



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA**

Tesis

Para obtener el Título de Especialista en Pediatría Médica

TITULO:

***“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TRATAMIENTO REFRACTARIO CON
GAMAGLOBULINA INTRAVENOSA (1ª DOSIS) EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI
EN CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”***

NOMBRE DEL TESISISTA:

**DRA.SARA ELOISA GUZMAN NAVARRO
RESIDENTE DEL CUARTO AÑO DE PEDIATRIA MÉDICA**

NOMBRE DEL TUTOR:

**DR. ERIC MOISES FLORES RUIZ
MEDICO DE BASE DE INFECTOLOGIA PEDIATRICA**

LUGAR DONDE SE DESARROLLO EL ESTUDIO:

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRIA CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI**

Distrito Federal, 2015



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.

RESUMEN

OBJETIVO:

Identificar los factores de riesgo asociados a respuesta refractaria al manejo con gammaglobulina G (primera dosis) en la enfermedad de Kawasaki en Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio de casos y controles, observacional, ambidireccional, transversal y analítico, en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, en donde se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki durante el periodo 2008 al 2014. Se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki que fueron tratados adecuadamente (GGIV 2g/k + salicilato dosis antiinflamatoria, en fase aguda antes del día 9 de evolución). Análisis: medidas de resumen para variables cuantitativas y cualitativas, cálculo de OR con IC 95%.

RESULTADOS:

Del periodo comprendido del 2008 al 2014 se encontraron un total de 74 pacientes con diagnóstico de Kawasaki, el 71.62% hombres y 28.38% mujeres, en el 85.14% el estado nutricional fue adecuado, la presentación de Kawasaki más frecuente encontrada fue el típico, el día más frecuente de fiebre al diagnóstico fue el 8vo día, con intensidad de la fiebre entre los 38 – 39°C. La administración de la primera dosis de GGIV fue en el día 7 y 13, todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico. A todos los pacientes se les realizó estudio ecocardiográfico, reportándose el 40.54% con alteración, siendo más frecuente el derrame pericárdico en un 13.51%, la presencia de aneurimas coronarios en el 6.7% del total de la muestra. En relación a nuestro estudio solo encontramos 4 respuestas refractarias a tratamiento lo que representa solo un 5.4% de la muestra total que se encuentra por debajo del 10-20% de lo reportado en la literatura, y en nuestra población mexicana no se encontraron factores de riesgo asociados a respuesta refractaria al tratamiento.

CONCLUSION:

No encontramos factores de riesgo asociados a tratamiento refractario con primera dosis de gammaglobulina intravenosa dado que esta muestra no fue suficiente por lo que será necesario recolectar más pacientes.

PALABRAS CLAVES: Enfermedad de Kawasaki, respuesta refractaria al tratamiento, factores de riesgo asociados a respuesta refractaria al tratamiento.

INDICE

| | |
|--|----|
| 1. ANTECEDENTES | 4 |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 14 |
| 3. JUSTIFICACION..... | 14 |
| 4. HIPOTESIS | 15 |
| 5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO | 15 |
| 6. SUJETOS, MATERIAL Y METODOS..... | 16 |
| 7. ANALISIS ESTADISTICO..... | 16 |
| 8. DEFINICION DE VARIABLES..... | 17 |
| 9. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO..... | 20 |
| 10.FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS..... | 21 |
| 11.RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS | 21 |
| 12.RESULTADOS..... | 22 |
| 13.DISCUSION..... | 29 |
| 14.CONCLUSION..... | 30 |
| 15.BIBLIOGRAFIA..... | 32 |

1. ANTECEDENTES

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TRATAMIENTO REFRACTARIO CON GAMAGLOBULINA INTRAVENOSA (1ra DOSIS) EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI ”

Definición:

La enfermedad de Kawasaki (EK) o síndrome Mucocutáneo Linfonodular es una vasculitis sistémica autolimitada de etiología desconocida que se presenta principalmente en niños. Afecta de manera predominante a las arterias de mediano calibre, lo que repercute en diferentes órganos y tejidos. Se describió por primera vez en 1961 por el Dr. Tomisaku Kawasaki. (1)

Epidemiología:

El 80% de los pacientes son menores de 5 años, con una relación varón: mujer 1,5:1 (2), tiene una presentación bimodal durante el año, con picos en los meses de enero y junio/julio, y un número mínimo en octubre. (3)

Japón tiene la incidencia más alta de EK, con 112 casos/100,000 niños menores de 5 años; les sigue Hawaii, con una incidencia de 45,2 casos/100,000 niños menores de 5 años; en Irlanda se reporta una incidencia de 16 casos/100,000 niños menores de 5 años; en EE.UU. la incidencia es de 17.1 casos/100,000 en menores de 5 años y en México la incidencia se desconoce. (4,5)

En 1977, se publicó el caso de un paciente femenino de 9 años de edad con diagnóstico de síndrome linfomucocutáneo (6), siendo el primer reporte en México de EK. En 1988 se publicó el segundo caso en México (7), de tal manera que en un periodo de más de 10 años se habían reportado 2 casos (8) 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. Doce desarrollaron anomalías coronarias, dos niños fallecieron uno por isquemia y otro por choque hipovolémico secundario a ruptura del aneurisma aórtico (9), en 1991 también reportaron otra serie mexicana de 13 niños con EK en un periodo comprendido entre octubre de 1983 a octubre de 1988, la edad media fue de tres años, igual predominó en el sexo masculino y en 70% de los pacientes se observaron aneurismas coronarios, en estos niños el manejo establecido fue con ácido acetilsalicílico ASA (11 pacientes), antibiótico (11 pacientes), esteroide

sistémico (2 pacientes) y antihistamínico (5 pacientes), sin administrarse gammaglobulina por no disponerse en la institución, en este entonces se comentaba que la impresión en general era que la incidencia en México de EK era extremadamente baja. Hasta el momento no contamos con una casuística real de la EK en nuestro país, sin embargo; es claro que va en aumento.

Hasta el 31 de mayo de 2012 se han registrado en publicaciones mexicanas 13 artículos originales de series de casos y 15 artículos de casos clínicos, sumando un total de 250 pacientes diagnosticados con EK.⁽¹⁰⁾

Etiología

La etiología de la enfermedad de Kawasaki es desconocida, estudios clínicos y epidemiológicos sugieren una causa infecciosa. Sin embargo, los esfuerzos para identificar el agente infeccioso de la enfermedad de Kawasaki con cultivos bacterianos y métodos serológicos no han logrado identificarlo.

Una hipótesis atractiva refiere que el cuadro clínico de la enfermedad de Kawasaki es causado por un agente infeccioso en individuos con predisposición genética, particularmente asiáticos.

Se ha sugerido que el superantígeno de una toxina bacteriana tiene una expansión selectiva por la familia de receptores V β 2 y V β 8 de células T. ⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Las investigaciones recientes apoyan una hipótesis alternativa: La respuesta inmune en enfermedad de Kawasaki oligoclonal (antígeno conducido, es decir, similar a respuesta a un antígeno convencional) siendo más bien que se trate de una respuesta policlonal (como encontrado típicamente en respuestas conducidas por el superantígeno), e inmunoglobulina IgA.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

También es posible que la enfermedad de Kawasaki resulte de una respuesta inmunológica que se activa por diferentes agentes microbianos.

Asombrosas alteraciones inmunes ocurren en enfermedad de Kawasaki, incluyendo estimulación de la cascada de citocina y activación de la célula endotelial.

Los pasos que llevan a la trombosis coronaria se están clarificando, hay activación de la célula endotelial, monocito CD68/macrófago CD8 (citotóxico), linfocitos, y células plasmáticas de IgA parecen estar involucradas.^(16,18) El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), monocitos quimiotácticos y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α),

y varias interleucinas también parecen jugar importante papel en el proceso de vasculitis.⁽¹⁹⁻²⁶⁾

Diagnóstico:

Los signos clínicos son la base de los criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki:

Criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki típico (Academia Americana de Pediatría, 2004) ⁽²⁷⁾

- Fiebre persistente de al menos 5 días de duración
- Presencia de al menos de los 4 criterios principales
 1. Cambios en las extremidades:
 - agudos: eritema de palmas y plantas; edema de pies y manos
 - subagudos: descamación periungueal de dedos de las manos y pies en 2da y 3ra semana
 2. Exantema polimorfo
 3. Inyección conjuntival bilateral bulbar sin exudados
 4. Cambios en labios y en la cavidad oral: eritema, labios fisurados, lengua afambresada, enantema
 5. Linfadenopatía cervical (>1.5cm de diámetro) generalmente unilateral

Exclusión de otras enfermedades con hallazgos similares

Se podrá realizar el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki en presencia de 4 o más criterios principales, en el 4to día de fiebre y se denomina como Kawasaki típico.

