



aman ta zabal zazu
MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINZTA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERIA

50
URTE
AÑOS

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Estudio retrospectivo de la Enfermedad de Kawasaki y sus factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones y falta de respuesta al tratamiento en el Hospital Universitario de Cruces 2003-2017

Egilea /Autor:

Cristina Gay González

Zuzendaria / Director/a:

Jose Miguel Galdeano Miranda

© 2019, Cristina Gay González

Leioa, 2019ko apirilaren 17a / Leioa, 17 de abril de 2019

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica de pequeño y mediano vaso de etiología desconocida. Se puede considerar una enfermedad rara, pero de gran importancia clínica en pediatría por la aparición de complicaciones cardíacas, que la sitúan como primera causa de cardiopatía adquirida en edad pediátrica en países desarrollados.

OBJETIVOS: Revisar los casos de enfermedad de Kawasaki en el área del Hospital Universitario de Cruces en el periodo de 2003 a 2017, comprobar la existencia de factores asociados a la falta de respuesta al tratamiento inicial o al desarrollo de alteraciones ecocardiográficas y comparar los hallazgos con la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS: Revisión bibliográfica y estudio retrospectivo de todos los casos de enfermedad de Kawasaki en el área y periodo descritos, junto con estudio estadístico de la epidemiología y los diferentes probables factores predictores de necesidad de tratamiento adicional o de secuelas cardíacas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: Se estudiaron un total de 68 casos de EK en los que los datos clínicos, analíticos y ecocardiográficos eran similares a otras series. Asimismo, se objetivó menor porcentaje de EK incompleto (14,7%), no respuesta al tratamiento (5,8%), alteraciones cardíacas agudas (4,4%). Ningún paciente presentó secuelas cardíacas. No se evidenciaron diferencias significativas en ningún parámetro asociado a la falta de respuesta al tratamiento; excepto, valores elevados de PCT. Además, valores menores de plaquetas y un score de Egami ≥ 3 demostraron asociación significativa con presentar alteraciones ecocardiográficas agudas.

CONCLUSIONES: Valores de PCT elevados al diagnóstico pueden hacer sospechar una falta de respuesta al tratamiento posterior. Un score de Egami ≥ 3 y menor recuento plaquetario se pueden considerar predictores de aparición de alteraciones ecocardiográficas en el periodo agudo.

Palabras clave: Kawasaki, enfermedad de Kawasaki, completo, atípico, incompleto, recurrente, complicaciones, aneurisma, coronaria, historia, gammaglobulina, etiología, genética, no respuesta

ABSTRACT

BACKGROUND: Kawasaki disease (KD) is a medium and small-size-vessel systemic vasculitis of unknown etiology that can be considered a rare disease, with great importance because of its possibility of developing cardiac complications, which have placed it as the most common cause of acquired heart disease in children in developed countries.

OBJETIVES: The aim of this study is to review every KD case in Cruces University Hospital service area from 2003 to 2017, to check if there was any associated factor with lack of response to initial treatment or with the development of echocardiographic abnormalities, and to compare these findings with previously published data.

METHODS: A bibliographic review was performed, as well as a retrospective statistical study of the epidemiology of KD cases occurred in the mentioned area and period, and of the predictive factors that may be associated with cardiac sequelae or the need to additional treatment.

RESULTS: A total of 68 KD cases were studied, in which clinical, analytical and ecocardiographic data were similar to other series. Moreover, a lower incomplete Kawasaki rate (14.7%), nonresponse rate (5.8%) and acute echocardiographic alteration rate (4.4%) were found. No patient suffered from long term cardiac sequelae. No significant difference in any parameter previously related with nonresponse to treatment was demonstrated, except from elevated PCT levels. Furthermore, low platelet count and Egami score ≥ 3 showed a significant association with acute echocardiographic abnormalities.

CONCLUSIONS: Elevated PCT levels at diagnosis might imply a following lack of response to treatment. Low platelet count and Egami score ≥ 3 may be considered as predictive factors for acute echocardiographic abnormalities.

Keywords: Kawasaki, Kawasaki disease, complete, atypical, incomplete, recurrent, complications, aneurysm, coronary, history, gammaglobulin, etiology, genetic, nonresponse

LABURPENA

SARRERA: Kawasaki gaixotasuna (KG) etiologia ezezaguneko odol-hodi txiki eta ertaineko baskulitis sistemikoa da. Gaixotasun arraroa kontsidera daiteke, baina garrantzi kliniko handikoa pediatrian bihotz-konplikazioengatik, herrialde garatuetan hartutako kardiopatiaren lehenengo kausa dena.

HELBURUAK: Kawasaki gaixotasuneko kasuak berikustea Gurutzeta Unibertsitate Ospitaleko arean 2003-2017 tartean, hasierako tratamendurako erantzunerako eza edo alterazio ekokardiografikoak garatzeko arrisku-faktoreak daudela egiaztatzea eta aurkikuntzak literaturarekin alderatzea.

MATERIALAK ETA METODOAK: Berrikuspen bibliografikoa eta zehaztutako area eta denbora-tartean agertutako Kawasaki gaixotasun kasu guztien ikerketa erretrospektiboa. Epidemiologia eta tratamendu osagarriaren behararen edo ondorio kardiakoen faktore aurreikusleen analisi estatistikoa.

EMAITZAK ETA EZTABAIDA: KG 68 kasu aztertu ziren non datu klinikoak, analitikoak eta ekokardiografikoak beste serie batzuen antzekoak ziren. Gainera, KG ez-osoaren (%14,7), tratamenduari erantzun ezaren (%5,8) eta alterazio kardiako akutuen (%4,4) ehuneko txikiagoa ikusi zen. Paziente batek ere ez zuen ondorio kardiakorik aurkeztu. Ez zen desberdintasun esanguratsurik ikusi tratamendurako erantzunerako parametro batean ere ez, PCT maila altuak izan ezik. Horretaz gain, plaketa maila baxuagoak eta ≥ 3 ko Egami scoreak alterazio ekokardiografiko akutuak aurkeztearekin erlazio esanguratsua adierazi zuten.

ONDORIOAK: Diagnostikoaren momentuan PCT balore altuek tratamenduarekiko erantzun falta susmatzen lagun dezakete. ≥ 3 ko Egami scoreak eta plaketa balio baxuagoak tarte akutuan alterazio ekokardiografikoen aurreikusleak kontsidera daitezke.

Hitz gakoak: Kawasaki, Kawasaki gaixotasuna, osoa, ez-osoa, ezohikoa, errepikari, konplikazioak, aneurisma, koronario, historia, gammaglobulina, etiologia, genetiko, erantzun eza

ÍNDICE

I. ABSTRACT	I
II. ÍNDICE	II
1. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	1
1.1 HISTORIA	1
1.2 GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGÍA	3
1.3 ETIOLOGÍA	4
1.4 CLÍNICA Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	5
1.5 TIPOS DE KAWASAKI.....	6
1.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	7
1.7 TRATAMIENTO	7
1.8 RESISTENCIA AL TRATAMIENTO	9
1.9 COMPLICACIONES CARDIACAS.....	11
2. OBJETIVOS.....	13
3. MATERIAL Y MÉTODOS	14
3.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	14
3.2 ESTUDIO ESTADÍSTICO Y DATOS BIBLIOGRÁFICOS DEL HUC	15
3.3 REDACCIÓN.....	18
3.4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	18
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
4.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS	19
4.1.1 Casos/año.....	19

4.1.2 Sexo	20
4.1.3 Edad.....	21
4.2 CLÍNICA.....	22
4.2.1 Fiebre.....	22
4.2.1.1 Días de fiebre y alteraciones ecocardiográficas o falta de respuesta al tratamiento	23
4.2.2 Otros criterios clínicos.....	23
4.2.3 Otros síntomas clínicos (%).....	25
4.3 TIPOS DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI.....	25
4.3.1 Kawasaki incompleto y factores clínicos y analíticos.....	26
4.4 DATOS ANALÍTICOS.....	27
4.5 FALTA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO	28
4.5.1 Scores predictores y falta de respuesta	29
4.5.2 Datos clínicos y analíticos y la falta de respuesta al tratamiento.....	31
4.5.3 Tipo Kawasaki y la falta de respuesta al tratamiento	33
4.6 ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS AL DIAGNÓSTICO.....	34
4.6.1 Scores predictores y alteraciones ecocardiográficas	35
4.6.2 Factores clínicos o analíticos y a alteraciones cardiacas	36
4.6.3 Tipo Kawasaki y alteraciones cardiacas	37
4.6.4 Factores clínicos o analíticos y dilatación coronaria	38
4.6.5 Falta de respuesta al tratamiento y alteraciones cardiacas	39
5. CONCLUSIONES.....	40

6. BIBLIOGRAFÍA.....	42
7. ANEXOS	45
7.1 ANEXO 1	45
7.2 ANEXO 2	46
7.3 ANEXO 3	47
7.4 ANEXO 4	48

1. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1.1 HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La enfermedad de Kawasaki (EK), síndrome de Kawasaki o Síndrome mucocutáneo linfonodular (CIE-10 M30.3) fue descrita por primera en 1967 por el pediatra japonés Tomisaku Kawasaki quien publicó un primer artículo: *Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. Japanese Journal of Allergology 1967; 16: 178 – 222*^[1], traducido al inglés en 2002 y publicado en la *Pediatric Infectious Diseases Journal*^[2], con los 50 casos que había visto desde 1961 cuando se encontró con el primer niño que presentaba este síndrome. En esa publicación se refería al cuadro como “Síndrome mucocutáneo linfonodular agudo febril”.^[3] Sin embargo, ya había hecho referencia a ella en los años previos con nombres alternativos como “Síndrome de descamación y fiebre no-escarlatina” en el 61º congreso de pediatría de la prefectura de Chiba en 1962, o en la convención de Japón central y oeste en 1964 donde lo encuadró como “síndrome oculo-mucocutáneo”.^[2]

En 1970 recibieron financiación del Ministerio de Sanidad para iniciar un estudio a nivel nacional, con una guía diagnóstica y un cuestionario para conocer el número de casos que había habido en Japón, la fecha de presentación y el diagnóstico final. Los resultados que relacionaban la enfermedad con casos de muerte súbita fueron del todo inesperados. Debido a ello el comité de investigación se reunió con los 10 médicos que habían tratado a esos niños, quienes coincidían con la guía diagnóstica propuesta para el estudio. De esos 10 casos a 4 se les realizó una autopsia que determinó el mismo diagnóstico en todos ellos: trombosis de las arterias coronarias y diagnóstico histopatológico de periarteritis nodosa infantil. Igualmente, otro pediatra japonés, el Dr. Kato pudo demostrar que aunque no hubiera signos de enfermedad cardíaca había indicios de aneurismas coronarios.

Todo esto provocó que se reconsiderara el pronóstico que se creía hasta entonces benigno de la enfermedad.^[3] Aunque previamente el patólogo Noboru Tanaka y el pediatra Takajiro Yamamoto debatieron sobre la afirmación de que era una enfermedad autolimitada sin secuelas.^[4] Tanaka fue el primer patólogo quien en

1965 tras realizar la autopsia a un niño de 5 años, diagnosticado de síndrome oculomucocutáneo por el Dr. Kawasaki y fallecido por muerte súbita, descubrió trombosis de la arteria coronaria y reconoció las complicaciones, en ocasiones mortales, de la enfermedad. Sin embargo, en aquella época el resto de profesionales se negaban a aceptar la relación.^[4]

En 1974 Tomisaku Kawasaki publicó el primer artículo sobre el síndrome de Kawasaki en inglés^[5]. Aunque no era la primera noticia de la enfermedad en EEUU, puesto que a principios de los años 70 dos pediatras del estado de Hawaii, Marian Melish y Raquel Hicks, comenzaron a ver niños con cuadros como estos predominantes en asiáticos o de origen japonés, que quedaron sin un diagnóstico claro. Hasta que en otoño de 1973 Melish al ver fotos de los casos de Japón se puso en contacto con Kawasaki quedando claro que el cuadro documentado por estas era el mismo que el que había en Japón.^[4]

Simultáneamente, en torno a 1970 la EK fue reconocida alrededor del mundo, aunque la razón que lo propició aún permanece desconocida.

