

TESIS DE GRADO

"Factores de riesgo en pacientes con enfermedad de Kawasaki con falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina humana intravenosa en menores de 15 años atendidos en el Hospital del Niño del 1 de Enero de 2003 al 31 de diciembre de 2013"

Autoras

Dra. Jacqueline Levy	8-775-914
Dra. Milene McLenan	8-762-1266

Asesor clínico y metodológico:

Dr. Carlos D. Ríos
Médico Pediatra

Hospital del Niño
Panamá 2014

UNIVERSIDAD DE PANAMÁ
BIBLIOTECA DE MEDICINA

BY

Agradecimiento

Agradecemos en primer lugar a D—s por permitimos llegar a este momento, en el que concluimos esta etapa importante en nuestra vida profesional.

A nuestros padres y familiares por su apoyo incondicional estos años.

A nuestro asesor de tesis, el Dr. Carlos Ríos por todo su entusiasmo y dedicación que nos ayudo hacer posible este trabajo

A la Profesora Sharene Smoot, quien nos apoyo en el análisis estadístico.

A la Dra. Dora Estripeaut por su ayuda desinteresada y sus recomendaciones.

Al personal de archivos del Hospital del Niño quienes lograron que pudiéramos revisar la mayor cantidad de expedientes posibles.

Al Hospital del Niño, nuestro segundo hogar estos 3 años, por brindamos la oportunidad de formarnos como médicos especialistas en Pediatría en el mejor lugar que pudiésemos escoger y por ser el lugar donde se realizó este trabajo de campo.

Finalmente pero no menos importante, a todos nuestros pacientes, padres y niños, que nos regalaron la oportunidad de aprender de ellos y poder contribuir con su mejoría y curación.

Obsequio del autor

19/11/2016

Resumen

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que predomina en la población pediátrica menor de 5 años. Se estima que 10 a 30% de los pacientes fallan al tratamiento inicial con inmunoglobulina y 15 – 25% presentan lesiones de arterias coronarias como principal complicación en éstos pacientes.

Objetivos: Determinar los factores de riesgo asociados con la falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en pacientes menores de 15 años con enfermedad de Kawasaki atendidos en el Hospital del Niño de enero de 2003 a diciembre 2013 y reportar las lesiones coronarias que se encuentren.

Diseño: El estudio es observacional, analítico, retrospectivo y transversal. Se revisaron todos los expedientes de los pacientes egresados con diagnóstico de EK en 11 años en el Hospital del Niño y su seguimiento en la consulta externa. Se tabularon los datos en el programa Microsoft Excel y se realizó el análisis estadístico con el programa SPSS 19 y 22, mediante la prueba exacta de Fisher y la t de Student.

Resultados: De los 114 pacientes, 104 recibieron inmunoglobulina y de éstos el 8.7% fallaron a la dosis inicial con inmunoglobulina. En los pacientes que fallaron a la IGIV (inmunoglobulina intravenosa) el 44.4% fue masculino, la edad media fue 23.89 meses, el tiempo diagnóstico fue de 5.78 ± 1.85 días, y el tiempo de inmunoglobulina en todos los casos fue menor de 10 días. Las lesiones de arteria coronaria se encontraron en 12/95 pacientes en el grupo que respondió a las IGIV (12,6%) y en 1/9 paciente en el grupo que no respondió (11,1%).

Conclusión: El sexo masculino, la edad y el tiempo diagnóstico al igual que los marcadores bioquímicos no demostraron ser factores de riesgo para la falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina. Se logró obtener por primera vez datos de lesión de arterias coronarias en pacientes con EK en el Hospital del Niño.

Palabras claves: Enfermedad de Kawasaki, Inmunoglobulina, Lesión de arteria coronaria.

Índice

Agradecimiento.....	2
Resumen.....	3
Índice.....	4
1. Introducción.....	5
2. Planteamiento del problema.....	6
3. Justificación.....	9
4. Marco teórico.....	10
5. Formulación de la hipótesis.....	20
6. Objetivos.....	21
6.1 Objetivo general.....	21
6.2 Objetivos específicos.....	21
7. Metodología del estudio.....	22
7.1 Diseño metodológico.....	22
7.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	23
7.3 Variables.....	23
7.3.1 Definición de variables.....	24
7.3.2 Operacionalización de variables.....	25
7.3.3 Aspectos éticos.....	27
8. Cronograma.....	28
9. Presupuesto.....	29
10. Presentación de los resultados.....	30
10.1 Sujetos.....	30
10.2 Datos generales.....	31
10.3 Factores de riesgo para falla al tratamiento.....	38
10.4 Factores de riesgo para lesiones coronarias.....	41
11. Análisis y discusión de los resultados.....	44
12. Conclusiones.....	50
13. Limitaciones y Recomendaciones.....	51
14. Bibliografía.....	52
15. Anexos.....	55

1. Introducción

La enfermedad de Kawasaki o síndrome mucocutáneo ganglionar es una enfermedad aguda, multisistémica, idiopática e inespecífica, que afecta en su mayoría a los menores de 5 años. Si bien hay criterios clínicos principales para orientar el diagnóstico como son: fiebre mayor de 5 días sin causa aparente, conjuntivitis, cambios en extremidades, exantema, adenopatía cervical y alteraciones en cavidad oral y/o genital, se debe mantener un alto índice de sospecha para esta enfermedad, principalmente en niños febriles menores de cinco años, para iniciar un tratamiento precoz con inmunoglobulinas y evitar de esta manera la formación de aneurismas coronarios como principal complicación.

En Panamá, a pesar de revisiones descriptivas de la enfermedad¹, no se han realizado estudios que analicen los factores de riesgo asociados a la falla terapéutica con inmunoglobulina humana intravenosa ni se han descrito lesiones coronarias en pacientes con enfermedad de Kawasaki en el Hospital del Niño, por lo que el presente estudio tiene como objetivo encontrar estos factores desconocidos. Se examinaron tanto las características clínicas como los parámetros de laboratorio que se han descrito en la literatura que se asocian a estos eventos

Los resultados obtenidos, nos permitirán identificar qué pacientes están en riesgo de presentar falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina, qué pacientes tienen respuesta a la segunda dosis de esta y qué pacientes ameritan un tratamiento adicional, además de investigar si hay presencia o no de lesiones de arteria coronaria.

2. Planteamiento del problema

En los países desarrollados, la Enfermedad de Kawasaki (EK) ha sustituido a la fiebre reumática aguda como la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en los niños². A pesar de un mayor conocimiento de EK, la epidemiología continúa evolucionando, pues aún se denuncia en diferentes partes del mundo el retardo en el diagnóstico y tratamiento³

El Center for Disease Control de EE.UU. mantiene sólo una vigilancia pasiva de la enfermedad y en general, la medicina occidental no ha tenido la misma reacción que frente a otros problemas emergentes, probablemente a causa de la diversidad y complejidad de los datos, muchas veces controversiales que surgen de la experiencia con EK.

La EK afecta primariamente a niños pequeños y tiene una considerable variabilidad geográfica y racial. La EK es más frecuente en menores de 4 a 5 años, siendo poco frecuente por debajo de los tres meses⁴, aunque puede presentarse en todas las edades, desde la etapa neonatal⁵ a la adolescencia⁶. Los varones son más afectados que las niñas, con una relación de 1,4 a 1⁴. La incidencia de la EK es variable según diferentes países. En Japón es de 108 casos por 100 000 niños menores de cinco años de edad⁷, siendo el país de mayor incidencia. En EE.UU. es de 10 casos por 100.000 niños menores de cinco años de origen no asiático y de 44 casos por 100.000 en los de origen asiático². En China la incidencia es similar a la de EE.UU.⁸. La letalidad por EK también es variable según diferentes países. Japón presenta los valores más bajos, descendiendo de 1% en 1974 a menos de 0,1% en 1995⁷, en tanto en otros países es más elevada. Esta diferencia en la letalidad está vinculada a un mejor reconocimiento de la EK y por ende a un tratamiento precoz y adecuado, en los países en donde EK es más frecuente. La mortalidad es mayor en los varones y en los menores de un año de vida¹¹. En EE.UU., la EK es más frecuente en las clases socioeconómicas medias y altas¹².

Según Troitiño et al.¹ en un estudio descriptivo que evaluó las características epidemiológicas de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki en el Hospital del Niño de 1993 a 2003, se encontró un promedio de 3 casos por año. La relación niño/niña fue 4.5 a 1 y todos fueron menores de 3 años. La mayor frecuencia de casos se observó en los meses diciembre – enero y agosto – septiembre, similar a lo encontrado a una revisión de estadística entre los años 2007 y 2012.

La enfermedad de Kawasaki sigue siendo de etiología desconocida, con hipótesis que describen probable etiología infecciosa, asociada a factores ambientales y disturbios inmunológicos, lo que explica la respuesta de la enfermedad al tratamiento con inmunoglobulina. A pesar de lo mencionado, no todos los pacientes con EK responden al tratamiento inicial con IGIV y persisten febriles después de su administración o reiteran fiebre y otros síntomas de la enfermedad en los primeros dos días luego de un período de apirexia.

Se estima que 10% a 30% de los pacientes no responden al tratamiento inicial con IGIV. El tratamiento óptimo de estos pacientes no está definitivamente establecido, pero actualmente existe consenso en reiterar la IGIV en caso de falla de tratamiento. En algunas series de pacientes se han requerido reiterar dos a tres veces las infusiones de IGIV¹³⁻¹⁹.

Muchos clínicos proponen, en caso de falla al tratamiento, asociar a la IGIV el uso de corticoides. Aunque las referencias iniciales sobre los corticoides vinculaban su uso a mayor incidencia de lesiones coronarias, actualmente se plantea utilizarlos en aquellos pacientes que no responden a la primera o segunda infusión de IGIV, obteniéndose resultados favorables. Se utiliza metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/día durante tres días¹³⁻¹⁹

En casos seleccionados de pacientes que no responden a estos regímenes terapéuticos, se han utilizado inmunosupresores como la ciclosporina¹³⁻¹⁹. Comunicaciones recientes, que hacen hincapié en el mecanismo lesional a nivel arterial mediado por radicales libres de oxígeno, proponen el uso de sustancias antioxidantes (alfa-tocoferol, ácido ascórbico), en caso de no respuesta al tratamiento inicial²⁰. Se necesitan más estudios para este grupo de pacientes con la finalidad de establecer protocolos de tratamiento ampliamente probados.

En el Hospital del Niño, no existe un estudio en que se evalué la respuesta al tratamiento con Inmunoglobulina en pacientes con Enfermedad de Kawasaki, y no se conoce qué medidas se toman si no responden a la misma. Además en el estudio Troitiño et al. se menciona que sólo 2 de cada 5 pacientes acudió a control posterior con de cardiología y es posible que por esto exista un subregistro acerca de la respuesta al tratamiento y la aparición de aneurismas en estos pacientes¹.

3. Justificación

La enfermedad de Kawasaki se presenta en la población pediátrica de nuestro país más frecuentemente de lo estimado. Por sus características y evolución, el diagnóstico puede ser tardío, lo que representa mayor riesgo para la falla al tratamiento con IGIV inicial y para aparición de lesiones de arterias coronarias

Aproximadamente el 15-25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, incluyendo dilatación difusa y formación de aneurismas, porcentaje que se reduce notablemente a un 3-5% cuando son tratados adecuadamente entre el quinto y séptimo día²¹. Existen pocos estudios publicados que evalúen las particularidades de la EK en Latinoamérica y los posibles factores de riesgo en esta población²².

Los resultados obtenidos en esta investigación nos permiten conocer las características y el manejo de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki en el Hospital del Niño, evaluar si los mismos factores de riesgo para la falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina que se han estudiado a nivel internacional son aplicables a nuestros pacientes y demostrar la presencia antes desconocida del desarrollo de lesiones de arteria coronaria. Esperamos con este estudio aportar recomendaciones dentro del manejo y tratamiento de esta enfermedad en nuestra población.