Se podrá realizar el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki, en presencia de fiebre >5 días y < 4 criterios clínicos, también se confirma el diagnóstico cuando se detecten alteraciones coronarias en la ecocardiografía bidimensional o en la angiografía coronaria.

Los pacientes que no cumplen con estos criterios clásicos, se catalogan como EK incompleto y aunque en algunas publicaciones se manejan los términos "atípico" e "incompleto" como sinónimos, autoridades en la materia han tratado de distinguir

entre ambos términos, utilizando el término "atípico" en los pacientes que tienen un curso clínico inusual como falla renal, choque por Kawasaki, etc.⁽²⁸⁾

La fiebre típicamente es elevada y remite, temperaturas máximas generalmente 39°C y en muchos casos 40°C. En ausencia de la terapia apropiada la fiebre persiste en promedio por 11 días, pero puede continuar durante 3 a 4 semanas y, raramente más tiempo. Con la terapia apropiada, la fiebre por lo general resuelve en 2 días.

Los cambios en las extremidades son distintivos. Eritema de las palmas de las manos y las plantas, a veces induración dolorosa de las manos o los pies, y el eritema y la induración se producen a menudo en la fase aguda de la enfermedad. La descamación de los dedos de las manos y de los pies por lo general, comienza en la región periungueal en la 2 a 3 semanas después de la aparición de la fiebre y pueden extenderse a palmas de las manos y plantas de los pies. Aproximadamente de 1 a 2 meses después de la aparición de la fiebre, pueden aparecer líneas transversas en las uñas (líneas de Beau).

Una erupción eritematosa aparece generalmente dentro de los 5 días de la aparición de la fiebre. La más común es la erupción maculopapular difusa. En ocasiones se ve urticaria, exantema escarlatiniforme, eritrodermia, eritema multiforme, o raramente una erupción micropustular. La erupción cutánea por lo general es amplia, con involucro de tronco y las extremidades, acentuación en la región perianal.

Inyección conjuntival bilateral comienza en general poco después de la aparición de la fiebre. Involucra mucho más a menudo la conjuntiva bulbar, que la palpebral o conjuntiva tarsal, no se asocia con un exudado o edema conjuntival ni ulceración corneal, y generalmente es indoloro. Iridociclitis aguda leve o uveítis anterior puede observarse por lámpara de hendidura. Resuelve rápidamente y rara vez se asocia con fotofobia o dolor en los ojos.

Los cambios en labios y cavidad oral incluyen: Eritema, sequedad, descamación, fisuras, grietas y hemorragia de los labios; "lengua en fresa" que indistinguiblemente se asocia a fiebre escarlatina estreptocócica, eritema y prominentes papilas fungiformes; y eritema difuso de la mucosa orofaríngea.

La linfadenopatía cervical es de las características clínicas menos comunes. Por lo general es unilateral y se limita a la región cervical del triángulo anterior, y los criterios clásicos incluyen 1 ganglio linfático que sea > 1.5 cm de diámetro. Los

estudios de imágenes demuestran con frecuencia múltiples ganglios agrandados sin supuración. Los ganglios linfáticos a menudo son firmes y no fluctuantes. No están asociados con eritema marcado de la piel que lo cubre, en ocasiones se confunde con adenitis bacteriana. (29)

Otros hallazgos

Los siguientes síntomas inespecíficos comúnmente ocurren en niños dentro de los 10 primeros días antes del diagnóstico de EK, pero no se incluyen en los criterios para el diagnóstico (30):

Diarrea, vómito, dolor abdominal -60%

Irritabilidad -50%

Vómito- 44%

Tos o rinorrea -35%

Disminución del apetito- 37%

Debilidad - 19%

Dolor en articulaciones -15%

ALTERACIONES CORONARIAS. Las manifestaciones cardíacas son uno de los hechos más importantes en la EK. Aproximadamente el 15-25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, incluyendo dilatación difusa y formación de aneurismas. La dilatación coronaria puede detectarse a partir de los 7-10 días de iniciada la enfermedad, pero es entre la tercera y cuarta semana en donde se produce el pico de mayor incidencia (31,32) El desarrollo de aneurismas coronarios se vincula con el riesgo de muerte súbita, por trombosis coronaria e infarto agudo de miocardio.

Si se realiza tratamiento con GGIV y ácido acetilsalicílico (AAS) antes de los 10 días de iniciada la enfermedad, la incidencia de alteraciones coronarias disminuye notoriamente, a porcentaje <de 5% (33)

La miocarditis es la manifestación cardíaca más frecuente en la fase aguda de la EK de compromiso no coronario, presentándose en hasta el 50% de los pacientes, puede acompañarse de arritmias cardíacas. La pericarditis con derrame pericárdico está presente en el 25% de los casos de fase aguda, puede presentarse como compromiso valvular, evidenciado por valvulitis, sobre todo insuficiencia mitral (34).

La ecocardiografía es un estudio de gabinete crucial en el diagnóstico y resulta necesario en la fase aguda y dentro de los primeros 15 días independientemente del tratamiento adecuado, y es especialmente importante en los niños con cuadro atípico o incompleto que manifiestan fiebre y menos de 4 signos básicos. En la revisión de la enfermedad de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas (enero de 1977 a mayo de 2012) este procedimiento se realizó a los 249 pacientes, demostrándose cambios cardiológicos de diversa índole, entre los cuales los más relevantes fueron la dilatación coronaria en 32% con predominio de las lesiones izquierdas. La miocarditis se diagnosticó en el 6%, y es conveniente mencionar que esta lesión puede estar presente en pacientes con o sin aneurismas coronarios. El mecanismo de establecimiento del daño miocárdico aún se desconoce; se ha considerado que es secundario a la acción de citosinas, al factor de necrosis tumoral e IL-1 e IL-6, que lesionan los miocitos provocando disfunción en la contractilidad. El derrame pericárdico ocurrió en el 6% y las lesiones valvulares en el 5.2% (35, 36-37,38). Respecto a estas lesiones valvulares, aórticas, mitral y tricúspidea y los cambios en los lúmenes arteriales, han sido reportadas con menos frecuencia aunque este tipo de alteraciones pueden esperarse como consecuencia de la inflamación de las válvulas cardiacas y de los cambios coronarios. (35,39,40,41)

Hallazgos de laboratorio

Los estudios de laboratorio no están incluidos entre los criterios diagnósticos de EK típico. Sin embargo, algunos resultados pueden servir de base al diagnóstico de EK, especialmente en casos ambiguos (42):

La inflamación sistémica es característica de la Enfermedad de Kawasaki. Las manifestaciones típicas incluyen elevación de los reactantes de fase aguda, Proteína C reactiva o velocidad de sedimentación globular, leucocitosis, y desviación a la izquierda de los leucocitos.

La cuenta plaquetaria aumentará en la segunda semana de la enfermedad y puede llegar a 1000,000/mm³ en el más severo de los casos.