En las primeras experiencias con la EK se utilizaron diferentes antibióticos, esteroides y aspirina (AAS) para tratarla, basándose en la sospecha de una infección, sin una disminución del curso de las complicaciones de la enfermedad. No fue hasta 1984 cuando se empezó a utilizar la inmunoglobulina intravenosa (IVIG) gracias a la aportación del Dr. Furusho^[3], quien tras conocer los exitosos resultados del uso de IVIG a altas dosis para el tratamiento de la PTI en la infancia publicados en *Lancet*^[6] decidió probar dosis altas de IVIG en pacientes con EK. Y siguiendo su iniciativa se realizó un estudio en EEUU publicado en la revista *The New England Journal of Medicine* en 1991 cuyos resultados afirmaban que los tratados con IVIG altas dosis y AAS tenían un índice de aneurismas del 3% frente al 20% de los tratados con IVIG en 4 pequeñas dosis, y que una única dosis de IVIG 2g/kg provocaba una mejora de los parámetros bioquímicos de inflamación más rápida^[7].

1.2 GENERALIDADES Y EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis de pequeño y mediano vaso con afectación sistémica y curso autolimitado, no obstante, si no se trata adecuadamente el 25% de los niños pueden padecer complicaciones a nivel de las arterias coronarias, que se reducen hasta un 4% en los tratados con IVIG a altas dosis. Es más común que aparezca en niños que en niñas, con un ratio 1,5:1-1,7:1^[8]. Siendo el 76% pacientes menores de 5 años, a nivel mundial.^[8]

Es por ello que es actualmente la primera causa de enfermedad cardíaca adquirida en la edad pediátrica en los países del primer mundo^[9], lo cual ha permanecido así desde que en 1974 Tomisaku Kawasaki publicara su primer artículo en inglés sobre la enfermedad, cuando esta ya era la primera causa en Japón y Estados Unidos^[4]. A pesar de ello, en países en vías de desarrollo la primera etiología de enfermedad cardíaca adquirida en edad pediátrica es la fiebre reumática, sin embargo la creciente incidencia del cuadro en dichos países acabará por sobrepasarla, en parte favorecido por un mejor control progresivo de la fiebre reumática^[10]. Y es a su vez la segunda vasculitis más frecuente en la infancia después de la púrpura de Schölein-Henoch.^[9]

La incidencia de Kawasaki en América del Norte, Australia y Europa es sobre 4-25/100.000 niños menores de 5 años cada año, incidencia que estuvo en aumento hasta la última década, en la que se ha estabilizado. A diferencia de los países asiáticos donde la incidencia sigue en aumento con unas cifras actuales de 265/100.000 niños menores de 5 años, siendo Japón el país del mundo con mayor número de casos por año con notable diferencia, y el único que ha declarado 3 epidemias estatales de esta enfermedad a lo largo de la historia.^[10]

A nivel nacional existe una Red Nacional de Kawasaki que lleva actualmente un estudio prospectivo y retrospectivo de Kawasaki conocido como KAWA-RACE, que sigue vigente y cuyos miembros publican resultados que van obteniendo sobre su investigación conjunta.^[9] ^[11] Recientemente en 2017 y 2018 realizaron una presentación en el 35º congreso de la *European society for paediatric infectious diseases* y en el IX Congreso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica respectivamente, donde presentaron los resultados del estudio desde 2011 a 2016.

Según ello, hubo 625 niños diagnosticados en hospitales españoles, de los cuales el 80% de los eran menores de 12 meses, siendo el 63% varones. Asimismo, el 71% de los diagnosticados fueron Kawasaki completos, un 26% incompleto y únicamente un 2% tuvieron el diagnóstico de atípico. De acuerdo con el mismo un 32% tuvieron alteraciones cardíacas ecocardiográficas, un 23% alteraciones coronarias y un 9'6% aneurismas coronarios. Determinaron también cuáles fueron los factores de riesgo para el desarrollo de estos aneurismas, a saber: niños <12 meses, retraso del tratamiento y administración de corticoides (los cuales fueron administrados a un 15% de los pacientes).

1.3 ETIOLOGÍA

La causa de esta enfermedad es aún hoy en día desconocida, existen muchas teorías, pero sin una etiología clara. Por una parte, los hallazgos clínicos, analíticos y los patrones de distribución epidemiológica orientan hacia una causa infecciosa. Sin embargo, no hay un agente infeccioso único conocido, por lo que una teoría muy popular es la de la implicación de un superantígeno, aunque no ha sido demostrada.

En relación con lo previo esta la teoría más aceptada ahora que consiste en la inhalación de un agente infeccioso, posiblemente una toxina fúngica, que infecta las células epiteliales de la mucosa bronquial.^[9] Lo cual daría una posible explicación a la estacionalidad de los casos y a la presencia en el Pacífico norte, Hawaii y California del sur por los patrones de los vientos troposféricos existentes.^[10]

Un estudio publicado recientemente por miembros participantes en la KAWA-RACE estudió la presencia de infecciones concomitantes y previas al diagnóstico de EK. En el afirman que la presencia de estas infecciones hace el diagnóstico más complejo porque las clínicas de ambos cuadros se solapan, lo que puede ser una causa del sobrediagnóstico actual de la enfermedad, sin hacer mención a que esas infecciones (en su mayoría respiratorias y ORL) pudieran estar relacionadas con la EK.^[11]

Por otra parte, se ha propuesto una relación entre una mayor susceptibilidad de algunas etnias y familias a varios loci implicados en la inflamación, inmunidad y estado cardiovascular,^[9] tales como FCGR2A, CASP3, HLA-II, IPTKC y CD40^[12] Genes variantes de TGF- β y SMAD3 se han asociado a mayor riesgo de aneurismas.

1.4 CLÍNICA Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la EK es un diagnóstico clínico basado en la presencia de fiebre de más de 5 días de duración asociado a por lo menos 4 de los 5 signos clínicos característicos (**Tabla 1**) (**Figura 1**) (**Anexo 1**). Se puede diagnosticar con 4 días de fiebre si se presentan más de 4 de los 5 signos, sobre todo estando presente eritema de palmas y plantas. Incluso con 3 días de fiebre en médicos con gran conocimiento del síndrome.

Tabla 1. Criterios diagnósticos Enfermedad de Kawasaki [8,9,13]

Fiebre ≥ 5 días usualmente $\geq 39^{\circ}\text{C}$ y remitente	Tras la administración de IVIG la fiebre suele remitir en 36h, en caso de persistir se considera resistente al tratamiento y está indicada la administración de una segunda dosis. En ausencia de tratamiento la fiebre puede durar entre 2 y 3 semanas, aunque la resolución espontánea tras 7 días no excluye el diagnóstico.
Cambios en las extremidades (68-98%)	Eritema y edema de manos y pies en ocasiones doloroso suele ocurrir en fase aguda. Descamación de los dedos de manos y pies comienza en la región periungueal en 2-3 semanas después del inicio de la fiebre. (45'2%) ^[14] Pueden aparecer líneas de Beau 1-2 meses después del inicio de la fiebre.
Exantema maculopapular, eritrodermia difusa. (70-90%)	Puede ser urticariforme o micropustuloso. Sin vesículas/bullas, petequias ni costras. En caso de aparecer
Inyección conjuntival bulbar bilateral no exudativa (90%)	Suele dejar libre el limbo corneal. Puede aparecer hemorragia y queratitis punteada.
Alteraciones de los labios y/o mucosa oral (90%)	Eritema, fisura, sangrado, lengua aframbuesada con papilas prominentes. Mucosa oral o faríngea eritematosa sin exudados ni ulceraciones.
Linfadenopatía cervical $\geq 1.5\text{cm}$ generalmente unilateral (25-70%)	Confinada en el triángulo cervical anterior. Puede asociar edema parafaríngeo o retrofaríngeo y flemón no supurativo.

Normalmente los síntomas no se presentan todos simultáneamente, por lo que no siempre es posible establecer el diagnóstico desde la primera aparición de los síntomas.

Hay otros signos clínicos o alteraciones que se presentan de forma frecuente en la enfermedad de Kawasaki: cardiovascular, respiratorio, musculoesquelético, gastrointestinal, SNC y genitourinario (**Tabla 2**) (**Anexo 2**).

Existen también algunas características bioquímicas que apoyan el diagnóstico:^[8,9]

- Recuento leucocitario normal o elevado con predominancia neutrofílica.
- PCR elevada
- VSG elevada
- Hiponatremia
- Hipoalbuminemia
- Elevación de las enzimas hepáticas
- Piuria estéril
- Trombocitosis (comúnmente tras la segunda semana)/ trombocitopenia al diagnóstico^[15].

1.5 TIPOS DE KAWASAKI

Cuando un paciente cumple los criterios diagnósticos de la enfermedad de Kawasaki (fiebre de más de 5 días de evolución y 4 de los 5 signos clínicos característicos) se denomina enfermedad de Kawasaki completa.

Cuando no cumple los criterios anteriores (fiebre de menos de 5 días y/o menos de 4 signos clínicos característicos) se denomina enfermedad de Kawasaki incompleta. Dentro de este epígrafe también se incluye otra variante que sería la enfermedad de Kawasaki atípica, presentándose con signos clínicos poco frecuentes, como la insuficiencia renal, afectación miocárdica, shock...

1.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En un primer momento cuando el Dr. Kawasaki sugirió la existencia del síndrome la propuesta no fue aceptada y se sugirieron otros cuadros y conocidos como posibles causas de la sintomatología como escarlatina o formas leves del síndrome de Stevens-Johnson. ^[3]. Las principales enfermedades con las que hay que hacer el diagnóstico diferencial son: ^[8,9,16]

- Infecciones virales (adenovirus, enterovirus, Epstein-Barr)
- Escarlatina
- Síndrome de la piel escaldada
- Síndrome de shock tóxico
- Linfadenitis cervical bacteriana
- Reacciones de hipersensibilidad a fármacos
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Artritis reumatoide juvenil
- Fiebre de las montañas rocosas
- Leptospirosis
- Reacción de hipersensibilidad al mercurio (acrodinia)

1.7 TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad de Kawasaki está indicado además de para revertir los síntomas, para evitar las complicaciones derivadas de la enfermedad, sobre todo las complicaciones a nivel cardiológico.

Como se ha comentado el tratamiento se basa en la administración de gammaglobulina IV y AAS oral (**Figura 2**) (**Anexo 3**). En 1991 el Dr. Harada propuso un score para identificar los pacientes con enfermedad de Kawasaki con más riesgo de tener complicaciones coronarias, conocidos como criterios de Harada^[17]. Estos son los 7 criterios:

- Recuento de leucocitos mayor de 12000 / mm³
- Recuento de plaquetas < 350000/mm³
- PCR > 3 mg/dl
- Hematocrito <35%
- Albúmina <3.5 g/dL
- Edad < 12 meses
- Sexo varón.

Concluyó que los que presentaban 4 o más criterios al diagnóstico eran candidatos de alto riesgo y susceptibles de ser tratados con Gammaglobulina IV.

En 2014 Tewelde et al, aplicaron este score de forma retrospectiva a 105 pacientes con EK en Cleveland, EEUU, encontrando que tiene una sensibilidad del 90% para la detección de pacientes con riesgo de aneurismas coronarios, pero que este score no debe ser usado para la decisión administrar o no tratamiento con gammaglobulinas, sino para la categorización en diferentes niveles de riesgo. ^[18]

El consenso actual es administrar Gammaglobulina IV y Ácido acetil salicílico oral a todo niño diagnosticado de enfermedad de Kawasaki^[9]. Las dosis son:

- Gammaglobulina IV: 2 gr /kilo, una única dosis
- Ácido acetil salicílico oral: 30-50 mg/Kg cada 24 horas, repartido en 4 tomas.

Este tratamiento se administrará a todo niño con sospecha de Enfermedad de Kawasaki. Si el paciente presenta una enfermedad grave o de alto riesgo (ver tabla III), entonces se añadirá corticoide IV:

- En enfermedad grave: Bolos IV de metilprednisolona 30 mg/kg/día durante 3 días, pasando posteriormente a prednisona IV/oral a 2 mg/kg/día, durante 2-3 semanas (desescalando progresivamente).
- En enfermedad de alto riesgo: metilprednisolona 2 mg/Kg/día hasta que desaparezca la fiebre y posteriormente prednisona IV/oral a 2 mg/kg/día, durante 2-3 semanas (desescalando progresivamente).