Este estudio podría ser el inicio de estudios a nivel nacional para determinar prevalencia e incidencia de esta enfermedad y sus características y comportamiento.

4. Marco teórico

La enfermedad de Kawasaki, antes llamada síndrome linfático mucocutáneo o poliarteritis nudosa infantil, es una vasculitis febril aguda de la infancia descrita por primera vez en Japón por el Dr. Tomisaku Kawasaki en 1961. Se trataba de un niño de cuatro años, que ingresó al Hospital de la Cruz Roja en el sexto día de evolución de la enfermedad, que presentaba fiebre, adenopatía cervical, erupción cutánea, congestión conjuntival, alteraciones en labios y boca, ictericia, anemia hemolítica y descamación. Fue tratado con corticoides y antibióticos, siendo dado de alta a los 41 días de iniciada la enfermedad. Fue considerada como una enfermedad de etiología desconocida, benigna, autolimitada, sin secuelas²³. En el año 1962, T. Kawasaki realizó una comunicación sobre siete casos clínicos, denominándolos como "síndrome febril no-escarlatina con descamación" y en el año 1964 comunicó 22 casos clínicos más, denominándolos como "síndrome mucocutáneo ocular"²³. A pesar de la acumulación de nuevos casos, muchos clínicos consideraban que no se trataba de una nueva enfermedad, sino de una presentación atípica del síndrome de Stevens-Johnson. En el año 1965, el Dr. Noburu Tanaka realizó una autopsia a un niño que tenía el diagnóstico de síndrome mucocutáneo ocular, que había muerto en forma súbita e inesperada, descubriendo una trombosis en una arteria coronaria²³

Hasta ese momento no se había correlacionado la enfermedad con afectación de las arterias coronarias, y muchos clínicos negaron la asociación del síndrome mucocutáneo ocular con complicaciones cardíacas fatales. La primera publicación de la EK fue en el año 1967²⁴, en idioma japonés, por T. Kawasaki, publicada en una revista de alergia, refiriendo 50 casos clínicos y estableciendo los criterios diagnósticos de la enfermedad. Esta publicación generó controversias en el ambiente médico japonés, sobre todo en lo relacionado al vínculo de la enfermedad con la afectación cardíaca. El Dr. Takajiro Yamamoto, en el año 1968, publicó una serie de casos de EK sobre 23 pacientes, once (48%) presentaban anomalías electrocardiográficas, estableciéndose que la afectación cardíaca era un hecho común en esta enfermedad²⁵.

La primer publicación en idioma inglés de EK fue realizada por T. Kawasaki en el año 1974, en la revista *Pediatrics*²⁶, denominándose como “síndrome mucocutáneo ganglionar”. En el año 1970 se estableció por parte de Tanaka y colaboradores, al igual que otros autores japoneses²³, el vínculo entre las formas fatales de la poliarteritis nodosa infantil y las formas severas de la EK, considerándolas diferentes manifestaciones de una misma enfermedad, lo que fue reafirmado en el año 1977 por Landing y Larson²⁷, manifestando que estas dos enfermedades son indistinguibles desde el punto de vista anátomo-patológico.

Las primeras observaciones de la EK en Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU) fueron realizadas en la década de los 70 en Hawai, por parte de dos jóvenes médicos; Marian Melish, especialista en enfermedades infecciosas y Raquel Hicks, pediatra reumatóloga; aunque no establecieron el vínculo con la EK hasta el año 1973, al ver fotos de pacientes con EK procedentes de Japón, habiéndolos considerado previamente como casos de fiebre de origen desconocido con resolución espontánea²³. En el año 1976 publicaron una serie de pacientes hawaianos con EK, siendo la primera publicación de pacientes estadounidenses, la mayoría de origen asiático²⁸

La etiología de la EK continúa siendo desconocida. Se sospecha que hay una activación del sistema inmunológico por una infección desencadenante en un huésped genéticamente susceptible²⁹. Se sospecha de etiología infecciosa por diversos aspectos clínicos y epidemiológicos. Al ser una enfermedad autolimitada, acompañada de fiebre, exantema, enantema y adenopatía, sugiere una causa infecciosa. Es una enfermedad que tiene un patrón de incidencia estacional, con mayor predominio durante los meses de primavera e inicio del verano, como sucede en las infecciones virales. El desarrollo de la EK en epidemias en diferentes países, así como mayor incidencia en algunas regiones, es otro factor que sugiere una causa infecciosa. Otro elemento que soporta la etiología infecciosa es la ocurrencia de EK en hermanos de individuos afectados, los que se enferman la mayoría de las veces (54%) en los primeros 10 días del caso índice, lo que sugiere la exposición a un agente etiológico común, oponiéndose a una predisposición de tipo genético solamente.

La baja frecuencia de la enfermedad en lactantes pequeños y en niños mayores y adultos, es consistente con la hipótesis de que la EK es causada por un agente al cual la mayoría de los adultos son inmunes y que los lactantes están protegidos por anticuerpos maternos.

En contra de la etiología infecciosa, está el hecho de la escasa evidencia de que la EK pueda contagiarse de persona a persona, aunque la mayoría de los individuos podrían presentar una infección asintomática y solo algunos desarrollar síntomas de EK^{23,30,31}. Durante picos epidémicos de EK se ha tratado de hallar un factor ambiental común, describiéndose asociación con determinados limpiadores de alfombras, proximidad a lugares con agua estancada (lagunas, etcétera) y antecedente de una enfermedad respiratoria previa, pero ninguno ha sido probado³⁰. A pesar de una probable etiología infecciosa, no hay evidencia firme para ningún germen.

En el mundo occidental, los criterios diagnósticos más utilizados son los que propone la Academia Americana de Pediatría^{36,37}, que establece como primer requisito la presencia de fiebre por más de cinco días, sumado a cuatro o más de los siguientes síntomas

- Conjuntivitis bilateral no purulenta
- Exantema polimorfo
- Cambios en labios o mucosa oral: labios secos, enrojecidos o fisurados, lengua "de frambuesa" y eritema difuso de mucosa oral o faríngea
- Cambios periféricos de extremidades eritema en palmas o plantas, edema indurado de manos o pies y descamación de piel de manos, pies o periné durante la convalecencia
- Linfadenopatía cervical aguda no purulenta, aislada, de al menos 15 mm de diámetro

Las guías clínicas japonesas plantean que la fiebre no es un criterio imprescindible, sino que se suma al listado descrito y exige la presencia de al menos cinco de los seis criterios para plantear el diagnóstico. Tampoco establece un requisito de diámetro para la linfadenopatía cervical, sino que basta con que ésta sea única y no purulenta. Dentro de los síntomas los menos frecuentes, tanto en las presentaciones completas como incompletas, son la linfadenopatía cervical y los cambios en las extremidades^{36,38}

La EK incompleta se define como una situación clínica en la cual no se cumplen los criterios clásicos que se exigen para el diagnóstico de EK, pero existen hallazgos clínicos y de laboratorio compatibles sin otra causa que los explique. Operativamente se define por la presencia de menos de cuatro de los criterios de EK, independientes de la presencia o ausencia de aneurismas coronarios^{36,38}.

La forma típica de la enfermedad tiene 3 fases de duración variable:

1. Fase *febril aguda* que dura aproximadamente 10 días y es cuando aparecen las manifestaciones clínicas.
2. Fase *subaguda* que dura de 11 a 21 días y su inicio es determinado por el cese de la fiebre, pudiendo persistir la irritabilidad e inyección conjuntival. Aparece la descamación de pies, manos y área perianal.
3. Fase de *convalecencia* larga (de 21 a 60 días) en la que desaparecen los signos clínicos progresivamente y hay normalización de los reactantes de fase aguda.

La Asociación Americana de Cardiología (AHA) publicó criterios suplementarios de laboratorio y ecocardiográficos para el diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki incompleta y se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios de laboratorio suplementarios (A) y criterios ecocardiográficos (B) para el diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki incompleta

(A)
<p>Albumina sérica $\leq 3,0$ g/dL</p> <p>Anemia para la edad</p> <p>Elevación de la alanina aminotransferasa</p> <p>Plaquetas luego de 7 días $\geq 450,000/\text{mm}^3$</p> <p>Leucocitos $\geq 15,000/\text{mm}^3$</p> <p>Leucocitos en orina $\geq 10/\text{HPF}$</p>
(B)
<p>Z score para coronaria descendente anterior izquierda y coronaria derecha $\geq 2.5\text{mm}$</p> <p>Se utiliza el criterio del Ministerio de Salud de Japón para aneurismas de arteria coronaria</p> <p>Diámetro del lumen interno:</p> <ul style="list-style-type: none"> > 3 mm en niños < de 5 años de edad > 4 mm en niños > de 5 años de edad <p>De un segmento que mide ≥ 1.5 veces que un segmento adyacente</p> <p>Lumen coronario claramente irregular</p>
Otras 6 presentaciones sugeridas (si ≥ 3 presentaciones, positivo)
<p>Brillo perivascular en las arterias coronarias</p> <p>Falta de conicidad de las arterias coronarias</p> <p>Disminución de la función del ventrículo izquierdo</p> <p>Regurgitación mitral</p> <p>Efusión pericárdica</p> <p>Z score para coronaria descendente anterior izquierda y coronaria derecha de 2 a 2.5mm</p>

Fuente: Asociación Americana de Cardiología (AHA)³⁹

Aproximadamente el 15-25% de los niños no tratados desarrollan anomalías coronarias, incluyendo dilatación difusa y formación de aneurismas. La dilatación coronaria puede detectarse a partir de los 7-10 días de iniciada la enfermedad, pero es entre la tercera y cuarta semana en donde se produce el pico de mayor incidencia^{40,41}

El desarrollo de aneurismas coronarios se vincula con el riesgo de muerte súbita, por trombosis coronaria e infarto agudo de miocardio. En el seguimiento a largo plazo de los pacientes con dilataciones coronarias y aneurismas, se evidenció que el retroceso de las anomalías coronarias es un hecho frecuente, hasta en 50% de los casos, y en los restantes se evidenció disminución del tamaño de aneurismas, con o sin estenosis coronaria (25%), retroceso de aneurismas pero con estenosis coronaria (15%) y en los restantes finas irregularidades de los vasos coronarios pero sin estenosis (10%). En seguimientos a largo plazo, se estima que 40% de los pacientes con aneurismas coronarios persistentes y estenosis coronaria desarrollan infarto de miocardio⁴².

La forma más severa de afectación coronaria es el desarrollo de aneurismas gigantes ($\geq 8\text{mm}$). Estos aneurismas tienen menos probabilidad de retroceder y son frecuentes las complicaciones (trombosis, ruptura, estenosis).

Hay tanto hallazgos clínicos como de laboratorio que se asocian a un incremento del riesgo para desarrollar aneurismas coronarios en la enfermedad de Kawasaki. Las características clínicas incluyen: sexo masculino, edades extremas, fiebre prolongada, diagnóstico tardío y fiebre persistente refractaria al tratamiento³⁹. Las características de laboratorio incluyen baja hemoglobina, leucocitosis, bandemia, incremento persistente de la PCR o VES, trombocitopenia, hipoalbuminemia⁴³.

Los hallazgos de laboratorio traducen la intensidad de la respuesta inflamatoria. Los valores elevados de leucocitos con predominio de neutrófilos (menos de 68%), el descenso en el valor de la hemoglobina (menos de 10g/dl), la hipoalbuminemia, la plaquetopenia, aumento de enzimas hepáticas, sobre todo LDH mayor a 590 UI/l, valores elevados de la PCR y VES, persistencia de leucocitosis elevada después de IGIV, presencia de factor estimulante de colonias de granulocitos, se han vinculado con mal pronóstico.

El score de Harada se utiliza para predecir lesiones en las arterias coronarias en pacientes con EK, si presenta al menos cuatro de los siguientes siete elementos⁴⁴⁻⁴⁹.

