



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

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

**RESISTENCIA A LA GAMMAGLOBULINA ENDOVENOSA EN EL  
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE**

**ESPECIALISTA EN**

**PEDIATRIA**

**PRESENTA:**

**DRA. VIVIANA LONDOÑO URREA**

**TUTOR:**

**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA**



CIUDAD DE MEXICO

2018



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.

**RESISTENCIA A LA GAMMAGLOBULINA ENDOVENOSA EN EL  
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA**



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



**DR. JOSE N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



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



**DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA  
TUTOR DE TESIS**



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO  
ASESOR METODOLOGICO**

## ÍNDICE

1. Resumen.....	4
2. Antecedentes .....	5
3. Planteamiento del Problema .....	24
4. Justificación.....	25
5. Pregunta de investigación .....	26
6. Objetivo General y específicos.....	27
7. Material y Métodos .....	28
8. Tamaño de la muestra .....	30
9. Análisis estadístico.....	31
10. Resultados .....	32
11. Discusión.....	39
12. Limitaciones del estudio .....	47
13. Conclusión.....	48
14. Bibliografía .....	49
15. Cronograma de actividades.....	53
Anexos .....	54

# RESISTENCIA A LA GAMMAGLOBULINA ENDOVENOSA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

## 1. RESUMEN

**Antecedentes:** Aproximadamente el 10-20% de los pacientes con EK presentan resistencia a la gammaglobulina como primera línea de manejo y estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios. El reconocimiento temprano de los factores asociados a esta resistencia, podría ayudar a que estos pacientes se beneficiaran de un tratamiento más agresivo. El propósito del presente estudio es la identificación de estos factores de resistencia a la GGIV.

**Objetivos:** Determinar el número de pacientes con resistencia a la GGIV (RGGIV) en el tratamiento de la EK durante la etapa aguda en el Instituto Nacional de Pediatría. Determinar la evolución cardíaca en los pacientes con resistencia a Gammaglobulina endovenosa, tratados en el Instituto Nacional de Pediatría. Determinar los factores asociados a resistencia a la GGIV en los pacientes con EK tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

**Método:** Es un estudio comparativo, observacional, transversal y retrospectivo. Se incluyeron 514 pacientes de 0 a 18 años tratados en la etapa aguda de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría y se seleccionaron los pacientes que desarrollaron RGGIV. Se analizaron los datos clínicos, de laboratorio, gabinete, ecocardiograma y tratamiento empleado. Se compararon los datos recolectados, con aquellos de pacientes que no desarrollaron RGGIV.

**Análisis estadístico:** Se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, máximo - mínimo) para las variables cuantitativas. Se analizaron los datos a través de pruebas paramétricas (T para muestras independientes). También se utilizó la prueba de  $\chi^2$  de Pearson. Se consideró estadísticamente significativo una  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Se estudiaron 29 pacientes con RGGIV (6,1%), se identificaron como características de estos pacientes, la presencia de insuficiencia cardíaca, manifestaciones del SNC, la forma atípica de la EK, trombocitopenia, albúmina, bilirrubina indirecta, alteraciones en la repolarización, miocarditis, derrame pericárdico, pericarditis, aneurismas gigantes. 26 de los pacientes con RGGIV (89.7%) recibieron tratamiento adicional con esteroides.

**Conclusión:** La resistencia a GGIV en los pacientes con EK en el Instituto Nacional de Pediatría es menor a la reportada en estudios de Japón. Los factores reportados en sus estudios no parecen ser predictores en la población mexicana, al igual que lo reportado en EUA, Canadá y Europa. Será necesario incluir en estudios posteriores, la valoración cardiológica al diagnóstico, para evaluar el valor de esta así como de otras variables en la población mexicana, para detección de los pacientes con riesgo de RGGIV.

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1 Definición de la Enfermedad de Kawasaki**

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica, aguda auto limitada, de etiología desconocida, que ocurre predominantemente en niños pequeños. Se manifiesta inicialmente por fiebre alta, inflamación mucocutánea y linfadenopatía cervical. La EK afecta las arterias coronarias y otras estructuras cardiovasculares. Aproximadamente 1 de cada 5 niños que no son tratados durante la fase aguda de la enfermedad con Gammaglobulina endovenosa (GGIV), desarrollan aneurismas de las arterias coronarias.<sup>1</sup>

Desde que Tomisaku Kawasaki reportó por primera vez un nuevo síndrome linfomucocutáneo en niños japoneses, hace 50 años, mucho se ha aprendido sobre el diagnóstico y tratamiento de la EK.

La EK ha reemplazado a la fiebre reumática como principal causa de enfermedad cardíaca adquirida en los niños en países desarrollados; y también se beneficia de uno de los tratamientos más costo-efectivos de cualquier condición pediátrica.

El reconocimiento de la relación entre el síndrome clínico y las potenciales complicaciones cardíacas, ha aumentado el interés en la EK, la cual ha sido responsable de más casos de enfermedad cardíaca adquirida entre niños de Europa, Japón y Estados Unidos de América, más que cualquier otra condición.<sup>2</sup>

Las características clínicas de la EK se describieron por primera vez en 1967 y siguen vigentes. El pronto tratamiento con GGIV reduce la incidencia de anomalías de las arterias coronarias de 18 a 4%.<sup>3</sup> Otros estudios reportan disminución hasta al 2.8% con el uso de altas dosis de IGIV.<sup>4</sup>

Al no existir una prueba diagnóstica específica, el diagnóstico de la EK continúa siendo en base a los síntomas clínicos descritos por Kawasaki, como son fiebre elevada y persistente por más de 5 días, conjuntivitis bilateral no purulenta, exantema polimorfo, linfadenopatía cervical >1,5 cm y cambios mucocutáneos. Sin embargo, el diagnóstico continúa siendo un reto, debido a la sobreposición de características clínicas con otras condiciones pediátricas.

El diagnóstico preciso es integral, y muy importante en la prevención de la morbimortalidad de la EK, sobre todo para el inicio de tratamiento con GGIV, para la reducción de incidencia de complicaciones cardíacas a largo plazo.

Varias teorías han intentado explicar la etiología de la EK, incluidos nuevos agentes infecciosos, cambios ambientales o simplemente incremento de la concientización de la enfermedad.

## **2.2 Epidemiología**

El análisis epidemiológico de la EK puede darnos datos claves en la etiología de la enfermedad. Primero, predomina en niños pequeños, menores de 5 años de edad, aunque puede ocurrir incluso en adolescentes y adultos. La edad temprana sugiere la presencia de susceptibilidad, que puede estar ligada a la maduración del sistema inmune. Segundo, la incidencia de la enfermedad, varía entre las diferentes poblaciones. En Japón, el país con mayor incidencia, se ha incrementado hasta encontrarse actualmente en 265 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años. En Estados Unidos de América, se plantea una incidencia de 19 por cada 100,000 niños menores de 5 años. Lo que sugiere susceptibilidad genética.<sup>1</sup> En Europa, Australia y Nueva Zelanda, parece tener una incidencia más estable, variando desde Escandinavia con las tasas más bajas, Reino Unido y otros países con incidencia moderada y las tasas más altas en Canadá y EUA.<sup>2</sup>

Se postulan 2 paradigmas como potenciales desencadenantes de la enfermedad:

1) un agente infeccioso que se replica en las células del epitelio superficial de la vía aérea superior o 2) un antígeno que se dispersa extensamente en el ambiente.<sup>1</sup>

Adicionalmente, los niños son 50% más afectados que las niñas. La incidencia también varía por raza/etnia, siendo mayor la tasa de hospitalizaciones por EK en los niños norteamericanos, asiáticos y de las islas del pacífico, seguidos por afroamericanos, hispanos y blancos.<sup>5</sup>

Se ha reportado en Chile resultados que sugieren estacionalidad en la EK, relacionado con fuentes de viento desde el norte del Pacífico que también pudiera estar relacionado con la alta incidencia en Hawái, sur de California y Japón.<sup>2</sup>

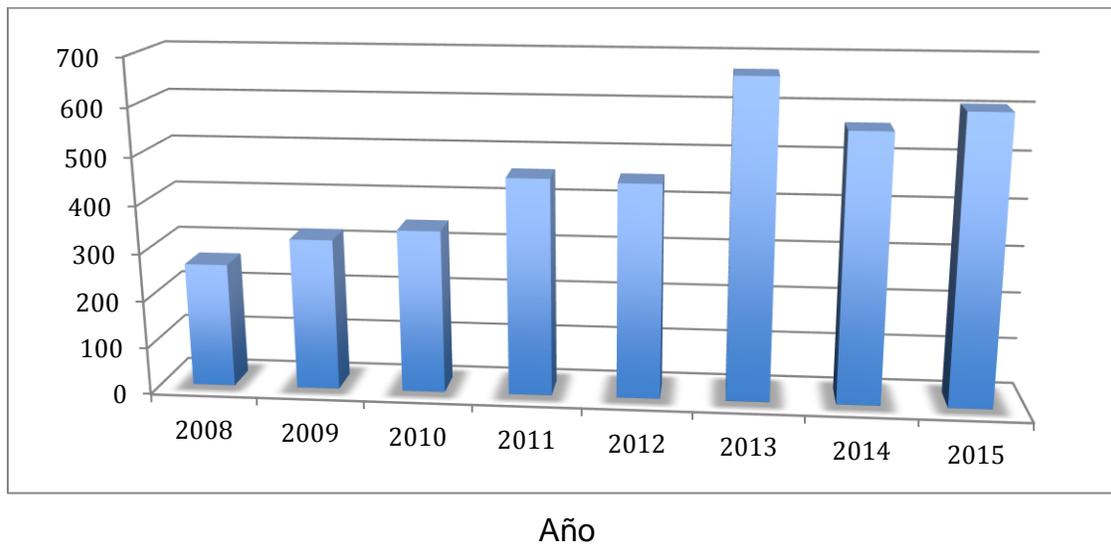
En Latinoamérica, no existen datos globales y solo hay estudios con reportes aislados. Sin embargo, se creó en el 2013 la Red de Enfermedad de Kawasaki en América Latina (REKAMLATINA), para establecer la epidemiología y aspectos de esta la EK en Latinoamérica, y actualmente se está realizando un estudio prospectivo, en el que se están documentando datos clínicos, de laboratorio y gabinete, del cual se esperan conclusiones. <sup>2</sup>

### **2.2.1 Experiencia en México**

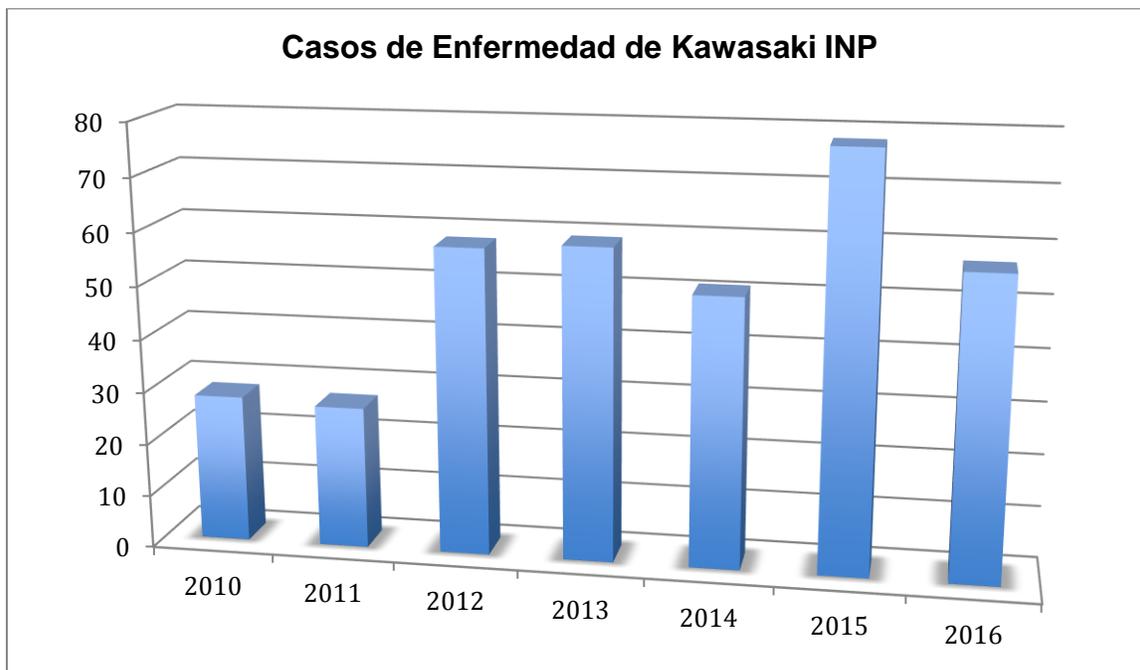
El primer caso reportado en México fue en 1977 por Rodríguez y cols.<sup>6</sup> En 1991, Vizcaíno Alarcón y cols, reportaron 16 casos de EK entre mayo de 1986 a febrero de 1990,<sup>7</sup> y González-Galnares y cols, reportaron otra serie de 13 niños con EK entre octubre de 1983 a octubre de 1988.<sup>8</sup> En 2004, Frenkel Salomón y cols, reportaron 8 pacientes con EK en el Centro Médico ABC entre enero de 1998 y mayo de 2003.<sup>9</sup> Otra serie de 20 pacientes se reportó por Sotelo y cols, en el Hospital Infantil del Estado de Sonora desde 1998 a 2006.<sup>10</sup> Quezada-Chavarría y cols, en el 2008, reportaron 17 pacientes con EK en el Instituto Mexicano del Seguro Social de Guadalajara entre julio 1998 y noviembre de 2005.<sup>11</sup> En el 2015, Garrido García y cols reportaron la serie de casos más grande en México con 338 pacientes con EK tratados en el Instituto Nacional de Pediatría entre agosto de 1995 y diciembre 2013.<sup>12</sup> Sin embargo, a pesar de que se ha incrementado el número de pacientes diagnosticados con EK, hasta el momento no se cuenta con una casuística real de la enfermedad en México, ya que se considera una enfermedad subdiagnosticada.<sup>11</sup>