Si desaparece la fiebre y la clínica, se continuará con Ácido acetil salicílico oral: 3-5 mg/Kg cada 24 horas, en una única toma diaria durante 6 semanas o hasta la desaparición de la trombocitosis.

Si no ha respondido al tratamiento:

- Si no recibió corticoide: Se dará una segunda dosis de gammaglobulinas IV y corticoide IV como en la enfermedad de alto riesgo
- Si recibió corticoide: se dará una segunda dosis de gammaglobulinas IV y corticoide IV como en la enfermedad grave. Se puede valorar tratamiento con otros fármacos como Infliximab o Anakinra.

Todos los pacientes con EK deben ser valorados por un cardiólogo mediante ecocardiografía al diagnóstico, pero no debe retrasarse el inicio del tratamiento hasta la valoración por el cardiólogo.

Solo en el caso de enfermedad de Kawasaki incompleta con menos de 3 criterios diagnósticos se puede realizar la ecocardiografía antes de iniciar el tratamiento e iniciarlo dependiendo de los hallazgos (**Figura 3**) (**Anexo 4**). Evaluación de la enfermedad de Kawasaki incompleta).

1.8 RESISTENCIA AL TRATAMIENTO

Aproximadamente un 10-20% de los pacientes con EK tienen fiebre persistente o recurrente más allá de 36h tras la perfusión inicial de IVIG y aspirina, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar alteraciones en las arterias coronarias. Se estima que puede ser debido a factores genéticos del huésped como polimorfismos del receptor gamma Fc.^[8]

Pero los factores genéticos no son los únicos a tener en cuenta. Se han realizado varios estudios con el fin de identificar aquellos pacientes de alto riesgo de falta de respuesta a la dosis inicial de gammaglobulina IV. Los Scores más utilizados son los de Egami, Kobayashi y Sano^[19] (**Tabla 3**).

Tabla 3. Scores de predicción de falta de respuesta al tratamiento

Score de Egami: Si la puntuación es ≥ 3 es un paciente con alto riesgo de no respuesta al tratamiento.		
Edad	< 6 meses	1 punto
Días de enfermedad	< 4	1 punto
Recuento de plaquetas	<300000	1 punto
PCR	>8 mg/dL	1 punto
GPT	>80 UI/L	2 puntos
Score de Kobayashi: Si la puntuación es ≥ 4 es un paciente con alto riesgo de no respuesta al tratamiento.		
Sodio	<133 mmol/L	2 puntos
Días de enfermedad	≤ 4	2 puntos
GPT	≥ 100 UI/L	2 puntos
Porcentaje de neutrófilos	$\geq 80\%$	2 puntos
PCR	≥ 10 mg/dL	1 punto
Edad	≤ 12 meses	1 punto
Recuento de plaquetas	≤ 300000	1 punto
Score de Sano: Si presenta más de un factor sería un paciente de alto riesgo de no respuesta al tratamiento.		
PCR	≥ 7 mg/dL	
Bilirrubina total	$\geq 0,9$ mg/dL	
GPT	≥ 200 UI/L	

En dos de los Scores anteriores el presentar menos de 5 días de evolución de la clínica se considera un factor de riesgo para la no respuesta al tratamiento y por lo tanto mayor probabilidad de complicaciones cardiológicas. Esto fue corroborado por otro artículo posterior, quien además registró mayor proporción de complicaciones coronarias en aquellos pacientes con tratamiento en los 4 primeros días, sugiriendo que es posible que sea porque estos pacientes tuvieran una forma grave de EK.^[20] A pesar de ello la afirmación trae gran controversia, y las últimas recomendaciones en EEUU consisten en establecer el tratamiento tan pronto como se realice el diagnóstico^[21].

Estos scores se ha comprobado que tienen una sensibilidad del 80% para detectar que pacientes no responderán al tratamiento con gammaglobulinas IV, pero esta

sensibilidad se ha demostrado en pacientes japoneses. Sin embargo, en Estados Unidos la sensibilidad baja al 30-40%, similar a la comprobada en Europa.

1.9 COMPLICACIONES CARDIACAS

El mejor predictor de complicaciones cardiacas (aneurismas coronarios) es el score de Harada, como ya he comentado anteriormente, en el que la presencia de 4 de los 7 items propuestos tiene una alta sensibilidad (90%) para la detección de pacientes de alto riesgo.

En el periodo agudo de la enfermedad lo que se puede observar es un precordio hiperdinámico y taquicardia. El edema e inflamación del miocardio pueden provocar la aparición de un ritmo de galope. Puede auscultarse un soplo sistólico de insuficiencia mitral. Pero no es común la presencia de roce pericárdico o signos de taponamiento (puede existir una pequeña cantidad de derrame).

Dentro de las anomalías cardiacas las más importantes son las alteraciones de las arterias coronarias que se dan en un 25% de los no tratados y en un 4% de los tratados con IVIG. Determinan la diferencia entre el buen y el mal pronóstico de la enfermedad. De los que desarrollan aneurismas, el 50% regresa en los dos años posteriores. Por norma general son asintomáticos a no ser que desarrollen cuadros de isquemia por alteraciones de flujo o trombosis de las coronarias. Según los resultados del KAWA-RACE la incidencia actual en España es de un 9,6%.^[8] El 20% de los pacientes que desarrollen aneurismas coronarios sufrirá en el futuro estenosis de las arterias coronarias pudiendo requerir tratamiento por isquemia, incluyendo angioplastia, arterectomía, colocación de stents, bypass e incluso trasplante cardiaco.^[22]

En un estudio nacional en Japón la incidencia de alteraciones coronarias en el momento agudo fue del 9,3%, y secuelas coronarias se objetivaron en el 3% de los pacientes con enfermedad de Kawasaki.^[23]

El 50-70% de los pacientes desarrollan miocarditis de carácter transitorio con rápida respuesta a la medicación.^[9] Aunque la función miocárdica deprimida y las alteraciones de contractilidad del ventrículo izquierdo sean comunes en esta fase no

parece que la destrucción tisular del miocardio sea el causante, ya que los niveles de troponina I no se suelen elevar, sino que se ha propuesto la posibilidad de que sea debido a infiltración celular del miocardio, o secundario a depresores del miocardio como citoquinas proinflamatorias.^[22]

El 5% de los pacientes se presentan desde el inicio con clínica de shock cardiogénico, los cuales tiene a su vez mayor riesgo de resistencia al tratamiento, alteraciones coronarias y disfunción miocárdica de larga duración. Suele asociarse comúnmente a trombocitopenia y coagulopatía.

La insuficiencia mitral moderada se presenta en el 25% de los pacientes en fase aguda, en correlación con los marcadores de inflamación. La insuficiencia aórtica es mucho menor, del orden del 1%, y puede estar asociado a dilatación de la raíz aórtica. También puede presentarse pericarditis entre un 6-24% de los pacientes de forma leve y transitoria.^[8,9]

Debido a todo esto ante cualquier adulto joven con un infarto de miocardio debería buscarse la posibilidad de haber padecido EK en la infancia, según una revisión sobre casos de Japón y EEUU los aneurismas de la EK pueden permanecer silentes hasta la tercera o cuarta década de la vida.^[24] Todavía se mantiene la duda de si la EK es un factor de riesgo para el desarrollo de ateromatosis en la edad adulta, pero sí que se conoce que en un estudio realizado a 20 adolescentes que había sufrido el cuadro en la infancia presentaba una engrosamiento de las capas media e íntima, junto con rigidez de la arteria carótida.^[22]

En contraposición aquellos individuos sin alteraciones cardiovasculares tienen un riesgo similar al de la población no afectada por EK, por lo que una vez comprobada la integridad de las arterias coronarias pueden ser dados de alta de las consultas de cardiología haciendo hincapié en el control de los factores de riesgo cardiovascular.^[9]

2. OBJETIVOS

Objetivos principales:

- Analizar las diferencias clínicas, analíticas y epidemiológicas entre los pacientes que respondían al tratamiento y los pacientes que no respondían al tratamiento.
- Buscar relaciones de los datos clínicos, analíticos y ecocardiográficos, durante el ingreso y posterior seguimiento, con la posibilidad de desarrollar una complicación cardíaca en el momento agudo.

Objetivos secundarios:

- Descripción de los casos de enfermedad de Kawasaki tratados en el Hospital Universitario de Cruces desde el año 2003 al año 2017, ambos inclusive.
- Realizar una revisión bibliográfica sobre la enfermedad de Kawasaki, los factores de no respuesta al tratamiento inicial y para el desarrollo de complicaciones.
- Comparación de los datos obtenidos de los casos de la enfermedad de Kawasaki en el Hospital Universitario de Cruces con los descritos previamente en la literatura.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la búsqueda de los artículos, revisiones y demás publicaciones se utilizaron las bases de datos PubMed, Crochrane Library, OVID (Medline + Embase), Clinical Key y UpToDate. Como palabras clave se utilizaron los términos “Kawasaki”, “Kawasaki disease”, “complete”, “atypical”, “incomplete”, “recurrent”, “complications”, “aneurysm”, “coronary”, “history”, “gammaglobulin”, “etiology”, “genetic”, “nonresponse”.

Se realizaron búsquedas sistemáticas realizando combinaciones del término “Kawasaki disease” con los otros términos ya citados mediante el operador booleano AND. Se aplicaron diferentes filtros para obtener los artículos que hayan sido publicados en inglés o español en los últimos 10 años, en los últimos 20 para algunas búsquedas, y sin límite de tiempo para los artículos sobre la historia de la enfermedad.

En la base de datos PubMed se realizaron las siguientes búsquedas aplicando los filtros arriba descritos. La primera consiste en una búsqueda general con el término “Kawasaki disease” en la que se obtuvieron 5041 resultados. La búsqueda “Kawasaki disease AND complete” obtuvo 155 resultados. Se realizó otra búsqueda con “Kawasaki disease AND incomplete” con 170 resultados, y otra con “Kawasaki disease AND atypical” con 82 resultados. La búsqueda con los términos “Kawasaki disease AND recurrent” genera un total de 122 resultados. La búsqueda de “Kawasaki disease AND aneurysm” obtuvo 382 entradas.

En la base de datos OVID (Medline + Embase) se realizó la búsqueda de “Kawasaki disease” con un total de 13.468 resultados, y una búsqueda de “Complications” con 31.738.753 resultados. Tras buscar ambos términos con el operador booleano AND y eliminar los duplicados se obtuvieron un total de 3219 resultados. Posteriormente se combinaron “Kawasaki disease AND recurrent” y se obtuvieron 352 entradas. Combinando los términos “Kawasaki disease AND nonresponse” se obtuvieron 46 resultados más. La búsqueda “Kawasaki disease AND BCG” obtuvo 169 resultados

La búsqueda en Clinical Key del término “Kawasaki” en revisiones sistemáticas y metaanálisis dio un total de 38 resultados.

También se realizó una búsqueda en UpToDate para obtener información en general sobre la patología.

La búsqueda en la base de datos Cochrane se realiza mediante la búsqueda del término “Kawasaki”. Dicha búsqueda obtiene como resultados 25 revisiones Cochrane, 4 protocolos y 803 ensayos, de los cuales 436 provenían de PubMed y 392 de Embase.

A lo largo de la exhaustiva búsqueda de publicaciones se fueron excluyendo del estudio aquellos cuyos títulos o resúmenes no satisfacían las necesidades e intenciones del trabajo, o por ser demasiado específicos en tópicos que no van a ser tratados en este TFG. Tras todo este proceso se obtuvieron un total de 25 artículos.

Algunos de los artículos se obtuvieron extrayéndolos de la bibliografía de los propios artículos encontrados en las bases de datos. El resto de los artículos utilizados fueron proporcionados por el director del TFG. Algunos de ellos no son nombrados o referenciados a lo largo del texto, ya que se utilizaron para decidir cuáles serían las variables a estudiar antes de crear la base de datos o para obtener un conocimiento amplio de la enfermedad antes de comenzar a trabajar sobre la investigación.