- 1) leucocitosis mayor a 12.000 elementos/mm³,
- 2) recuento plaquetario menor de 35 x 10⁴ elementos/mm³,
- 3) PCR elevada,
- 4) hematocrito menor a 35%,
- 5) albúmina menor a 3,5 g/dl,
- 6) edad menor de 12 meses y
- 7) sexo masculino.

El porcentaje de niños con EK que desarrollarán aneurismas gigantes es variable, reportándose valores de entre 1 a 4%, con una mortalidad elevada⁵⁰. Si se realiza tratamiento con IGIV y AAS antes de los 10 días de iniciada la enfermedad, la incidencia de alteraciones coronarias disminuye notoriamente, a porcentajes < de 5%⁵¹.

Sin embargo, para predecir la falla al tratamiento con inmunoglobulina, existen otras escalas desarrolladas en Japón (Tabla 2)

Tabla 2. Escalas para predecir la resistencia o falla a la inmunoglobulina			
	EGAMI⁵²	KOBAYASHI⁵³	SANO⁵⁴
	TD ≤ 4 días (1 punto) ALT > 100 U/L (1 punto) Plaquetas ≤ 300x10 ⁹ /L (1 punto) PCR ≥ 8 mg/dL (1 punto) Edad ≤ 6 meses (2 puntos)	TD ≤ 4 días (2 puntos) Na ≤ 133 (2 puntos) ALT ≥ 100 U/L (1 punto) Plaquetas ≤ 300x10 ⁹ /L (1 punto) PCR ≥ 10 mg/dL (1 punto) Edad ≤ 12 meses (1 punto) % de neutrófilos ≥ 80 (2 puntos)	Bilirrubina total ≥ 0.9 mg/dL (1 punto) AST ≥ 200 U/L (1 punto) PCR ≥ 7 mg/dL (1 punto)
Alto riesgo	≥ 3 puntos	≥ 5 puntos	≥ 2 puntos

TD: tiempo diagnóstico, ALT: alanina aminotransferasa, PCR: proteína C reactiva, Na: sodio, AST: aspartato aminotransferasa.

Dichas escalas al ser probadas en estudios estadounidenses demostraron alta especificidad para predecir la falla a la IGIV en pacientes no japoneses, pero tuvieron baja sensibilidad⁵⁵. La implicación clínica de esto es que si la escala es positiva en un paciente no japonés, la resistencia a la IGIV es probable, sin embargo, si es negativa, no excluye con seguridad la resistencia al tratamiento (Tabla 3). Los intentos de desarrollar escalas más sensibles y específicas para pacientes fuera de Japón no han sido exitosos⁵⁶.

Tabla 3. Utilidad de la prueba en japoneses versus no japoneses			
Casos japoneses			
Sensibilidad	78%	86%	77%
Especificidad	76%	67%	86%

Casos no japoneses			
Sensibilidad	42%	33%	40%
Especificidad	85%	87%	85%

En estudios realizados en otros países se ha encontrado relación entre la enfermedad de Kawasaki y las lesiones de arterias coronarias, además de fallo al uso de IGIV:

(1) En Colombia²² se estudiaron 48 pacientes en tres hospitales de III nivel de 1998 al 2006 en un estudio retrospectivo. Encontraron los siguientes resultados.

- Predominio de sexo masculino
- Edad promedio de 29,6 meses
- Se administró la Inmunoglobulina al 85.4 % de los pacientes
- El TIGIV fue de 9,5 días (mediana 6), en 25% de los pacientes la aplicación se demoró más de 11 días.
- Dos pacientes presentaron fallo al tratamiento con la primera dosis de inmunoglobulina requiriendo una segunda dosis, y en uno de ellos fue necesario pulso de corticoide endovenoso.
- Se presentó lesión coronarias en 13 pacientes (27.1%). Las características de estos pacientes fueron: más jóvenes, mayor tiempo diagnóstico y cifras elevadas de leucocitos
- Dos pacientes presentaron recaída de la enfermedad; ambos pacientes tuvieron EK completa, afección cardiaca y respuesta inicial adecuada a la IGIV, con más de 48 horas afebriles.

(2) En E.E.U.U (California)⁵⁷ se realizó un estudio donde se analizaron factores asociados a lesiones coronarias en enfermedad de Kawasaki, 24% presentó lesiones en arterias coronarias. Las características encontradas en estos pacientes fueron edad menor a 1 año y mayor de 9 años; sexo masculino, tiempo diagnóstico e inicio del tratamiento tardíamente.

- (3) México⁵⁸ encontró un estudio que analizó 22 pacientes con Enfermedad de Kawasaki, de los cuales 3 pacientes presentaron fallo al tratamiento con IGIV y 24% presentó lesiones en las arterias coronarias. Este estudio sólo fue descriptivo por lo que no se analizaron los factores de riesgo para estos resultados encontrados.
- (4) En Korea²¹ realizaron un estudio donde se analizó 51 casos de pacientes con Enfermedad de Kawasaki y se reportó que 18 pacientes no respondieron a la dosis inicial con inmunoglobulina. La edad, el sexo, valor de laboratorios (leucocitos, plaquetas, VES y PCR) no fueron estadísticamente significativos. Se presentó lesiones de arterias coronarias en 44.4% de los pacientes que no respondió a la inmunoglobulina inicial y 6.1% en el grupo que respondió.
- (5) Min Park et al⁵⁹, realizaron un estudio en Korea (2005-2011) donde analizaron 302 casos de pacientes con EK, reportando que 9.7% de los pacientes no responden al tratamiento inicial con IGIV. La frecuencia de lesión de arteria coronaria fue mayor en el grupo que no respondió a la inmunoglobulina (43.3%) en comparación al que respondió (6.8%). Las transaminasas ($ALT \geq 84$ mg/dl) y la bilirrubina ≥ 0.9 mg/dl fueron dos marcadores bioquímicos que analizados en una regresión multivariada, son predictores de falla al tratamiento con inmunoglobulina.

5. Hipótesis de trabajo

✓ Hipótesis nula

La edad menor de un año, el sexo masculino, la evolución en días hasta el diagnóstico mayor de 10, el tiempo de evolución prolongado en días hasta la aplicación de IGIV y PCR y VES elevadas, leucocitosis, trombocitopenia e hipoalbuminemia, no son factores de riesgo para la falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina en pacientes menores de 15 años con Enfermedad de Kawasaki, atendidos en el Hospital del Niño desde enero de 2003 a diciembre de 2013.

✓ Hipótesis alterna

La edad menor de un año, el sexo masculino, la evolución en días hasta el diagnóstico mayor de 10, el tiempo de evolución prolongado en días hasta la aplicación de IGIV y PCR y VES elevadas, leucocitosis, trombocitopenia e hipoalbuminemia, son factores de riesgo para la falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina en pacientes menores de 15 años con Enfermedad de Kawasaki, atendidos en el Hospital del Niño desde enero de 2003 a diciembre de 2013.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general:

- ✓ **Determinar los factores de riesgo asociados con la falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina humana intravenosa en pacientes menores de 15 años con enfermedad de Kawasaki atendidos en el Hospital del Niño de enero de 2003 a diciembre 2013**

6.2 Objetivos específicos:

- 1. Determinar si el sexo masculino está asociado a la falla al tratamiento inicial con IGIV**
- 2. Determinar si la edad menor de 1 año está asociada a la falla al tratamiento inicial con IGIV**
- 3. Determinar si la evolución en días hasta el diagnóstico mayor de 10 está asociada a la falla al tratamiento inicial con IGIV.**
- 4. Determinar si el tiempo de evolución prolongado en días hasta la aplicación de IGIV está asociado a la falla al tratamiento inicial con IGIV.**
- 5. Determinar si la PCR y VES elevadas está asociadas a la falla al tratamiento inicial con IGIV.**
- 6. Determinar si la leucocitosis y trombocitopenia están asociadas a la falla al tratamiento inicial con IGIV**
- 7. Determinar si la hipoalbuminemia está asociada a la falla al tratamiento inicial con IGIV**
- 8. Comparar fallas en pacientes con Kawasaki completo versus incompleto.**
- 9. Determinar factores de riesgo que conducen a falla en la segunda dosis de IGIV, si número de casos lo permite.**
- 10. Conocer el tratamiento prescrito a aquellos pacientes con falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina.**
- 11. Determinar la frecuencia de lesiones coronarias en pacientes con Enfermedad de Kawasaki.**

7. Metodología

7.1 Diseño metodológico

Es un estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal. Se evaluaron los expedientes de todos los pacientes egresados con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki en el Hospital del Niño desde el 1 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre del 2013 y su seguimiento en la consulta externa durante el período señalado para determinar la aparición de lesiones de arterias coronarias. Fueron evaluados como factores de riesgo: la edad menor de un año, el sexo masculino, la evolución en días hasta el diagnóstico mayor de 10, el tiempo de evolución prolongado en días hasta la aplicación de IGIV y PCR y VES elevadas, leucocitosis, trombocitopenia e hipoalbuminemia.

Para definir EK completo e incompleto, se utilizó la definición de caso de la CDC. Se consideró EK completo a los pacientes que presentaban, o más de 5 días de fiebre o fiebre hasta el momento de la aplicación de la IGIV, si esta se colocó antes del quinto día y presentara por lo menos 4 de los 5 criterios diagnósticos: exantema polimorfo, conjuntivitis bilateral no supurativa, cambios en mucosa oral y/o genital, cambio en extremidades y adenopatía cervical. Un paciente con fiebre y lesión coronaria, que no cumpliera con la definición de caso de la CDC, fue clasificado como caso incompleto. Para los marcadores bioquímicos utilizamos el score de Harada para realizar los puntos de corte.

Para definir las alteraciones ecocardiográficas se tomaron en cuenta los hallazgos descritos en los reportes de estos exámenes, de acuerdo con los criterios utilizados por el cardiólogo asignado al paciente.

Se utilizó una hoja de recolección de datos elaborada por las autoras del estudio (Anexo 1.) y se tabularon los datos en el programa Microsoft Excel. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19 y 22. Se manejo el análisis de los datos nominales con el chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher. La t de Student se utilizó para las variables continuas, realizando análisis bivariados. Se consideró estadísticamente significativo valores de $p < 0.005$.

7.2 Criterios de Inclusión:

- ✓ Pacientes menores de 15 años tratados en el Hospital del Niño con diagnóstico de egreso de enfermedad de Kawasaki (completo o incompleto)
- ✓ Pacientes con expediente completo donde estén consignadas todas las variables utilizadas en el estudio.

Criterios de exclusión

- ✓ Pacientes con expediente clínico incompleto

7.3 Variables

- Dependiente. Falla terapéutica con IGIV.
- Independiente
 - sexo
 - edad
 - tiempo transcurrido de la enfermedad hasta su diagnóstico
 - tiempo transcurridos entre el inicio de los síntomas y aplicación del tratamiento
 - características clínicas
 - tratamiento prescrito
 - lesiones coronarias
 - parámetros de laboratorio
 - VES
 - PCR
 - Plaquetas
 - Leucocitos
 - Albúmina

7.3 1 Definición de variables

- **Falla al tratamiento:**
 - **Inmediata o temprana:** persistencia de fiebre o recurrencia de la misma antes de las 48 horas.
 - **Tardía:** recurrencia de fiebre luego de 48 horas luego de la colocación de primera dosis de inmunoglobulina.
- **Sexo:** Diferencia física y constitutiva entre hombres y mujeres.
- **Edad:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento.
- **Tiempo transcurrido de la enfermedad:** evolución en días desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad.
- **Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y aplicación del tratamiento:** tiempo que dura desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de implementación del método de curación de la enfermedad
- **Características clínicas:** conjunto de síntomas y signos obtenidos en la exploración física.
- **Tratamiento prescrito:** Cuidados y atenciones prestadas a un paciente con el objeto de combatir, mejorar o prevenir una enfermedad.
- **Lesiones coronarias:** Alteración local de los vasos sanguíneos ubicados en el corazón.
- **Parámetros de laboratorio.**
 - **VES:** Consiste en medir la velocidad con la que sedimentan los eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra de plasma sanguíneo (tratado con solución de citrato o con EDTA), en un periodo determinado de tiempo, habitualmente una hora. Es un marcador de inflamación sistémica.