De acuerdo a los datos obtenidos de la Dirección General de Información en Salud (DGIS) de la Secretaría de Salud existe un incremento significativo en el número de casos de Enfermedad de Kawasaki diagnosticados en los últimos años.<sup>12</sup> Figura 1 Esto se refleja con el número de casos con enfermedad de Kawasaki diagnosticados en el Instituto. Figura 2.

**Figura 1. Numero de Egresos Hospitalarios en México con Diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki. (DGIS) <sup>11</sup>**



**Figura 2. Número de casos con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría. (DGIS) <sup>11</sup>**



### **2.3 Etiología**

Se han propuesto muchas etiologías infecciosas para la EK, sin embargo, no se ha aislado un agente causal. La edad de los niños afectados, sugiere que la EK puede ser desencadenada por un agente infeccioso, al cual las personas se van haciendo inmunes en la niñez tardía. Sin embargo, la importancia de la etiología infecciosa es limitada. Las características clínicas de la EK, pueden ser resultado de una vía común de inflamación vascular con mediación inmune, posterior a infecciones desencadenantes, más que la infección por un patógeno específico.<sup>3</sup>

Así mismo, se ha postulado la posibilidad de un superantígeno/toxina bacteriana, debido a la similaridad de la descamación en la fiebre escarlatina, síndrome de choque tóxico y la EK. Aunque en la EK no se observa la parálisis del sistema inmune adaptativo, que se observa típicamente en las enfermedades mediadas por superantígenos; y no se han detectado toxinas bacterianas en sangre periférica de pacientes con EK. Adicionalmente, la etiología de una enfermedad inmune primaria, es improbable, debido a la naturaleza autolimitada y la no recurrencia de la EK.<sup>3</sup>

### **2.4 Patogénesis**

Con la exposición a los agentes desencadenantes, se induce una cascada de inflamación sistémica en el huésped, cuyo objetivo primario son las arterias de mediano calibre, principalmente las coronarias. Hay un infiltrado neutrofílico inicial, en las primeras 2 semanas, seguido por infiltración eosinofílica y de linfocitos (Ly) T CD8, después de las 2 semanas de la enfermedad.<sup>3</sup>

En la fase aguda, existe una marcada activación del sistema inmune, con elevación en el suero de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas como IL-6 y en TNF. El sistema inmune innato, parece jugar un rol importante en la patogénesis y fisiopatología de la EK, sin embargo, también se ha encontrado que las células mononucleares de sangre periférica tienen una baja expresión en los genes de la citoquinas proinflamatorias.<sup>4</sup>

Se ha especulado además, que otros tipos de células como las del endotelio vascular, pueden producir estos mediadores químicos (IL-6, IL 8 y TNF $\alpha$ ) y como

mayores candidatos, las arterias coronarias.<sup>4</sup>

Así mismo, es característica la proliferación de inflamación granulomatosa, con acumulación marcada de monocitos/macrófagos y una activación aberrante de macrófagos, envueltos en la formación de las lesiones vasculares. Los macrófagos activados secretan  $TNF\alpha$  el cual induce la síntesis de ferritina y activa las células del endotelio vascular.<sup>14</sup>

Se han identificado 3 procesos distintos que ocurren en las arterias: arteritis necrotizante, vasculitis subaguda/crónica, proliferación miofibroblástica luminal. La extensión y permanencia del daño vascular, depende del alcance de la inflamación. En la inflamación leve, generalmente se preserva la lámina elástica interna y externa, la que puede causar dilatación leve, pero permite a las arterias mantener su morfología normal. A medida que la inflamación aumenta, la lámina elástica interna y externa se destruyen, que produce aneurismas grandes. Estos pueden ser fusiformes (inflamación leve: vasculitis subaguda/crónica) o saculares (inflamación severa: arteritis necrotizante o vasculitis subaguda/crónica). Existe riesgo de ruptura de estos aneurismas o de desarrollo de trombosis, la cual puede terminar en isquemia o infarto de miocardio o, finalmente, reorganizarse y recanalizarse. También se ha descrito que estos pueden remodelarse y regresar a los normal.<sup>1, 3</sup> Existe una marcada regresión de la inflamación y evidencia de tejido de granulación en la mayoría de las arterias coronarias, terminando con cicatrización y estenosis, debido a proliferación de la mioíntima. El tejido cardiaco también muestra evidencia de fibrosis miocárdica, necrosis y fibroelastosis endocárdica.

La aparición de macrófagos en el infiltrado vascular, es aparentemente única en la EK. Adicionalmente a las arterias coronarias, se ha observado compromiso de las arterias renales, axilares, iliacas, hepáticas, mesentéricas y peripancreáticas.

La respuesta aguda en la EK, incluye la activación de la respuesta inmune innata y adaptativa. Los neutrófilos, son los primeros en responder e invadir la pared de las arterias, seguidos por los linfocitos T, CD8, células dendríticas y macrófagos. Se ha observado incremento de la IL-1 y proteínas de esta vía en el plasma de los pacientes con EK; reconociendo 2 factores dominantes relacionados con citoquinas:

El eje de la IL-6/Linfocitos T ayudadores y el eje IL-12-interferón gamma, en combinación con el factor transformador de crecimiento Beta ( $TGF\beta$ ), que invaden la pared de los vasos generando un perfil de citoquinas proinflamatorias.<sup>1</sup>

La vasculitis subaguda comienza semanas después de la aparición de la fiebre y puede ser detectada hasta meses o años después, lo que está íntimamente relacionado con la proliferación miofibroblástica. El infiltrado inflamatorio es predominantemente linfocítico, lo que sugiere que la terapia con medicamentos como los inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), podrían ser efectivos. La proliferación miofibroblástica, junto con los miofibroblastos posiblemente derivados de las células musculares, es un proceso mediado por  $TGF\beta$ . El polimorfismo en la vía del  $TGF\beta$ , está asociado con un incremento en la susceptibilidad a la formación de aneurismas en los pacientes con EK.<sup>1</sup>

Los resultados de las posibles teorías, se pueden dividir en 4 categorías: agentes infecciosos, desencadenantes ambientales, aberraciones inmunológicas y predisposición genética.

A pesar de que estos fenómenos se reflejan en la inflamación en la EK, no se han logrado obtener un modelo coherente para el desarrollo y la evolución de la enfermedad.

Se sugiere que la predisposición genética es un factor de riesgo en la EK, y la secuenciación ha permitido la identificación de múltiples polimorfismos, que confieren un incremento en el riesgo de desarrollo de la enfermedad en varias poblaciones.

La EK; como muchos desórdenes inflamatorios, es probablemente la vía común de muchos factores infecciosos y/o medioambientales que desencadenan una inflamación exuberante en individuos genéticamente susceptibles.<sup>5</sup>

## **2.5 Evaluación en la fase aguda de la enfermedad**

La leucocitosis, con predominio de granulocitos maduros e inmaduros, anemia normocítica-normocrómica, y elevación de las proteínas reactantes de fase aguda, son eventos característicos de la fase aguda de la EK. La trombocitopenia puede ocurrir debido a consumo de las plaquetas con coagulación intravascular y degradación de las mismas, lo que se puede evidenciar con la elevación del dímero-D. La trombocitosis es característica en la fase subaguda de la enfermedad. La elevación leve o moderada de las transaminasas o de la actividad de la gammaglutamil transpeptidasa (GGT), se observa en aproximadamente el 35% de los pacientes, así como también hiperbilirrubinemia leve en casi un 10% de los casos. La hipoalbuminemia está asociada con enfermedad aguda de mayor severidad. El uroanálisis, puede mostrar piuria estéril en 80% de los niños.<sup>1</sup>

El ecocardiograma debe realizarse durante la fase aguda de la enfermedad. Los criterios japoneses, definen el tamaño de los aneurismas de acuerdo a las dimensiones del lumen interno: pequeños  $\leq 4$  mm, medianos  $> 4$  a  $\leq 8$  mm y gigantes  $> 8$  mm; en niños mayores de 5 años. También se clasifican por el diámetro interno comparado con el segmento adyacente: pequeños 1.5 veces, medianos 1.5 - 4 veces y gigantes mayores de 4 veces. En EUA, las medidas ecocardiográficas de las dimensiones internas de los segmentos coronarios proximales se normalizan con base en la superficie corporal y se expresan en desviaciones estándar del promedio. Se consideran aneurismas pequeños con z-score  $\geq 2.5$  a  $< 5$ , grandes con z-score  $\geq 5$  a  $< 10$  y gigantes si las z-score son  $\geq 10$  o diámetro intraluminal  $> 8$  mm. Un ecocardiograma normal no excluye la posibilidad de desarrollo posterior de aneurismas coronarios, por lo que se considera repetirlo 1-2 semanas y 4-6 semanas después del tratamiento. Aquellos con z-score  $>2$  de la línea de base, o con alto riesgo por las características clínicas (fiebre persistente, resistencia a GGIV), se deberán estudiar más frecuentemente.<sup>1</sup>

## 2.6 Diagnóstico

No existe una sola prueba diagnóstica o característica patognomónica de la EK. Una historia clínica detallada, el examen físico y los criterios diagnósticos clínicos son esenciales.

La fiebre en la EK, es de alto grado con picos de  $> 39 - 40^{\circ}$  y un promedio de duración de 11 días, aunque se han reportado tiempos de hasta 3 - 4 semanas en niños sin tratamiento.<sup>3</sup>

Los criterios diagnósticos se establecieron por Kawasaki en 1967. Estos criterios originales, definen la EK clásica aún hoy en día: fiebre persistente por 5 o más días, en adición a 4 o más signos de inflamación mucocutánea.<sup>5</sup>A pesar de la utilidad de estos criterios, se tienen limitaciones diagnósticas. Se ha evidenciado por ecocardiografía, que al menos el 10% de los pacientes que desarrollan aneurismas de las arterias coronarias, no cumplían estos criterios; por lo que se hace necesario, un sistema de identificación y tratamiento de los niños con riesgo de desarrollo de anomalías de las arterias coronarias a pesar de no cumplir todos los criterios de EK. Tabla 1.

Los niños con al menos 5 días de fiebre y la presencia de 2 o más manifestaciones clínicas de inflamación mucocutánea más la dilatación coronaria y/o características de los laboratorios (PCR  $> 3$  mg/dL, VSG  $> 40$  mm/h, albúmina  $< 3$  g/dL, anemia, elevación de ALT, plaquetas  $> 450,000$  después de 7 días de enfermedad, leucocitos  $> 15,000$ , más de 10 leucocitos por campo de alto poder en orina) se justifica más evaluación o tratamiento empírico con GGIV si los médicos sospechan EK.