3.2 ESTUDIO ESTADÍSTICO Y DATOS BIBLIOGRÁFICOS DEL HUC

Se solicitó permiso ético al Comité Ético de Investigación Clínica del hospital para llevar a cabo el estudio, que fue aprobado posteriormente.

Se revisaron las historias de forma retrospectiva de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki mediante la búsqueda en el servicio de documentación del hospital. De los casos diagnosticados como Síndrome mucocutáneo linfonodular (enfermedad de Kawasaki) M303 CIE10 o Síndrome agudo de nódulo linfático mucocutáneo fébril (MCLS) CIE 9 de los pacientes comprendidos entre los años 2003 y 2017, ambos inclusive.

En un primer momento se solicitó permiso para acceder a las historias acaecidas durante los años 2008 a 2017 pero posteriormente se amplió el periodo de tiempo de 2003 a 2017, es decir, 5 años más, con intención de ampliar la muestra y hacerla más representativa y tratar de obtener resultados más significativos.

Se realizó una lectura sistemática en los programas Osabide Global y en el Clinic revisando los datos epidemiológicos, analíticos, clínicos de los pacientes de todas las historias una a una accediendo a los informes, de urgencias, los informes de alta de hospitalización, los evolutivos del ingreso, las ecocardiogramas las analíticas sanguíneas, de orina y otros líquidos biológico como LCR o líquido sinovial durante su estancias en el hospital y posteriores, y su seguimiento en consultas externas.

Para su estudio se elaboró una base de datos en el programa IBM SPSS Statistics 23® en la que se fueron introduciendo los datos creada para su posterior estudio. Elaborada con 105 diferentes variables del tipo escala y nominal (dicotómicas y politómicas).

- **Variables dictómicas:** Sexo (masculino o femenino)
- **Variables politómicas (sí, no, no consta):** Antecedentes familiares relacionados, Antecedentes personales relacionados, Fiebre, Adenopatías, Conjuntivitis, Afectación de la mucosa oral, Afectación de las extremidades, Descamación, Exantema, Diarrea, Vómitos, Dolor abdominal, Irritabilidad, Raynaud, Gangrena periférica, Artritis, Artralgia, Orquitis (en varones), Alteración enzimas hepáticas, Mucocele vesicular, Meningitis aséptica, Pérdida audición neurosensorial, Serositis, Uretritis/Meatitis, Piruria estéril BCGitis, Trombocitosis, Plaquetopenia, Leucocitosis, Leucopenia, Neutrofilia, Neutropenia, Anemia, Hipoalbuminemia, Pleiocitosis en LCR, Leucocitosis en líquido sinovial, Derrame pericárdico, Insuficiencia cardiaca congestiva, Miocarditis, Pericarditis, Regurgitación valvular/ Insuficiencia, Alteraciones de las arterias coronarias, Dilatación coronaria, Aneurismas en arterias no coronarias, IVIG, AAS, Corticoides, Otros tratamientos, Respuesta al tratamiento, Necesidad de ingreso en UCIP, Anemia al alta, Trombocitosis al alta, Leucocitosis al alta, Neutrofilia al alta, Neutropenia al alta, Secuelas, Derrame pericárdico en seguimiento en CCEE, Insuficiencia cardiaca congestiva

en seguimiento en CCEE, Miocarditis en seguimiento en CCEE, Pericarditis en seguimiento en CCEE, Regurgitación valvular/Insuficiencia en seguimiento en CCEE, Alteraciones de las arterias coronarias en seguimiento en CCEE, Dilatación de las arterias coronarias en seguimiento en CCEE, Aneurismas de arterias no coronarias en seguimiento en CCEE

- **Variables politómicas (positivo, negativo, no consta):** Serología y Cultivo
- **Variables politómicas (cardiacas, otras, no consta):** Secuelas
- **Variables politómicas (alterada, normal, no consta):** Ecocardiografía al ingreso, Ecocardiografía en seguimiento en CCEE
- **Variables politómicas (Completo, Incompleto, Atípico):** Tipo de Kawasaki
- **Variables de escala:** Año del episodio, Edad del paciente (meses), Días de ingreso, Grados de fiebre (en grados celsius), Días de fiebre antes del tratamiento, Días de fiebre después del tratamiento, HDL (mg/dl), PCT (ng/ml), GOT/AST (mU/ml), GPT/ALT (mU/ml), GGT (mU/ml), Bilirrubina (mg/dl), Sodio (mE/l), PCR (mg/l), Hemoglobina (g/dl), Hematocrito (%), Plaquetas (n°/mm^3), Recuento leucocitario (n°/mm^3), Neutrófilos (n°/mm^3), VSG (mm/h), Albúmina (g/l), BNP (pg/ml), Número de dosis de IVIG, Número de dosis de corticoides, Albúmina al alta (g/l), GOT/AST al alta (mU/ml), GPT/ALT al alta (mU/ml), Sodio al alta (mE/l), PCR al alta (mg/l), Hemoglobina al alta (g/dl), Hematocrito al alta (%), Plaquetas al alta (n°/mm^3), Recuento leucocitario al alta (n°/mm^3), Neutrófilos al alta (n°/mm^3), VSG al alta (mm/h).

Una vez completada la base de datos con todos los pacientes se realizó el estudio estadístico mediante el programa SPSS, considerando estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

Los datos utilizados en este trabajo son anónimos y pertenecen a pacientes pediátricos ingresados y tratados de enfermedad de Kawasaki en el Hospital Universitario Cruces entre los años 2003 y 2017, ambos inclusive. Excluyendo del estudio aquellos pacientes con un diagnóstico inicial de sospecha de enfermedad de Kawasaki en los que finalmente se diagnosticó otra patología.

Para la realización de los gráficos se utilizaron conjuntamente los programas IBM SPSS Statistics 23® y Microsoft® Office Excel 2007 y Microsoft® Office Excel

2016. Se crearon gráficas de diferentes tipos. Finalmente, solo se incluyeron algunos de ellos en el trabajo final para hacer más visual los resultados y apoyar las explicaciones, evitando sobrecargar el trabajo.

En cuanto al estudio estadístico primero se realizó una estadística básica sobre la mediana y moda de los datos, y porcentajes relativos y acumulados de aparición de signos o síntomas de la enfermedad en los pacientes de Cruces. Y se procedió a realizar los gráficos sobre ellos. Posteriormente y en función de los datos obtenidos con tablas y gráficos se relaciones estadísticamente significativas entre las diferentes variables mediante el análisis de varianza ANOVA y la Prueba exacta de Fisher considerando significativo una $p < 0,05$.

3.3 REDACCIÓN

Para la redacción de todas las partes de la versión final del TFG se utilizó el programa Microsoft® Office Word 2003, utilizando el formato indicado por parte de la Facultad de Medicina y Enfermería (UPV/EHU) en la “Guía de redacción TFG 18-19”.

3.4 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- La mayor limitación es que se trata de un estudio retrospectivo, con lo que supone de pérdida de datos o que no fueron recogidos en su historia.
- El estudio es unicéntrico
- Escaso tamaño muestral con el que extraer conclusiones significativas.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente estudio tiene una limitación importante: es un estudio retrospectivo y con un número de pacientes pequeño para extraer unas conclusiones válidas, pero sí tiene utilidad para conocer la realidad de la EK en el Hospital Universitario Cruces.

4.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Durante los 15 años del estudio (2003-2017) ingresaron un total de 77 pacientes con la sospecha de enfermedad de Kawasaki. De estos se confirmó el diagnóstico en 68 pacientes (88,3%). En los otros 9 pacientes el diagnóstico final fue en todos de enfermedades infecciosas (escarlatina y fiebre faringoconjuntival por adenovirus), con evolución favorable.

En uno de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Kawasaki se pudo demostrar una enfermedad infecciosa como posible factor precipitante de la EK. Fue una paciente con una bacteriemia por *Salmonella Paratifoidea*, que además cumplía criterios clínicos y analíticos de EK y necesitó tratamiento con gammaglobulina IV. Como ya se ha comprobado en un estudio publicado por la red KAWA-RACE, la presencia de un agente infeccioso puede servir como desencadenante de una enfermedad de Kawasaki, y se debe tratar tanto el agente etiológico como administrar gammaglobulina para la enfermedad de Kawasaki.^[11]

4.1.1 Casos/año

La distribución por años fue uniforme, con una media de 4,5 casos/año (**Figura 4**) (aunque se puede observar una ligera tendencia al aumento de casos) (**Figura 5**) como ya está descrito en otras series^[23], con un pico de máxima incidencia el año 2010, con 11 casos. No se conoce la razón de dicho aumento.

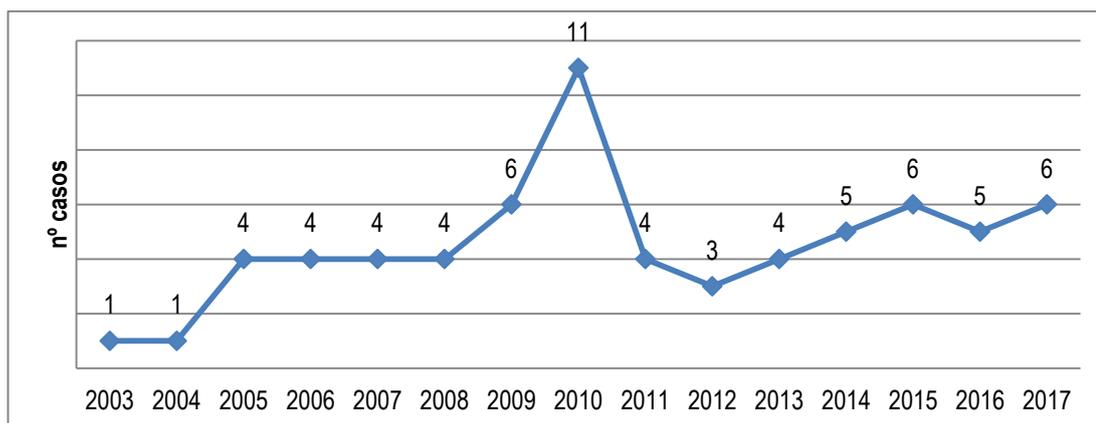


Figura 4. Frecuencia anual de la enfermedad de Kawasaki del 2003 al 2017 en el HUC.

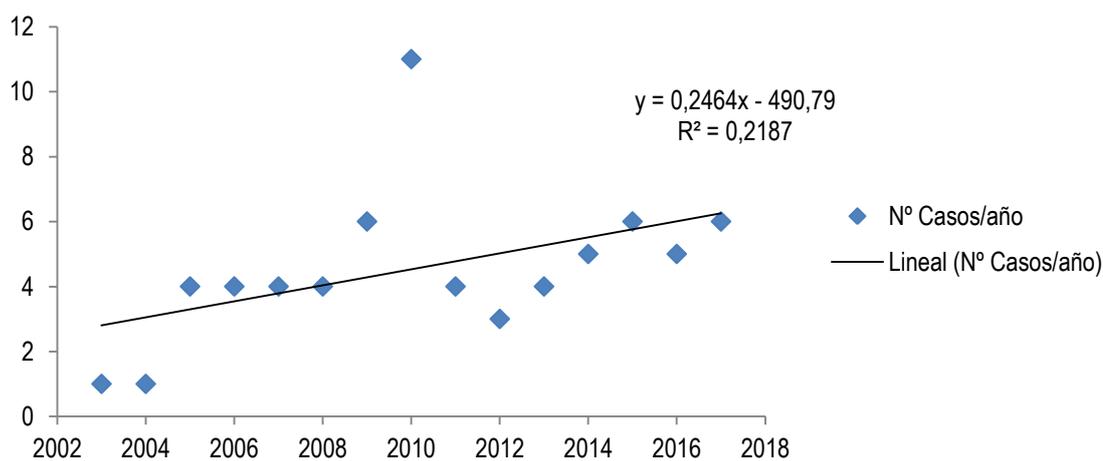


Figura 5. Tendencia de la frecuencia de la enfermedad de Kawasaki del 2003 al 2017 en el HUC.

4.1.2 Sexo

Un 43% de los pacientes eran mujeres, frente al 57% varones (**Figura 6**). La proporción hombres-mujeres es de 1,3:1. Similar al 1,32:1 que se describe actualmente en Japón^[23].