- PCR: es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda).
- Plaquetas: fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, derivados de la fragmentación de los megacariocitos. Juegan un papel fundamental en la hemostasia y son una fuente natural de factores de crecimiento
- Leucocitos: conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmunitaria, interviniendo en la defensa del organismo contra antígenos.
- Albúmina: es una de las proteínas más importante del plasma de la sangre. Se presentan concentraciones bajas en personas que padecen de malnutrición, inflamación y enfermedades renales y hepáticas.

7.3.2 Definición operacional

- **Sexo**
 - Femenino / Masculino
- **Edad:** pacientes con enfermedad de Kawasaki menores de 15 años, distribuidos así:

○ 1-11 meses	○ 5 – 9 años 11 meses
○ 12m - 4 años 11 meses	○ 10 – 15 años
- **Tiempo transcurrido de la enfermedad:** evolución en días desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad.
- **Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y aplicación del tratamiento:**
 - Menor o igual de 10 días: aplicación temprana
 - Mayor de 11 días: aplicación tardía

- **Características clínicas:** presencia o ausencia de las siguientes manifestaciones:
 - Fiebre
 - Exantema
 - Conjuntivitis bulbar
 - Cambios en mucosa oral y/o genital
 - Cambio en extremidades
 - Adenopatía cervical

Kawasaki completo: fiebre alta de 5 días o más de duración, junto, al menos, cuatro de las características antes mencionadas.

Kawasaki incompleto: pacientes con fiebre de menos de 5 días y menos de cuatro de los síntomas principales mencionados.

- **Tratamiento prescrito:** Cantidad de dosis que se aplica de Inmunoglobulina humana intravenosa y/o corticoides.
- **Lesiones coronarias:** presencia o ausencia de lesiones coronarias encontradas en los pacientes con enfermedad de Kawasaki reportadas por el cardiólogo operador y si se encuentran, su descripción y mediciones:
 - Presente
 - Aneurisma
 - Dilatación
 - Ausente
- **Parámetros de laboratorio:**
 - VES \geq 20 mm/hr
 - PCR \geq 1 mg/dl
 - Leucocitos \geq 12,000 elementos/mm³
 - Plaquetas \leq 150, 000 elementos/mm³
 - Albúmina \leq 3,5 g/Dl

7 3.3 Aspectos Éticos

En el presente estudio, se respetó la confidencialidad de los datos recolectados en los expedientes clínicos incluyendo los nombres de los pacientes y sus familiares.

Se realizó un documento de confidencialidad donde los investigadores se comprometen en proteger los datos de los pacientes y de la institución obtenidos en los expedientes clínicos para evitar la exposición de información personal de los pacientes (ver Anexo 2).

8. Cronograma

	2013						2014				
	Julio	Agosto	Sept	Oct	Nov	Dic	Enero	Feb	Marzo	Abr	Mayo
Actividades											
Protocolo											
Recolección de Datos											
Tabulación											
Análisis											
Revisión											
Presentación											

9. Presupuesto

<i>Tiempo para la investigación</i>	<i>Costo por Hora</i>	<i># de horas</i>	<i>% de patrocinio</i>	<i>Total</i>
Horas de investigación	10.00	110		1,100.00 (2) 2,200.00
Colaboradores	3.12	8		25.00
Asesores	30.00	48		1,440.00
Horas de personal de salud				
Subtotal				3,665.00
<i>Insumos</i>	<i>Costo por unidad</i>	<i>Cantidad</i>	<i>% de patrocinio</i>	<i>Total</i>
Papelería	0.15	100		15.00
Impresión	0.25	100		25 00
Programa estadístico				
Laboratorios				
Estudios especiales				
Otros				
Subtotal				40.00
Total				3,705.00

10. Resultados

10.1 Sujetos

Durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2013, enrolamos un total de 115 pacientes con Enfermedad de Kawasaki. Uno de éstos no completó el tratamiento en la institución ya que egresó voluntariamente y no se le realizó ecocardiograma, por lo que fue excluido. Se utilizaron 114 pacientes para realizar el análisis descriptivo de las distintas variables, pero 10 fueron excluidos para el análisis multivariado ya que estos no recibieron la Inmunoglobulina.

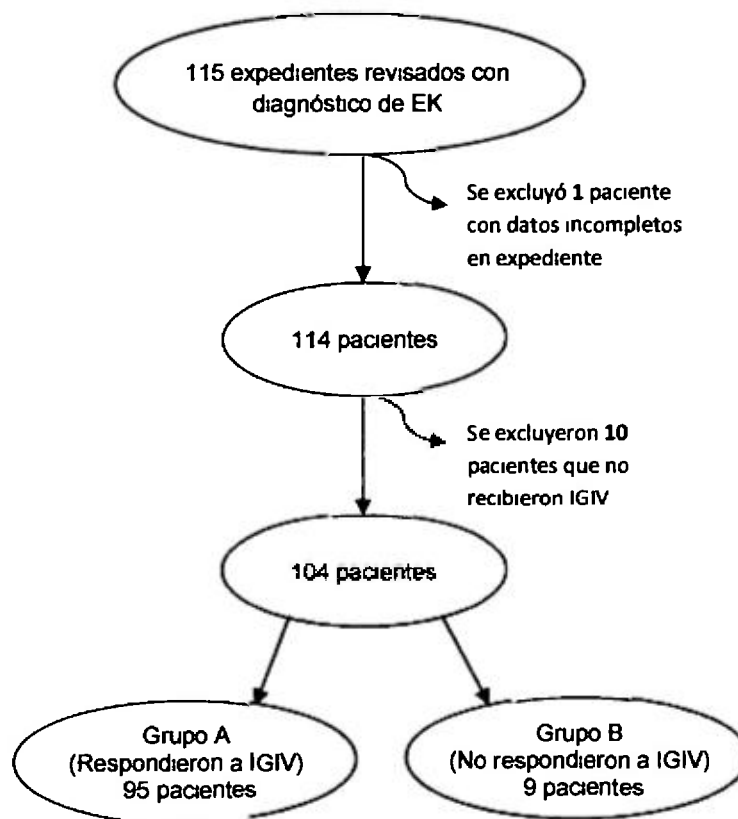
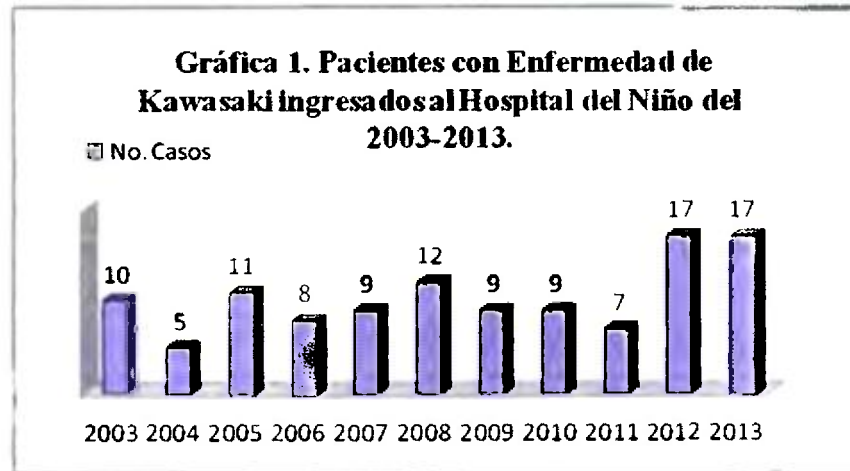


Fig. 1 Flujograma de selección de pacientes

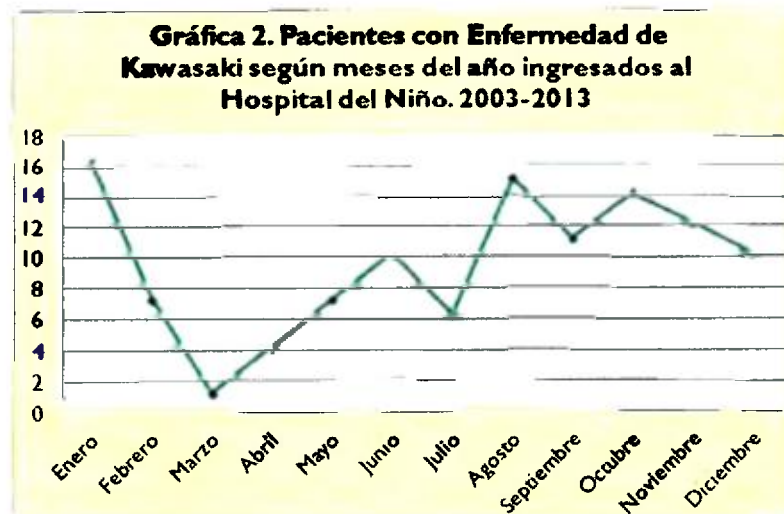
10.2 Datos generales

Recolectamos 114 **pacientes** con Enfermedad de Kawasaki en 11 años lo que da un promedio de 11 casos por año. La distribución por año se ilustra en la Gráfica 1.



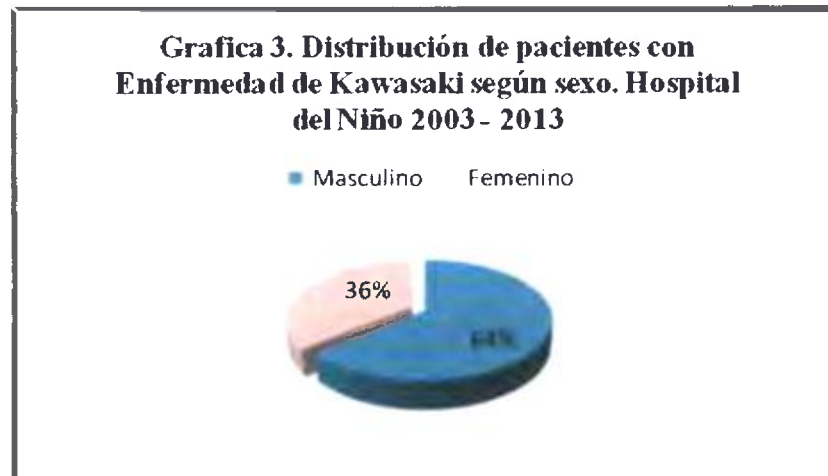
Fuente: Archivos clínicos del Hospital del Niño. 2003-2013.

El mayor número de casos se presentó en el segundo semestre del año, sin predominio estacional. La distribución de casos por mes se encuentra en la Gráfica 2.



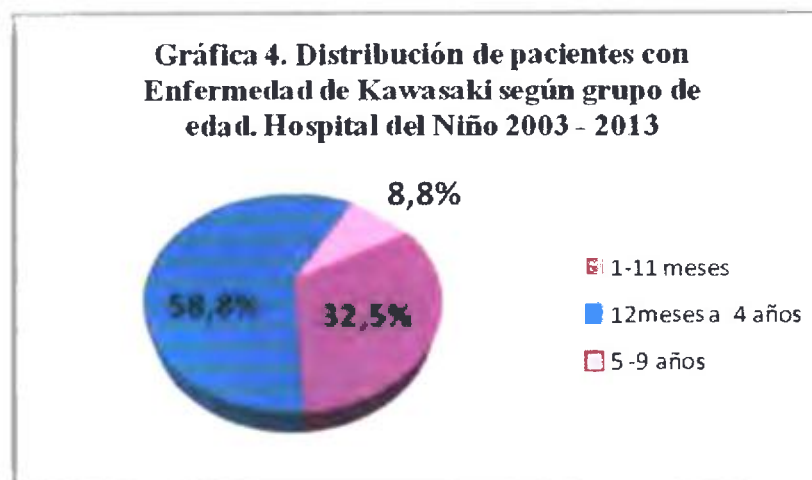
Fuente: Archivos clínicos del Hospital del Niño. 2003-2013.