La clínica y los hallazgos de laboratorio pueden ayudar a descartar algunas de las condiciones más comunes que pueden imitar a la EK (adenovirus, paperas, parvovirus, leptospirosis, fiebre escarlatina, síndrome de choque tóxico estafilocócico, síndrome de Stevens Johnson, enfermedad del suero, artritis idiopática juvenil poliarteritis nodosa). Se ha propuesto por algunos grupos, la medición del fragmento N-terminal pro del péptido natriurético cerebral (BNP), que se libera tras la ruptura del proBNP, en respuesta al estiramiento de los miocitos cardíacos, como un marcador útil en EK. Por ahora, ningún marcador de laboratorio,

reemplaza la experiencia clínica mediante la historia clínica, examen físico, estudios de rutina de laboratorio y las imágenes ecocardiográficas de las arterias coronarias como criterios estandarizados en el diagnóstico de la EK.<sup>5</sup>

**Tabla 1. Criterios diagnósticos y definiciones para Enfermedad de Kawasaki<sup>12</sup>**

<p><b>Forma Clásica o Completa</b></p> <p>Fiebre mayor de 38.5°C por más de 5 días y al menos 4 de los siguientes 5 criterios diagnósticos</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperemia conjuntival bilateral no purulenta</li><li>• Alteraciones orales<ul style="list-style-type: none"><li>- Lengua en fresa</li><li>- Eritema difuso de la mucosa orofaríngea</li><li>- Eritema o fisuras labiales</li></ul></li><li>• Adenomegalia cervical (<math>\geq 1.5</math>cm de diámetro, generalmente unilateral)</li><li>• Exantema polimorfo</li><li>• Cambios en extremidades<ul style="list-style-type: none"><li>- Aguda: edema e hiperemia en palmas y plantas</li><li>- Subaguda: descamación periungueal</li></ul></li></ul> <p><b>Kawasaki Incompleto</b></p> <p>Fiebre <math>\geq 5</math> días y 2 o 3 de los criterios anteriores</p> <p><b>Kawasaki Atípico</b></p> <p>Pacientes que cumplen con los criterios de enfermedad de Kawasaki completa pero con un dato clínico atípico (afección renal, hepática o neurológica)</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

La fiebre típicamente resuelve en 1-2 días posterior al tratamiento; los cambios en las extremidades, el eritema, la induración y el edema de las manos y pies aparecen en la fase aguda; sin embargo, la descamación de los dedos, comienza 2-3 semanas del inicio de la fiebre. El exantema polimorfo puede tener varias formas: exantema maculopapular (más común), escarlatiniforme, eritroderma, eritema multiforme o micropustular. Típicamente se presenta en los primeros 5 días de fiebre

como una erupción generalizada que involucra el tronco, extremidades y región perineal. La descamación temprana puede ocurrir en el periné y es un fuerte indicador de EK. La inyección conjuntival bilateral, afecta la conjuntiva bulbar y respeta el limbo, no es purulenta y presenta dolor y aparece poco tiempo después del inicio de la fiebre. Se puede observar uveítis anterior leve bajo lámpara de hendidura. Los cambios de la cavidad oral y los labios incluyen eritema de los labios y de la mucosa orofaríngea; descamación, agrietamiento y fisuras; y eritema y papilas prominentes en la lengua (lengua en fresa).

La linfadenopatía cervical es usualmente unilateral, clásicamente se presenta en el triángulo anterior y como criterio diagnóstico requiere ser  $\geq 1$  nódulo linfático  $\geq 1.5$  cm de diámetro.<sup>5</sup>

La EK incompleta, se considera en niños con fiebre inexplicada por  $\geq 5$  días, más 2 a 3 características clínicas principales de la EK. Hay una alta prevalencia de EK incompleta en niños pequeños. Debe ser considerada en niños menores de 12 meses de edad con fiebre inexplicable y cualquiera de las características de la EK y se debe soportar por estudios de laboratorio y hallazgos ecocardiográficos para confirmar el diagnóstico.<sup>3,5</sup>

El término EK atípica, se presenta con hallazgos rara vez asociados con EK que puede incluir parálisis de nervio facial, pérdida neurosensorial transitoria de la audición de alta frecuencia, hepatomegalia con ictericia, distensión de la vesícula biliar acalculosa, inflamación testicular, nódulos pulmonares, derrame pleural y síndrome hemofagocítico. Se ha descrito el síndrome de choque por EK, con hipotensión y signos clínicos de pobre perfusión.

Las mayores secuelas cardíacas afectan al sistema coronario, puede también estar presente un ritmo de galope con soplo inocente que generalmente se asocia con anemia y fiebre. Puede haber pobre función cardíaca que resulte en choque cardiogénico, así como cambios electrocardiográficos con arritmias, prolongación del intervalo PR, y cambios no específicos del ST y de la onda T.<sup>3</sup>

### **2.6.1 Retos diagnósticos**

La EK incompleta, puede llegar a ser el mayor reto diagnóstico, ya que la presentación inicial puede ser consistente con cualquiera de las enfermedades descritas anteriormente.

La infección por adenovirus, es la infección más común en pediatría. La fiebre prolongada y la elevación de marcadores de inflamación son comunes en ambas entidades. La característica clínica más común es la conjuntivitis, sin embargo, en la infección por adenovirus, es unilateral, con lagrimeo e hiperplasia folicular, y la presencia de faringitis exudativa y no exudativa adicional a la conjuntivitis.

El diagnóstico de EK con edema retrofaríngeo debe ser considerado en pacientes con absceso retrofaríngeo con cultivo estéril. Los síntomas característicos como estridor, dolor en cuello, disfagia son comunes.<sup>3</sup>

La artritis idiopática juvenil (AIJ), es caracterizada por fiebre, exantema, trombocitosis, aumento de los marcadores inflamatorios y artritis, lo que puede aparecer en la EK. La artritis es leve y autolimitada en EK, mientras que en la AIJ es una artritis severa y persistente. La trombocitosis es un hallazgo tardío en EK y temprano en AIJ, sin embargo, este diagnóstico debe ser considerado en pacientes que no responden a múltiples infusiones de GGIV.

El síndrome de choque tóxico (SCT) tiene un promedio de edad de  $113 \pm 56$  meses y en EK es de  $37 \pm 41$  meses. En el SCT hay elevación de la creatinina así como labilidad de la presión sanguínea que requieren soporte vasopresor y resucitación con fluidos, mientras que en la EK existe anemia, trombocitosis y anormalidades cardíacas.<sup>3</sup>

### **2.7 Tratamiento**

El objetivo del tratamiento es la disminución de la inflamación sistémica y tisular tan rápido como sea posible, para prevenir la trombosis y el desarrollo de aneurismas. Desde 1984 se estableció el tratamiento con altas dosis de GGIV más aspirina, administradas dentro de los primeros 10 días del inicio de la fiebre, lo que reduce la tasa de aneurismas de las arterias coronarias de 25 a 5%.<sup>5</sup>

### **2.7.1 Gammaglobulina Endovenosa**

La GGIV se ha utilizado como terapia para la enfermedad de Kawasaki desde 1984. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual la GGIV controla la inflamación. Sin embargo, la GGIV a altas dosis tiene muchos efectos inmunomoduladores como la regulación y adsorción de citoquinas proinflamatorias, aumento de la supresión de la actividad de los Ly T, regulación de la síntesis de anticuerpos, saturación de los receptores de Fc, factores que parecen ser importantes en la EK.<sup>5</sup>

Se describen 2 posibles mecanismos de acción de la GGIV: 1) estimulación de las células dendríticas mieloides para secretar IL-10 y la influencia de la diferenciación de las células T a un fenotipo regulador. 2) presentación de péptidos de las células T reguladoras que se expanden y producen IL-10.<sup>1</sup>

La administración de GGIV inhibe además, la secreción de citoquinas proinflamatorias del endotelio de las arterias coronarias, inducida por el TNF $\alpha$ , sugiriendo que este endotelio puede tener un mayor papel en la patogénesis de la EK.<sup>14</sup>

El tratamiento de la EK con GGIV ha probado ser la intervención terapéutica más costo efectiva en pediatría.

La dosis inicial de GGIV es de 2 gramos por kilogramo de peso en una sola infusión, dentro de los primeros 10 días de enfermedad. Debe diferirse la aplicación de vacunas, particularmente sarampión y varicela, hasta 11 meses después del tratamiento con GGIV.

Aproximadamente 10 a 20% de los pacientes pueden experimentar persistencia de la fiebre y requerir tratamiento antiinflamatorio adicional. Estos pacientes se consideran como resistentes a GGIV y tienen alto riesgo de desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias.

La selección racional de la terapia óptima de rescate en pacientes con resistencia a GGIV debe beneficiarse de un mayor entendimiento de los mecanismos de resistencia.<sup>1</sup>

Muchos agentes, además de los corticosteroides, se han administrado en niños con a la primera infusión de GGIV, incluyendo ciclofosfamida, anakinra, rituximab y

plasmaféresis, pero actualmente, no hay tratamientos específicos que puedan ser recomendados ni que tengan efecto cardioprotector documentado en estos niños.<sup>5</sup> Cuando los aneurismas de las arterias coronarias ya se han establecido, los agentes antiplaquetarios y la terapia anticoagulante son importantes como tratamiento adicional a los agentes antiinflamatorios. La intensidad de la terapia antitrombótica debe incrementarse con la severidad de la dilatación coronaria basada en las desviaciones estándar (DE). La Asociación Americana del Corazón (AHA) recomienda que todos los niños con persistencia de dilatación coronaria, deben recibir bajas dosis de aspirina, basado en los consensos de las guías de anticoagulación en enfermedad cardíaca congénita. Los inhibidores de la agregación plaquetaria como warfarina (INR 2.5 a 3.5) o clopidogrel, deben adicionarse a la aspirina, basados en el diámetro de las arterias coronarias.

Por ser una vasculitis sistémica, la EK puede tener complicaciones más allá de las cardíacas, puede existir vasculitis intestinal manifestada con dolor abdominal; hepatomegalia con hidrocolecisto, elevación de enzimas hepáticas y colestásis. Manifestaciones de afección del SNC, con irritabilidad secundaria a meningitis aséptica. La uveítis puede aparecer hasta en 70% de los casos; vasculitis retiniana y sordera neurosensorial persistente. Puede existir nefropatía tubulointersticial, síndrome hemolítico urémico, nefritis intersticial. La inflamación vascular también puede causar aneurismas de la aorta, arterias axilares y distales en las extremidades. Complicaciones potencialmente fatales: síndrome de activación de macrófagos, síndrome de choque por EK.<sup>5</sup>

### **2.7.2 Ácido acetilsalicílico**

Durante la fase aguda de la EK, el uso de ácido acetil salicílico (ASA) a altas dosis en conjunto con la administración de GGIV, parece proveer un efecto antiinflamatorio adicional y a bajas dosis actividad antiplaquetaria. Las altas dosis de ASA por si solas, no disminuyen la frecuencia del desarrollo de anomalías coronarias a pesar del efecto antiinflamatorio.

Durante la fase aguda de la enfermedad, el ASA se administra cada 6 horas, con

una dosis total de 80-100mg/Kg/día, en EUA y 30-50mg/Kg/día en Japón y Europa oriental (Riesgo síndrome de Reye con dosis mayores); sin embargo, no hay datos que sugieran cual dosis es superior.<sup>2</sup> La duración de las altas dosis de ASA varía según la Institución. Todos requieren resolución de la fiebre por 48-72 horas antes de suspender las altas dosis, algunos la continúan hasta el día 14 posterior al cese de la fiebre.

Una vez que se suspende la alta dosis de ASA, se deben mantener bajas dosis de 3-5mg/kg/día, como efecto antiplaquetario, para prevención de posibles complicaciones de las anormalidades de las arterias coronarias asociadas a EK.

La revaloración de las coronarias debe realizarse 4-8 semanas después del inicio de la EK, y si esta no muestra anormalidades y el conteo plaquetario es normal, se debe suspender el ASA. Si persiste evidencia de lesiones de las coronarias, se debe continuar indefinidamente ASA a bajas dosis.<sup>5, 12</sup> Se debe evitar el uso concomitante de Ibuprofeno, ya que antagoniza el efecto antiplaquetario del ASA.<sup>2</sup>

## **2.8 Resistencia a Gammaglobulina**

La resistencia a GGIV se define como la persistencia de la fiebre por más de 24-36 horas posteriores a completar la infusión de GGIV.

