérico ^(14, 15, 16, 19, 23) considerando estos reportes se evaluaron estos laboratorios en los 24 pacientes que presentaron resistencia al tratamiento con GGIV, encontrando elevación significativa de proteína C reactiva en un 96% de los casos, con un promedio de 13,22 mg/dl y más de la mitad de los pacientes presentaron niveles muy elevados por encima de 10 mg/dl, igualmente los niveles de velocidad de eritrosedimentacion se encontraron elevados en la mayoría de los pacientes en el 92% de los pacientes, se les realizo a 22/24 pacientes. Con respecto a los niveles de porcentaje de neutrófilos solo el 42% presentaron niveles por encima del 80%, un cuarto de los pacientes cursaron con elevación de niveles de eosinofilos algunos alcanzando valores de 9000 eosinofilos/microlitro. Los niveles de plaquetas se encontraron por debajo de 300000 plaq/microlitro en 50% de los pacientes, reportado como factor de riesgo para resistencia al tratamiento con GGIV y también como factor de riesgo para el desarrollo de anomalías en las arterias coronarias, un 33% de los pacientes cursaron con trombocitosis con niveles de plaquetas por encima de 500000 plaq/microlitro que podría estar asociado al diagnóstico tardía de la enfermedad en nuestra población. De manera significativa se encontraron los niveles de albumina bajos por debajo de 35 mg/dl en el 84% de los pacientes, esto asociado en la literatura con una enfermedad aguda más grave y más prolongada ⁽²⁰⁾. Se encontraron niveles elevados de transaminasas en el 46% de los pacientes, y elevación de bilirrubinas totales en un 36% de los pacientes, en la literatura se reporta elevaciones leves a moderadas de las transaminasas séricas entre el 40% a 60% de los pacientes, e hiperbilirrubinemia leve en un 10%⁽²⁰⁾, sin embargo los pacientes con resistencia al tratamiento con GGIV se ha determinado como un factor de riesgo. Se les realizó examen general de orina a 11/24 pacientes, encontrando piuria estéril en el 33%, tres pacientes con leucocitos en orina incontables, considerándose parte del proceso inflamatorio sistémico.

Un grupo de pacientes requirieron manejo con otras líneas de tratamiento por no tener un adecuada respuesta al tratamiento con GGIV, 23 pacientes recibieron manejo con 2 dosis de GGIV y 1 pacientes requirió de una tercera dosis de GGIV, además 4 pacientes recibieron manejo con pulsos de metilprednisolona, 3 pacientes ciclosporina y 1 paciente recibió manejo con infliximab. En la literatura como tratamiento opcional en los pacientes no respondedores al tratamiento con GGIV se reportan corticoesteroides en varias series de casos pequeños y estudios observacionales en los que la terapia con esteroides se asoció con mejora de los síntomas y respuesta inflamatoria con disminución de riesgo de anomalías de las arterias coronarias ⁽²⁴⁾, el Infliximab se encuentra en el momento en fase I investigación para el tratamiento en EK en pacientes resistentes al tratamiento con GGIV, un estudio multicéntrico, aleatorizado, con una dosis de 5 mg / kg por vía intravenosa durante 2 horas) frente a una segunda infusión de IVIG (2 g / kg) para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética del infliximab como tratamiento de rescate en pacientes con resistencia al tratamiento con GGIV, el estudio incluyó a 24 sujetos y determino que el infliximab fue bien tolerado en lactante y niños y que la farmacocinética fueron similares a los adultos ⁽²⁵⁾, en un ensayo japonés de 20 pacientes con resistencia al tratamiento con GGIV se trataron con infliximab (5 mg /Kg), y se obtuvo una respuesta clínica aparente en 18 paciente (90%). los 2 pacientes que no respondieron fueron tratados plasmaferesis con resolución de su inflamación, el Infliximab puede considerarse como una alternativa a una segunda Infusión de GGIV para pacientes resistentes⁽²⁶⁾. Los pacientes muy inflamados que no responden a una segunda infusión de GGIV, esteroides o infliximab requieren terapias adicionales para controlar la inflamación entre las que se describen ciclosporina, plasmaferesis o agentes citotóxicos como la ciclofosfamida ⁽²⁰⁾.