De los 114 pacientes, 73 (64%) correspondieron al sexo masculino y 41 (36 %) al femenino (Ver Gráfica 3).



Fuente: Archivos clínicos del Hospital del Niño. 2003 - 2013

La edad promedio fue de $24,8 \pm 20,6$ meses (mediana de 19,5 – moda 11 meses – rango de 2 a 98). Predominaron los lactantes mayores y preescolares con 67 pacientes (58,8%), luego los lactantes menores con 37 (32,5%) y por último los escolares con 10 (8,8%) (Ver Gráfica 4).



Fuente: Archivos clínicos Hospital del Niño. 2003 - 2013

El tiempo diagnóstico (TD) fue de $7,81 \pm 4,75$ días (mediana de 7 – moda 6 – rango de 2 a 30) y en 13,5 % de los pacientes el TIGIV fue mayor de 11 días (ver Tabla 4).

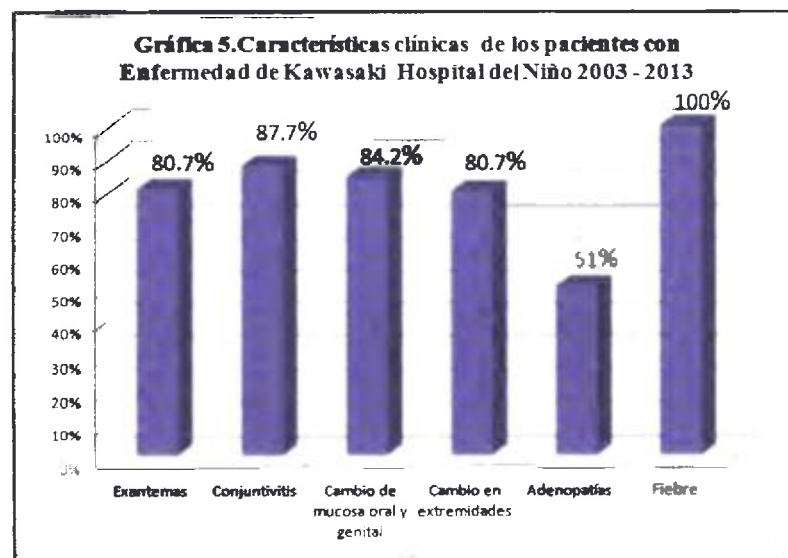
Tabla 4. Distribución de pacientes con enfermedad de Kawasaki según TIGIV (tiempo de inmunoglobulina)

≤ a 5 días	5 a 10 días	≥ a 11 días
37 (35,6%)	53 (51%)	14(13,5%)

Fuente: Archivos clínicos del Hospital del Niño. 2003 - 2013

Dentro de las características clínicas el 100% de los pacientes presentó fiebre, con un promedio de $6,93 \pm 4,4$ días (mediana de 6 – moda 6 – rango de 2 a 30), siendo 29,8 % menor de 5 días y 70,2 % mayor de 5 días. En orden de frecuencia se presentaron así las demás características: conjuntivitis (87,7%), cambios en mucosa oral o genital (84,2%), exantema (80,7%), cambio en extremidades (80,7%) y adenopatías (50,9%). Un paciente presentó meningitis aséptica (ver Gráfica 5).

Respecto al tipo de Kawasaki que se presentó, completo e incompleto, 59 pacientes (51,8%) fueron completos y 55 (48,2%) incompletos (ver Gráfica 6).



Fuente: Archivos clínicos del Hospital del Niño. 2003 -2013

Gráfica 6. Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki según tipo. Hospital del Niño. 2003 - 2013

■ Completo ■ Incompleto

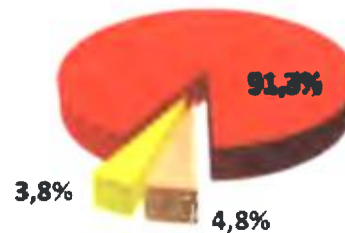


Fuente: Archivos clínicos del Hospital del Niño

Al evaluar la respuesta al tratamiento con IGIV, se excluyeron los 10 pacientes que no recibieron dicho tratamiento, con una muestra total de 104 pacientes. Los resultados fueron los siguientes: 95 pacientes respondieron bien al tratamiento inicial con IGIV y 9 (8,7 %) no lo hicieron, ameritando una segunda dosis. De estos últimos, 5 fueron dentro de las primeras 48 horas, y 4 presentaron una falla tardía al tratamiento. Todos los pacientes del grupo que no respondieron y ameritaron una segunda dosis, respondieron bien a esta. A un paciente se le colocó corticoide como tratamiento adjunto. No se presentaron efectos colaterales graves. Todos los pacientes fueron tratados con ácido acetil salicílico en dosis anti-inflamatorias (80-100 mg/kg/día) con tiempo de administración variable. En la Tabla 5 se presentan las características de cada uno de los pacientes con resistencia a la primera dosis de IGIV.

Gráfica 7. Distribución de pacientes con enfermedad de Kawasaki según tipo de falla al tratamiento

■ Respondió ■ Falla inmediata ■ Falla tardía



Fuente Archivos clínicos del Hospital del Niño 2003 -2013

Paciente	Sexo	Edad	TD *	TIGIV *	Tipo	Falla	LAC	PS	Año
1	F	2años 11meses	6	6	completo	tardía	No	No	2005
2	F	1año 11meses	3	3	completo	inmediata	No	Sí	2007
3	M	11meses	5	5	incompleto	inmediata	No	No	2007
4	F	12meses	5	5	incompleto	tardío	No	No	2010
5	F	3años 3meses	6	6	incompleto	inmediata	No	No	2012
6	M	4años 10meses	8	8	completo	inmediata	No	No	2012
7	F	11meses	6	6	completo	tardío	No	Sí	2013
8	M	7meses	4	4	incompleto	tardío	Sí	No	2013
9	M	1año 7meses	9	10	completo	inmediata	No	No	2013

*Tiempo en días

F femenino, M masculino, TD tiempo diagnóstico, TIGIV tiempo de inmunoglobulina, LAC lesiones de arteria coronaria, PS pérdida de seguimiento

Fuente Archivos clínicos del Hospital del Niño

En cuanto a las lesiones de arteria coronaria (LAC), 15/114 (13,1%) presentó algún tipo de lesión, 9,6% presentó dilatación y 3,5% aneurisma, 2 de estos no recibieron Inmunoglobulina (Tabla 6). El 66,6 % (10/15) fueron diagnosticadas en la fase aguda de la enfermedad, 13,3 % (2/15) en la etapa convaleciente y 6,7 % (1/15) en la fase subaguda. Los ecocardiogramas que reportaron lesiones coronarias en la fase convaleciente no fueron realizados por el mismo cardiólogo que los efectuó en la fase aguda. En cuanto al seguimiento en la consulta externa, 11 pacientes lo mantuvieron y 4 no lo hicieron. A 53,3 % (8/15) de los pacientes se les consignó ecocardiograma normal entre la primera y segunda cita de control, 26,6 % (4/15) continúan en seguimiento, 2 ameritaron cateterismo por aneurismas moderados que resolvieron luego de aproximadamente 2 años y uno presentaba diagnóstico de aneurisma proximal en última cita antes que perdiera el seguimiento. En la Tabla 7 se presentan las características de los pacientes que presentaron LAC.

Tabla 6. Distribución de pacientes con Enfermedad de Kawasaki con lesiones de arteria coronaria (LAC)		
No	Sí	
99/114 (86,8%)	15/114 (13,1%)	
	Dilatación	Aneurisma
	11/114 (9,6%)	4/114 (3,5%)

Fuente: Archivos clínicos del Hospital del Niño 2003- 2013

Tabla 7. Características de los pacientes con lesión de arteria coronaria								
Característica	Sexo	Edad *	Completo	IGIV	TD	Fase	PS	Año
Dilatación CI y DA (3mm)	M	10	Si	Si	20	A	No	2004
Dilatación CI (no medidas)	M	16	Si	Si	7	C	Si	2005
Aneurisma CI y CD (no medida)	M	11	Si	Si	13	C	No	2005
Dilatación Moderada de 1/3 proximal de DA	F	35	No	No	23	A	Si	2009
Dilatación proximal de ambas coronarias (CI: 7mm CD: 6.7mm) _a	F	3	No	Si	15	A	No	2007
Aneurismas de ambas coronario CI: 0.56 y CD:0.5	F	4	Si	Si	9	A	Si	2007
Dilatación CI y DA circunfleja 3.5 mm	M	16	No	Si	17	A	No	2010
Aneurisma de 2/3 de CI y DA ± 3.5 a 4mm	F	4	No	Si	8	A	Si	2009
Dilatación de CD y DA (no medidas)	M	72	No	No	3	A	No	2012
Dilatación de tronco y DA	M	12	No	Si	3	A	No	2012
Dilatación de ambas coronarias. CD 2mm y CI 2mm	M	52	Si	Si	4	A	No	2013
Dilatación de CI 2.2mm	F	5	Si	Si	5	A	No	2013
Aneurisma CI 5mm y CD 4mm	M	7	No	Si	4	SA	No	2013
Dilatación CI y DA (No medidas)	F	31	Si	Si	8	A	No	2009
Dilatación de CI: 2,3 mm, CD: 2,7 mm y DA 2,3 mm	M	2	No	Si	2	A	No	2013

*Edad en meses

_a Medidas realizadas en segundo ecocardiograma

CI: Coronaria Izquierda, CD. Coronaria Derecha, DA Descendente anterior, A. Agudo, SA. Subagudo, C. Convaleciente, PS. Pérdida de Seguimiento.

Fuente. Archivos clínicos del Hospital del Niño 2003 – 2013

Los parámetros de laboratorio estudiados fueron Leucocitos, Plaquetas, PCR, VES y Albúmina. De los 114 pacientes, solo 20 presentaban resultados de albúmina, con una media de $3,4 \pm 0,65$ (mediana 3,4 – moda 2,5 – rango 2,5 – 4,6). El valor de la proteína C reactiva (PCR) (mg/dL) se encontró solo en el 50% de los pacientes, con una media de $8,9 \pm 9,5$ (mediana 6,7 – moda 9 – rango de 1 a 59), en algunos casos el resultado figuró como positivo o negativo, sin valor especificado. En cuanto al VES (mm/hr), estuvo presente en el 93% de los pacientes, con media de $47,12 \pm 12,8$ (mediana 50,5 – moda 55 – rango de 8 a 70). La media de los leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$) fue 16769.82 ± 6005 y de plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$) 409.99 ± 194 (ver Tabla 8).

Tabla 8 Medias en parámetros de laboratorio		
Parámetro estudiado	Porcentaje registrado	Media
Albúmina (g/dL)	17,5 %	$3,4 \pm 0,65$
PCR (mg/dL)	50 %	$8,9 \pm 9,5$
VES (mm/hr)	93 %	$47,12 \pm 12,8$
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	100 %	16769.82 ± 6005
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	100 %	409.99 ± 194

Fuente Archivos clínicos del Hospital del Niño 2003 – 2013

**10.3 Factores de riesgo para la falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina
(Tabla 9)**

Para el análisis de los factores de riesgo para la falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina se excluyeron los 10 pacientes que no recibieron dicho tratamiento, con una muestra total de 104 pacientes.