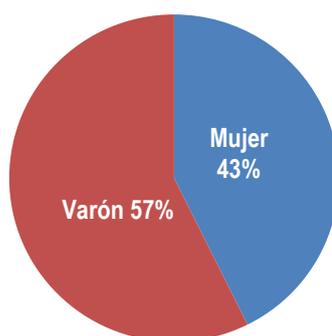


Figura 6. Distribución de los casos de EK del 2003-2017 en el HUC según sexo.

4.1.3 Edad

La edad media fue de 39.99 ± 29.7 meses (2–168 meses), siendo un 45,6% niños menores de 2 años, y siendo solo 2 menores de 6 meses. La mayor incidencia se da entre los 12 y 24 meses con un 38,2% del total de casos, seguido del intervalo entre los 24 y 36 meses con un 13,3% de los casos, similar a Japón con el mayor intervalo entre los 6-8 meses en niños y 9-11 meses en niñas^[23]. A partir de esta edad el número de casos es menor por edad. La distribución por edades fue (**Figura 7**):

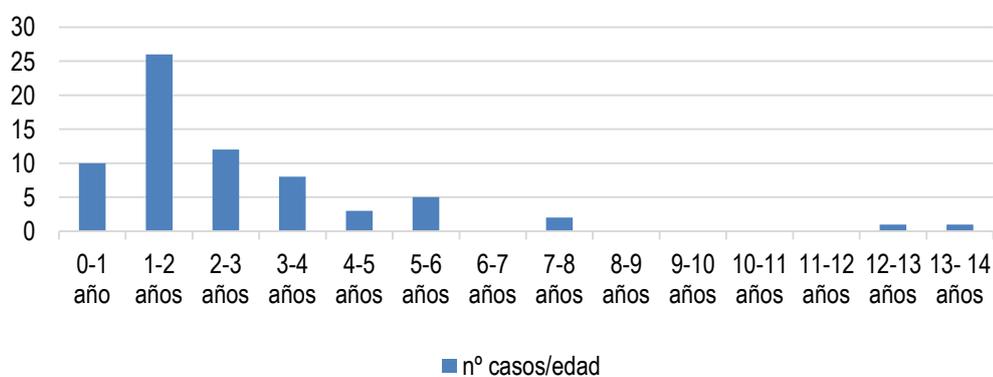


Figura 7. Distribución de los casos de EK del 2003-2017 en el HUC según edad.

4.2 CLÍNICA

4.2.1 Fiebre

El 100% de los pacientes presentó fiebre, con una media de temperatura de $39,3^{\circ}\text{C}$ ($38-40,5^{\circ}\text{C}$). La distribución por valores de temperatura fue (**Figura 8**):

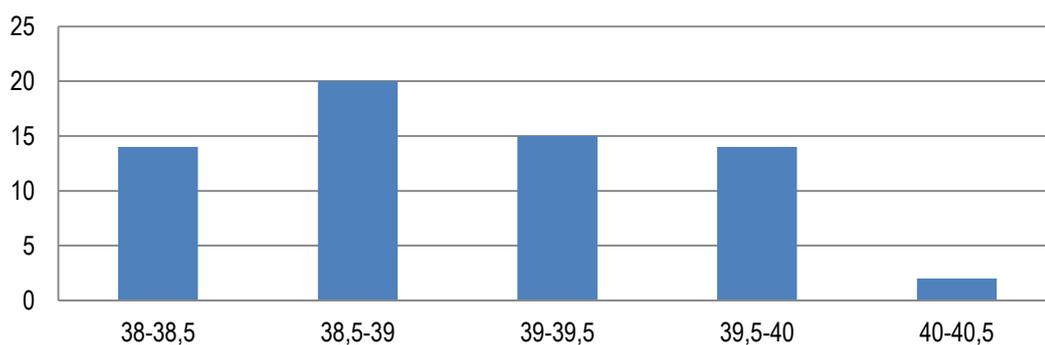


Figura 8. Distribución de los casos de EK del 2003-2017 en el HUC según temperatura al ingreso.

La duración de la fiebre previa al diagnóstico e inicio del tratamiento fue de $5,34 \pm 2,6$ días (**Figura 9**), menor a la media nacional de $8,57 \pm 3,92$. Un 38% de los pacientes tuvo menos de 5 días de fiebre al iniciar el tratamiento.

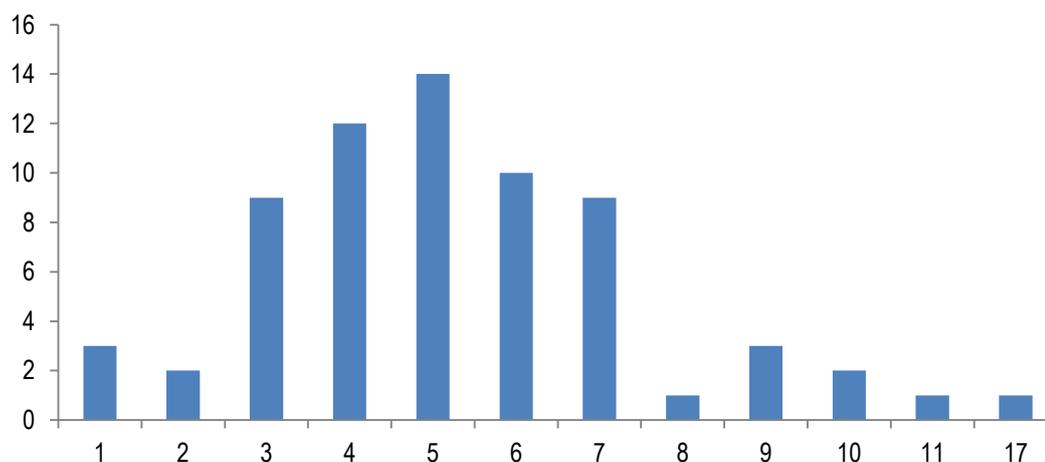


Figura 9. Distribución de los casos de EK según días de fiebre antes del tratamiento.

4.2.1.1 Relación entre presentar más o menos de 5 días de fiebre y alteraciones ecocardiográficas o falta de respuesta al tratamiento

No se han encontrado diferencias significativas entre iniciar el tratamiento con menos de 5 días de fiebre e iniciarlo con 5 o más días de fiebre, ni en cuanto a alteraciones ecocardiográficas ni en cuanto a la respuesta al tratamiento (**Tabla 4**). A diferencia del estudio nacional que demostró una diferencia significativa de aparición de alteraciones ecocardiográficas debida al retraso del tratamiento.

Tabla 4. Relación entre presentar más o menos 5 días de fiebre y alteraciones ecocardiográficas o falta de respuesta al tratamiento

	Ecocardiograma		Total	Prueba de Fisher. Valor de <i>p</i>
	Alterado	Normal		
Días fiebre <5	4	22	26	0,304
Días fiebre ≥5	10	32	42	
	Respuesta al tratamiento		Total	Prueba de Fisher. Valor de <i>p</i>
	Sí	No		
Días fiebre <5	25	1	26	0,504
Días fiebre ≥5	39	3	42	

4.2.2 Otros criterios clínicos: Adenopatías, conjuntivitis, afectación mucosa oral, edema extremidades, exantema

El 91,2% presentaba alteraciones en la mucosa orolabial. El 89,7% presentaba un exantema que afecta al tronco, que está presente en 79,4% a nivel de las extremidades. Un 74,6% tenían conjuntivitis. El 64,7% de los pacientes presentaba adenopatías en la exploración. Sólo el 36,8% presentaba descamación palmoplantar. (**Figura 10**) (**Tabla 5**).

Los datos de este estudio se correlacionan con la mayoría de los parámetros otras series ya publicadas^[13]: Adenopatías 25-70%, afectación mucosa oral 90%, inyección

conjuntival >75%, exantema 70-90% y afectación de las extremidades 68%-98%. Excepto la descamación que se presenta entre un 60-90%^[2,16]

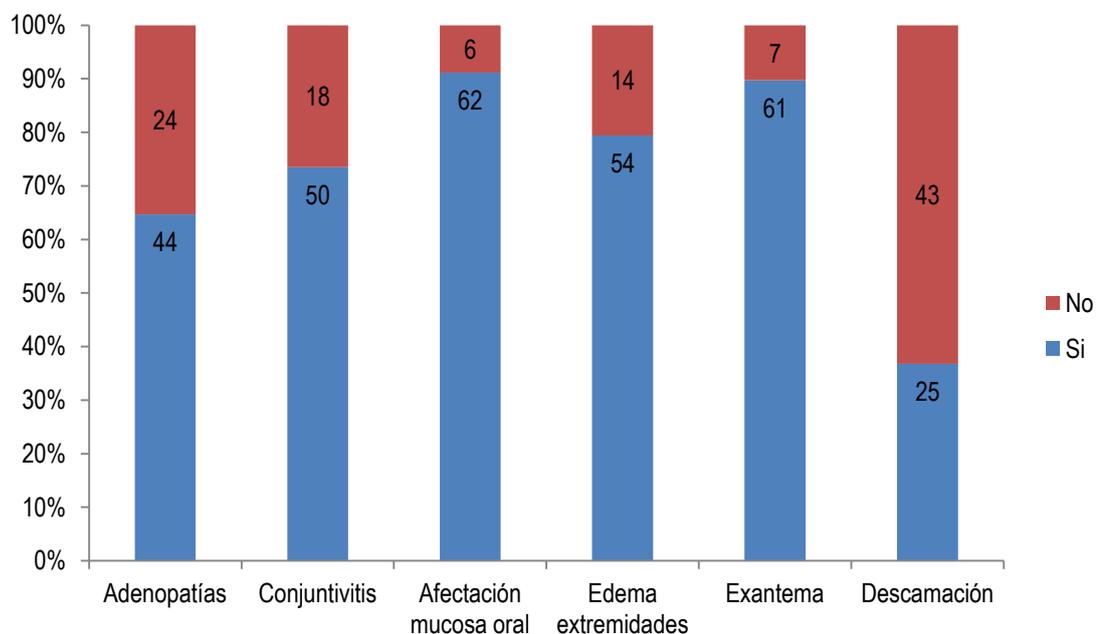


Figura10. Porcentajes de presentación de los criterios diagnósticos de EK.

Tabla 5. Frecuencia de presentación de criterios EK en HUC en comparación con otras series^[25].

	HUC	KAWA-RACE	Japón
Adenopatías	64,7%	65%	25-70%
Alt. Mucosa oral	91,2%	91%	90%
Conjuntivitis	74,6%	86%	>75%
Descamación	36,8%	-	60-90%
Exantema	89,7%	87%	70-90%
Extremidades	79,4%	74%	50-85%

4.2.3 Otros síntomas clínicos (%) (Figura 11)

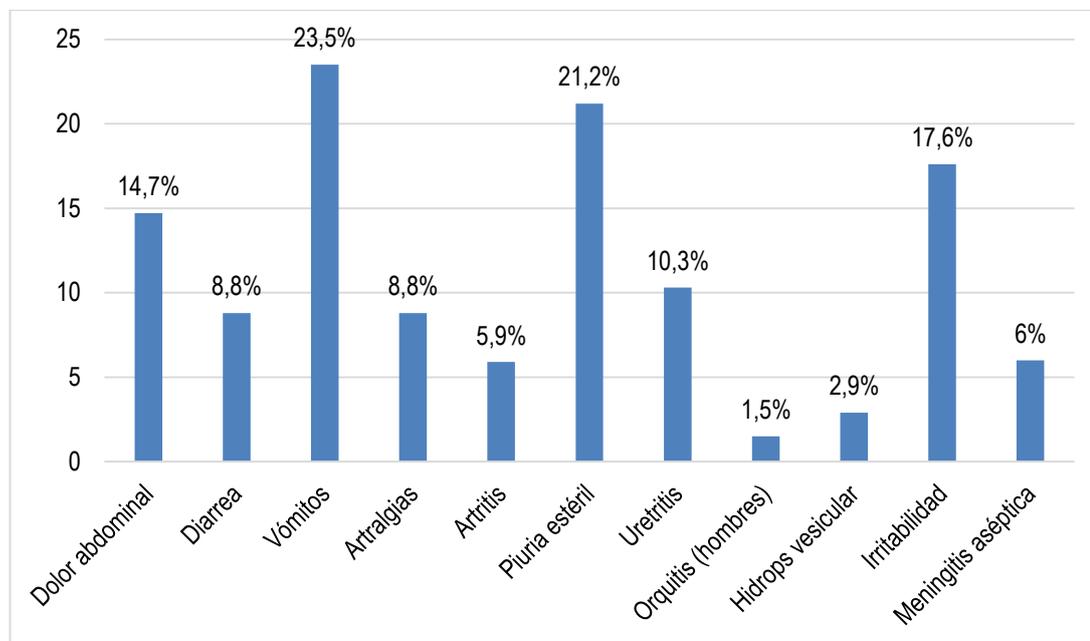


Figura 11. Porcentajes de presentación de síntomas asociados a la enfermedad de Kawasaki.