Los niños con Kawasaki frecuentemente presentan anemia normocítica normocrómica. En la orina microscópica comúnmente hay presencia de leucocitos (43). Piuria es a menudo de origen uretral (44). En una serie retrospectiva de 259 pacientes, el 45 por ciento tenían al menos una prueba anormal de la función hepática (45). Aproximadamente el 30 por ciento de 280 pacientes con EK presentan elevación de leve a moderada de las transaminasas (ej, alanino-aminotransferasa sérica >50U/L) (46)

Líquido Cefalorraquídeo puede mostrar una pleocitosis mononuclear sin hipoglucorraquia o elevación de proteínas en el LCR.(47)

Del mismo modo, la artrocentesis de articulaciones afectadas típicamente muestra una pleocitosis, con 125.000 a 300.000 leucocitos/mm³, principalmente neutrófilos⁽⁴⁸⁾

Los niños con EK desarrollan alteraciones importantes en el perfil lipídico, incluyendo elevación de los triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad, y disminución de lipoproteínas de alta densidad. El regreso a la normalidad puede tomar años en niños no tratados, pero generalmente ocurre dentro de las primeras semanas o meses después terapia intravenosa con inmunoglobulina. La hiponatremia (sodio sérico <135meq/l) puede estar relacionado con aumento del riesgo de aneurisma de arteria coronaria.⁽⁴⁹⁾

Se considera como factor de riesgo predictor para el desarrollo de aneurismas cifra de albúmina sérica menor a 3.5gr/dl.⁽⁵⁰⁾

Tratamiento

El tratamiento en la fase aguda del síndrome mucocutáneo linfonodular consiste en la supresión de la inflamación a todos los niveles, en particular de la pared arterial coronaria. ⁽⁵¹⁾

Entre los años 1977 y 1987, 42 pacientes recibieron tratamiento básico con aspirina. Las series reportadas después de esos años incluyen uso de GGIV más aspirina; de acuerdo a los registros obtenidos, 21 niños se trataron con GGIV en dosis de 400 mg/kg/d, en un período de 5 días asociado a aspirina; los casos tratados con GGIV a dosis de 2 g/kg en dosis única y aspirina a dosis convencionales fueron 174 (69%); a 22 niños tuvieron que aplicarles dosis adicionales de GGIV por persistir fiebre; en 6 se utilizaron pulsos de metilprednisolona, dado que estos pacientes llevaban más de una semana con fiebre al momento de la admisión ⁽¹⁰⁾

En una serie de 11 casos se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados en el departamento de pediatría del Hospital Materno Infantil del Instituto del Seguro Social del Estado de México y Municipios, con el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki, en el periodo comprendido entre septiembre de 2003 y agosto de 2009. A siete pacientes se les administró una dosis de gammaglobulina y a dos una segunda dosis. ⁽⁵²⁾

El tratamiento con inmunoglobulina G no modificada intravenosa mostró una disminución significativa de anomalías arteriales coronarias y una reducción en la aparición de nuevas lesiones en pacientes con anomalías coronarias, que estaban presentes al momento del diagnóstico. ⁽⁵³⁾ En un metanálisis en el que se analizó los resultados de la administración de inmunoglobulina G no modificada intravenosa en una sola dosis de 2gr/kg, mostró una reducción estadísticamente significativa de anomalías arteriales coronarias cuando se compararon con los resultados de una dosis de 400mg/kg/día durante un periodo

de 5 días(RR:4.47; IC 95%:0.55-12.8) (53) La eficacia de la administración de inmunoglobulina G no modificada intravenosa está demostrada en los pacientes que reciben el tratamiento entre los 7 y 10 días después de iniciado el síndrome mucocutáneo linfonodular. (54)

Falla al tratamiento: se define como la persistencia o recrudescencia de la fiebre sin otra causa aparente 36 horas después del término de la infusión de inmunoglobulina G no modificada intravenosa.

La incidencia a la resistencia al manejo con inmunoglobulina IV en pacientes con enfermedad de Kawasaki es de alrededor de 10 a 20 por ciento (55,56,57). Por razones poco claras, sin embargo, este porcentaje puede variar de forma significativa, como se demuestra en un estudio de San Diego. La incidencia de enfermedad de Kawasaki refractaria a terapia inmunoglobulina G incremento de 38 por ciento en 2006, de un rango de 10 a 20 por ciento entre 1998 y 2005(58).

Estudios retrospectivos han logrado identificar posibles factores que predicen que pacientes necesitan tratamiento para la enfermedad refractaria. El primer estudio utilizó la base de datos de los pacientes tratados en 2003 y 2004 en la 18ª encuesta nacional de enfermedad de Kawasaki en Japón (56). De los 15,940 pacientes con enfermedad de Kawasaki, el 20 por ciento no respondió al tratamiento inicial IGIV. Los factores de Riesgo asociados a la necesidad de retratamiento incluye:

- Tratamiento Inicial en o antes del quinto día de la enfermedad (OR 1,89 IC 95% 1,66 -2,15).
- Episodios recurrentes de enfermedad de Kawasaki (OR 1,38 , IC 95% 1,0 - 1,9)
- Sexo masculino (OR 1.2 , 95% IC 1,06 -1,37)

Otros estudios retrospectivos han informado de que los siguientes factores clínicos aumentan las probabilidades de la no respuesta a la primera administración de Inmunoglobulina G:

- Los niños menores de un año de edad (57,59)
- Diagnóstico precoz, con el tratamiento inicial en o antes del 4o día de enfermedad.(57,59)
- Proteína C-reactiva elevada (≥ 10 mg/dL(59) o ≥ 8 mg/dL(57))

- Elevación de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa AST ^(58,59), y alanina aminotransferasa (ALT) ^(57,58))
- Recuento de plaquetas ≤ 300.000 mil/ul
- Recuento elevado de bandas ⁽⁵⁷⁾
- El sodio sérico ≤ 133 mmol/L fue reportado como un factor de riesgo en sólo uno de los estudios ⁽⁵⁹⁾.
- Albumina sérica baja < 3.5 gr/dl ⁽⁶⁰⁾
- Anemia ⁽⁶¹⁾
- Leucocitosis $> 12,000$ mm³

Aunque modelos de puntuación en base a estos factores de riesgo han sido desarrollados con el objeto de predecir respuesta inicial con terapia con gammaglobulina intravenosa (GGIV), su sensibilidad (rango de 86 a 33 por ciento) y la especificidad (rango de 87 a 62) todavía no son suficientes para basar las decisiones clínicas⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. Pero la presencia de uno o más de estos factores de riesgo deben alertar al clínico a la mayor probabilidad de que el paciente puede no responder adecuadamente a la terapia inicial.

Un estudio retrospectivo de 378 niños de 9 centros norteamericanos evaluaron el retratamiento en 29 de 50 niños que eran refractarios a su primer curso de la IGIV (dosis única de 1.6 a 2 mg/kg)⁽⁵⁵⁾ 24 de los 29 pacientes se reportaron los ecocardiogramas normales después de su primera dosis de IGIV. Siete pacientes recibieron una segunda infusión de IGIV 1 gr/kg; la fiebre se resolvió en cinco pacientes, los aneurismas coronarios se desarrollaron en cuatro, y dos pacientes continuaron febriles. Diecisiete pacientes recibieron una segunda infusión de gammaglobulina endovenosa 2mg/kg, la fiebre se resolvió en 15 pacientes, y los aneurismas coronarios se desarrollaron únicamente en uno de los pacientes a pesar del hecho de que la fiebre había resuelto después del retratamiento.

Estos estudios sugieren que la mayoría de los pacientes con fiebre persistente después de la primera terapia IVIG tendrá resolución de la fiebre después del retratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Además, parece ser que el retratamiento con dosis más altas de la IGIV reduce en promedio el riesgo de aneurisma de la arteria coronaria (CAA).

En un estudio de serie de casos en nuestro hospital, se analizaron 22 pacientes, con respecto al tratamiento, a 18 (81%) niños se les administró una primera dosis de GGIV y a 3 pacientes, por persistencia de la fiebre, se les administró una segunda dosis con lo que hubo defervescencia. De los 10 pacientes que recibieron GGIV en forma adecuada, 6 no presentaron ninguna alteración coronaria, 3

tuvieron dilatación de las arterias coronarias y 1 presentó aneurisma en la fase aguda (que remitió en el cuarto mes de seguimiento). En el 80% desapareció la fiebre en las primeras 48h. (62)

En el tratamiento adicional en pacientes con falla a la respuesta con IgIV se recomienda altas dosis de pulsos de metilprednisolona, FNT α , ciclosporina A, Anti - IL -1, metrotexate, anti-CD 20.(61)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a tratamiento refractario con gammaglobulina endovenosa (primera dosis) en la enfermedad de Kawasaki?