Actualmente se sabe que aproximadamente un 10-20% de pacientes con EK presentan resistencia al tratamiento inicial con GGIV más ASA.<sup>15,16</sup>

La base inmunológica de la resistencia a la GGIV, aún es desconocida, en parte porque el mecanismo de acción de la GGIV aún no es completamente entendido. Se cree que para la respuesta a la GGIV intervienen factores genéticos del huésped, tales como polimorfismos de la porción Fc del receptor gamma que intervienen tanto en la respuesta como en la resistencia a la GGIV.<sup>17</sup> Los pacientes que tienen resistencia a la GGIV, tiene mayor riesgo de desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias, en comparación con aquellos que responden a la dosis inicial de GGIV,<sup>15,17</sup> y la administración de una segunda dosis de GGIV es actualmente la estrategia terapéutica más común en los casos de falta de respuesta.<sup>3,18</sup>

Se ha tratado de identificar a los pacientes que tienen riesgo de resistencia a la

GGIV y por tanto mayor riesgo de desarrollar lesiones coronarias. Se han establecido algunos sistemas de estratificación para tratar de identificar que pacientes pudieran beneficiarse de una terapéutica inicial más agresiva. Existen muchos sistemas de puntuación japoneses, para la identificación de pacientes no respondedores, sin embargo, estos parecen no ser aplicables en los pacientes en EUA, lo que sugiere que las diferencias genéticas afectan el resultado de estas herramientas.<sup>19</sup>

Se conocen varios factores de riesgo para definir si un paciente se pudiera comportar como no respondedor y con riesgo de recurrencia de EK: tratamiento temprano antes del 5° día, género masculino, parámetros de laboratorio (PCR elevada, hemoglobina baja, albúmina baja, sodio bajo).<sup>15</sup>

El estudio RAISE se realizó en niños de Japón, quienes, por puntuación basada en el score de riesgo de Kobayashi resultaron como de alto riesgo para no responder a la IGIV. Este Score no predice cuales pacientes serán no respondedores, en aquellos pacientes que no son japoneses, con una sensibilidad de 33% y especificidad de 87%.<sup>19</sup>

Young-Sun y cols, en octubre de 2009, consideran que una alta puntuación en la escala de Kobayashi, durante la fase aguda y la alta proporción de neutrófilos y baja de linfocitos durante la fase subaguda, pueden predecir resistencia a la IGIV.<sup>20</sup>

Sleeper y cols encontraron que la sensibilidad de los sistemas de puntuación es baja (33-42%) y la especificidad entre moderada y alta (85-87%), sugiriendo además que los sistemas de puntuación japoneses aplicados en los pacientes de Norteamérica, excluye a los pacientes que tiene bajo riesgo de resistencia a la IGIV, pero no capta la mayoría de los pacientes que podrían beneficiarse de monitorización más estrecha para definirlos como candidatos a terapias adicionales para limitar el proceso de la enfermedad.<sup>19</sup>

Un estudio realizado en la Universidad de Pittsburgh, EUA de 2012, no encontró diferencias en los pacientes con EK resistente a IGIV respecto a edad, género o etnia. Sin embargo, si una similitud en cuanto a la estacionalidad, reincorpora la idea de que los factores del huésped son los más implicados y determinantes en la

resistencia de la EK.<sup>21</sup>

Noboru y cols, en un estudio publicado en agosto de 2015, encontraron que los niveles de ferritina sérica estaban significativamente elevados en los paciente con EK refractaria a IGIV, sugiriendo que este es un marcador predictivo de severidad en la EK. Más aún, cuando los niveles de ferritina sérica disminuyen dramáticamente después de la defervescencia, reflejando actividad de la enfermedad. Adicionalmente, el uso de ferritina sérica para distinguir entre respondedores y no respondedores a IGIV, fue casi equivalente a los sistemas de puntuación para predicción de los no respondedores a la terapia inicial con IGIV. Sin embargo, la adición de este marcador a los sistemas de puntuación, disminuye la especificidad pero aumenta la sensibilidad y puede tener un rol importante como marcador complementario a estos sistemas.<sup>14</sup>

En un estudio coreano publicado en abril del 2016, trataron de identificar criterios de alto riesgo para desarrollar resistencia a GGIV como son: sodio  $\leq 133$  mmol/L, tratamiento inicial administrado antes de los 4 días de inicio de la enfermedad, AST  $\geq 100$  UI/L y neutrófilos por lo menos 80%; y conteo plaquetario  $\leq 300,000$  mm<sup>3</sup>, PCR 10mg/dL y edad  $\leq 12$  meses.<sup>17</sup>

En otro estudio realizado en la Universidad de Kyoto, Japón, publicado en noviembre de 2016, encontraron que la sobrerregulación y expresión de la molécula CXCL 12 y la IL-6 están altamente relacionadas con la resistencia a la IGIV en los pacientes con EK; las cuales son expresadas en el endotelio vascular y al parecer, la cantidad de anticuerpos contenidos contra estas 2 moléculas en la IGIV, pueden ser insuficientes para bloquear la sobrerregulación de las mismas, lo que daría como resultado la resistencia a la IGIV.<sup>4</sup>

Cuadro 2. Sistema de Puntuación de factores de riesgo para Resistencia a la IGIV en pacientes Japoneses<sup>1</sup>

SISTEMA DE SCORE			
	FACTOR	VALOR	PUNTOS
EGAMI	Edad	< 6 meses	1
	Días de enfermedad	< 4	1
	Plaquetas	<300000	1
	PCR	>8mg/dL	1
	ALT	>80 UI/L	2
KOBAYASHI	Sodio	<133 mmol/L	2
	Días de enfermedad al inicio del tratamiento	≤ 4	2
	AST	≥ 100 UI/L	2
	Neutrófilos %	≥80%	2
	PCR	≥10mg/dL	1
	Edad	≤12 meses	1
	Plaquetas	≤300000	1
SANO	PCR	≥ 7 mg/dL	
	Bilirrubina total	≥ 0.9 mg/dl	
	AST	≥ 200 UI/L	

### 2.8.2 Tratamiento de EK resistente a GGIV

Comparado con el uso de GGIV, los días de estancia hospitalaria fueron similares en los pacientes tratados con inhibidores de TNF, sin embargo, estos tuvieron como resultado menores días de fiebre comparados con el grupo control. Estudios han reportado que > 80% de los pacientes con EK resistente a GGIV, responden a una segunda dosis de GGIV y tienen menor riesgo de lesiones coronarias aquellos retratados con dosis de 2gr/kg que aquellos que reciben 1gr/kg; sin embargo, no existen estudios randomizados que guíen y evalúan la efectividad y seguridad del retratamiento con GGIV.<sup>16</sup>

La terapia adjunta con corticosteroides no muestra diferencia significativa en la tasa de lesiones de arterias coronarias, pero sí muestra una disminución en la duración de la fiebre; y, adicionalmente, parece que estos medicamentos no tienen efecto cardioprotector.<sup>5</sup> La AHA, recomienda restringir los pulsos de esteroides a niños en quienes no han sido efectivas 2 o más infusiones de GGIV.<sup>16,22</sup>

Tacke y cols, mostraron que los pacientes que fueron tratados con Infliximab (Inhibidor de TNF $\alpha$ ) tuvieron más rápida resolución de la fiebre y menos días de hospitalización, comparado con el grupo que recibió tratamiento con IGIV, pero las

dimensiones de las arterias coronarias y los eventos adversos fueron similares.<sup>22</sup>

En cuanto al manejo con Ciclosporina A, un regulador negativo de la vía de la Calcineurina/factor nuclear activado de las células T y por ende, supresor de la actividad de las células T; hay evidencia de que resulta en una rápida defervescencia y resolución de la inflamación en todos los pacientes.<sup>22</sup>

Se ha utilizado el Anti IL-1 Anakinra, modelos en ratones han mostrado que previene el desarrollo de anomalías coronarias y existe un estudio con reporte de un caso exitoso de un niño tratado 7 días posterior a haber recibido IGIV y esteroide y luego de un periodo de 6 semanas de haber presentado recurrencia de la enfermedad, en el que se observó que las arterias coronarias regresaron a la normalidad posterior a 6 meses.<sup>22</sup>

La eficacia de Metotrexato se demostró, con una pronta resolución de la fiebre y una mejoría rápida de los parámetros inflamatorios.<sup>22</sup>

Así mismo, se ha documentado un incremento en la circulación de Células B junto con la producción de Inmunoglobulinas citotóxicas dirigidas contra las células del endotelio en los pacientes con EK; por lo tanto, el tratamiento con supresores de las células B, podría ser una opción. El Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD 20, el cual se encuentra en las Células B e induce inmunosupresión. Se ha observado que el uso del mismo, resulta en el cese de la fiebre y disminución de los reactantes de fase aguda y mejoría de las alteraciones coronarias.<sup>22</sup>

Se han descrito otras terapias como la Plasmaféresis, efectiva en reducir la incidencia de lesiones de las arterias coronarias. Sin embargo, no se recomienda generalmente debido a los altos costos y los riesgos como hipotensión, alteraciones electrolíticas, sangrado, alergia e infección.<sup>22</sup>

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

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

La GGIV es la primera línea de tratamiento más efectiva durante la fase aguda de la EK. A pesar de esto, existe aproximadamente un 10-20% de paciente con EK que presenta falla a la defervescencia posterior a la dosis inicial de GGIV. La administración de una segunda dosis de GGIV es actualmente la estrategia terapéutica más común en los casos de falta de respuesta.

Los pacientes que tienen resistencia a la GGIV, tiene mayor riesgo de desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias en comparación con aquellos que responden a la dosis inicial de GGIV y presentan mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, isquemia miocárdica, muerte súbita; representando la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con EK.

Dado que no se conoce la etiología de la EK, no es posible desarrollar estrategias para prevenirla, así que los esfuerzos deben de estar encaminados a identificar los principales factores de riesgo para desarrollar resistencia a la GGIV y aneurismas coronarios, para poder prevenir el desarrollo de los mismos y con esto disminuir la morbi-mortalidad en los pacientes con EK.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

La resistencia a la GGIV constituye una complicación de la EK, dado que se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias, en comparación con aquellos que responden a la dosis inicial de GGIV.

Existen muchos sistemas de puntuación japoneses, para la identificación de pacientes no respondedores, sin embargo, estos parecen no ser aplicables en los pacientes en el resto del mundo, lo que sugiere que las diferencias étnicas afectan el resultado de estas herramientas.

A pesar de esto, existen escasos estudios enfocados a identificar los factores de riesgo para el desarrollo resistencia a GGIV. Por lo que determinar dichos factores de riesgo nos permitirá identificar a los pacientes con EK con alto riesgo de presentar resistencia a la GGIV y como consecuencia, el mayor riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios, y así intensificar el manejo, agregando diferentes medicamentos como anticoagulantes, corticosteroides, y algunos otros, que no son parte de la primera línea de manejo como ciclosporina A, inhibidores del TNF, anti IL1, anti CD 20 y metotrexato; así como realizar un seguimiento más estrecho con el fin de disminuir la morbi-mortalidad.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuántos pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría desarrollaron resistencia a Gammaglobulina intravenosa?

¿Cuáles son los factores asociados a la resistencia a la Gammaglobulina intravenosa en pacientes con Enfermedad de Kawasaki atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría?

## **6.OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo general**

- Determinar el número de pacientes con resistencia a la Gammaglobulina intravenosa en el tratamiento de la EK en la etapa aguda, en el Instituto Nacional de Pediatría

### **6.2 Objetivos específicos**

- Determinar los factores asociados a resistencia a la Gammaglobulina intravenosa  
- Determinar si la resistencia a la GGIV en los pacientes con enfermedad de Kawasaki, se asocia a un incremento en el riesgo de presentar aneurismas coronarios.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 Tipo de Estudio**

- Por su finalidad es: comparativo
- Por su control de asignación es: observacional
- Por su secuencia temporal es: transversal
- Por su cronología es: retrospectivo

### **7.2 Población Objetivo**

Pacientes con antecedente de EK tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

### **7.3 Población Elegible**

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con antecedente de haber padecido EK entre agosto de 1995 y diciembre del 2016. (Se tiene un seguimiento protocolizado de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría desde 1995)

### **7.4 Criterios de Inclusión**

- Pacientes con edades de 0 a 18 años tratados en la etapa aguda de la EK en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes de cualquier género con el antecedente de EK diagnosticado de acuerdo a los criterios establecidos por la Academia Americana de Pediatría y manejado en la etapa aguda de la enfermedad en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes que hayan presentado criterios de resistencia a GGIV (persistencia de la fiebre 36 horas posteriores a terminar la infusión de GGIV).