Se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki que no hubiesen recibido tratamiento con corticoesteroides, con expedientes completos para su análisis, obteniendo 91 pacientes de los 319, se le aplicaron las escalas de resistencia al tratamiento con GGIV, Kobayashi, Egami y Sano y se clasificaron en grupos de alto riesgo y bajo riesgo encontrando los siguientes resultados:

Kobayashi: el 27% de los pacientes clasificaban como alto riesgo y de estos el 36% presento resistencia al tratamiento con GGIV, de los clasificados como bajo riesgo el 6% presento resistencia al tratamiento con GGIV.

Egami: el 22% de los pacientes clasificaban como alto riesgo y de estos el 20% presento resistencia al tratamiento con GGIV, de los clasificados como bajo riesgo el 12% presento resistencia al tratamiento con GGIV.

Sano: el 31% de los pacientes clasificaban como alto riesgo y de estos el 24% presento resistencia al tratamiento con GGIV, de los clasificados como bajo riesgo el 9% presento resistencia al tratamiento con GGIV.

De esta manera observamos que la escala de Kobayashi fue quien tuvo mayor porcentaje de pacientes de alto riesgo que presentaron resistencia al tratamiento con GGIV.

14. CONCLUSIONES

La enfermedad de Kawasaki se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica con alto porcentaje de morbilidad, considerándose la primera causa de cardiopatía secundaria a nivel mundial, el tratamiento de primera línea se considera GGIV, y ácido acetilsalicílico sin embargo un grupo de pacientes no tendrán adecuada respuesta al tratamiento con GGIV y estos representan mayor riesgo de complicaciones principalmente por aneurismas a nivel de arterias coronarias, incrementando la morbilidad y mortalidad de los pacientes, se han realizado estudios a nivel mundial con la intención de identificar factor de riesgo que pudieran asociarse con resistencia al tratamiento con GGIV, con la idea de lograr prevención de las complicaciones con un tratamiento más agresivo y antiinflamatorio desde el inicio del tratamiento, como se han descrito el uso de corticoesteroides, nuestro estudio se realizó de manera retrospectiva seleccionando los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki en los últimos 5 años y se identificaron 24 pacientes (7.5%) que no respondieron a la primera dosis de GGIV, y requirieron retratamiento y otras opciones como uso de corticoesteroides, ciclosporina, infliximab para lograr control de la enfermedad, en la literatura se reportan pacientes no respondedores al tratamiento con GGIV desde el 10 al 20%, sin embargo, en nuestra población analizable fue más baja. Llama la atención que más de la mitad de los 319 pacientes recibieron de manera inicial con esteroides intravenosos y esto podría ser la causal de nuestro bajo porcentaje de pacientes con resistencia al tratamiento con GGIV, con respecto a las características clínicas y resultados de laboratorios los hallazgos no difieren de los reportados en la literatura mundial, al igual que encontramos mayor porcentaje de lesiones en arterias coronarias como aneurismas gigantes en la fase aguda y tardía de la enfermedad como se describe en la literatura. Respecto a las escalas de resistencia al tratamiento con GGIV, Kobayashi, Egami, Sano, se identificó que la escala de Kobayashi fue la que más identificó pacientes de alto riesgo que presentaron resistencia al tratamiento con GGIV, sin embargo se requieren de más estudios prospectivos para determinar si estas escalas son aplicables a nuestra población mexicana.