3. JUSTIFICACION

El Hospital de Pediatría es un hospital de tercer nivel de atención que recibe pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki. Los pacientes con Kawasaki tienen buen pronóstico si se detectan y manejan oportunamente. Existe un subgrupo de pacientes que presentaran falla a tratamiento. A nivel mundial se ha estimado que hasta un 20% llegan a requerir una segunda dosis de GGIV, en nuestra unidad se realizó un estudio para conocer el comportamiento clínico de niños con enfermedad de Kawasaki, en donde el 14%(3/22) requirieron una segunda dosis de GGIV, se han descrito algunos factores que predominan en niños que requieren una dosis adicional, el presente estudio tiene como objetivo identificar los factores de riesgo ya establecidos en estudios previos e identificar nuevos factores de riesgo en la población mexicana que permitan predecir qué pacientes no responderán adecuadamente al manejo inicial con Gammaglobulina G para así alertar la posibilidad de requerimiento de una segunda dosis o incluso el considerar terapias alternas.

4. HIPOTESIS

Los factores de riesgo asociados a la resistencia al manejo con inmunoglobulina G (primera dosis) en la enfermedad de Kawasaki esperados en Centro Médico Nacional Siglo XXI:

- Niños menores de un año de edad
- Sexo masculino
- Proteína C reactiva elevada (80 mg/L)
- Elevación de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa AST 50 U/l y alanina aminotransferasa ALT 50U/l)
- Recuento de plaquetas $\leq 300,000/\text{mm}^2$
- Recuento de bandas elevado
- Sodio sérico $\leq 133\text{mmo/L}$
- Anemia
- Leucocitosis $>12,000$ mil u/l
- Hipoalbuminemia $<3.5\text{gr/dl}$

HIPOTESIS ESPECIFICA

-El 14% de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki presentan una respuesta refractaria al tratamiento con gammaglobulina G intravenosa.

5. OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO

- ❖ Identificar los factores de riesgo asociados a la resistencia al manejo con gammaglobulina G (primera dosis) en la enfermedad de Kawasaki en Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVO ESPECIFICO

- ❖ Determinar el porcentaje de pacientes que presentaron respuesta refractaria al tratamiento con una primera dosis de gammaglobulina G.

6. SUJETOS, MATERIAL Y METODOS

- Lugar de realización del estudio:
 - Se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, que es una unidad de tercer nivel de atención que atiende a pacientes provenientes de los Hospitales Generales de Zona del sur del Distrito Federal y de estados del país principalmente Guerrero, Morelos, Querétaro, Chiapas.
- Tipo y diseño general del estudio: casos y controles, observacional, ambidireccional, transversal y analítico.
- Tamaño de muestra:
 - Se incluyeron a todos los pacientes que contaron con el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki durante el periodo 2008 al 2014.
- Universo de estudio:
 - Sujetos del hospital de pediatría con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki durante el periodo 2008 al 2014.
- Criterios de inclusión:
 - Pacientes con diagnóstico Enfermedad de Kawasaki que hayan sido tratado adecuadamente (GGIV 2g/k + salicilato dosis antiinflamatoria, en fase aguda antes del día 9 de evolución)
- Exclusión.
 - Que no hayan sido tratados
 - Que no se encontró el expediente clínico
 - Que por alguna circunstancia no hayan completado el tratamiento o seguimiento.
- Eliminación:
 - Pacientes sin seguimiento por más de 7 días después de haber terminado GGIV o al menos hasta el día 14 de evolución de la enfermedad.

7. ANALISIS ESTADISTICO

- Se usaron medidas de resumen para variables cuantitativas y cualitativas.
- Se realizaron comparación de promedios, frecuencias, porcentajes, cálculo de razón de momios a través de OR con su respectivo intervalo de confianza al 95%.
- Se tomó un valor de $p < 0.05$ como significancia estadística.

8. Definición de variables

| VARIABLE | DEFINICION CONCEPTUAL | DEFINICION OPERACIONAL | TIPO DE VARIABLE | MEDICION |
|---|--|--|--------------------------------|---|
| Edad | La edad (o edad biológica) es el tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo | Tiempo de vida transcurrido al momento del diagnóstico | Cuantitativa | Meses |
| Sexo | Proceso de combinación y mezcla de rasgos <u>genéticos</u> a menudo dando por resultado la especialización de <u>organismos</u> en variedades <u>femenina</u> y <u>masculina</u> (conocidas como sexos). | Características fenotípicas dadas por el genotipo y por las características sexuales primarias, que hacen al sujeto masculino o femenino. | Cualitativa nominal dicotómica | Hombre ó mujer |
| Estado nutricional | El estado nutricional de un individuo es la resultante final del balance entre ingesta y requerimiento de nutrientes. | La evaluación del estado nutricional debe incluir: Historia médica y dietética (anamnesis nutricional) .Examen físico, incluyendo antropometría. Exámenes de laboratorio | Cualitativa | Normal, sobrepeso, obesidad, desnutrición |
| Enfermedad de Kawasaki ✓ Típico ✓ Atípico ✓ Incompleto | Es una vasculitis aguda, autolimitada, de etiología desconocida presuntamente infecciosa, caracterizada por fiebre, conjuntivitis bilateral sin secreción, inflamación de las mucosas con eritema de los labios y de la mucosa oral, cambios en las extremidades con edema y eritema de manos y pies, exantema y linfadenopatía cervical que ocurre predominantemente en lactantes y preescolares. | <p>✓ Típico:</p> <p>Se valorará de acuerdo a los criterios diagnósticos de la Enfermedad de Kawasaki típica (Academia Americana de Pediatría, 2004).</p> <p>✓ Incompleto</p> <p>Los pacientes que no cumplen con estos criterios clásicos, se catalogan como EK incompleto</p> <p>✓ Atípico</p> <p>En los pacientes que tienen un curso clínico inusual como</p> | Cualitativa | Kawasaki típico, incompleto y atípico |

| | | | | |
|---|--|--|--------------------------|--|
| | | falla renal, choque por Kawasaki, etc.. | | |
| Falla a tratamiento | Persistencia o recrudescencia de la fiebre sin otra causa aparente 36h después del término de la infusión de la inmunoglobulina G no modificada intravenosa | Se valorará la curva térmica posterior a la infusión de la inmunoglobulina G | Dependiente | Persistencia de fiebre 36 horas posterior a su administración de inmunoglobulina en tiempo y dosis adecuada. |
| Dosis de inmunoglobulina no modificada intravenosa | 2gr/kg/dosis de en infusión intravenosa de 12hr | Cantidad de inmunoglobulina administrada desde el diagnóstico a la evaluación. | Cualitativa | Adecuada ó inadecuada |
| Proteína C reactiva | Es una proteína pentamérica sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de daño tisular. | Se recogerá sangre en un tubo separador de suero y se analizará en el laboratorio médico los niveles séricos de proteína C reactiva. | Cuantitativa continua | mg/L |
| Enzimas hepáticas | AST es la sigla que indica la enzima aspartato aminotransferasa ; también se puede indicar con la sigla inglesa GOT. ALT es la sigla que sirve para indicar la enzima alanina aminotransferasa, que también puede aparecer como GPT. El análisis de estas dos enzimas en sangre se llama también análisis de transaminasas . Pueden alcanzar concentraciones elevadas cuando existe un daño en el tejido hepático. | Se recogerá sangre en un tubo separador de suero y se analizará en el laboratorio médico los niveles séricos de AST y ALT. | Cuantitativa continua | U/l |
| Plaquetas | Las plaquetas son células enucleadas de 1-2 mm de tamaño, generadas en la médula ósea por fragmentación de los bordes de los megacariocitos, que se acumulan en el lugar donde el endotelio | A través de una Biometría hemática se valorarán los niveles de plaquetas en sangre. | Cuantitativa continua | Mil/ul |

| | | | | |
|---------------------|--|---|-----------------------|-----------------|
| | está disfuncional o dañado dentro de la pared arterial, lo que inicia la formación del trombo. | | | |
| Sodio sérico | El sodio, es el catión más abundante del organismo. El 70% del sodio corporal total existe en forma libre. De este porcentaje el 97% se encuentra en el líquido extracelular (LEC) y 3% en el líquido intracelular (LIC). El 30% restante se encuentra en forma fija, no intercambiable en el hueso, cartílago y tejido conectivo. | Se recogerá sangre en un tubo separador de suero y se analizará en el laboratorio el nivel de sodio | Cuantitativa continua | meq/L |
| Albúmina | La albúmina sérica humana (HSA) es una proteína de cadena simple que posee 585 aminoácidos y un peso molecular de 67 kDa. Se encuentra en gran abundancia en el plasma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre. Es sintetizada en el hígado, y es la proteína más abundante en el ser humano. | Se recogerá sangre en un tubo separador de suero y se analizará en el laboratorio el nivel de albúmina. | Cuantitativa continua | gr/dl |
| Anemia | La anemia se define como una disminución de la masa eritrocitaria o de la concentración de hemoglobina (Hb) mayor de dos desviaciones estándar con respecto a la media que corresponde a su edad. | A través de una biometría hemática se valorarán los niveles de Hb | Cuantitativa continua | gr/dl |
| Leucocitosis | Se define como un recuento de leucocitos >15,000 | A través de una biometría hemática se valorarán los niveles de leucocitos. | Cuantitativa ordinal | mm ³ |