### **7.5 Criterios de Exclusión**

- Pacientes en quienes no se hayan realizado los estudios de laboratorio y gabinete solicitados.
- Pacientes que no hayan recibido manejo con GGIV en la etapa aguda de la enfermedad.

## **7.6 Ubicación del Estudio**

Servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría

## **8. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de EK en la etapa aguda durante el período de agosto del 1995 a diciembre del 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría.

## **9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se compararon los pacientes con EK que presentaron resistencia a la gammaglobulina intravenosa con el resto de los pacientes. Para comparar los casos de RGGIV con los que no la presentaron, se calcularon medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, máximo - mínimo) para las variables cuantitativas. Se analizó la forma de distribución de los datos, observando el comportamiento con relación a la curva normal y se analizaron los datos a través de pruebas paramétricas. Se utilizó prueba de T de Student para muestras independientes con un nivel de significancia  $p < 0.05$ . Se utilizó la prueba de  $X^2$  de Pearson para comparación de las variables categóricas, considerando significancia estadística cuando la  $p$  resultó  $< 0.05$ . Con las variables que resultaron significativas, se realizó un análisis multivariado a través de una prueba de regresión logística.

## 10. RESULTADOS

Durante el período de estudio, se diagnosticaron en el Instituto Nacional de Pediatría 514 casos de enfermedad de Kawasaki. En 475 casos (92.4%) se administró gammaglobulina endovenosa como tratamiento en etapa aguda de la enfermedad. En 39 casos (7.2%) no se administró gammaglobulina ya que los pacientes fueron diagnosticados en la etapa subaguda sin la presencia de fiebre. Se utilizaron esos 475 casos para el presente estudio.

De los 475 casos tratados con gammaglobulina, en solo 29 casos (6.1%) fue necesario la administración de una segunda dosis por persistencia de fiebre posterior a 36 horas de la finalización de la administración del medicamento y en solo 2 casos fue necesario la administración de una tercera dosis de gammaglobulina (0.42%).

En los casos con resistencia a la gammaglobulina 21 fueron masculinos (72.4%) comparado con 291 de los pacientes que recibieron una dosis única de gammaglobulina (65.2%) ( $p < 0.546$ ).

La edad al diagnóstico en los pacientes con resistencia a gammaglobulina fue de  $56.03 \pm 58.47$  meses comparado con el grupo control que fue de  $36.08 \pm 33.49$  meses ( $p < 0.003$ ).

En los pacientes que recibieron una segunda dosis de gammaglobulina, el tiempo desde el inicio de la fiebre al diagnóstico fue de  $9.34 \pm 7.72$  días comparado con  $8.39 \pm 5.15$  días ( $p < 0.351$ ).

En cuanto a los datos clínicos clásico de la enfermedad de Kawasaki, se presentó hiperemia conjuntival no purulenta en 28 casos (96.6%) comparado con 409 casos del grupo que respondió a la primer dosis de gammaglobulina (91.9%) ( $p < 0.717$ ). Los cambios orales, se presentaron en 25 casos de los pacientes con resistencia a la gammaglobulina (86.2%) comparado con 424 casos del grupo sin resistencia (95.3%) ( $p < 0.058$ ). La adenopatía cervical se presentó en 19 casos del grupo de resistencia (65.5%) comparado con 284 casos del grupo control (63.8%) ( $p < 1.0$ ).

El exantema se diagnosticó en 28 casos del grupo resistente (96.6%) comparado con 376 casos del grupo con una sola dosis de gammaglobulina (84.7%) ( $p < 0.101$ ), los cambios en palmas o plantas se presentaron en 25 casos del grupo resistente (86.2%) comparado con 315 casos del grupo con una sola dosis de gammaglobulina (70.8%) ( $p < 0.089$ ). Tabla 3

**Tabla 3. Datos clínicos en los pacientes con resistencia a la gammaglobulina en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki**

Pacientes con tratamiento con GGIV en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki n = 475					
Datos clínicos	Resistencia a GGIV n = 29		Respuesta a GGIV n = 446		p
<b>Masculino</b>	21	72.4%	291	65.2%	< 0.546
<b>Edad al diagnóstico (días)</b>		56.03 ± 58.47		36.08 ± 33.49	<b>&lt; 0.003</b>
<b>Días al diagnóstico</b>		9.34 ± 7.72		8.39 ± 5.14	< 0.351
<b>Hiperemia conjuntival</b>	25	96.6 %	424	91.9 %	<b>&lt; 0.058</b>
<b>Alteraciones orales</b>	9	86.2 %	376	95.2 %	< 0.116
<b>Exantema</b>	28	96.6 %	376	84.7 %	< 0.101
<b>Cambios extremidades</b>	25	86.6 %	315	70.8 %	< 0.089
<b>Adenopatías</b>	19	65.5 %	284	63.8 %	< 1.0
<b>EK incompleto</b>	5	17.2 %	94	21.1 %	< 0.814

La presentación de las manifestaciones no clásicas de la enfermedad de Kawasaki, fue la siguiente: artralgias solo en 3 casos del grupo resistente (10.3%) comparado con 43 casos del grupo respondedor (9.6%) ( $p < 0.753$ ). Insuficiencia cardiaca al diagnóstico en 7 casos de los pacientes con resistencia (24.1%) comparado con 21 casos del grupo con una sola dosis de gammaglobulina (4.7%) ( $p < 0.001$ ). Manifestaciones del sistema nervioso central al diagnóstico se presentaron en 9 pacientes del grupo resistente (31.0%) comparado con 52 casos del grupo no resistente (11.7%) ( $p < 0.007$ ). Síntomas gastrointestinales se presentaron en 8 casos de los pacientes con resistencia (30.7%) comparado con 93 casos del grupo respondedor (28.4%) ( $p < 0.823$ ). La reactivación de la vacuna de BCG se presentó en 9 casos del grupo con resistencia a la gammaglobulina (31.0%), comparado con 132 casos del grupo respondedor (29.5%).

Se diagnosticó la forma incompleta de la enfermedad de Kawasaki en 5 casos de los pacientes con resistencia a la gammaglobulina (17.2%) comparado con 94 casos del grupo sin resistencia (21.1%) ( $p < 0.814$ ). Finalmente se diagnosticó una forma atípica de la enfermedad de Kawasaki en 12 pacientes con resistencia a la gammaglobulina (41.4%) comparado con solo 57 casos del grupo respondedor (12.7%) ( $p < 0.000$ ). Tabla 4

**Tabla 4. Síntomas no clásicos de la enfermedad de Kawasaki**

Pacientes con tratamiento con GGIV en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki n = 475					
Síntomas	Resistencia a GGIV n = 29		Respuesta a GGIV n = 446		p
<b>Reactivación de BCG</b>	9		132		
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	7	24.1 %	21	4.7 %	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Artralgias</b>	3	10.3 %	43	9.6 %	< 0.753
<b>Afección del SNC</b>	9	31.0 %	52	11.7 %	<b>&lt; 0.007</b>
<b>Síntomas gastrointestinales</b>	8	30.7 %	93	28.4 %	< 0.823
<b>EK Atípico</b>	12	41.4 %	57	12.7 %	<b>&lt; 0.000</b>

Se realizaron múltiples pruebas de laboratorio al ingreso encontrando lo siguiente, en la biometría hemática, el promedio de hemoglobina fue de  $11.5 \pm 2.0$  gr/dl en el grupo de estudio en comparación con los pacientes sin resistencia, con hemoglobina de  $11.67 \pm 1.5$  gr/dl ( $p < 0.569$ ). El número de leucocitos en ambos grupos estuvo elevado, siendo para el grupo resistente de  $13,151 \pm 7,098$  mm<sup>3</sup> y en el grupo respondedor  $14,198 \pm 6,630$  mm<sup>3</sup>. ( $p < 0.420$ ). En ambos grupos, hubo predominio de neutrófilos, para el grupo que recibió una segunda dosis de GGIV fue  $66.96 \pm 20.31\%$  y de  $63.86 \pm 17.80\%$  para el grupo que no recibió una segunda dosis. ( $p < 0.377$ ). La presencia de bandas fue de  $2.39 \pm 3.84\%$  en el grupo resistente y de  $1.38 \pm 4.25\%$  para el grupo respondedor ( $p < 0.220$ ). El número de plaquetas para el grupo de estudio fue de  $261,928 \pm 183,616$  y en el grupo respondedor de  $397,222 \pm 213,422$  ( $p < 0.001$ ).

En cuanto a los reactantes de fase aguda, la velocidad de sedimentación globular en el grupo que recibió una segunda dosis de GGIV fue de  $42.35 \pm 16.91$  mm/hr y en el grupo que no recibió una segunda aplicación de GGIV fue de  $44.48 \pm 15.12$  ( $p < 0.489$ ); mientras que la Proteína C Reactiva en el grupo de pacientes resistente fue de  $12.07 \pm 9.91$  mg/dl y de  $9.17 \pm 8.91$  mg/dl en el grupo respondedor ( $p < 0.108$ ).

Otras pruebas de laboratorio como las de funcionamiento hepático, muestran los siguientes resultados: albúmina en el grupo resistente de  $2.61 \pm 0.72$  mg/dl, mientras que en los pacientes respondedores fue de  $3.04 \pm 0.67$  mg/dl ( $p < 0.002$ ). La AST en el grupo resistente fue de  $96.18 \pm 118.67$  UI/l y en el grupo respondedor de  $64.68 \pm 73.48$  UI/l. La ALT de  $109.11 \pm 138.15$  en el grupo que recibió una segunda dosis de GGIV y de  $74.94 \pm 121.49$  UI/l en el grupo que no recibió una segunda dosis. Las bilirrubinas totales con promedio de  $1.41 \pm 1.21$  para el grupo resistente y de  $2.0 \pm 16.28$  para el grupo respondedor. La bilirrubina indirecta fue la que mostró mayor diferencia en ambos grupos, con elevación mayor en el grupo de pacientes resistentes con promedio de  $1.04 \pm 1.79$  mg/dl mientras que en el grupo de pacientes respondedores fue de  $0.58 \pm 0.60$  mg/dl. ( $p < 0.003$ ). La fosfatasa alcalina de  $198.70 \pm 75.03$  UI/l en el grupo resistente, mientras que en el grupo respondedor de  $262.9 \pm 465.37$  UI/l. ( $p < 0.664$ ). La GGT fue mayor en el grupo de estudio con  $137.18 \pm 118.98$  UI/l, mientras que en grupo respondedor fue de  $92.97 \pm 111.59$  UI/l y la DHL  $320.85 \pm 108.74$  UI/l en el grupo de estudio y de  $282.94 \pm 105.54$  en el grupo respondedor ( $p < 0.078$ ).

En los electrolitos realizados, no hubo diferencia en el promedio de niveles de sodio en ambos grupos, con un valor de  $134.64 \pm 3.48$  mEq/L para el grupo de estudio y de  $135.06 \pm 10.61$  mEq/L para los pacientes respondedores. ( $p < 0.837$ ). Los resultados de laboratorio entre ambos grupos, se muestran en la tabla 5.

**Tabla 5. Hallazgos de laboratorio entre pacientes con una segunda dosis de GGIV en la enfermedad de Kawasaki**

Dato de laboratorio	Resistencia a GGIV n = 29	Respuesta a GGIV n = 446	valor de p
Hemoglobina (gr/dl)	11.5 ± 2.0	11.67 ± 1.5	< 0.569
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	13,151 ± 7,098	14,198 ± 6,630	< 0.420
Neutrófilos (%)	66.96 ± 20.31	63.86 ± 17.80	< 0.377
Bandas (%)	2.39 ± 3.84	1.38 ± 4.25	< 0.220
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	261,928 ± 183,616	397,222 ± 213,422	<b>&lt; 0.001</b>
VSG (mm/hr)	42.35 ± 16.91	44.48 ± 15.12	< 0.489
PCR (mg/dl)	12.07 ± 9.91	9.17 ± 8.91	< 0.108
Sodio (mEq/L)	134.64 ± 3.48	135.06 ± 10.61	< 0.837
Albumina (mg/dl)	2.61 ± 0.72	3.04 ± 0.67	<b>&lt; 0.002</b>
Bilirrubinas total (mg/dl)	1.41 ± 1.21	2.0 ± 16.28	< 0.750
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	1.04 ± 1.79	0.58 ± 0.60	<b>&lt; 0.003</b>
Fosfatasa Alcalina (UI/l)	198.70 ± 75.03	262.9 ± 465.37	< 0.664
GGT (UI/l)	137.18 ± 118.98	92.97 ± 111.59	< 0.211
DHL (UI/l)	320.85 ± 108.74	282.94 ± 105.54	< 0.078
AST (UI/l)	96.18 ± 118.67	64.68 ± 73.48	<b>&lt; 0.037</b>
ALT (UI/l)	109.11 ± 138.15	74.94 ± 121.49	< 0.151

GGT = Gamma glutamil transferasa, DHL = Deshidrogenasa láctica, AST = aspartato amino transferasa, ALT = alanin transaminasa.