4.3 TIPOS DE ENFERMEDAD KAWASAKI

Del total de pacientes, 58 (85.3%) cumplían criterios de enfermedad de Kawasaki completa, frente a 10 (14.7%) que fueron diagnosticados de Kawasaki incompleto/atípico. En esta serie se ha encontrado un menor porcentaje de Kawasaki incompleto/atípico (14.7%) (**Figura 12**), frente a un 28% en la serie del estudio nacional KAWA-RACE y un 21,3% en Japón^[23].

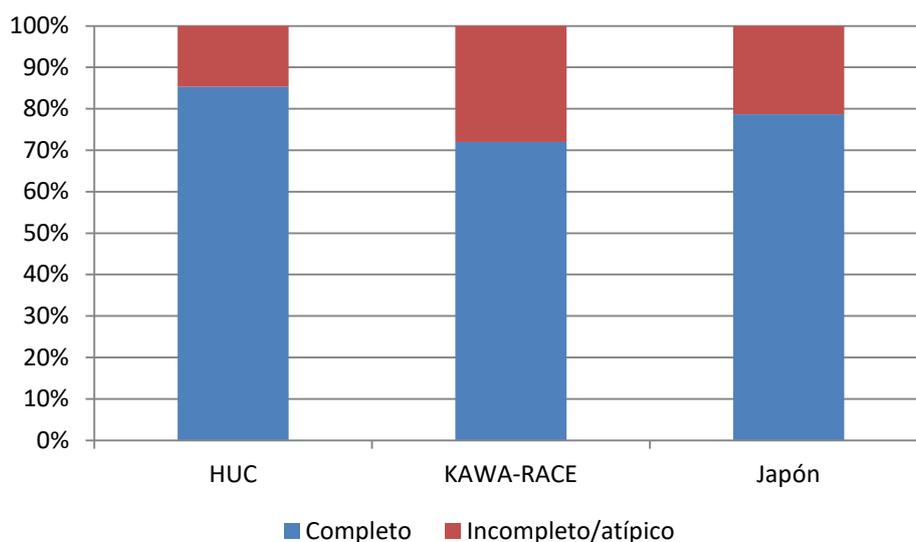


Figura 12. Distribución de los casos de EK en Completo e Incompleto/Atípico y comparación con la serie nacional.

4.3.1 Relación entre Kawasaki incompleto y factores analíticos

No se ha encontrado asociación entre los factores clínicos y analíticos y la posibilidad de tener un Kawasaki completo o uno incompleto/atípico (**Tabla 6**).

Tabla 6. Relación entre Kawasaki incompleto y factores clínicos y analíticos

	Valores medios		Prueba de Fisher. Valor de <i>p</i>
	EK Completo	EK Incompleto	
Edad (meses)	33,16	38,80	0,583
Días fiebre previos al tratamiento	5,30	5,60	0,736
Hemoglobina (g/dl)	11,4	10,7	0,083
Recuento leucocitario (nº/mm ³)	23.303	18.540	0,684
Neutrófilos (%)	66,06	75,80	0,176
Plaquetas (nº/mm ³)	423.160	376.100	0,417
Sodio (mEq/L)	134	134	0,786
GPT/ALT (mU/ml)	104	92	0,804
PCR(mg/dl)	112	146	0,276
VSG (mm/h)	83	80	0,874
PCT (ng/dL)	6,4	12,4	0,160

4.4 DATOS ANALÍTICOS (Figura 13)

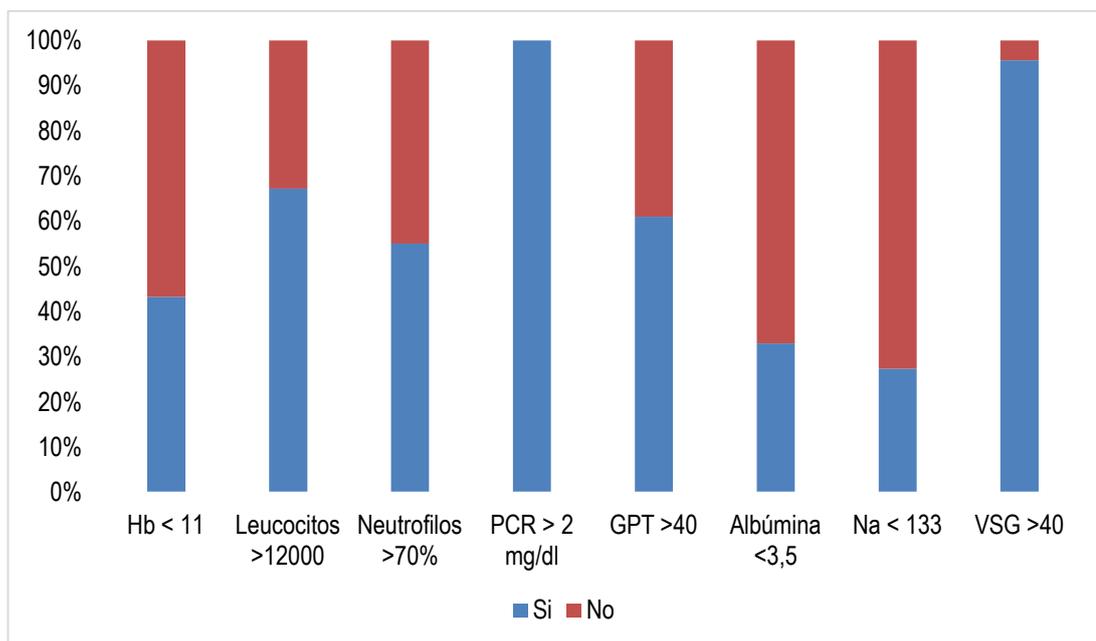


Figura 13. Porcentajes de presentación de elevación de los parámetros analíticos.

De todos los pacientes solo se analizaron los valores de AST en 9 de ellos, con el resultado de que solo 1 tenía una elevación del valor normal, es decir un 11% de los analizados. La media de los valores obtenidos fue de 36 ± 26 mU/ml.

El 60% de los pacientes presentaba elevación de la GPT. La media de los valores que presentaron los pacientes fue de 102 ± 138 mU/ml. Similares a los descritos por KAWA-RACE.

La GGT estuvo elevada en un 3% de los pacientes en los que se pidió. La media de los valores obtenidos es de 58 ± 99 mU/ml.

El 47% de estos presentó hiponatremia. La media de los valores de Na que se obtuvieron fue de 134 ± 3 mEq/l.

El 74% de los pacientes presentaba anemia. La media de los valores de Hb que presentaban los pacientes fue de $11,3$ g/dl. El 76% tenía valores de Hto bajo.

El 57% presentaba valores normales de plaquetas. El 35% trombocitosis, y solo un 5% plaquetopenia. La media de las plaquetas en estos pacientes fue de $416.000 \pm 167.000 / \text{mm}^3$.

El 69% presentaba leucocitosis y un 2% leucopenia. La media de los valores de leucocitos fue de $22.592 \pm 33755 / \text{mm}^3$. Valores mucho más elevados que los descritos por KAWA-RACE. El 37% de los pacientes presentaba neutrofilia La media del porcentaje de neutrófilos fue del $67 \pm 16\%$, menor al nacional, $85 \pm 15\%$.

El 100% de los pacientes con valores de VSG solicitados presentaban elevación de los. La media de los valores de VSG en los pacientes fue de $82 \pm 29 \text{ mm/h}$. Similares a los descritos por KAWA-RACE.

El 91% de los pacientes presentaba elevación de la PCR, con una media de $118 \pm 90 \text{ mg/L}$. Valores mucho más elevados que los descritos por KAWA-RACE.

4.5 FALTA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

De los 68 pacientes, solo 4 (5,8%) no respondieron inicialmente al tratamiento con gammaglobulina y ácido acetilsalicílico (**Figura 14**), necesitando en tres casos una nueva dosis de gammaglobulinas y en el otro caso corticoide IV. En los cuatro casos la respuesta fue buena a la nueva dosis de tratamiento. Esta tasa es inferior la registrada en las distintas publicaciones y registros se encuentra entre el 10-20%.

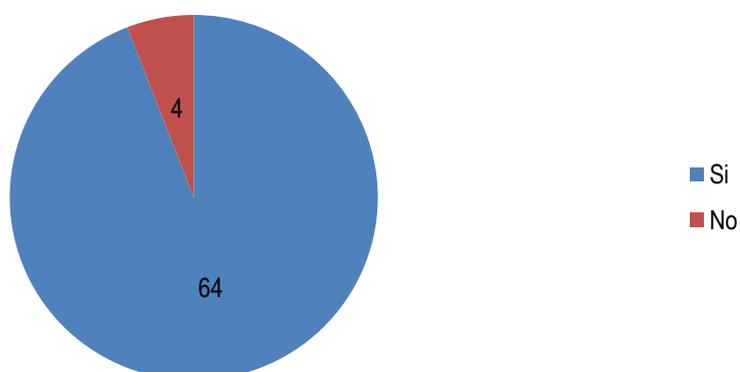


Figura 14. Distribución de los pacientes según respuesta al tratamiento inicial.

4.5.1 Relación entre Scores predictores de mala respuesta al tratamiento y falta de respuesta

El Score de Harada está diseñado para decidir que paciente es subsidiario de ser tratado con gammaglobulina (aunque en la práctica se trata a todo paciente con EK independientemente del score). Aplicado de forma retrospectiva en esta muestra se obtiene que 49 (72%) tenían un score \geq a 4 por lo que serían candidatos a tratamiento con inmunoglobulina IV (**Figura 15**).

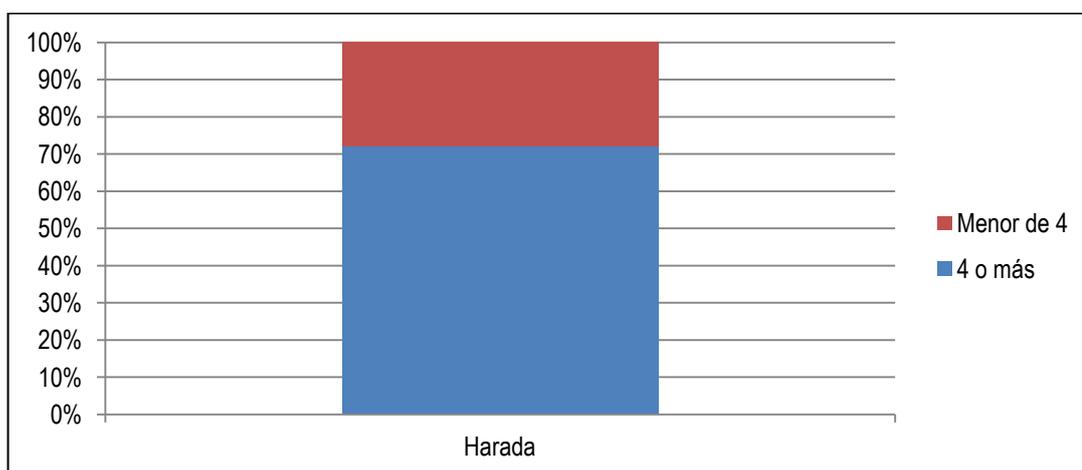


Figura 15. Distribución de los pacientes según Score de Harada.

Los scores de Kobayashi y Egami se utilizan para predecir la mala respuesta al tratamiento con inmunoglobulina IV y por lo tanto ser susceptible de presentar complicaciones coronarias.