9. DESCRIPCION GENERAL DE ESTUDIO

1. Se realizó un muestreo por conveniencia en donde se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en el periodo comprendido del 2008-2014, a través de los registros de libretas de Infectología, Cardiología y Hospitalización piso.
2. Se solicitaron los expedientes en archivo clínico donde se obtuvo información acerca de la evolución, dosis y día de administración de gammaglobulina, así como de los factores clínicos que aumentan las probabilidades de la no respuesta a la primera administración de gammaglobulina G como lo son:
 - Los niños menores de un año de edad
 - Diagnóstico precoz, con el tratamiento inicial en o antes del 4o día de enfermedad.
 - Proteína C-reactiva elevada (80 mg/dL)
 - Elevación de las enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa AST 50 U/l y alanina aminotransferasa ALT 50U/l)
 - Recuento de plaquetas ≤ 300.000 miles/ul
 - Recuento elevado de bandas
 - El sodio sérico ≤ 133 mmol/L fue reportado como un factor de riesgo en sólo uno de los estudios.
 - Albumina sérica baja < 3.5 gr/dl
 - Anemia
 - Leucocitosis $> 12,000$ mil/ul
3. Una vez obtenida dicha información, se realizó el análisis de la misma, se usaron medidas de resumen para variables cuantitativas y cualitativas. Se realizó comparación de promedios, frecuencias, porcentajes, cálculo de razón de momios a través de OR con su respectivo intervalo de confianza al 95%.
4. Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico STATA versión 11 y Epi info 7.

10. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS

El estudio no requiere la utilización de recursos especiales.

El presente protocolo cumple con los requisitos y disposiciones especificadas en la Fracción I (investigación sin riesgo) del artículo 17, Título II, Capítulo 1 de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y las disposiciones de los aspectos éticos referidos en los artículos 113, 114, 115 y 116 del Título VI, Capítulo I acerca de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos de la citada Ley General de Salud.

11. RECURSOS: HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS

Humanos.

1. Tesista (residente de pediatría médica), y el tutor de tesis médico infectólogo pediatra adscrito al servicio de Infectología de la UMAE pediatría CMN SXXI.

Físicos.

1. Expedientes clínicos de pacientes con Enfermedad de Kawasaki del 2008 al 2014.
2. Medio electrónico para consultar resultados de laboratorio.
3. La tesista dispondrá de su propio equipo de cómputo para generar la base de datos y analizar los resultados.
4. Hojas, lápices.

Financieros.

1. Los recursos requeridos para la realización de este estudio (hojas, lápices, computadora, etc.) serán cubiertos por los investigadores.

12.RESULTADOS

Del periodo comprendido del 2008 al 2014, encontramos 74 pacientes con diagnóstico de Kawasaki de los cuales 53 (71.62%) hombres y 21 (28.38%) mujeres, la mediana de edad 29.4 meses (2 meses a 168 meses), (8 [10.81%] mayores de 5 años); el lugar de procedencia de mayor frecuencia fue el Distrito Federal 58 (78.38%), seguido de Morelos 5(6.76%), Querétaro 4 (5.41%), Tlaxcala 4 (5.41%); la clínica de envío que más ha referido a esta unidad pacientes con dicho síndrome es: HGZ No32 11 (14.86%), sin envió 10 (13.51%), HGZ 1A 9 (12.16%), los diagnóstico de envió más frecuentes Kawasaki 33 (44.59%), probable Kawasaki 21 (28.38%), sin diagnóstico 10 (13.51%).

Cuadro 1. DATOS DEMOGRAFICOS DE LOS 74 PACIENTES ESTUDIADOS

| CARACTERISTICA | | NUMERO | PORCENTAJE |
|---|------------------|--------|------------|
| Sexo | Hombre | 53 | 71.62% |
| | Mujer | 21 | 28.38% |
| Lugar de Procedencia | Distrito Federal | 58 | 78.38% |
| | Morelos | 5 | 6.76% |
| | Querétaro | 4 | 5.41% |
| | Tlaxcala | 4 | 5.41% |
| Diagnóstico de envío | Kawasaki | 33 | 44.59% |
| | Pb Kawasaki | 21 | 28.38% |
| | Sin diagnóstico | 10 | 13.51% |
| Estado nutricional | Normal | 63 | 85.14% |
| | Desnutrición | 4 | 5.41% |
| | Obesidad | 4 | 5.41% |
| | Sobrepeso | 3 | 4.05% |
| Estación del año de presentación | Primavera | 17 | 22.96% |
| | Verano | 20 | 27.03% |
| | Otoño | 19 | 25.67% |
| | Invierno | 18 | 24.33% |

El estado nutricional en la mayoría de los pacientes fue normal 63 (85.14%), la estación del año en donde predominaron los casos fue en verano 20(27.03%).
(Cuadro1)

En cuanto a las características clínicas de la enfermedad (Cuadro2), tenemos que la clasificación más frecuente fue Kawasaki Típico en número de 43(58.11%), incompleto 16(21.62%), atípico 15 (20.27%); el día de fiebre más frecuente al diagnóstico fue al 8vo día (14 pacientes 18.92%); la intensidad de la fiebre 38 - 39°C (52 pacientes 70.27%); en cuanto a los criterios clínicos más frecuentes fueron en relación a los cambios en las extremidades el 72.97%, sólo el 82.43% presentó exantema, cambios orales 85.13%, inyección conjuntival 87.84%, linfadenopatía cervical 28.38%, en relación a cambios en la BCG sólo el 29.73% los presentó.

Cuadro 2. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA ENFERMEDAD

| CARACTERISTICA CLINICA | | NUMERO | PORCENTAJE |
|--------------------------------------|---------------------------|--------|------------|
| CLASIFICACION DE KAWASAKI | TIPICO | 43 | 58.11% |
| | INCOMPLETO | 16 | 21.62% |
| | ATIPICO | 15 | 20.27% |
| DIAS DE FIEBRE AL DIAGNOSTICO | <5 | 13 | 17.56% |
| | >5 | 61 | 82.43% |
| INTENSIDAD DE LA FIEBRE | 38 – 39°C | 52 | 70.27% |
| | 39.1 – 40°C | 22 | 29.73% |
| MANIFESTACIONES CLINICAS | | | |
| -CAMBIOS EN LAS EXTREMIDADES | | | |
| | <u>EDEMA</u> | | |
| SI (72.97%) | Sin cambios | 35 | 47.30% |
| NO (27.02%) | Manos y pies | 28 | 37.84% |
| | Pies | 6 | 8.11% |
| | Manos | 3 | 4.05% |
| | Cara, manos, pies | 2 | 2.79% |
| | <u>DESCAMACION</u> | | |
| | Sin descamación | 50 | 67.57% |
| | Manos y pies | 16 | 21.62% |
| | Manos | 3 | 4.05% |
| | Pies | 3 | 4.05% |
| | Área genital | 2 | 2.70% |
| | Maculopapular | | 59.46% |
| | Sin exantema | 44 | 17.57% |
| | Polimorfo | 13 | 10.81% |
| | Eritematoso | 8 | 5.41% |
| | Maculoeritematoso | 4 | 5.41% |
| | Puntiforma | 4 | 1.35% |
| | | 1 | |
| -EXANTEMA POLIMORFO | | | |
| SI (82.43%) | Labios fisurados | | 75.68% |
| NO(17.57%) | Lengua en fresa | 56 | 39.19% |
| | | 29 | |
| | | | 87.84% |
| | | 65 | |
| -CAMBIOS ORALES | | | |
| SI (85.13%) | | | |
| NO (14.86%) | | | |
| | | | 28.38% |
| | | 21 | |
| -INYECCION CONJUNTIVAL | | | |
| SI (87.84%) | | | |
| NO(12.16%) | | | |
| | | | 28.38% |
| | | 21 | |
| -LINFADENOPATIA CERVICAL | | | |
| SI(28.38%) | | | |
| NO (71.62%) | | | |
| CAMBIOS EN BCG | No | 52 | 70.27% |
| SI (29.73%) | Eritema | 12 | 16.22% |
| NO (70.27%) | Aumento de volumen | 7 | 9.46% |
| | Descamación | 3 | 4.05% |