En el electrocardiograma de superficie al diagnóstico, los pacientes con resistencia a gammaglobulina presentaron algún tipo de arritmia en solo 2 casos (6.9%) comparado con 29 casos de los pacientes respondedores (7.9%) ( $p < 0.704$ ). Se presentaron alteraciones en la repolarización en 5 pacientes del grupo resistente (17.2%) comparado con 23 casos de los pacientes que respondieron a la primera dosis de gammaglobulina (5.1%) ( $p < 0.018$ ). Se detectaron datos francos de isquemia miocárdica en 2 pacientes del grupo de resistentes (6.9%) comparado con solo 2 pacientes de los del grupo de respondedores (0.44%) ( $p < 0.018$ ).

Al evaluar el ecocardiograma al diagnóstico de los pacientes con enfermedad de Kawasaki, se diagnosticó miocarditis en 8 casos (27.5%) de los pacientes con resistencia a gammaglobulina comparado con 40 casos (8.9%) de los pacientes respondedores ( $p < 0.004$ ). Se diagnosticó derrame pericárdico en 11 casos de los pacientes resistentes (37.9%) comparado con 60 casos (13.4%) de los pacientes

que respondieron a la administración de gammaglobulina ( $p < 0.001$ ). Se diagnosticó pericarditis en 9 casos de los pacientes resistentes (31.0%) comparado con 66 casos de los pacientes respondedores (14.7%) ( $p < 0.026$ ). Se diagnosticó hipocinesia en 3 pacientes con resistencia a la gammaglobulina (10.3%) comparado con solo 2 casos de los pacientes en los que solo se administró una dosis de gammaglobulina (0.44%) ( $p < 0.002$ ).

La presencia de aneurismas coronarios se encontró en 9 casos de los pacientes con resistencia a la gammaglobulina (31.0%) comparado con 142 casos (31.8%) de los pacientes respondedores ( $p < 1.0$ ) y, finalmente se encontraron aneurismas gigantes en el ecocardiograma inicial en 5 pacientes que presentaron resistencia a la gammaglobulina (17.2%) comparado con 24 pacientes que respondieron en forma adecuada al tratamiento (5.4%) ( $p < 0.025$ ).

Se indicó esteroides como parte del tratamiento inicial en 26 casos de los pacientes con resistencia a gammaglobulina (89.7%) comparado con 252 casos de los pacientes que solo recibieron una dosis de gammaglobulina (56.5%) ( $p < 0.000$ ).

Fallecieron 2 pacientes en la etapa aguda de la enfermedad, 1 paciente en aquellos con resistencia a la gammaglobulina y 1 paciente en el grupo en que solo se administró una dosis del medicamento.

Se realizó una recodificación de los valores para comparar los resultados con los principales estudios japoneses donde existe resistencia a gammaglobulina en los pacientes. Tabla 6

**Tabla 6. Relación de Resistencia a Gammaglobulina en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría al comparar con las principales escalas japonesas de resistencia a gammaglobulina**

Escalas de Resistencia a gammaglobulina	Numero de pacientes n = 29	valor de <i>p</i>
EGAMI		
<b>Edad menor de 6 meses</b>	3	< 0.190
<b>Menor de 4 días del inicio de la fiebre al tratamiento con GGIV</b>	2	< 0.209
<b>Plaquetas &lt; 300,000 mm<sup>3</sup></b>	<b>17</b>	<b>&lt; 0.015</b>
<b>PCR &gt; 8 mg/dl</b>	15	< 0.417

<b>ALT ≥ 80 UI</b>	12	< 0.136
KOBAYASHI		
<b>Na &lt; 133 mEq/l</b>	10	< 0.172
<b>Menor de 4 días del inicio de la fiebre al tratamiento con GGIV</b>	2	< 0.209
<b>AST ≥ 100 UI</b>	8	< 0.103
<b>Neutrófilos ≥ 80 %</b>	19	< 0.235
<b>PCR &gt; 10 mg/dl</b>	15	< 0.155
<b>Edad menor a 12 meses</b>	6	< 1.00
<b>Plaquetas &lt; 300,000 mm<sup>3</sup></b>	<b>17</b>	<b>&lt; 0.015</b>
SANO		
<b>PCR &gt; 7 mg/dl</b>	16	< 0.549
<b>Bilirrubina total &gt; 0.9 mg/dl</b>	<b>15</b>	<b>&lt; 0.018</b>
<b>AST ≥ 200 UI</b>	3	< 0.196

## 11. DISCUSION

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis autolimitada que afecta los vasos de pequeño y mediano calibre, con el riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios. La primera línea de tratamiento es la gammaglobulina intravenosa, el tratamiento temprano reduce la incidencia de anomalías de las arterias coronarias de 18 a 4%.<sup>3</sup> Otros estudios reportan disminución hasta al 2.8% con el uso de altas dosis de GGIV.<sup>4</sup>

La EK, predomina en niños menores de 5 años de edad, y la incidencia de la enfermedad, varía entre las diferentes poblaciones. En Japón actualmente se reporta en 265 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años, en Estados Unidos de América, 19 casos por cada 100,000 niños menores de 5 años.<sup>1</sup>

En Norte América, Australia y Europa, la incidencia actual de la EK es de 4-25 por cada 100,000 niños menores de 5 años. La incidencia de la enfermedad de Kawasaki, no se ha modificado en el tiempo y presenta una baja incidencia en países de Escandinavia, moderada en el Reino Unido y Europa continental y la más alta en Canadá y EUA. En Ontario, Canadá, se reportó en 2011 una incidencia de 27.5 por cada 100,000 menores y, en América Latina hay un incremento en la concientización sobre la EK, con estudios epidemiológicos en curso.<sup>2,23</sup>

En México, se realizó una revisión de egresos de los pacientes menores de 5 años del 2000 al 2016, de acuerdo al programa de cubos dinámicos de la Dirección General de Información de la Secretaría de Salud, encontrando una incidencia de 63 casos por cada 100,000,<sup>13</sup> menor que la reportada en Japón, sin embargo más alta que la reportada en EUA.

El tratamiento temprano con GGIV ha probado ser la intervención terapéutica más costo efectiva en pediatría, sin embargo, aproximadamente 10 a 20% de los pacientes pueden presentar resistencia a la GGIV, lo cual se describe como persistencia de la fiebre posterior a las 36 horas de terminar la infusión de la GGIV. En nuestro estudio, se presentó una resistencia a la gammaglobulina de 6.1%, de los casos. Esta frecuencia, se encuentra debajo de la reportada a nivel mundial, sin

embargo, debe tenerse en cuenta que este estudio se realizó en una sola Institución de Salud, sin embargo, es de referencia Nacional, ya que representa el 20.8% de los casos de enfermedad de Kawasaki diagnosticados en México entre 2000 y 2016.<sup>13</sup>

La base inmunológica de la resistencia a la GGIV aún es desconocida, aunque se cree que para la respuesta a la GGIV intervienen factores genéticos del huésped.<sup>17</sup> Debido que la resistencia a gammaglobulina es un problema cada vez más frecuente con implicaciones clínicas graves, se ha tratado de identificar a los pacientes que tienen riesgo de resistencia a la GGIV y por tanto mayor riesgo de desarrollar lesiones coronarias. En Japón, se han establecido algunos sistemas de estratificación para tratar de identificar que pacientes pudieran beneficiarse de una terapéutica inicial más agresiva. Existen muchos sistemas de puntuación para la identificación de pacientes no respondedores, sin embargo, hasta el momento estas escalas solo han podido ser validadas en Japón y no parecen ser aplicables en los pacientes en los Estados Unidos ni a nivel mundial.<sup>19</sup>

De acuerdo a los grandes estudios epidemiológicos principalmente los realizados en Japón, se menciona que los pacientes que tienen resistencia a la GGIV, tienen mayor riesgo de desarrollo de aneurismas de las arterias coronarias en comparación con aquellos que responden a la dosis inicial de GGIV,<sup>3,16,18</sup> y la administración de una segunda dosis de GGIV es actualmente la estrategia terapéutica más común en los casos de falta de respuesta.<sup>3</sup> En el presente estudio se observó que los pacientes que no respondieron a la dosis inicial de GGIV no presentaron mayor riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios ( $p < 1.0$ ), sin embargo, si presentaron mayor incidencia de desarrollar aneurismas gigantes de las arterias coronarias.

De los principales estudios de resistencia a gammaglobulina, el estudio RAISE realizado en Japón por Kobayashi y cols,<sup>19</sup> estudiaron probables factores asociados a resistencia a gammaglobulina. Se encontró que hiponatremia  $< 133\text{mEq/L}$ , menos de 4 días desde el inicio de los síntomas al inicio de la gammaglobulina, elevación de AST  $\geq 100\text{ UI/l}$ , porcentaje de neutrófilos  $> 80\%$ , niveles de proteína C-reactiva  $\geq 10\text{ mg/dl}$ , una edad menor de 12 meses y plaquetas  $< 300,000/\text{mm}^3$  fueron

factores asociados a resistencia a gammaglobulina. Se asignó a cada valor un puntaje y se estableció que aquellos pacientes con un puntaje  $\geq 4$  puntos, resultaron como de alto riesgo de resistencia a la GGIV.

En nuestro estudio, de los criterios de Kobayashi únicamente el nivel de plaquetas menores de 300,000/mm<sup>3</sup> resultó significativo para resistencia a gammaglobulina ( $p < 0.015$ ); demostrando que, al igual que otros estudios realizados previamente, este score no predice cuales pacientes serán no respondedores en aquellos pacientes que se estudiaron fuera de Japón.

En el 2000, Fukunishi y cols, realizaron un análisis multivariado en 82 pacientes con EK. Se reportó que los pacientes con valores de proteína C-reactiva  $> 100$  mg/l, deshidrogenasa láctica  $> 590$  UI/ y/o hemoglobina  $> 10$ g/dl antes de iniciar el tratamiento con GGIV, serían probablemente no respondedores. También observaron por análisis univariado que, el nivel de bilirrubina total fue significativamente mayor en los pacientes no respondedores a GGIV.<sup>24</sup> En nuestro estudio, ninguno de los valores propuestos por Fukunishi, como la proteína C-reactiva elevada ( $p < 0.108$ ), elevación de la deshidrogenasa láctica ( $p < 0.078$ ) y los niveles de hemoglobina ( $p < 0.569$ ), resultaron ser significativos para predecir resistencia a gammaglobulina.

En 2006, Egami y cols, definieron el sistema de predicción de pacientes no respondedores a GGIV, evaluando a través de un análisis de regresión logística y datos demográficos y de laboratorio, donde los pacientes que tuvieron una puntuación mayor o igual a 3, fueron de alto riesgo para no responder a la infusión de GGIV.<sup>25</sup> En el presente estudio, estos sistemas de puntuación no tuvieron significancia estadística, ya que de las 5 variables que se evalúan en este sistema: edad  $< 6$  meses ( $p < 0.190$ ), menos de 4 días del inicio de los síntomas a la administración gammaglobulina ( $p < 0.209$ ), plaquetas menores de 300,000/mm<sup>3</sup> ( $p < 0.015$ ), PCR  $> 8$ mg/dl ( $p < 0.417$ ) y , ALT  $> 80$ UI/l ( $p < 0.136$ ), solo la cifra de plaquetas menor a 300,000/mm<sup>3</sup> al diagnóstico pudo ser significativa para resistencia a gammaglobulina.