En esta muestra 37(54.4%) (**Figura 16**) y 28 (41.2%) (**Figura 17**) pacientes presentaban una puntuación que predecía una mala respuesta al tratamiento en los scores de Kobayashi y Egami respectivamente. Aunque finalmente solo 4 (5.8%) de los pacientes no tuvieron respuesta favorable al tratamiento inicial.

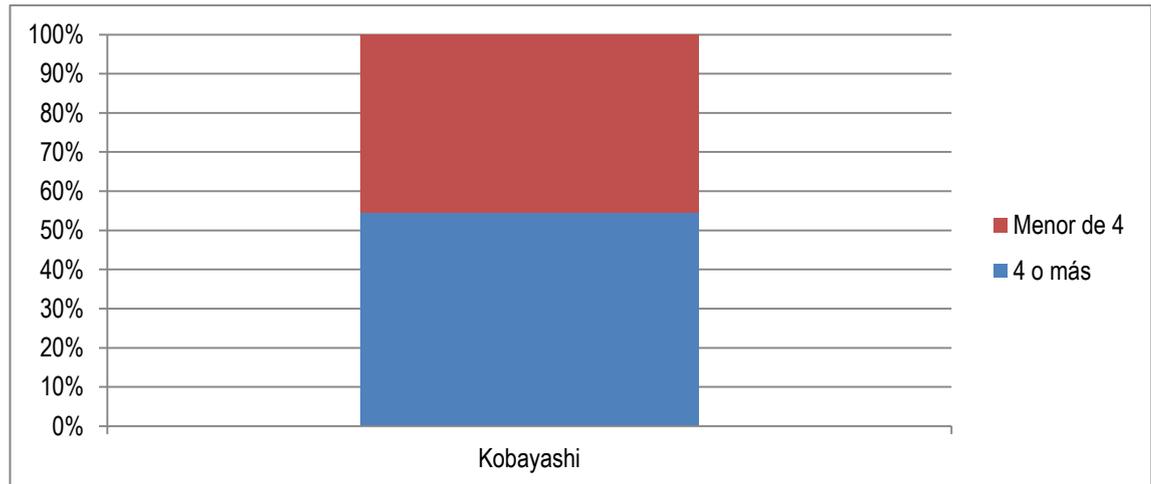


Figura 16. Distribución de los pacientes según Score de Kobayashi.

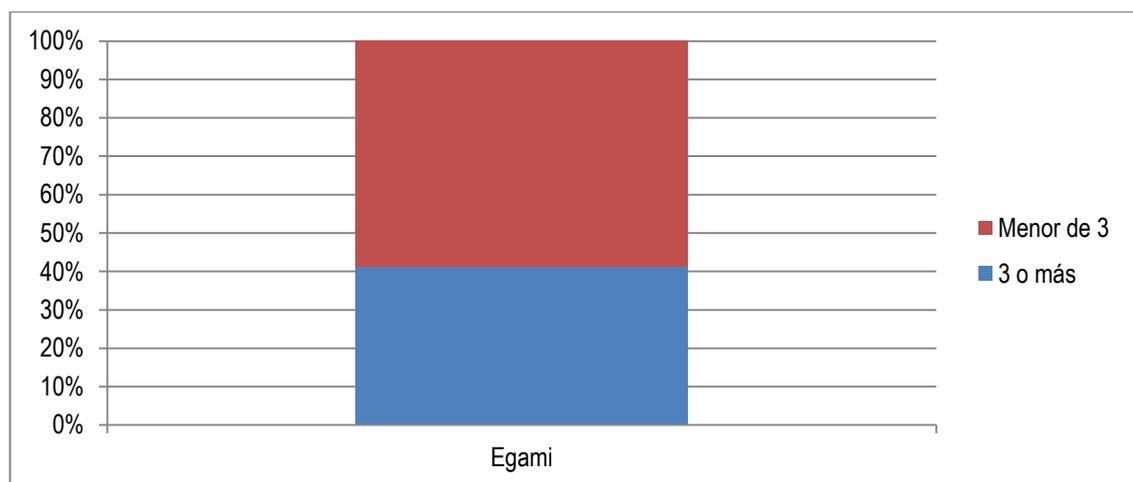


Figura 17. Distribución de los pacientes según Score de Egami.

Al comparar los resultados de los 3 scores en esta muestra, con el grupo de pacientes que respondieron al diagnóstico, grupo A (64), frente al grupo de pacientes que no respondieron, grupo B (4), no se encuentran diferencias significativas en ninguno de ellos, por lo que estos tres scores no hubieran sido de utilidad para predecir la no respuesta al tratamiento (**Tabla 7**). Por lo que se considera que su utilidad es limitada en el medio de esta muestra, hecho ya reflejado en otras series como la de EEUU^[23].

Tabla 7. Relación entre Scores predictores de mala respuesta al tratamiento y falta de respuesta

		Respuesta		Total	Prueba de Fisher. Valor de <i>p</i>
		SÍ	NO		
Harada	<4	17	2	19	p 0'310
	≥4	47	2	49	
Egami	3	38	2	40	p 0'548
	≥3	26	2	28	
Kobayashi	4	30	1	31	p 0'377
	≥4	34	3	37	

4.5.2 Relación entre datos clínicos y analíticos y la falta de respuesta al tratamiento

Se realizó la comparación de los signos clínicos y de laboratorio de los grupos A y B (respuesta y no respuesta al tratamiento). Dentro de los signos clínicos se incluyeron: edad, sexo, grado de fiebre, días de fiebre pretratamiento, adenopatías, conjuntivitis, afectación de mucosa oral, afectación de extremidades (edema/eritema) y exantema, sin encontrar diferencias significativas en ninguno de ellos (**Tabla 8**) (**Tabla 9**).

Tabla 8. Relación entre datos clínicos y falta de respuesta al tratamiento

		Respuesta	No respuesta	Total	Prueba de Fisher. Valor de <i>p</i>
Mujer		29	0	29	0'101
Hombre		35	4	39	
Adenopatía	Sí	43	1	44	0'122
	No	21	3	24	
Conjuntivitis	Sí	47	3	50	0'735
	No	16	1	17	
Alt. mucosa oral	Sí	59	3	62	0'315
	No	5	1	6	
Alt. extremidades	Sí	51	3	54	0'612
	No	13	1	14	
Exantema	Sí	57	4	61	0'641
	No	7	0	7	

Tabla 9. Relación entre otros datos clínicos y falta de respuesta al tratamiento

	Valores medios		Prueba de Fisher. Valor de <i>p</i>
	Respuesta	No Respuesta	
Edad (meses)	32,91	51,25	0,234
Días fiebre previos al tratamiento	5,29	6,25	0,473
Temperatura (°C)	39,3	39	0,290

Dentro de los datos de laboratorio se incluyeron: recuento de leucocitos, neutrófilos, hemoglobina, plaquetas, VSG, sodio, GPT, PCR y PCT, no encontrando diferencias significativas en ninguno de los parámetros, excepto en la PCT en las que la media fue de 6.44 ± 7.7 en el grupo A frente a 19.93 ± 25.9 en el grupo B, con una significación estadística de 0.018 (**Tabla 10**).

Tabla 10. Relación entre datos analíticos y falta de respuesta al tratamiento

	Valores medios		Prueba de Fisher. Valor de <i>p</i>
	Respuesta	No Respuesta	
Hemoglobina (g/dl)	11,3	11,1	0,716
Recuento leucocitario (n ^o /mm ³)	22.821	18.975	0.827
Neutrófilos (%)	67,26	67,25	1,000
Plaquetas (n ^o /mm ³)	415.822	419.250	0,969
Sodio (mEq/L)	134,47	134,75	0,879
GPT/ALT (mU/ml)	102	109	0,939
PCR(mg/dl)	114	166	0,276
VSG (mm/h)	80	120	0,061
PCT (ng/dL)	6,04	19,25	0,018

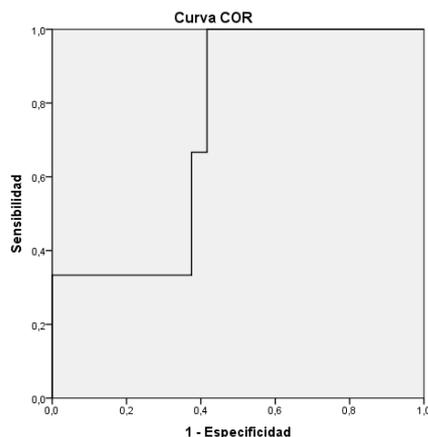


Figura 18. Curva COR para predecir la falta de respuesta al tratamiento según la PCT.

Se realizó una curva COR (**Figura 18**) (poco aplicable, debido al escaso número de datos disponibles) en la que el mejor punto de corte para predecir la falta de respuesta inicial al tratamiento es un valor para la PCT mayor de 12 ng/dL, con una especificidad del 80%, pero una sensibilidad muy baja (33%). AUC 78%.

En el Hospital Universitario de Cruces la cuantificación de la PCT de forma sistemática se realizó a partir del año 2007, por lo que no se disponen de valores de PCT en los pacientes diagnosticados de Kawasaki antes de dicha fecha.

4.5.3 Relación entre Kawasaki completo versus incompleto/atípico y la falta de respuesta al tratamiento

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el tipo de Kawasaki completo versus incompleto/atípico, con la posibilidad de no respuesta al tratamiento (**Tabla 11**).

Tabla 11. Relación entre Kawasaki completo versus incompleto/atípico y la falta de respuesta al tratamiento

		Respuesta		Total	Prueba de Fisher. Valor de p
		SÍ	NO		
EK	Completo	55	3	58	0'479
	Incompleto/ Atípico	9	1	10	

4.6 ALTERACIONES ECOCARDIOGRÁFICAS AL DIAGNÓSTICO

En la primera valoración que se les realizó (**Figura 19**), 14 (20.6%) de los pacientes presentaban algún tipo de alteración ecocardiográfica (frente al 32% del estudio nacional), de las cuales 11 (78.5%) fueron derrames pericárdicos, 3 (21.4%) alteraciones valvulares con regurgitación y 3 (21.4%) dilataciones de las arterias coronarias (**Figura 20**) (4.4% del total de los 68 pacientes, frente al 23% del estudio nacional) (**Figura 21**). Sin embargo, solo un paciente seguía presentando dilatación coronaria en la ecografía al alta de hospitalización, con resolución posterior. Ningún paciente presentó nuevos aneurismas coronarios en los controles sucesivos ni otro tipo de complicaciones cardiológicas.

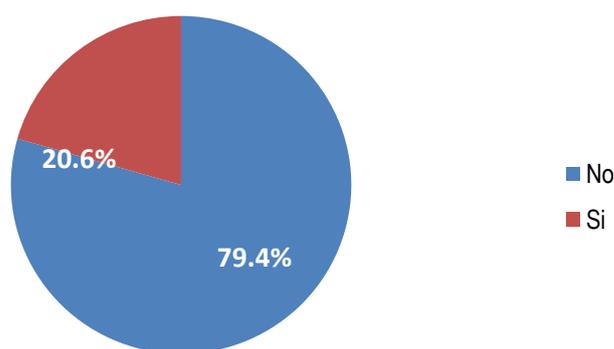


Figura 19. Distribución de los pacientes según si presentaban o no alteraciones en el ecocardiograma.

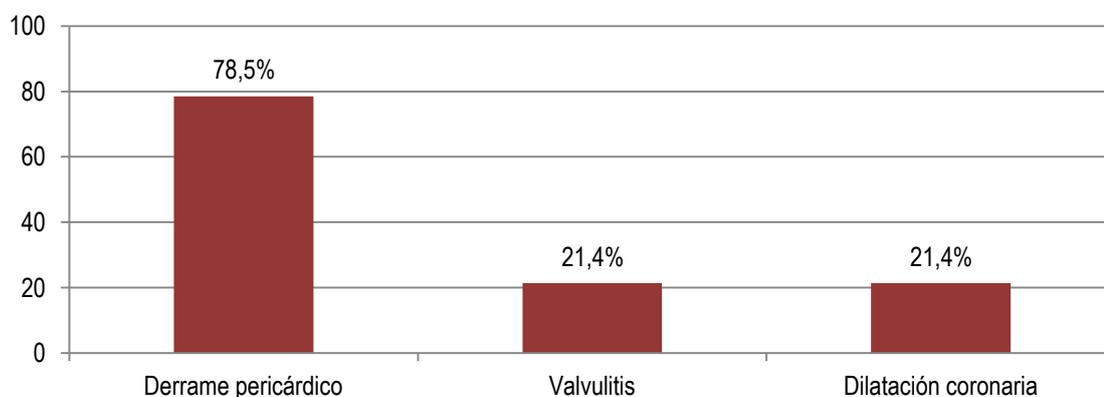


Figura 20. Porcentajes de presentación de alteraciones ecocardiográficas al ingreso en HUC.