Tabla 9. Características de los pacientes con resistencia a dosis inicial de IGIV. Hospital del Niño. 2003 - 2013			
Características	Respondieron = 95	No respondieron = 9	Valor de P
Sexo (M:F)	62:33	4:5	NS
Media de Edad	24.37 ± 20.7	23.89 ± 16.9	
Edad menor a 1 año	32 (33.7%)	3(33.3%)	NS
Tiempo diagnóstico	7.06 ± 3.46	5.78 ± 1.85	
Tiempo de IGIV (≥ 10días)	14	0	NS
Fiebre	95 (100%)	9(100 %)	NS
Exantema	78 (82.1%)	8 (88.9%)	NS
Conjuntivitis	84 (88.4%)	8 (88.9%)	NS
Cambio en mucosa oral y/o genital	80 (84.2%)	9 (100 %)	NS
Cambio en extremidades	76 (80%)	8 (88.9%)	NS
Adenopatías Cervical	48 (50.5%)	5 (55.6%)	NS
EK Completo:Incompleto	51:44	5:4	NS
Lesión de Arterias Coronarias	12 (12.6 %)	1 (11.1%)	NS

NS. no significativo

Fuente Archivos clínicos del Hospital del Niño 2003 – 2013

Sexo: en el grupo de los que no respondieron 44,4% fue masculino y 55,6% femenino. Dentro del total de los masculinos 6.1 % no respondió y del total femenino 13,2% no lo hizo. (p=0.28 – no estadísticamente significativo).

Edad: la media de edad en el grupo que respondió (24.37 ± 20.7) fue ligeramente superior a la del grupo que no respondió (23.89 ± 16.9). Al separar la edad en mayor y menor de 12 meses encontramos que en el grupo de los que no respondieron 33,3% fueron menor de 12 meses y 66,7% mayor de 12 meses ($p = 1,0$ – no estadísticamente significativo).

Tiempo diagnóstico (TD): la media en días para el tiempo diagnóstico en el grupo que respondió (7.06 ± 3.46) fue superior a la del grupo que no respondió (5.78 ± 1.85). Del 13,7 % de los pacientes con tiempo diagnóstico mayor a 11 días, ninguno presentó falla al tratamiento ($p=0,59$ – no estadísticamente significativo).

Tiempo de aplicación de la Inmunoglobulina (TIGIV): Al igual que el TD, la inmunoglobulina en el grupo que no respondió nunca se colocó después de los 10 días de evolución de la enfermedad ($p = 0,6$ – no significativo).

Características clínicas: la fiebre se presentó en el 100 % de los casos tanto en el grupo que respondió como en los que no respondieron. La media de los días de fiebre fue con escasa diferencia superior en el grupo que respondió ($6.33 \pm 3,34$) en comparación con el grupo que no respondió ($5,11 \pm 1,83$). En cuanto a las demás características estudiadas las más frecuentes en el grupo que respondió fueron conjuntivitis y cambios en la mucosa oral y/o genital, mientras que en el grupo que no respondió la mayor fue cambios en la mucosa oral y genital y luego en igual proporción conjuntivitis, exantema y cambio en extremidades. En ambos grupos las adenopatías cervicales fueron la característica menos usual. En lo que respecta al tipo de Kawasaki, de los que no respondieron al tratamiento 55.6 % fueron completos y 44,4 % fueron incompletos sin mucha diferencia con el grupo que sí presentó respuesta con 53,7% de completos y 46,3% de incompletos. ($p = 1,0$ – no estadísticamente significativo)

Lesiones coronarias: Las lesiones de arteria coronaria se encontraron en 12 pacientes en el grupo que respondió a las IGIV (12,6%) y en 1 paciente en el grupo que no respondió (11,1%). Dentro de los pacientes que presentaron LAC, 7,7% no respondió al tratamiento. ($p = 1,0$ – no estadísticamente significativo).

Parámetros de laboratorio (Tabla 10): el valor de la proteína C reactiva (PCR) se registró en el 50% de los casos. Sólo un paciente presentó valor menor de 1 mg/dL y éste se encontró dentro del grupo que no respondió a la inmunoglobulina ($p=0.113$ – no estadísticamente significativo). Con respecto a la velocidad de eritrosedimentación (VES) se registró en 94,2% de los casos.

Dentro del grupo que no respondió, todos los valores fueron mayores de 20 mm/hr ($p=1,0$ – no estadísticamente significativo) mientras que en el grupo que sí respondió hubo un 4,4% que sí fueron menores de este valor. En los resultados concernientes a los leucocitos, en el grupo que no respondió, 55,6% fue mayor de 12,000 elementos/mm³ y 44,4 % menor de este valor ($p=0.106$ – no estadísticamente significativo). Las plaquetas fueron mayores de 150,000 elementos/mm³ en el 100% de los casos en el grupo que no respondió a la IGIV. En el grupo que sí respondió, 4/104 pacientes (4,2%) presentó valores menores de 150000 elementos/mm³ ($p=1,0$ – no estadísticamente significativo).

Pérdida de seguimiento: en el grupo que no respondió hubo 2/9 pacientes que posterior a su egreso no acudieron a sus citas de control. En total hubo un 45,2% de pacientes que no mantuvieron el seguimiento.

Tabla 10. Datos de Laboratorio en pacientes con EK		
Laboratorios	GRUPO A (respondieron)	GRUPO B (no respondieron)
VES (mm/hr)	47.64 ±12.7	47 ±15
Leucocitos (×103/μL)	16875, 68 ± 5668	1596,67 ± 8067
Plaquetas (×103/μL)	400, 81 ± 185,8.16	328,88 ± 103,76.48
PCR (mg/dL)	9.49 ± 10	8.55 ± 6.26

Fuente Archivos clínicos del Hospital del Niño 2003 – 2013

10.4 Factores de riesgo para lesiones de arteria coronaria (Tabla 11)

Para el análisis de los factores de riesgo para lesiones de arteria coronaria se utilizó la totalidad de los pacientes, con una N = 114.

Tabla 11. Tabla comparativa de características en lesiones coronarias			
Características	Sin lesión = 99	Con lesión = 15	Valor de P
Sexo (M F)	64:35	9:6	p=0.77
Media de Edad (meses)	25,7	18,8	
Edad menor a 1 año	33 (33.3%)	8(53.3%)	p=0.15
Tiempo diagnóstico (días de enf.)	7,6 ± 4,4	9,4 ± 6,6	
Tiempo de IGIV (≥ 10días)	9	5	p=0.015
Fiebre	99 (100%)	15(100 %)	NS
Exantema	80 (80.8%)	12 (80 %)	NS
Conjuntivitis	89 (89 9%)	11 (73.3%)	NS
Cambio en mucosa oral y genital	84 (84 8%)	12 (80 %)	NS
Cambio en extremidades	78 (78,8%)	14 (93,3%)	NS
Adenopatías Cervical	52 (52 5%)	6 (40 %)	NS
EK Completo: Incompleto	56 43	7:8	p=0 58
Falla a la inmunoglobulina	8 (8,8 %)	1 (7,7%)	p=1,0

NS no significativo

Fuente: Archivos clínicos del Hospital del Niño 2003 – 2013

Sexo: en el grupo con lesiones de arteria coronaria predominó el sexo masculino, mas al analizarlo por sexo, se encontró que 14,6% de las femeninas presento lesión coronaria a diferencia del grupo masculino del cual 12,3% presentó LAC. (p=0.77 – no estadísticamente significativo).

Edad: en el grupo que desarrolló LAC predominaron, con un 53,3% los pacientes menores de 12 meses al igual que dentro de este rango de edad hubo mayor porcentaje de LAC que en los mayores de 12 meses, 19,5 % vs 9,6% respectivamente. (p=0.15 – no estadísticamente significativo).

TD: la media en días para el tiempo diagnóstico en el grupo que presentó lesión de arteria coronaria ($9.40 \pm 6,67$) fue superior a la del grupo que no tuvo lesión ($7,57 \pm 4,38$)

TIGIV: en el grupo con LAC 61,5% del tiempo de aplicación de la IGIV fue menor o igual a 10 días, sin embargo dentro de los pacientes que recibieron IGIV luego del 11avo día 37,5% tuvo LAC en comparación con 8,9% en el grupo con TIGIV menor o igual a 10 días. ($p=0.015$ – no estadísticamente significativo).

Tipo: en el grupo de pacientes con lesión coronaria predominó la EK incompleta con un 53,3% versus un 46,7% de EK completa. Igualmente del total de EK incompleta, un 15,7% presentó lesión coronaria versus 11,1% dentro del grupo de la EK completa. ($p=0.58$ – NS).

Respuesta al tratamiento: de los 15 pacientes que desarrollaron lesión coronaria, 2 no recibieron inmunoglobulina, ya que al momento diagnóstico ambos ya tenían lesión coronaria y la fiebre había cesado. De los 13 incluidos, solo un paciente tuvo falla al tratamiento y sus características fueron: masculino de 7 meses, con enfermedad de Kawasaki incompleta, ingreso con 3 días de fiebre y se le colocó la inmunoglobulina a los 4 días de enfermedad, presentó falla tardía al tratamiento, ameritando una segunda dosis de inmunoglobulina y respondiendo adecuadamente a ésta. En el primer ecocardiograma de este paciente, realizado en la fase aguda de la enfermedad, no se encontró lesión de arteria coronaria pero en el segundo, después de aproximadamente 12 días, se encontró con dilatación importante de ambas coronarias (CI =5mm, CD= 4 mm). En este caso los cardiólogos fueron diferentes en las distintas fases. El 92,3% de los pacientes con LAC, respondieron adecuadamente al tratamiento inicial con IGIV ($p=1,0$ – NS).

Parámetros de laboratorio: el valor de la proteína C reactiva (PCR) está consignada en el 50 % de los pacientes, del total, 94,7 % tuvo valores mayores o iguales a 1 y 5,3% menores de este valor. En el grupo de los pacientes con lesión coronaria el 100 % tuvo valores mayores o iguales a 1. ($p=1,0$ – NS) La velocidad de eritrosedimentación se registró en el 93% de los pacientes.

En el grupo con lesión de arteria coronaria, el 100% tuvo valor mayor o igual a 20 mm/hr y en el grupo sin LAC, solo 4 pacientes (4,3%) presentaron valores menores a 20 mm/hr. ($p=1,0$ – NS). Los leucocitos en el grupo con LAC fueron 86,7% mayor o igual de 12000 elementos/mm³ y 13,3% menor de este valor. En el grupo sin LAC el porcentaje de valores menores a 12000 elementos/mm³ fue de 24,2% ($p=0.51$). En cuanto a las plaquetas, solo 2 pacientes presentaron valores menores a 150000 elementos/mm³, uno en el grupo con LAC y uno en el grupo sin LAC ($p=0.25$).

11. Discusión

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica que afecta las arterias de medianos calibre. Esta enfermedad es esencialmente pediátrica y se presenta con mayor frecuencia en los menores de cinco años, con una edad promedio entre 2 a 3 años²²; sin embargo ha sido descrita hasta en el periodo neonatal. Estudios realizados en México y Colombia encontraron un promedio de edad de 32 y 29.6 meses respectivamente^{22,54}. En este estudio la edad promedio (24.8 meses) es inferior a lo referido en los estudios citados y semejante a estudios reportados en E.E.U.U (18-24 meses) y en la literatura mundial. En un estudio descriptivo realizado en el Hospital del Niño en el 2003 se encontró un promedio de edad al momento del diagnóstico de 13 meses, muy inferior a lo encontrado en el estudio actual.

Presentaron la enfermedad predominantemente los lactantes y preescolares con una relación varón: mujer de 1.8.1, similar a lo reportado en el ámbito mundial donde los varones presentan más la enfermedad.

Respecto a la temporalidad, el mayor número de casos se presentó en el segundo semestre del año, sin predominio estacional; estos hallazgos son diferentes de los reportados en los estudios de México y California donde el predominio de la enfermedad se presentó en los primeros cuatro meses del año; por lo que probablemente la estacionalidad sea variable, dependiendo del país analizado²².

El tiempo diagnóstico (TD) fue mayor a 10 días en 13.5% de los pacientes. Con relación a este aspecto, estudios en Colombia y E.E.U.U²² reportaron un TD de 35% y 23 % respectivamente. Esto pudiese significar que en nuestra institución hay una mejor sospecha diagnóstica.