En el estudio encontramos como limitaciones que más de la mitad de los pacientes fueron manejados con corticoesteroides al momento del diagnóstico pudiendo tener un impacto en el porcentaje de pacientes con resistencia al tratamiento con GGIV, ya que a nivel mundial se reportan porcentajes de hasta un 20% con resistencia al tratamiento con GGIV, y en el estudio encontramos un porcentaje mucho menor de un 7,5%. Encontramos también que algunos laboratorios no se le realizaron a todos los pacientes y no se logró aplicar las escalas de resistencia al tratamiento con GGIV al 100% de los pacientes que no recibieron manejo con corticoesteroides.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Beth F M, W. Newburger J. Kawasaki Disease. *Pediatrics in Review* 2013; Volume 34; Página 152.
2. Takatsuki S, Anderson M, and Tsutomu Saji. *Kawasaki's Disease. Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care.* Springer-Verlag London 2014; Cap 130, Página: 2351.
3. Gámez González L, Yamazaki M. Enfermedad de Kawasaki, ¿una enfermedad exótica y rara? *Asma, alergia e inmunología pediátrica.* Vol. 21, Núm. 1 • Enero-Abril 2012. Página: 23.
4. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, Kato T, Hara T, Hamaoka K, Ogawa S, Miura M, Nomura Y, Fuse S, Ichida F, Seki M, Fukazawa R, Ogawa C, Furuno K, Tokunaga H, Takatsuki S, Hara S, Morikawa A; RAISE study group investigators.. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. □ *The Lancet, Volume 379, Issue 9826, 28 April–4 May 2012, Pages 1613-1620.*
5. Kato H, Koike S, Yokohama T, Kawasaki disease: effect of treatment on coronary artery involvement; *Pediatrics.* 1979 Feb; 63(2):175-9.
6. Okada Y¹, Shinohara M, Kobayashi T, Inoue Y, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A; Gunma Kawasaki Disease Study Group. Effect of corticosteroids in addition to intravenous gamma globulin therapy on serum cytokine levels in the acute phase of Kawasaki disease in children; *J Pediatric.* 2003 Sep; 143(3):363-7.
7. Okada K, Hara J, Maki I, Miki K, Matsuzaki K, Matsuoka T, Yamamoto T, Nishigaki T, Kurotobi S, Sano T; Osaka Kawasaki Disease Study Group. Pulse methylprednisolone with gammaglobulin as an initial treatment for acute Kawasaki disease; *Eur J Pediatr.* 2009 Feb; 168(2):181-5.

8. Newburger JW¹, Sleeper LA, McCrindle BW, Minich LL, Gersony W, Vetter VL, Atz AM, Li JS, Takahashi M, Baker AL, Colan SD, Mitchell PD, Klein GL, Sundel RP; Pediatric Heart Network Investigators. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease; *N Engl J Med*. 2007 Feb 15; 356(7):663-75.
9. Zhu BH¹, Lv HT, Sun L, Zhang JM, Cao L, Jia HL, Yan WH, Shen YP. A meta-analysis on the effect of corticosteroid therapy in Kawasaki disease; *Eur J Pediatr*. 2012 Mar; 171(3):571-8.
10. Chen S¹, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis; *Heart*. 2013 Jan; 99(2):76-82.
11. Nakano H, Ueda K, Saito A, Tsuchitani Y, Kawamori J, Miyake T, Yoshida T., Scoring method for identifying patients with Kawasaki disease at high risk of coronary artery aneurysms; *Am J Cardiol*. 1986 Oct 1; 58(9):739-42.
12. Beiser AS¹, Takahashi M, Baker AL, Sundel RP, Newburger JW. A predictive instrument for coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. US Multicenter Kawasaki Disease Study Group; *Am J Cardiol*. 1998 May 1; 81(9):1116-20.
13. Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y, Hara J. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gamma-globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset; *J Pediatr*. 2000 Aug; 137(2):172-6.
14. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, Matsuishi T. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease; *J Pediatr*. 2006 Aug; 149(2):237-40.
15. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, Kobayashi T, Morikawa A. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease.; *Circulation*. 2006 Jun 6; 113(22):2606-12. Epub 2006 May 30.
16. Sano T¹, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki K, Kogaki S, Hara J. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-

globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment; *Eur J Pediatr.* 2007 Feb; 166(2):131-7. Epub 2006 Aug 1.

17. Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, Martin DD, Newburger JW, Burns JC. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J.Pediatr.* 2008 Jul; 153(1):117-21.
18. Sleeper LA¹, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, Atz AM, Printz BF, Baker A, Vetter VL, Newburger JW; Pediatric Heart Network Investigators. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance; *J Pediatr.* 2011 May; 158 (5):831-835.
19. Uehara R¹, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, Oki I, Ogino H, Schonberger LB, Yanagawa H. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Feb;27(2):155-60.
20. Brian W. McCrindle et al, Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association, *Circulation.* 2017;135:e927–e999.
21. Gamez Gonzalez L, Yamazaki MA, et col. Clinical manifestations associated with Kawasaki disease shock syndrome in Mexican children. *Eur J Pediatr* (2013) 172:337–34.
22. K. Durongpisitkul, J. Soongswang, D. Laohaprasitiporn, A. Nana, C. Prachuabmoh, C. Kangkagate, Immunoglobulin Failure and Retreatment in Kawasaki Disease; *Pediatr Cardiol* 24:145–148, 2003.
23. Ritei Uehara; Ermias D. Belay et al, Analysis of Potential Risk Factors Associated With Nonresponse to Initial Intravenous Immunoglobulin Treatment Among Kawasaki Disease Patients in Japan, *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 27(2):155-160, FEB 2008.
24. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr.* 1996;128:146–149.
25. Burns JC, Best BM, Mejias A, Mahony L, Fixler DE, Jafri HS, Melish ME, Jackson MA, Asmar BI, Lang DJ, Connor JD, Capparelli EV, Keen ML, Mamun K, Keenan GF, Ramilo O. Infliximab treatment of intravenous

immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008;153:833–838. doi: 10.1016/j.jpeds. 2008.06.011.

26. Sonoda K, Mori M, Hokosaki T, Yokota S. Infliximab plus plasma exchange rescue therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2014;164:1128–1132.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.01.020.

16. ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre _____ Edad _____
(meses) _____ Genero _____

Número de expediente _____

Enfermedad de Kawasaki: Clásico _____ incompleto _____

Fiebre: si _____ no _____ cuantos días _____

Cambios de las extremidades: ___ Piel: _____ Ojos: _____ Boca: _____ Adenopatías: _____

Síntomas gastrointestinales: dolor abdominal _____ vomito _____ nauseas _____
diarrea _____

Inflamación en zona de aplicación de vacuna de BCG: SI _____ NO: _____

Otra sintomatología _____

Tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico de la enfermedad:

Datos hemodinámico que indiquen choque:

- Hipotensión: Disminución de la TA sistólica:
- Signos clínicos de hipoperfusión: taquicardia _____ llenado capilar alterado _____ pulsos alterados _____ estado neurológico alterado _____

Manejo de la inestabilidad hemodinámica:

- Cargas de cristaloides: si _____ no _____
- Uso de vasopresores: _ si _____ no _____

Resultados de estudios de laboratorios al ingreso:

Biometría hemática: Hemoglobina _____, Hematocrito _____, Leucocitos totales _____, Neutrófilos _____% y absolutos, Linfocitos _____% y absolutos, Monocitos _____% y absolutos, Eosinófilos _____% y absolutos, Bandas _____% y absolutos, Plaquetas: _____ totales por microlitro.

Reactantes de fase aguda; proteína C reactiva: _____ mg/dl, Velocidad de eritrosedimentación: _____ mm/hora.

Pruebas de función hepática: ALT ___ U/l, AST ___ U/l, ALBUMINA ___ mg/dl, Bilirrubinas totales: ___ mg/dl, Bilirrubinas directa: ___ mg/dl. Bilirrubinas indirectas: ___ mg/dl

Electrolitos: Sodio: ___ meq/Litro. Potasio: ___ meq/Litro. Cloro: ___ meq/Litro. Calcio: ___ meq/Litro. Fosforo: ___ meq/Litro. Magnesio: ___ meq/Litro.

Examen general de orina: Esterasa leucocitaria ___ Nitritos ___ Sedimento urinario: leucocito ___, bacterias ___.

Ecocardiograma del ingreso: derrame ___ miocarditis ___ infarto agudo de miocardio ___ aneurismas coronario ___

Aneurismas coronarios: si ___ no ___ diámetros ___ mm

A las cuantas horas de ingreso al hospital se inicia infusión de GGIV.

Eventos adversos a la aplicación de la GGIV; SI ___ NO ___,
Cuáles? _____

Respuesta al tratamiento con gammaglobulina humana intravenosa a las 36 horas:
si ___ no ___

Requerimiento de segunda dosis de gammaglobulina humana después de 36 horas: si ___ no ___

Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el alta hospitalaria ___ días

Tiempo transcurrido entre la aparición de la complicación cardíaca y el inicio de la enfermedad: ___ días

Tiempo transcurrido entre la complicación cardíaca y la resolución de la misma ___ días

Resolución de la enfermedad: supervivencia ___ defunción _____