En cuanto a las características del tratamiento (**Cuadro 3**), tenemos que el día más frecuente de administración de la primera dosis de inmunoglobulina fue en el día 6 (15 pacientes 20.27%) y día 8 (14 pacientes 18.92%), el día de administración de 2da dosis de inmunoglobulina fue en el día 7 (1.35%), día 13 (1.35%), día 16(1.35%), día 20 (1.35%); todos los pacientes recibieron dosis de administración de ácido acetilsalicílico, el 91.89% recibió dosis adecuada.

A todos los pacientes se les realizó estudio ecocardiográfico de los cuales 44 (59.46%) se reportó normal, y alteraciones tales como: derrame pericárdico 10 (13.51%), aneurisma coronaria derecha 4 (5.41%), aneurisma coronaria izquierda 3(4.05%), aneurisma coronaria derecha más derrame pericárdico 2(2.70%), ectasia coronaria izquierda 2(2.70%).

Cuadro 3. CARACTERISTICAS DEL TRATAMIENTO

| CARACTERISTICA DEL TRATAMIENTO | | NUMERO | PORCENTAJE |
|--|---------------------------|----------|-------------|
| DIA DE ADMINISTRACION 1RA DOSIS INMUNOGLOBULINA | < 5to día | 17 | 22.97% |
| | >5to día <10 día | 57 | 77.02% |
| DIA DE ADMINISTRACION 2DA DOSIS DE INMUNOGLOBULINA | 7 | 1 | 1.35% |
| | 13 | 1 | 1.35% |
| | 16 | 1 | 1.35% |
| | 20 | 1 | 1.35% |
| TRATAMIENTO CON ASA | SI | 74 | 100% |
| DOSIS DE ASA | ADECUADA | 68 | 91.89% |
| | INADECUADA | 6 | 8.10% |
| FALLA A TRATAMIENTO | SI | 4 | 5.40% |
| LUGAR DE REALIZACION DE ECOCARDIOGRAMA | CMN Siglo XXI | 65 | 87.84% |
| | HGZ | 9 | 12.16% |
| REPORTE DE ECO | NORMAL | 44 | 59.46% |
| | ANEURISMAS CORONARIOS | 13 | 17.56% |
| | • <u>FALLA</u> | <u>1</u> | <u>25%</u> |
| | • <u>NO FALLA</u> | <u>4</u> | <u>5.7%</u> |
| | DERRAME PERICARDICO | 10 | 13.51% |
| | MIOPERICARDITIS | 3 | 4.05% |
| | ECTASIA CORONARIA | 2 | 2.7% |
| | INSUFICIENCIA TRICUSPIDEA | 1 | 1.35% |
| | SEROSITIS | 1 | 1.35% |
| | DIA DE ECOCARDIOGRAMA | 8 | 17 |
| 6 | | 8 | 10.81% |
| 9 | | 7 | 9.46% |

CUADRO 4. VALORES DE LAS MEDIAS GLOBALES Y SU COMPARACION DE ACUERDO A LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO POSIBLEMENTE ASOCIADOS A LA RESPUESTA REFRACTARIA

| FACTORES DE RIESGO | VALORES GLOBALES MEDIA | FALLA AL TRATAMIENTO | NO FALLA |
|--------------------|---------------------------|-------------------------|-----------|
| Edad en meses | 29.44 | 18.75 | 30.16 |
| AST | 52.30 | 55.82 | 52.58 |
| ALT | 76.78 | 63.72 | 78.54 |
| Albúmina | 2.27 | 3.20 | 2.19 |
| Leucocitos | 14903.78 | 18245.0 | 14686.8 |
| Hemoglobina | 11.29 | 10.90 | 11.29 |
| Hematocrito | 33.39 | 32.67 | 33.37 |
| Plaquetas | 465344.6 | 558500.0 | 455572.46 |
| Sodio | 127.47 | 139.22 | 126.58 |
| PCR | 58.73 | 100.60 | 56.88 |
| VSG | 19.68 | 34.00 | 18.83 |

En el cuadro 4, se muestran los promedios globales y en relación al tratamiento refractario de la edad y de los parámetros bioquímicos observados.

Cabe mencionar que dentro de los exámenes complementarios, en el reporte del examen general de orina se buscó la presencia de piuria, encontrando que fue positiva en 18 pacientes (24.32%), negativa en 31 pacientes (41.89%) y 25 pacientes (33.78%) sin tener EGO.

CUADRO 5. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ADECUADA RESPUESTA A LA PRIMERA DOSIS DE GAMMAGLOBULINA Y LOS QUE REQUIRIERON 2DA DOSIS

| CARACTERÍSTICA | NO FALLA | FALLA | P | OR | IC |
|-------------------------------|----------|-------|------|------|---------------|
| EDAD < 1AÑO | 68% | 75% | 0.63 | 1.37 | 0.07 – 7.39 |
| SEXO MASCULINO | 71.43% | 75% | 0.68 | 1.20 | 0.11-12.23 |
| TRATAMIENTO ANTES DEL 4TO DIA | 20% | 24% | 0.65 | 0.77 | 0.08 – 7.45 |
| ESTADO NUTRICIONAL ALTERADO | 14% | 25% | 0.48 | 2.00 | - |
| AST > 50 UI | 27% | 25% | 0.69 | 0.88 | - |
| ALT >50 UI | 47% | 50% | 0.65 | 1.10 | 0.10 – 11.81 |
| ALBUMINA <3.5g/dl | 83% | 50% | 0.15 | 0.20 | 0.02 – 2.35 |
| LEUCOCITOSIS > 12 mil | 61% | 75% | 0.51 | 1.88 | 0.16 – 49.57 |
| HB | 41% | 75% | 0.21 | 4.24 | 0.36 – 111.54 |
| HTO | 22% | 0% | 0.68 | 0.84 | - |
| PLAQUETAS <300 mil | 28% | 25% | 0.68 | 0.83 | - |
| SODIO <133 mmol/L | 15% | 0% | 0.58 | 1.38 | 0.0 – 16 |
| PCR (80mg/dl) | 35% | 50% | 0.45 | 1.86 | 0.17 – 20.34 |
| VSG | 24% | 50% | 0.27 | 3.15 | 0.28 – 36.05 |

Al determinar cuál de los factores de riesgo propuestos en este estudio antes referidos es un factor de riesgo mediante el Odds Ratio se observa que ninguno de ellos cumple con este criterio. **Cuadro 5.**