Una vez realizado el diagnóstico, la oportunidad de tratamiento en esta serie fue adecuada, 90 % de los pacientes recibieron inmunoglobulina, en su mayoría el mismo día del diagnóstico. Esto es semejante al porcentaje reportado en el estudio de California donde el 98% recibió IGIV⁵³ y difiere en investigaciones en India⁵⁷ y Chile⁵⁸ donde aproximadamente el 75% recibieron inmunoglobulina.

Como principal criterio diagnóstico y como es de esperarse, la fiebre se presentó en el 100% de los casos. Dentro de los cinco criterios clínicos el que se presentó con menor frecuencia fue la adenopatía cervical (51%) tendencia que se ha demostrado en el ámbito mundial como lo han descrito los estudio de Zapata-Castellano et al (52.1%)²² Pettit (42%)³ y Gil Veloz et al (63%)⁵⁴. Sin embargo las adenopatías cervicales es un criterio clínico controversial, ya que el requisito diagnóstico se basa en el tamaño del ganglio inflamado superior a 1.5 cm, medición no registrada en la mayoría de los expedientes revisados. Uno de los pacientes presentó meningitis aséptica como presentación atípica, como se ha descrito en la literatura que puede encontrarse en ¼ de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki³.

Respecto al tipo de Kawasaki que se presento, 48.2% fue incompleto, cifra mayor a lo reportado en todos los estudios revisados, donde la tendencia es de un 12 a 15%

A pesar de la efectividad del tratamiento con inmunoglobulina en la fase aguda de la Enfermedad de Kawasaki, aproximadamente del 10 al 20% experimentan persistencia o recurrencia de la fiebre. Estos casos son referidos como “no respondedores a la inmunoglobulina” o “falla inicial al tratamiento” o “resistencia a la IGIV”. Un consenso de esta definición es necesario para futuros estudios. Los pacientes con fiebre persistente o recurrente pueden estar en mayor riesgo de desarrollar aneurisma de arterias coronarias. Se ha asegurado que la fase febril de la enfermedad es significativamente más larga en niños con aneurisma coronaria²¹

En el período estudiado del 2003-2013, encontramos que un 8.6% (9/104) de los pacientes con enfermedad de Kawasaki tratados con inmunoglobulina no respondieron a ésta. Esto es comparable con los hallazgos previos de Min Park et al 9.7%⁵⁵ en 2013, Cha et al 7.1% en 2008²¹, Fukinichi et al 15.9% en 2000⁴⁶ y Burns et al 7.8% en 1998¹⁷.

Entre los que respondieron y no respondieron a la inmunoglobulina, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en el sexo, edad, tiempo diagnóstico y tiempo de aplicación de inmunoglobulina. (p: 0.28, 1.00, 0.59, respectivamente).

El patrón clínico de la enfermedad de Kawasaki fue similar en ambos grupos. Resultados similares se encontraron en estudios koreanos de Min Park et al en el 2013 y de Cha et al en el 2008.

Dentro del total de los masculinos 6.1 % no respondió y del total femenino 13.2% no lo hizo, lo que demuestra que en la población estudiada las pacientes femeninas presentaron más falla al tratamiento a diferencia de lo que se reporta en la literatura mundial.

Con respecto a la edad, en el grupo de los que no respondieron 33,3% fueron menor de 12 meses en comparación con datos reportados en el estudio realizado por Cha et al²¹, donde el 5.6 % de los que no respondieron fueron menores de 12 meses.

Se observó que no hubo diferencia en los días de fiebre al comparar ambos grupos (respondió y no respondió a la IGIV). En un estudio realizado por Min Park et al⁵⁵ se reportaron resultados similares con una media de días de fiebre de 4-6 días en ambos grupos.

Las lesiones de arteria coronaria se encontraron en 12.6% de los pacientes que respondieron a la dosis inicial con IGIV y en el 11,1% de los pacientes que

no respondieron; resultados diferentes de lo que se ha reportado, donde es más frecuente observar la presencia de lesiones coronarias en aquellos pacientes que no responden a la dosis inicial de inmunoglobulina, tales como se describe en los estudios de Cha et al (6.1 % en los que respondieron y 44.4 % en los que no respondieron) y en el de Min Park et al (6.8% en los que respondieron y 43.3 % en los que no respondieron). Otros estudios también reportan el predominio de LAC en aquellos pacientes que no responden a la dosis inicial de inmunoglobulina (Hashino et al 48.6 % y Fukinishi et al 38.5%).

En la literatura varios factores se han relacionado con la aparición de complicaciones cardiacas, incluyendo el sexo masculino, menor edad, aplicación o no de IGIV y retraso en el diagnóstico y tratamiento²². En el presente estudio 60 % de los pacientes que presentaron lesiones coronarias fueron masculino, lo que coincide con lo descrito previamente.

Las complicaciones cardiacas reportadas en el estudio fueron sólo afectaciones coronarias (dilatación en 73.3% y aneurisma 26,6%) con predominio de dilataciones coronarias, al igual que en el estudio realizado en California (Cullinan et al)⁵³ donde se reportaron 82% de lesiones coronarias y 5% de aneurismas. Pero se han reportado otros tipos de afectaciones cardiacas, como en el estudio realizado por Zapata-Castellano et al²² donde se describió insuficiencia mitral, miocarditis y pericarditis.

La edad promedio en meses de los pacientes con lesiones de arteria coronaria fue de 18.8 meses, relativamente menor que en los pacientes sin lesión coronaria, donde la media fue de 25.7 \pm 20.6, esto difiere de lo encontrado en un estudio realizado en Colombia²² donde la media de edad es de 12 meses. Del total de los pacientes menores de un año 53.3 % desarrollaron lesiones de arteria coronario, valor mayor al reportado en el estudio realizado en California⁵³ donde se encontró 29.9% de los pacientes. Sin embargo, coincide con lo que se describe en la literatura donde los menores de 12 meses presentan más lesiones de arteria coronaria.

La probabilidad de lesión de arteria coronaria se presenta en un 3 a 5% de los que reciben tratamiento con inmunoglobulina y este porcentaje aumenta a 15-25% sin tratamiento ⁵⁸. En este estudio vemos que 12.5% de los pacientes tratados y 20% de los no tratados presento lesión de arteria coronaria, lo que concuerda con lo descrito previamente.

Con respecto al tiempo de aplicación de la inmunoglobulina, en aquellos pacientes que recibieron tratamiento antes de los 10 días, se registró que el 8.9% presento lesiones de arteria coronaria, lo que coincide con lo reportado en estudios analizados donde describen que el tratamiento oportuno con IGIV disminuye la aparición de lesiones coronarias²². En el estudio de Zapata-Castellanos et al.²² los pacientes que desarrollaron lesiones de arteria coronaria, el tiempo de aplicación de IGIV fue mayor de 10 días (mediana de 11.5).

De los pacientes que desarrollaron lesión de arteria coronarias, las características clínicas predominante fueron los cambios en las extremidades y mucosa oral-genital (93.3% y 80 % respectivamente) en comparación con los que no presentaron lesiones coronarias en donde el patrón clínico predominante fue los exanemas y conjuntivitis, como se presenta en la población general de pacientes con enfermedad de Kawasaki. A pesar de estos resultados, no se encontró diferencias estadísticamente significativas para el desarrollo de lesiones de arterias coronarias (p: 0.41 a 1.00).

El tiempo diagnóstico en los pacientes que desarrollaron lesiones de arterias coronaria fue de 9.4 \pm 6.6 días y en los que no desarrollaron lesiones de arterias coronarias fue de 7.6 \pm 4.4 días, en ambos grupos el tiempo diagnóstico fue menor de 10 días. En el estudio de Zapata-Castellanos et al²² se reportó que el tiempo diagnóstico fue un factor estadísticamente significativo para el desarrollo de lesiones de arteria coronaria (TD de 14.5 días y valor de p: 0.01). Se ha descrito que el retraso en el diagnóstico se asocia con la aparición de lesión de arteria coronaria⁵⁴.

De los marcadores bioquímicos utilizados en el presente estudio, basándose en el score de Harada, ninguno fue estadísticamente significativo para el desarrollo de lesiones de arterias coronarias; pero si se observó un ligero predominio de la leucocitosis en aquellos pacientes con lesiones de arterias coronarias (Ver tabla), hallazgo semejante al estudio de Zapata-Castellano et al, con niveles de leucocitos ≥ 12000).

12. Conclusiones

La Enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica aguda, idiopática e inespecífica, lo que dificulta su diagnóstico y tratamiento temprano, importante para evitar que se presente su complicación más temida, la afectación cardíaca.

El Hospital del Niño contaba con pocos estudios que reportaran frecuencia y comportamiento de la Enfermedad de Kawasaki y no se habían reportado formalmente las lesiones coronarias secundarias a esta enfermedad. En el actual estudio descubrimos que la frecuencia de esta enfermedad en nuestro medio es más alta de lo estimado (promedio de 10 casos por año) y que nuestros pacientes sí presentan lesiones coronarias.

No pudimos establecer una relación significativa entre las variables estudiadas: sexo, edad, tiempo diagnóstico, tiempo de aplicación de inmunoglobulina, y los parámetros de laboratorio con la respuesta al tratamiento. Sin embargo esto puede deberse a una limitación importante, como lo es, el pequeño grupo de casos comparado con los controles.

Estuvimos limitadas al no contar con todos los valores de laboratorio que se necesitaban para establecer relación entre la albúmina y PCR con la respuesta a la inmunoglobulina.

Con respecto a las lesiones de arteria coronaria, vimos mucha diversidad al momento de describirlas, y al ser este método muy dependiente del operador, pudiese haber sesgos en algunos casos.

Otra limitante fue el alto porcentaje de pacientes con pérdida de seguimiento (paciente no dado de alta por el servicio quien lo atiende), lo que nos indica que aun puede existir un subregistro de las lesiones coronarias que puedan presentarse mayormente en la etapa subaguda o convalesciente.

13. Recomendaciones

Al hacer la revisión de otros estudios, descubrimos que hay varios que han estudiado marcadores bioquímicos que si han demostrado ser predictivos, por lo que sería recomendable que estos marcadores comiencen a ser parte del protocolo de manejo y tratamiento de la enfermedad de Kawasaki en el Hospital del Niño, para en un futuro poder realizar estudios que incluyan adecuadamente estos marcadores bioquímicos, como lo son las transaminasas, la deshidrogenasa láctica, bilirubinas, sodio, continuar solicitando velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva y hemograma completo con diferencial leucocitario. .

Otra recomendación sería clasificar la enfermedad por nivel de riesgo de desarrollo de lesiones coronarias y tener un criterio unificado de cómo describir las lesiones, para prevenir sesgos posteriormente.

Son necesarios estudios más amplios de esta enfermedad a nivel nacional para determinar prevalencia e incidencia y tener una mejor visión de la enfermedad.