En Singapur, Sittiwangkul y cols, en una serie de 70 pacientes con diagnóstico de

EK entre 1995 y 2004, reportaron que una cifra mayor en la velocidad de sedimentación globular, un mayor número de días de fiebre y lesiones coronarias al diagnóstico de la enfermedad, fueron factores encontrados en los pacientes que no respondieron a la infusión de GGIV y que a los 2 meses de seguimiento, los mismos pacientes presentaron más lesiones coronarias en el ecocardiograma, que los pacientes que habían respondido a la GGIV.<sup>26</sup> En nuestro estudio ni la velocidad de sedimentación globular ( $p < 0.489$ ), ni más días de fiebre al diagnóstico ( $p < 0.351$ ) fueron significativos para la presencia de resistencia a la gammaglobulina; sin embargo, la presencia de aneurismas gigantes de las arterias coronarias, si tuvo significancia estadística en los pacientes con resistencia a la GGIV ( $p < 0.025$ ).

Young-Sun y cols, en 2009, consideraron que una alta puntuación en la escala de Kobayashi, durante la fase aguda y la alta proporción de neutrófilos y baja de linfocitos durante la fase subaguda, pueden predecir resistencia a la GGIV;<sup>20</sup> sin embargo, como se comentó previamente ninguno de estos criterios fueron estadísticamente significativos en este estudio.

Otra diferencia importante de nuestro estudio en relación a los reportes japoneses, fue que se encontró una mayor resistencia a gammaglobulina en pacientes de mayor edad. En nuestro grupo de estudio, los pacientes que presentaron resistencia a la gammaglobulina tuvieron una edad de  $56.03 \pm 58.47$  meses comparado con el grupo control que fue de  $36.08 \pm 33.49$  meses ( $p < 0.003$ ). Es muy importante este aspecto, ya que en los estudios japoneses una edad menor al diagnóstico es un factor para el desarrollo de resistencia a la gammaglobulina.<sup>25</sup>

De todas las variables estudiadas, se realizó un análisis multivariado con aquellas que resultaron significativas y se comparó este resultado con los principales variables reportadas en la escalas japonesas para resistencia a gammaglobulina. La edad de nuestros pacientes, fue la única que tuvo un discreto valor estadístico significativo en nuestro grupo de pacientes para la presencia de resistencia. Tabla

7

**Tabla 7. Análisis multivariado de las variables asociadas a resistencia a gammaglobulina en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría**

<b>Resistencia a gammaglobulina en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki. n = 29</b>			
<b>Variable</b>	<b>valor de p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
<i>Edad</i>	< 0.030	1.010	1.001- 1.119
Plaquetas menor 300,000 mm <sup>3</sup>	< 0.333	0.655	0.259 – 1.542
Bilirrubinas totales mayor 0.9 mg/dl	< 0.025	0.396	0.176 – 0.891

En los Estados Unidos, se han realizado estudios para evaluar el comportamiento de las escalas japonesas para predecir la resistencia a gammaglobulina en su población como el reportado por Tremoulet y cols, en 2008, en el que encontraron que los sistemas de puntuación basados en datos demográficos y de laboratorio, no fueron suficientes para predecir los pacientes con resistencia a GGIV y además, reportaron que en la población estudiada, la resistencia a GGIV se observó en pacientes con alto porcentaje de bandas, mayores concentraciones de PCR, ALT y GGT, así como un bajo número de plaquetas y hemoglobina y los pacientes que requirieron una segunda dosis de gammaglobulina sin tuvieron una mayor predisposición al desarrollo de aneurismas coronarios ( $p < 0.008$ ).<sup>27</sup> En nuestro estudio, ni la PCR ( $< 0.108$ ), la ALT ( $< 0.151$ ), la GGT ( $p < 0.211$ ) ni los niveles de hemoglobina ( $< 0.569$ ) fueron significativos para la necesidad de una segunda dosis de gammaglobulina. La única variable estudiada con significancia similar al estudio de San Diego, fue el conteo plaquetario con  $p < 0.001$ . La predisposición a aneurismas fue significativa en nuestro estudio, solo para los aneurismas gigantes con una  $p < 0.025$ .

Loomba y cols, en 2015, evaluaron la utilidad de los criterios de Egami para predecir resistencia a gammaglobulina en 186 pacientes del Hospital Pediátrico de Winsconsin entre enero 2000-2012. Demostraron que los criterios de Egami y otros sistemas de puntuación japoneses, son inefectivos en predecir resistencia a GGIV en población norteamericana, y encontraron como factores de riesgo el sexo masculino ( $p < 0.019$ ), alteraciones de las arterias coronarias al diagnóstico ( $p <$

0.026), menor nivel de hemoglobina ( $p < 0.031$ ) y no encontraron diferencias entre la presentación típica y atípica de la EK. En comparación con este estudio, nuestros pacientes del sexo masculino no tuvieron un valor significativo para resistencia a GGIV ( $p < 0.546$ ), como tampoco los niveles más bajos de hemoglobina. Sin embargo en nuestros pacientes, una presentación atípica de la EK si tuvo significancia estadística para resistencia a gammaglobulina. ( $p < 0.000$ ).<sup>28</sup>

Otro estudio, realizado por Sleeper y cols, del 2015 basados en la Red Norteamericana para el estudio de la enfermedad de Kawasaki, encontraron que la sensibilidad de los sistemas de puntuación en Norteamérica es baja (33-42%) y la especificidad (85-87%) es entre moderada y alta, lo que sugiere que los sistemas de puntuación japoneses excluyen a los pacientes con bajo riesgo de resistencia a la GGIV.<sup>19</sup>

Davies y cols, en el Reino Unido, realizaron un estudio en el 2015, donde se estudiaron a 78 niños en un hospital tercer nivel de atención durante un periodo de 8 años, en el que demostraron que los sistemas de puntuación de Kobayashi, no lograron identificar los pacientes con factores de riesgo para resistencia a GGIV, sin embargo, este estudio se ve limitado debido al bajo número de pacientes. Adicionalmente, no describieron los criterios encontrados en su cohorte.<sup>28</sup>

En estudios realizados en Israel en 312 niños de 9 centros hospitalarios tratados entre 1996-2009. En niños de población árabe e israelí, encontraron como factores predictores para resistencia a GGIV, la administración del medicamento antes de 5 días de enfermedad al diagnóstico, la presencia de anomalías de las arterias coronarias, neutrofilia  $> 67\%$ , niveles de sodio  $< 134$  mmol/L y albúmina  $< 3.3$  mg/dL.<sup>15,29</sup> En comparación con nuestro estudio, ni el número de neutrófilos ni el nivel de sodio fueron significativos, sin embargo, si los niveles de albúmina con  $p < 0.002$ . También se concluyó que los sistemas de puntuación japoneses no son aplicables en esta población, al igual como se describió en estudios de EUA y Europa.

En Japón, las diferentes escalas de predicción de resistencia como Kobayashi, (sensibilidad 86% y especificidad 67%) Egami (sensibilidad 78% y especificidad 76%) y Sano (sensibilidad 77% y especificidad 86%) , han logrado describir los factores de riesgo para resistencia a la GGIV, a través de un sistema de puntuación, sin embargo, estos no son aplicables en México, al encontrar que estos valores descritos no tienen significancia estadística, por lo menos en el presente estudio, así como en los previamente reportados en EUA y Europa con una sensibilidad de 56 y 78% y especificidad de 35 a 68% respectivamente, para predecir pacientes con resistencia a GGIV; <sup>25,27</sup> así como tampoco se logra establecer en los mismos, factores predictores de resistencia a la gammaglobulina.

Como parte de las variables que se incluyeron en nuestro estudio que no han sido reportadas previamente, fueron las manifestaciones clínicas poco habituales, los resultados del electrocardiograma y los hallazgos ecocardiográficos no coronarios. Es importante señalar esto, ya que en nuestro estudio si se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estas variables en los pacientes que presentaron resistencia a gammaglobulina.

Encontramos que los pacientes que al diagnóstico de la EK presentaron insuficiencia cardiaca ( $p < 0.001$ ) y afectación al sistema nervioso central ( $p < 0.007$ ) tuvieron mayor probabilidad de resistencia a la gammaglobulina.

De los hallazgos electrocardiográficos, la presencia de alteraciones de repolarización ( $p < 0.018$ ), isquemia miocárdica ( $p < 0.018$ ) tuvieron significancia estadística para la resistencia a la GGIV.

Todos los hallazgos ecocardiográficos no coronarios al diagnóstico, como miocarditis ( $p < 0.004$ ), derrame pericárdico ( $p < 0.001$ ), pericarditis ( $p < 0.026$ ) así como isquemia miocárdica ( $p < 0.002$ ), fueron estadísticamente significativos para el grupo de pacientes con resistencia a GGIV. La significancia de los hallazgos tanto electrocardiográficos como ecocardiográficos en los pacientes con resistencia a la gammaglobulina no están establecidos, sin embargo pueden reflejar mas la severidad de la enfermedad al diagnóstico y por tanto asociarse a la falta de

respuesta al tratamiento inicial.

Finalmente, Noboru y cols, en un estudio publicado en agosto de 2015, encontraron que los niveles de ferritina sérica estaban significativamente elevados en los pacientes con EK refractaria a GGIV, sugiriendo que puede ser un marcador predictivo de severidad en la EK,<sup>14</sup>, sin embargo, la determinación de ferritina sérica no es un examen que se toma en forma habitual en la etapa aguda de la enfermedad de Kawasaki en el Instituto Nacional de Pediatría, sin embargo se deberá evaluar la utilidad de la determinación de ferritina en estudios posteriores.

## **12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Debido a que este estudio es retrospectivo, no se logró obtener información de algunas variables, ya que no se encuentran reportadas en los expedientes, por lo tanto no se pueden interpretar,

Adicionalmente, los datos obtenidos son de una sola Institución de salud, que, aunque recibe aproximadamente una cuarta parte de la población con EK según reportes de la Secretaria de salud, no reflejan completamente el comportamiento de la enfermedad en México.

Además, tampoco se incluyeron en el mismo, los diferentes medicamentos utilizados en el tratamiento de los pacientes con resistencia a la GGIV en la población objeto.

### **13. CONCLUSIONES**

La resistencia a gammaglobulina en pacientes con enfermedad de Kawasaki en nuestro estudio es menor a lo reportado en los estudios epidemiológicos de Japón. Los factores asociados a resistencia a la gammaglobulina reportados en Japón no se pudieron reproducir en nuestros pacientes, al igual que en estudios realizados en Estados Unidos, Canadá y Europa.

En estudios posteriores, será necesario incluir en la valoración de resistencia a la gammaglobulina el estado cardiológico al diagnóstico (presentación clínica, electrocardiograma y ecocardiograma no coronario) para evaluar el real peso estadístico de estas variables.

Se hace necesario la realización de mayor número de estudios para valorar las características propias de los pacientes en México con resistencia a gammaglobulina.

#### 14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67:1738-49
2. Gámez-González LB, Yamazaki-Nakashimada MA. Enfermedad de Kawasaki: un vistazo al cincuenteno. *Rev Invest Sur Mex* 2015; 22:169-181
3. Zhu FH, Ang JY. The Clinical Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: a Review and Update. *Curr Infect Dis Resp* 2016; 18:32
4. Ikeda K, Mizoro Y, Ameku T, Nomiya Y, Mae SI, Matsui S, et al. Transcriptional Analysis of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease Using an Induced Pluripotent Stem Cell Disease Model. *Circ J* 2017, 81: 110-118
5. Cohen E, Sunde IR. Kawasaki Disease at 50 years. *JAMA Pediatr* 2016; 170:1093-1099
6. Rodríguez-Suárez S, Síndrome linfomucocutáneo. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 1977, 34:53-57
7. Vizcaíno-Alarcón A, Arevalo-Salas A, Rodríguez-López AM, Sadowski PS. Enfermedad de Kawasaki en niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 398-408
8. González-Galnares M, Urbán-Vázquez H, Santamaría-Díaz H, Gorbea-Robles MC. Enfermedad de Kawasaki en México: análisis de 13 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48: 409-416