Cuadro 6. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON SEGUNDA DOSIS DE GAMMAGLOBULINA

| CASOS SEGUNDA DOSIS DE GAMMAGLOBULINA | CASO 1 | CASO 2 | CASO 3 | CASO 4 |
|---------------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| DEH | 4 | 35 | 14 | 8 |
| PROCEDENCIA | DISTRITO FEDERAL | DISTRITO FEDERAL | MORELOS | DISTRITO FEDERAL |
| CLINICA DE ENVIO | MC GREGOR | SIN ENVIO | HGR 1 | HGZ 32 |
| DX DE ENVIO | KAWASAKI | SIN DX | KAWASAKI | KAWASAKI |
| EDAD | 17M | 26M | 7M | 25M |
| SEXO | HOMBRE | HOMBRE | MUJER | HOMBRE |
| EDO NUTRICIONAL | NORMAL | NORMAL | SOBREPESO | NORMAL |
| CLASIFICACION | TIPICO | ATIPICO | TIPICO | ATIPICO |
| MES DE DIAGNOSTICO | JUNIO | ABRIL | JULIO | ENERO |
| DIAS DE FIEBRE | 12 | 8 | 15 | 16 |
| TEMPERATURA | 38 – 38.5C | 38 – 38.5C | 38.6 – 39 | 38.6 – 39 |
| INYECCION CONJUNTIVAL | SI | SI | SI | SI |
| LABIOS FISURADOS | SI | NO | SI | SI |
| LENGUA EN FRESA | SI | NO | NO | NO |
| EDEMA | MANOS Y PIES | MANOS Y PIES | MANOS Y PIES | NO |
| DESCAMACION | MANOS Y PIES | PIES | MANOS Y PIES | MANOS Y PIES |
| EXANTEMA | MACULOPAPULAR | MACULOPAPULAR | POLIMORFO | MACULOPAPULAR |
| HEPATOMEGALIA | NO | SI | NO | NO |
| DIARREA | NO | SI | NO | NO |
| ICTERICIA | NO | SI | NO | NO |
| LINFADENOPATIA | NO | SI | NO | SI |
| CAMBIOS BCG | ERITEMA | ERITEMA | ERITEMA | NO |
| LUGAR ADM IG | HGZ | CMN | HGZ | CMN |
| DIA DE 1RA DOSIS | 5 | 8 | 15 | 16 |
| DIA 2DA DOSIS | 7 | 13 | 16 | 20 |
| DOSIS DE ASA | 100MG/KG/D | 80MG/KG/D | 100MG/KG/D | 90MG/KG/D |
| LUGAR DE ECO | CMN | CMN | CMN | CMN |
| DIA DE ECO | 21 | 9 | 20 | 8 |
| REPORTE DE ECO | NORMAL | DERRAME PERICARDICO | ANEURISMAS GIGANTES | NORMAL |
| AST | 135.1 | 20 | 33 | 35.2 |
| ALT | 74.6 | 47 | 89 | 44.3 |
| ALB | 3.3 | 2 | 3.6 | 3.9 |
| LEUCOCITOS | 18030 | 10 300 | 21 300 | 23 350 |
| HB | 10.4 | 11 | 10.2 | 12 |
| HTO | 30.5 | 32.5 | 31.3 | 36.4 |
| PLAQUETAS | 793 000 | 190 000 | 625 000 | 626 000 |
| SODIO | 139.3 | 143 | 137 | 137.6 |
| PCR | 65.41 | 160 | 113 | 64 |
| BANDAS | 0 | 0 | 0 | 5 |
| VSG | 26 | 26 | 38 | 46 |
| PIURIA | POSITIVO | NEGATIVO | SIN EGO | NEGATIVO |

13. DISCUSION

La EK es una vasculitis sistémica, febril, de etiología desconocida, con una incidencia que varía según la localización geográfica, en nuestro país no se cuenta con una casuística real, ni estudios que describan los factores de riesgo asociados a tratamiento refractario.⁽¹⁾

El diagnóstico es esencialmente clínico, en nuestro estudio observamos que el predominio de la presentación es el Kawasaki típico, la intensidad de la fiebre fue entre los 38- 39°C. Los criterios clínicos al diagnóstico son compatibles a lo ya descrito en la literatura. ⁽²⁷⁾

Los hallazgos encontrados en el presente estudio coinciden con lo reportado en la literatura como la distribución de género que predominantemente fue en el sexo masculino y en los menores de 5 años, en este estudio no encontramos que la edad fuera un factor de riesgo para falla a tratamiento. Cabe mencionar que la gran parte de los casos de nuestro estudio se presentó en el verano, en relación a lo descrito y esperado que es invierno - primavera. ⁽³⁾

Aproximadamente del 15-25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, la dilatación coronaria puede presentarse a partir de los 7-10 días de iniciada la enfermedad. Recordando que la ecografía es un estudio de gabinete crucial para el diagnóstico y resulta crucial en la fase aguda dentro de los primeros 15 días. ⁽³¹⁻³²⁾ El día de realización de ecocardiograma con mayor frecuencia en nuestro estudio fue en el día 8 (22.97%), con reporte de alteración en el 40.54% de los pacientes, siendo la complicación más frecuentemente encontrada el derrame pericárdico en un 13.51%, lo reportado en la bibliografía es hasta en un 25%. Encontramos la presencia de aneurismas coronarios como complicación final en el 6.7% del total de nuestra muestra, en el 5.7% de 70 niños tratados adecuadamente y no se catalogaron como falla a tratamiento y en el 25% de los que presentaron falla a tratamiento.

El uso de estudios de laboratorio no es criterio diagnóstico, sin embargo; pueden servir como apoyo ⁽⁴²⁾, y en nuestro estudio en busca de factores de riesgo no encontramos ninguno que se asociara de forma significativa, aunque tenemos la limitante de tener solo 4 pacientes en el grupo de falla por lo que no es un grupo comparable, aunque representa solo un 5.4% de la muestra total que se encuentran por debajo del 10-20% de lo reportado a la literatura, según los factores de riesgo comentados en estudios retrospectivos^(55,56,57), en relación a nuestro estudio y en nuestra población mexicana no se encontraron como factores de riesgo. No encontramos significancia estadística a lo que atribuimos a muestra pequeña en muestra de falla a tratamiento.

14. CONCLUSION

No encontramos factores de riesgo asociados a tratamiento refractario con primera dosis de gammaglobulina intravenosa dado que esta muestra no fue suficiente por lo que será necesario recolectar un mayor tamaño de muestra.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| | JULIO | AGOS | SEPT | OCT | NOV | DICIEM | ENE | FEB |
|--|-------|------|------|-----|-----|--------|-----|-----|
| Búsqueda de teoría | xx | | | | | | | |
| Marco teórico | | Xx | xx | | | | | |
| Definición de metodología | | | | xx | | | | |
| Presentación al comité de investigación | | | | | xx | | | |
| Recolección de datos | | | | | | Xx | | |
| Generación de base de datos y análisis estadístico | | | | | | Xx | | |
| Generación de primer borrador de tesis | | | | | | | Xx | |
| Correcciones de tesis | | | | | | | Xx | |
| Envío de documento final de tesis para ingresar a diplomación oportuna | | | | | | | | Xx |
| Publicación de los resultados | | | | | | | | Xx |

15. BIBLIOGRAFIA:

1. Burns JC. Commentary: translation of Dr Tomisaku Kawasaki's original report of fifty patients in 1967. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21:993-5.
2. Saulsbury F. Kawasaki syndrome. En Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles, and practice on infectious disease.* 6a ed. New York: Churchill Livingstone; 2005.p.2983-6.
3. Burns JC, Cayan DR, Tong G, Bainto EV, Turner CL, Shike H, et al. Seasonality and temporal clustering of Kawasaki syndrome. *Epidemiology.* 2005;16:220-5.
4. Holman RC, Curns AT, Belay ED, Steiner CA, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalizations in United States, 1997 and 2000. *Pediatrics.* 2003;112:495-501.
5. Lynch M, Holman RC, Mulligan A, Belay ED, Schonberger LB. Kawasaki syndrome hospitalization in Ireland, 1996 through 2000. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;23:95.9-62
6. Rodríguez SR. Síndrome linfomucocutáneo. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1977; 34:53-57
7. Castañeda JL y cols. Enfermedad de Kawasaki : evolución clínica cambiante que hace dudar al clínico . *Rev Enf Inf Pediatric (Mex)* 1988; 1:103-205.
8. Vizcaíno A. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 398-408.
9. Gonzalez-Galnares M y cols. Enfermedad de Kawasaki en México: análisis de 13 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:409-416.
10. Norberto Sotelo – Cruz. Revisión de la enfermedad de Kawasaki en México, desde la perspectiva de las publicaciones médicas (enero de 1977 a mayo de 2012) *Arch Cardiol Mex.* 2013;83(3):214-222
11. Abe J, Kotzin BL, Jujo K , Melish ME , Glode MP, Kohska T, Leung DY Selective expansion of T cells expressing T-cell receptor variable regions V beta 8 in Kawasaki disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992;89:4066-4070
12. Yamashiro Y, Nagataco S, Oguchi S, Shimizu T. Selective increase of Vp2 T cells in the small intestinal mucosa in Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 1996;39:264-266.