14. Bibliografía

- (1) Trotta M, Norte G y Sáez - Llorens X Características epidemiológicas de la enfermedad de Kawasaki en los niños panameños *Pediatría Panamá*, 32(2) 73 – 77 2003
- (2) Rowley AH, Shulman ST Síndrome de Kawasaki *Clin Ped NA*, 2 341-59 1999
- (3) Dr Javier Prego Petit. Enfermedad de Kawasaki *Arch Pediatr Urug*, 74(2) 99-113 2003
- (4) Lauriland KB, Dele Davies H Epidemiology, Etiology, and Management of Kawasaki Disease *State of the art. Pediatr Cardiol*, 20 177-83 1999
- (5) Stanley TV, Grimwood K Classical Kawasaki disease in a neonate *Arch Dis Child Fetal Neonatol*, 86 F135-F136 2000
- (6) Stochem JA, Innocenti N, Shulman S Kawasaki disease in older children and adolescents *J Pediatr*, 137(2) 250-2 2000
- (7) McCrindel BW, Shulman ST, Burns JC, Kato H, Gersony WM, Newburger JW Meeting Report. Summary and abstracts of the Sixth International Kawasaki Disease Symposium *Pediatr Res*, 47(4) 544-8 2000
- (8) Du Z, Zhang T, Liang L, Meng, X, Li T, Kawasaki T, et al Epidemiologic picture of Kawasaki disease in Beijing from 1995 through 1999 *Pediatr Infect Dis J*, 21 103-7 2002
- (9) Royle JA, Wilms K, Elliot E, Choller G, Nolan T, Allen R, et al Kawasaki disease in Australia *Arch Dis Child* 1998, 78 33-9 1993-95
- (10) Banfi A Enfermedad de Kawasaki *Rev Chil Pediatr*, 76(6) 487-95 2001
- (11) Yanagawa H, Yashiro M, Nakamura Y, Kawasaki T, Kato H Epidemiological pictures of Kawasaki disease in Japan, from the nationwide incidence survey in 1991 and 1992 *Pediatrics*, 149 779-83 1995
- (12) Dean AG, Melish ME, Hicks R, Palumbo E An epidemic of Kawasaki syndrome in Hawaii *J Pediatr*, 100 552-7 1982
- (13) Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids *J Pediatr*, 128 146-149 1996
- (14) Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporine therapy *Pediatr Infect Dis J*, 6 635-7 2001
- (15) Burns J, Capparelli E, Brown J et al US/Canadian Kawasaki syndrome study group Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease *Pediatr Infect Dis J*, 17(12) 1144-8 1998
- (16) Wallace C, French J, Kahn S, Sherry D Initial Intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease *Pediatrics*, 105(6) 2000
- (17) Han R, Silverman E, Newman A, McCrindel B Management and outcome of persistent or recurrent fever after initial intravenous gamma globulin therapy in acute Kawasaki disease *Arch Pediatr Adolesc Med*, 154 694-9 2000
- (18) Shimohara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A Corticosteroids in the treatment of the acute phase of Kawasaki disease *J Pediatr*, 135(4) 465-9 1999
- (19) Newburger JW Treatment of Kawasaki disease Corticosteroids revisited *J Pediatr*, 135 411-3 1999
- (20) Shen C, Wang N Antioxidants may mitigate the deterioration of coronary arteritis in patients with Kawasaki disease unresponsive to high-dose intravenous gamma-globulin. *Pediatr Cardiol*, 22 419-22. 2001
- (21) Sungho Cha, Minjeong Yoon, Yongjoo Ahn, Miyoung Han, and Kyung-Lim Yo Risk Factors for Failure of Initial Intravenous Immunoglobulin Treatment in Kawasaki Disease *J Korean Med Sci*, 23 718-22 2008
- (22) Zapata – Castellanos, Erasó R, Pardo AL, Jaramillo JC, Aguirre C, Anaya JM, Trujillo H Alta tasa de afectación cardíaca en pacientes colombianos con enfermedad de Kawasaki *Rev Colomb.Reumatol VOL 16 No 2, pp 132-137 2009*
- (23) Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Sjike H, Shimizu C, Matsubara T, et al Kawasaki Disease a brief history *Pediatrics*, 106(2) 27 2000
- (24) Kawasaki T Pediatric acute mucocutaneous lymph node syndrome clinical observation of 50 cases. *Jpn J Allergy*, 16 178-222 1967
- (25) Yamamoto T, Oya T, Watanabe A Clinical features of Kawasaki disease *Jpn J Pediatr*, 21 291 1968
- (26) Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H A new infantile acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MLNS) prevailing in Japan *Pediatrics*, 54(3) 271-6 1974

- (27)Landing BH, Larson EJ Are infantile periarthritis nodosa with coronary artery involvement and fatal mucocutaneous lymph node syndrome the same? Comparison of 20 patients from North America with patients from Hawaii and Japan *Pediatrics*, 59 651-62 1976
- (28)Melish ME, Hicks RM, Larson EJ Mucocutaneous lymph node syndrome in the United States *Am J Dis Child*, 130 599-607 1976
- (29)Yeung RS Kawasaki disease update on pathogenesis *Curr Opin Rheumatol*, 22 551-60 2010
- (30)Laupland KB, Dele Davies H Epidemiology, Etiology, and Management of Kawasaki Disease State of the art. *Pediatr Cardiol*, 20 177-83 1999
- (31)Kawasaki T Kawasaki Disease *Acta Paediatr*, 84 713-5 1995
- (32)Machado K, Gutiérrez S, Pirez C Enfermedad de Kawasaki asociada a virus de Epstein-Barr *Arch Pediatr Urug*, 73(4) 220-5 2002
- (33)Leen C, Ling S Mycoplasma infection and Kawasaki disease *Arch Dis Child*, 75 226-7 1996
- (34)Ramanan AV, Baildam EM Kawasaki disease following meningococcal septicaemia. *Arch Dis Child*, 87 170 2002
- (35)Shibata M, Ezaki T, Hori M, Nagashima M, Morishima T Isolation of a Kawasaki disease-associated bacteria sequence from peripheral blood leukocytes *Pediatrics International*, 41 467-473 1999
- (36)Pavez Navas Kawasaki atípico o incompleto *Actas de Reuniones Clínicas Medwave* Oct,9(10) e4219 doi: 10.5867/medwave.2009.10.4219 2009
- (37)Royle J, Burgner D, Curtis N The diagnosis and management of Kawasaki disease *J Paediatr Child Health* Mar, 41(3) 87-93 2005
- (38)Hsieh YC, Wu MH, Wang JK, Lee PI, Lee CY, Huang LM Clinical features of atypical Kawasaki disease *J Microbiol Immunol Infect* Mar, 35(1) 57-60 2002
- (39)Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al Diagnosis, treatment and long term management of Kawasaki disease *Circulation*, 110 2747-71 2004
- (40)Kato H, Hichinose E, Kawasaki T Myocardial infarction in Kawasaki disease clinical analyses in 195 cases *J Pediatr*, 108 923-7 1986
- (41)González E, Villanueva J, Ros J, Pons M, Ruiz S Enfermedad de Kawasaki. Presentación de cincuenta casos *An Esp Pediatr*, 50(1) 39-43 1999
- (42)Nakamura Y, Yashiro M, Tanihara S, Ojima T, Yanagawa H Giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease a case-control study *Pediatrics International*, 44 254-8 2002
- (43)Nomura Y, Masuda K, Yoshinaga M, Semeshima K, Miyata K. Patients diagnosed with Kawasaki disease before the fifth day of illness have a higher risk of coronary artery aneurysm. *Pediatrics International*, 44 353-7 2002
- (44)Newburger JW Kawasaki disease Who is at risk? *J Pediatr*, 137 149-52 2000
- (45)Okai I, Tanihara S, Nakamura Y, Yanagawa H A multicenter collaborative study on the risk factors of cardiac sequelae due to Kawasaki disease a one-year follow-up study *Acta Paediatr*, 89 1435-8 2000
- (46)Fukunishi M, Kikkawa M, Hamana K, Onedara T, Matsuzaki Y, Hara J Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose gamma-globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset. *J Pediatr*, 127(2) 172-6 2000
- (47)Silva A, Maeno Y, Hashimi A, Smallborn J, Silverman E, McCrindle B Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease A case-control study *J Pediatr*, 138(3) 400-5 2001
- (48)Samada K, Igarashi H, Shiraishi H, Hatake K, Momoi M Increased serum granulocyte colony-stimulating factor correlates with coronary dilatation in Kawasaki disease *Eur J Pediatr*, 161 538-41 2002
- (49)Zhang T, Yanagawa H, Nakamura Y Factors relating to the cardiac sequelae of Kawasaki disease one month after initial onset. *Acta Paediatr*, 91 517-20 2002
- (50)Newburger JW, Takahashi M, Besser AS, Burns JC, Bastian J et al A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome *N Engl J Med*, 324 1633-9 1991
- (51)Lang B Recognizing Kawasaki disease *Paediatr Child Health*, 6(9) 638-43 2001
- (52)Egami K, Muta H, Ishii M, et al Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease *J Ped* 2006, 149 237-40
- (53)Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K et al Prediction of Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients with Kawasaki Disease *American Heart Association* 113 - 2606 - 2612 2006
- (54)Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al Prediction of non-responsiveness to standard high dose gamma globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur Journ Ped* 2007, 166 131-7

(55) Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, *et al*
Evaluation of Kawasaki disease risk – scoring systems
for intravenous immunoglobulin resistance *J Pediatr*
2011,158 831-5

(56) Tremoulet AH, Best BM, Song S, *et al* Resistance
to intravenous immunoglobulin in children with
Kawasaki disease *J Pediatr* 2008,153 117-21

(57) Callinan L, Tabnak F, Holman R, Maddox R, Kim
J, Schonberger L *et al* Kawasaki Syndrome and Factors
Associated With Coronary Artery Abnormalities in
California. *Pediatr Infect Dis J*,31 894–898 2012

(58) Gil-Velaz M, Flores E, Beirana L, Miranda M,
Huerta G, Solorzano F Enfermedad de Kawasaki
comportamiento clínico y complicaciones
cardiovasculares en niños atendidos en un hospital de
tercer nivel. *Arch Cardiol Mex.*,79(1) 11-17 2009

(59) Hyo Min Park, Won Lee D, Chul M, Bum S
Predictors of nonresponse to intravenous
immunoglobulin therapy in Kawasaki disease *Korean J*
Pediatr,56(2) 75-79 2013

(60) Narayanan SN, Ahamed MZ, M Safia M
Cardiovascular involvement in Kawasaki disease *Indian*
Pediatrics, 42 918-922 2005

(61) Schonhaut BL, Herrera LP, Acevedo GK, Alvarez
ZP Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Roberto del
Río análisis clínico epidemiológico *Rev Chil Pediatr*,
72 319-327 2001

Anexo N° 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Factores de riesgo en pacientes con enfermedad de Kawasaki resistentes al tratamiento inicial con inmunoglobulina humana intravenosa en menores de 15 años atendidos en el Hospital del Niño del 1 de Enero de 2003 al 31 de diciembre de 2013”

Número de Paciente.

Nombre:

Cedula

Fecha de nacimiento:

Edad

Dirección:

Fecha de ingreso

Sexo:

Femenino _____

Masculino _____

SINTOMAS

Fiebre sí _____ no _____ duración en días _____

Exantema sí _____ no _____

Conjuntivitis sí _____ no _____

Cambios en mucosa oral y/o genital sí _____ no _____

Cambios en extremidades sí _____ no _____

Adenopatía cervical sí _____ no _____

EK completo _____

EK incompleto _____

Tiempo transcurrido de la enfermedad: _____ días

Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación del tratamiento:

- Menor de 5 días _____
- De 5 a 10 días _____
- Mayor de 11 días _____

No DE DOSIS DE IGIV:

- 1 Respondió
 No respondió
- 2 Respondió
 No respondió

Corticoides: SI____ NO____

OTROS TRATAMIENTOS PRESCRITO:

LESIONES CORONARIAS: SI____ NO____

Tipo de lesión:

Dilatación: _____

Medicación:

Aneurisma: _____

Otra _____

Valor de VES _____

Valor de PCR _____

Leucocitos _____

Plaquetas _____

Albúmina _____

Perdida de seguimiento:

Sí _____

No _____

Anexo N°2

DOCUMENTO DE CONFIDENCIALIDAD

Los investigadores, DRA. MILENE MCLENAN con C.I.P 8-762-1266 y DRA. JACQUELINE LEVY con C.I.P 8-775-914, con domicilio en la ciudad de Panamá, nos obligamos a guardar confidencialidad sobre toda información de los pacientes involucrados en este estudio, al igual que los datos de la institución de la cual obtuvimos los datos. De igual forma nos comprometemos a no divulgar y mantener en reserva la información científica relacionada con el software y/o la información contenida en la base de datos recolectados en el estudio realizado: "Factores de riesgo en pacientes con enfermedad de Kawasaki con falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina humana intravenosa en menores de 15 años atendidos en el Hospital del Niño del 1 de Enero de 2003 al 31 de diciembre de 2013".

Dra. Milene Mc Lenan

Dra. Jacqueline Levy

**UNIVERSIDAD DE PANAMA
BIBLIOTECA DE MEDICINA**