9. Frenkel-Salamón M, Ocaña-García LA, Bautista-Santos A, Cortina-Ramírez M, Cortina Watson J: Enfermedad de Kawasaki: Experiencia con ocho casos del Centro Medico ABC. *An Med Asoc Med Hosp ABC*. 2004; 49: 66-72
10. Sotelo N, González LA. Kawasaki Disease: A rare pediatric pathology in Mexico Twenty cases report from the Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Arch Cardiol Mex* 2007; 77:299-307
11. Quezada-Chavarría G, Ramírez-Serral I, Quezada-Cuevas SE, Salazar-Salas J, Fernández-Gómez I, Esparza-Pérez RI. Enfermedad de Kawasaki. Análisis de 17 casos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009; 47: 61-64
12. Garrido-García LM, Soto-Blanquel JL, Espinosa-Rosales FJ. Enfermedad de Kawasaki: cuadro clínico, exámenes de laboratorio y lesiones coronarias. *Acta Pediatr Mex* 2015;36: 314-321
13. DGIS: Dirección General de Información en Salud [Internet]. México: DGIS [citado Agosto 18 2017]. Estadísticas EK en menores de 5 años nacional e INP 2000-2016 [aprox. 16 pantallas]. Disponible en: [http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/BD\\_Cubos.html](http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/BD_Cubos.html)
14. Yamamoto N, Sato K, Hoshina T, Kojiro M, Kuruwara K. Utility of ferritin as a predictor of the patients with Kawasaki Disease refractory to intravenous immunoglobulin therapy. *Mod Rheumatol*. 2015;25:898-902
15. Bar-Meir M, Kalisky I, Schwartz A, Somekh E, Tasher D, Israeli Kawasaki Group. Prediction of Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Children with Kawasaki Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2013;2: 335-336

16. Xue LJ, Wu R, Du GL, Xu Y, Yuan KY, Feng ZC, et al. Effect and Safety of TNF Inhibitors in Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease: a Meta-analysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;52:389-400
17. Hyun-Jung K, Hyo-Eun L, Jae Won Y, Hong Ryang K. Clinical Outcome of Patients with Refractory Kawasaki disease based on Treatment modalities. *Korean J Pediatr* 2016;59:328-334
18. Euri S, Jeong JY, Hyun OJ, Eun JS, Jae SB, Young-Hwue K, et al. Prediction of unresponsiveness to second intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki Disease refractory to initial treatment. *Korean J Pediatr* 2016; 59: 408-413
19. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Evaluation of Kawasaki Disease Risk-scoring Systems for Intravenous Immunoglobulin Resistance. *J Pediatr.* 2011;158: 831–835
20. Young-Sun D, Ki-Won K, Jin-Kyong C, Byung HC, Mee-Kyung N, Hae Yong L. Predicting Factors for Refractory Kawasaki Disease. *Korean Circ J* 2010;40:239-242
21. Ghelani SJ, Pastor W, Parikh K. Demographic and treatment variability of refractory kawasaki disease: a multicenter analysis from 2005 to 2009. *Hosp Pediatr.* 2012;2:71-76
22. Tacke CE, Burgner D, Kuipers IM, Kuijpers TC. Management of acute and refractory Kawasaki Disease. *Expert Rev. Anti Infect Ther* 2012;10: 1203-1215

23. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child* 2015; 100:1084-1088
24. Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onodera T, Matsuzaki K, Matsumoto Y et al. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gamma-globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr*. 2000; 137: 172-176
25. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Lemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006;149:237-240
26. Sittiwangkul R, Pongprot Y, Silvilairat S, Phornphutkul C. Management and outcome of intravenous gammaglobulin-resistant Kawasaki disease. *Singapore Med J*. 2006;47:780-784.
27. Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2008;153:117-121
28. Davies S, Sutton N, Blackstock S, Gormley S, Hoggart CJ, Levin M, et al. Predicting IVIG resistance in UK Kawasaki disease. *Arch Dis Child*. 2015;100:366-368
29. Loomba RS, Raskin A, Gudausky TM, Kirkpatrick E. Role of the Egami Score in Predicting Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease Among Different Ethnicities. *Am J Ther*. 2016;23: 1293-1299
30. Bar-Meir M, Haklai Z, Dor M. Kawasaki disease in Israel. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:589-592.

## 15.CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Enero 2017	Febrero 2017	Marzo 2017	Abril 2017	Mayo 2017	Junio 2017	Julio 2017	Agosto 2017	Septiembre 2017	Octubre 2017	Noviembre 2017	Diciembre 2017
Búsqueda de literatura	X	X										
Elaboración de protocolo de investigación			X	X								
Corrección del protocolo					X							
Presentación de protocolo a los Comités de Investigación y Ética del INP						X						
Revisión de los casos con diagnóstico de EK + RIGIV y elección de pacientes candidatos al estudio							X					
Captura de datos.								X				
Análisis estadístico de los datos.								X	X			
Redacción del escrito e informe final										X	X	
Envío del estudio para su publicación												X

## ANEXOS

### Anexo 1. Variables

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	UNIDADES
<b>Sexo</b>	Dicotómica	<b>Masculino/Femenino</b>
<b>Edad</b>	Numérica continua	<b>Meses</b>
<b>Peso</b>	Numérica continua	<b>Kg</b>
<b>Talla</b>	Numérica continua	<b>Cm</b>
<b>Fecha de ingreso al INP</b>		<b>Año calendario</b>
<b>Datos de la Enfermedad de Kawasaki</b>		
<b>Días desde el inicio de la fiebre al diagnóstico</b>	Numérica continua	<b>Días</b>
<b>Fiebre</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Temperatura máxima al ingreso</b>		<b>° C</b>
<b>Lesiones orales</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Cambios en extremidades</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Exantema</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Inyección conjuntival</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Adenopatía cervicales</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Reactivación de la BCG</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Kawasaki Incompleto</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Kawasaki Atípico</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Afección hepática</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Choque asociado a EK</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Afección a sistema nervioso central</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Laboratorio</b>		
<b>Hemoglobina</b>	Numérica continua	<b>g/dl</b>
<b>Hematocrito</b>	Numérica continua	<b>Porcentaje</b>
<b>Leucocitos</b>	Numérica continua	<b>10<sup>3</sup>/ul</b>
<b>Neutrófilos</b>	Numérica continua	<b>Porcentaje</b>
<b>Bandas</b>	Numérica continua	<b>Porcentaje</b>
<b>Plaquetas</b>	Numérica continua	<b>10<sup>3</sup>/ul</b>
<b>Velocidad de segmentación globular</b>	Numérica continua	<b>mm/hr</b>
<b>Proteína C Reactiva</b>	Numérica continua	<b>mg/dl</b>
<b>Albúmina</b>	Numérica continua	<b>g/dl</b>
<b>Sodio</b>	Numérica continua	<b>mmol/l</b>
<b>Bilirrubinas totales</b>	Numérica continua	<b>mg/dl</b>
<b>Alanina aminotransferasa</b>	Numérica continua	<b>u/l</b>
<b>Tratamiento</b>		
<b>Gammaglobulina endovenosa</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Dosis de GGIV</b>	Numérica continua	<b>mg/kg</b>
<b>Segunda dosis de GGIV</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Esteroides</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Ecocardiograma al Diagnóstico</b>		
<b>Miocarditis</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Pericarditis</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Derrame pericárdico</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>
<b>Aneurismas coronarios gigantes</b>	Dicotómica	<b>Si/No</b>

## Anexo 2. Definiciones operacionales

<b>Datos de la Enfermedad de Kawasaki</b>	
<b>Fiebre</b>	Fiebre mayor a 38°C durante al menos 5 días.
<b>Lesiones orales</b>	Eritema en labios; sequedad, fisuras o sangrado de labios; lengua en fresa o eritema difuso de mucosa orofaríngea.
<b>Cambios en extremidades</b>	Eritema en palmas y/o plantas, induración de manos y/o pies, descamación de los dedos de manos y/o pies o presencia de líneas transversales en las uñas (líneas de Beau)
<b>Exantema</b>	Lesiones cutáneas polimorfas difusas, puede ser maculopapular, urticariforme o escarlatiniforme y afecta tronco, extremidades o región perianal. No se considera positivo la presencia de lesiones vesiculares o bullosas.
<b>Inyección conjuntival</b>	Enrojecimiento de la esclerótica, el cual es bilateral y afecta principalmente la conjuntiva bulbar pero puede afectar conjuntiva palpebral o tarsal. No se asocia a exudados, edema conjuntival ni ulceración corneal.
<b>Adenopatías</b>	Ganglios cervicales mayores a 1.5 cm de diámetro.
<b>Reactivación de BCG</b>	Eritema o induración en sitio de aplicación de la vacuna de la BCG.
<b>Kawasaki completo</b>	Fiebre sin causa aparente de más de 5 días de evolución más 4 de los 5 siguientes criterios clínicos: -Conjuntivitis no exudativa -Lesiones orales -Adenopatía cervical unilateral >1.5cm de diámetro -Exantema inespecífico -Cambios en extremidades: --Etapa aguda: Edema y eritema de palmas y plantas --Etapa subaguda: Descamación en grandes láminas
<b>Kawasaki incompleto</b>	Fiebre sin causa aparente de más de 5 días de evolución más 2 o 3 de los 5 criterios clínicos arriba descritos.
<b>Kawasaki atípico</b>	Enfermedad de Kawasaki con presencia de una manifestación clínica no habitual de la enfermedad.
<b>Manifestaciones hepáticas</b>	Alteración de pruebas de función hepática (elevación de ALT o hiperbilirrubinemia) o hidrocolecisto evidenciado por ultrasonido abdominal.
<b>Choque asociado a Enfermedad de Kawasaki</b>	Hipotensión, taquicardia, pulsos periféricos disminuidos, llenado capilar mayor a 2 segundos o disminución de la uresis en un paciente con Enfermedad de Kawasaki
<b>Afección de sistema nervioso central</b>	Meningitis aséptica, irritabilidad o parálisis facial transitoria
<b>Tratamiento</b>	
<b>Gammaglobulina intravenosa</b>	Administración de gammaglobulina intravenosa al momento del diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki
<b>Segunda dosis de GGIV</b>	Administración de una segunda dosis de gammaglobulina, durante la hospitalización en la que se diagnosticó por primera vez Enfermedad de Kawasaki.
<b>Esteroides</b>	Administración de esteroides intravenosos o vía oral, durante la hospitalización en la que se diagnosticó Enfermedad de Kawasaki.
<b>Ecocardiografía al diagnóstico</b>	
<b>Miocarditis</b>	Inflamación al miocardio manifestada ecocardiográficamente por alteraciones en la movilidad cardiaca
<b>Pericarditis</b>	Inflamación del pericardio manifestada ecocardiográficamente por engrosamiento del pericardio parietal y/o visceral con o sin repercusión hemodinámica
<b>Derrame pericárdico</b>	Inflamación del pericardio manifestada ecocardiográficamente por incremento en la producción de líquido pericárdico, el cual puede tener o no repercusión hemodinámica
<b>Aneurisma coronario gigante</b>	Segmento de arteria coronaria que forma una protuberancia en el trayecto de la arteria con un diámetro intraluminal interno mayor de 10 mm en cualquier segmento de una arteria coronaria de acuerdo a la adecuación por la superficie corporal propuesta por Dallaire.

Anexo 3. Hoja de recolección de datos

1.Número consecutivo		
2.Registro		
3.Género	0.Masc	1.Fem
4.Peso (kg)		
5.Talla (cm)		
6.Fecha de ingreso al INP		
<b>Datos de la Enfermedad de Kawasaki</b>		
7.Días desde el inicio de la fiebre al diagnóstico		
8.Fiebre	0.No	1.Sí
9.Temperatura máxima al ingreso		
10.Lesiones orales	0.No	1.Sí
11.Cambios en las extremidades	0.No	1.Sí
12.Exantema	0.No	1.Sí
13.Inyección conjuntival	0.No	1.Sí
14.Adenopatía	0.No	1.Sí
15.Reactivación de BCG	0.No	1.Sí
16.Kawasaki completo	0.No	1.Sí
17.Kawasaki incompleto	0.No	1.Sí
18.Kawasaki atípico	0.No	1.Sí
19.Manifestaciones hepáticas	0.No	1.Sí
20.Choque séptico asociado a EK	0.No	1.Sí
21.Afección de sistema nervioso central	0.No	1.Sí
22. Hemoglobina		
23. Hematocrito		
24. Leucocitos		
25. Neutrófilos		
26. Bandas		
27. Plaquetas		
28. Velocidad de segmentación globular		
29. Proteína C Reactiva		
30. Albumina		
31. Sodio		
32. Bilirrubinas totales		
33. Alanina aminotransferasa		
34.Gammaglobulina (GGIV)	0.No	1.Sí
35.Dosis de GGIV en mg		
36.Días de fiebre posterior a GGIV	0.No	1.Sí
37.Segunda dosis de GGIV	0.No	1.Sí
38.Esteroides	0.No	1.Sí
39.Miocarditis	0.No	1.Sí
40.Pericarditis	0.No	1.Sí
41.Derrame pericárdico	0.No	1.Sí
42.Aneurismas coronarios gigantes	0.No	1.Sí