13. Leung DY, Giorno RC, Kasemi LV, Flynn PA, Busse JB. Evidence for superantigen involvement in cardiovascular injury due to Kawasaki syndrome. *J Immunol.* 1995;155:5018-5021.
14. Leung DY. Superantigens related to Kawasaki syndrome. *Springer Semin Immunopathol.* 1996;17:385-396.
15. Rowley AH, Shulman ST, Spike BT, Mask CA, Baker SC. Oligoclonal IgA response in the vascular wall in acute Kawasaki disease. *J Immunol.* 2001;166:1334-1343.
16. Rowley AH, Shulman ST, Mask CA, et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2000;182:1183-1191
17. Rowley AH, Shulman ST, Mask CA, et al. IgA plasma cell infiltration of proximal respiratory tract, pancreas, kidney, and coronary artery in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2000;182:1183-1191
18. Brown TJ, Crawford SF, Cornwall MI., Garcia F, Shulman ST, Rowley AH. CD8 T lymphocytes and macrophages infiltrate coronary artery aneurysms in acute Kawasaki disease. *J Infect Dis.* 2001;184:940-943.
19. Yasukawa K, Terai M, Shulman ST, et al. Systemic production of vascular endothelial growth factor and fms-like tyrosine kinase -1 receptor in acute Kawasaki disease. *Circulation.* 2002;105:766-769.
20. Maeno N, Takei S, Masuda K, et al. Increased serum levels of vascular endothelial growth factor in Kawasaki disease. *Pediatr Res.* 1998;44:596-599.
21. Asano T, Ogawa S. Expression of monocyte chemoattractant protein -1 in Kawasaki disease: the anti-inflammatory effect of gamma globulin therapy. *Scand J Immunol.* 2000;51:98-103.
22. Freeman AF, Crawford SE, Finn LS, et al. Inflammatory pulmonary nodules in Kawasaki disease. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:102-106.
23. Eberhard BA, Andersson U, Laxer RM, Rose V, Silverman ED. Evaluation of the cytokine response in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:199-203
24. Furukawa S, Matsubara T, Umezawa Y, Okumura K, Yabuta K. Serum levels of p60 soluble tumor necrosis factor receptor during acute Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1994;124:721-725.

25. Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang B. Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 1992;121:924-926.
26. Ohno T, Yuge T, Kariyazono H, et al. Serum hepatocyte growth factor combined with vascular endothelial growth factor as a predictive indicator for the occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Eur J. Pediatr.* 2002;161:105-111.
27. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics.* 2004;114:1708-33.
28. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment, and long term management of Kawasaki disease. *Circulation* 2004;110:2747–2771.
29. Tashiro N, Matsubara T, Uchida M, Katayama K, Ichiyama T, Furokawa S. Ultrasonographic evaluation of cervical lymph nodes in Kawasaki disease, *Pediatrics.* 2002;109(5). Available at: [www. Pediatrics.org/cgi/content/full/109/5/e77](http://www.Pediatrics.org/cgi/content/full/109/5/e77)
30. Baker AL, Lu M, Minich LL, et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease. *J Pediatr* 2009; 154:592
31. Kato H, Hichinose E, Kawasaki T. Myocardial infarction in Kawasaki disease : clinical analyses in 195 cases. *J Pediatr* 1986; 108:923-7.
32. Gonzalez E, Villanueva J, Ros J, Pons M, Ruiz S. Enfermedad de Kawasaki. Presentación de 50 casos. *An Esp Pediatr* 1999;50(1):39-43.
33. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.
34. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Sjike H, Shimizu C, Matsubara T, et al. Kawasaki Disease: a brief history. *Pediatrics* 2000;106(2):27.
35. 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: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation.* 2004;110:2747---71.

36. Rodríguez-Suárez S. Síndrome linfomucocutáneo. Bol Med Hosp Infant Mex. 1977;34:53-7.
37. Vizcaíno-Alarcón A, Arévalo-Salas A, Rodríguez-López AM, et al. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. Bol Med Hosp Infant Mex. 1991;48:398-408.
38. Sotelo- Cruz N. Incidencia y evolución de la enfermedad de Kawasaki en México. Salud Ciencia. 2011;18:151-6.
39. Scuccimarri R. Kawasaki disease. Pediatr Clin North Am. 2012;59:425-45.
40. Dahdah N, Siles A, Fournier A, et al. Natriuretic peptide as an adjunctive diagnostic test in the acute phase of Kawasaki disease. Pediatr Cardiol. 2009;30:810-7.
41. Muta H, Isihii M, Sakae T., et al. Older age is a risk factor for the development cardiovascular sequel in Kawasaki disease. Pediatrics. 2004;114:751-4.
42. Burns JC, Glodé MP, Kawasaki syndrome. Lancet 2004; 364:533.
43. Shike H, Kanegaye JT, Best BM, et al. Pyuria associated with acute Kawasaki disease and fever from other causes. Pediatr Infect Dis J 2009; 28:440.
44. Watanabe T, Abe Y, Sato S, et al. Sterile pyuria in patients with Kawasaki disease originates from both the urethra and the kidney. Pediatr Nephrol 2007; 22:987.
45. Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, Glodé MP. Abnormal liver panel in acute Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J 2011; 30:141.
46. Burns JC, Mason WH, Glode MP, et al. Clinical and epidemiologic characteristics of patients referred for evaluation of possible Kawasaki disease. United States Multicenter Kawasaki Disease Study group. J Pediatr 1991; 118:680.
47. Dengler LD, Capparelli EV, Bastian JF, et al. Cerebrospinal fluid profile in patients with acute Kawasaki disease. Pediatr Infect Dis J 1998; 17:478.
48. Hicks RV, Melish ME. Kawasaki syndrome. Pediatr Clin North Am 1986;33:1151.
49. Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease. Pediatr Int 2004;46:33.

50. American Heart Association . Diagnosis, treatment and long –term management of Kawasaki disease. *Circulation* 2004; 110:2747-2771.
51. Young TC, So LY, Ho HK, Cheung E, Lau YK, CW Leung CW, et al. Clinical Guideline on the Use of Intravenous Gammaglobulin in Children with Kawasaki Disease: Prevention of Coronary Artery Lesions. *HK J. Pediatric (new series)* 2002;7;10-16.
52. Morales-Quispe JA et al. Enfermedad de Kawasaki evolución y complicaciones cardiovasculares en niños. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49 (3): 295-300.
53. Oates RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003,4: CD 004175.
54. Marasini M, Pongiglione G, Gazzolo D, Campelli A, Ribaldone D, Caponetto S, Latte intravenous gamma globulin treatment in infants and children with Kawasaki disease and coronary artery abnormalities. *Am J Cardiol*. 1991; 68:796-797.
55. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, et al. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:1144.
56. Uehara R, Belay ED, Maddox RA, et al. Analysis of potential risk factors associated with nonresponse to initial intravenous immunoglobulin treatment among Kawasaki, disease patients in Japan. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:155.
57. Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006;149:237.
58. Tremoulet AH, Best BM, Song S, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008; 153:117.
59. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006; 113:2606.
60. Ashouri N, Takahashi M, Dorey F, Mason W. Risk factors for nonresponse to therapy in Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008; 153:365.
61. Tacke Carline, Burgner David, et al. Management of acute an refractory Kawasaki disease. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 10(10), 1203-1215 (2012)

62. Gil Veloz Mariana, Flores Ruiz Eric, et al. Enfermedad de Kawasaki: comportamiento clínico y complicaciones cardiovasculares en niños atendidos en un hospital de tercer nivel. Arch Cardiol Mex. 2009;79(1):11-17