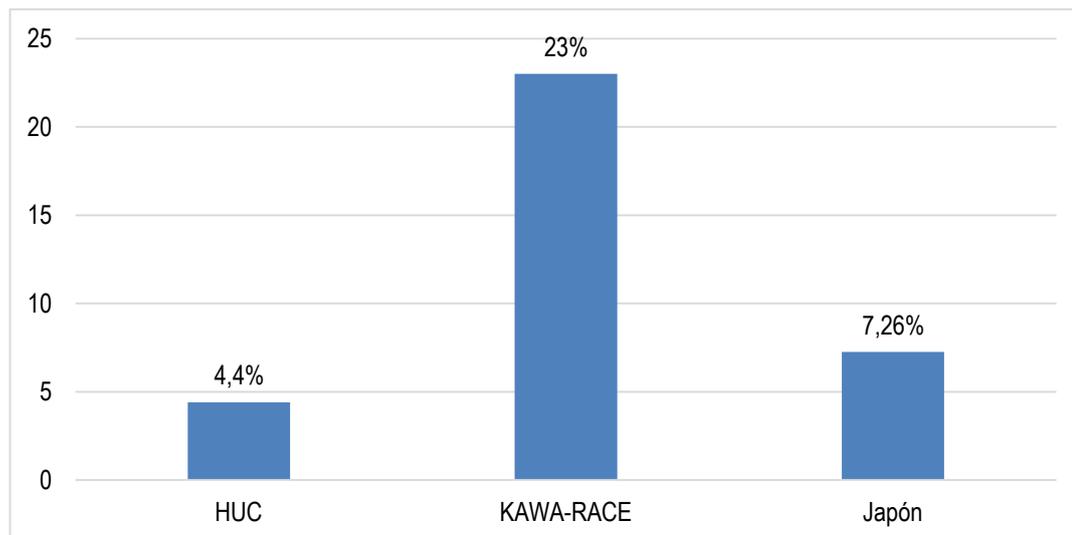


Figura 21. Comparación de alteraciones coronarias en el periodo agudo con respecto a la serie nacional y la serie japonesa^[23].

4.6.1 Relación con Scores predictores de mala respuesta al tratamiento y alteraciones ecocardiográficas

El único de los scores de gravedad con asociación significativa para la predicción de presentar alteraciones ecocardiográficas en el periodo agudo fue la presencia de un Score de Egami ≥ 3 (Tabla 12):

Tabla 12. Relación con Scores predictores de mala respuesta al tratamiento y falta de respuesta

		Ecocardiografía alterada		Total	Prueba exacta de Fisher
		SÍ	NO		
Harada	<4	3	16	19	p 0'403
	≥ 4	11	38	49	
Egami	<3	4	36	40	p 0'012
	≥ 3	10	18	28	
Kobayashi	<4	5	26	31	p 0'300
	≥ 4	9	28	37	

4.6.2 Relación de factores clínicos o analíticos asociados a alteraciones cardíacas encontradas en la ecocardiografía en el periodo agudo.

No se encontró asociación entre la posibilidad de objetivar una alteración en la ecocardiografía (pericarditis, alteración valvular o dilatación coronaria), con ningún parámetro clínico ni analítico (**Tabla 13**) (**Tabla 14**), salvo en el número de plaquetas (un menor número de plaquetas al diagnóstico sí se asociaba con una mayor probabilidad de presentar una alteración ecocardiográfica al diagnóstico, $309.714.2 \pm 186.744.3$ versus $444.653.8 \pm 151.148.5$). La PCT a diferencia con la posibilidad de no respuesta al tratamiento, no se asoció a alteraciones en la ecocardiografía.

Tabla 13. Relación de criterios diagnósticos asociados a alteraciones cardíacas encontradas en la ecocardiografía en el periodo agudo.

		Ecocardiograma		Total	Prueba de Fisher. Valor de <i>p</i>
		Alterado	Normal		
Mujer		6	23	29	0'609
Hombre		8	31	39	
Adenopatías	Sí	8	36	44	0'357
	No	6	18	24	
Conjuntivitis	Sí	11	39	50	0'499
	No	3	14	17	
Alt. mucosa oral	Sí	12	50	62	0'360
	No	2	4	6	
Alt. extremidades	Sí	9	45	54	0'117
	No	5	9	14	
Exantema	Sí	13	48	61	0'556
	No	1	6	7	

Tabla 14. Relación entre factores clínicos y analíticos y alteraciones ecocardiográficas agudas.

	Ecocardiograma		Prueba de Fisher. Valor de <i>p</i>
	Alterado	Normal	
Edad (meses)	25,86	36,09	0,254
Días fiebre previos al tratamiento	5,14	5,40	0,746
Hemoglobina (g/dl)	11,01	11,37	0,288
Recuento leucocitario (nº/mm3)	16.127	24.300	0,425
Neutrófilos (%)	72,12	66,01	0,298
Plaquetas (nº/mm3)	309.714	444.653	0,004
Sodio (mEq/L)	133,85	134,65	0,473
GPT/ALT (mU/ml)	99,58	103,79	0,926
PCR(mg/dl)	137	113	0,377
VSG (mm/h)	75,44	84,11	0,432
PCT (ng/dL)	10,6	5,9	0,101

4.6.3 Relación entre Kawasaki completo vs incompleto/atípico y alteraciones cardiacas encontradas en el ecocardiograma en el periodo agudo.

Tampoco se objetivó asociación entre el presentarse como un Kawasaki completo o incompleto/atípico y tener alteraciones en el ecocardiograma (**Tabla 15**). A diferencia de Japón donde la tasa de alteraciones en Kawasaki incompleto^[23].

Tabla 15. Relación entre Kawasaki completo versus incompleto/atípico y alteraciones en cardiacas encontradas en el ecocardiograma en el periodo agudo

		Ecocardiograma		Total	Prueba de Fisher. Valor de <i>p</i>
		Alterado	No alterado		
EK	Completo	11	47	58	0'336
	Incompleto/ Atípico	3	7	10	

4.6.4 Relación entre factores clínicos o analíticos y dilatación coronaria ecocardiográfica en el periodo agudo

Tampoco se ha objetivado asociación entre los factores clínicos y analíticos con la presencia dilataciones coronarias al diagnóstico (**Tabla 16**) (**Tabla 17**).

Tabla 16. Relación de factores clínicos o analíticos asociados a dilatación coronaria ecocardiográfica en el periodo agudo.

		Dilatación coronaria		Total	Prueba de Fisher. Valor de <i>p</i>
		Sí	No		
Mujer		1	28	29	0'611
Hombre		2	37	39	
Adenopatías	Sí	3	41	44	0'264
	No	0	24	24	
Conjuntivitis	Sí	1	49	50	0'156
	No	2	15	17	
Alt. mucosa oral	Sí	2	60	62	0'245
	No	1	5	6	
Alt. extremidades	Sí	2	52	54	0'505
	No	1	13	14	
Exantema	Sí	2	59	61	0'282
	No	1	6	7	

Tabla 17. Relación entre factores clínicos y analíticos y dilatación coronaria.

	Dilatación coronaria		Prueba de Fisher. Valor de <i>p</i>
	Sí	No	
Edad (meses)	13	34,27	0,695
Días fiebre previos al tratamiento	5	5,32	0,173
Hemoglobina (g/dl)	11,9	11,28	0,755
Recuento leucocitario (nº/mm3)	9.200	22.945	0,576
Neutrófilos (%)	88	67	0,366
Plaquetas (nº/mm3)	126.000	420.687	0,543
Sodio (mEq/L)	132	134,5	0,812
GPT/ALT (mU/ml)	154	103,51	0,811
PCR(mg/dl)	118	119,9	0,923
VSG (mm/h)	-	81,52	0,908
PCT (ng/dL)	5,6	6,98	0,555

4.6.5 Relación entre falta de respuesta al tratamiento y alteraciones ecocardiográficas en el periodo agudo

No se evidenciaron diferencias significativas entre los sujetos que respondieron al tratamiento y los que no en cuanto a la presencia de alteraciones ecocardiográficas en el periodo agudo (**Tabla 18**):

Tabla 18. Relación entre falta de respuesta al tratamiento y las alteraciones ecocardiográficas

		Ecocardiograma		Total	Prueba de Fisher. Valor de <i>p</i>
		Alterado	Normal		
Respuesta	Sí	12	52	64	0'185
	No	2	2	4	

5. CONCLUSIONES

- El único parámetro analítico que se asoció a la falta de respuesta inicial fueron los valores elevados de PCT. Parámetro que no se encuentra en ninguno de los scores clásicos de predicción de no respuesta al tratamiento.
- Un score de Egami ≥ 3 demostró una relación significativa con la presencia de alteraciones ecocardiográficas, sin embargo, no se evidenció relación con la falta de respuesta al tratamiento.
- Valores menores de plaquetas al diagnóstico presentan asociación significativa con una mayor probabilidad de presentar alguna alteración ecocardiográfica en el periodo agudo.
- En resto de los factores descritos en otras publicaciones como indicativos de una mayor probabilidad de no respuesta al tratamiento no han demostrado utilidad para predecir la falta de respuesta o el desarrollo de secuelas cardíacas.
- La epidemiología de los datos clínicos y analíticos de esta serie son similares a los descritos en la literatura; excepto, la falta de respuesta, el porcentaje de alteraciones coronarias agudas y la distribución de los diferentes tipos de EK
- El número de casos de Kawasaki diagnosticados al año tiene una ligera tendencia al alza en este hospital, probablemente por una mayor sensibilización con la enfermedad.
- Hasta un 38% de los pacientes se diagnosticaron con una evolución de la fiebre menor de 5 días (criterio principal para el diagnóstico). Este hecho está admitido si se hace por personal con experiencia en la enfermedad de Kawasaki y se cumplen el resto de los criterios.
- El porcentaje de Kawasaki incompleto/atípico de esta serie es del 14,7%, la mitad que en otras series.
- En el HUC a pesar de presentar unos datos clínicos y analíticos, por lo general, similares a los descritos en la literatura, el porcentaje de respuesta inicial al tratamiento es mayor.
- A pesar de que el tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Kawasaki en el Hospital Universitario de Cruces sigue las guías de tratamiento internacionales y existe una menor tasa de complicaciones cardíacas.

- La tasa de alteración en las coronarias encontradas en el momento agudo en el Hospital Universitario de Cruces (ecografía al diagnóstico de la enfermedad) es menor que la referida en otras series.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi*. 1967;16(3):178-222.
2. Kawasaki T. Pediatric acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome with characteristic desquamation of fingers and toes: my clinical observation of fifty cases. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002;21(11):18.
3. Kawasaki T, Naoe S. History of Kawasaki disease. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(2):301-4.
4. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, et al. Kawasaki Disease: A Brief History. *Pediatrics*. 2000;106(2):27.
5. Kawasaki T, Kosaki F, Okawa S, Shigematsu I, Yanagawa H. A New Infantile Acute Febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (MLNS) Prevailing in Japan. *Pediatrics*. 1974;54(3):271-6.
6. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, Baumgartner C, Hirt A, Morell A, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. 1981;1(8232):1228-31.
7. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991;324(23):1633-9.
8. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927-99.
9. Tascón AB, Malfaz FC, Sombrero HR, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Picarzo JP-L. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Barc)*. 2018;89(3):188.e1-188.e22.

10. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child*. 2015;100(11):1084-88.
11. Fernández-Cooke E, Barrios Tascón A, Antón-López J, Grasa Lozano CD, Sánchez-Manubens J, Calvo C. Infecciones previas o coincidentes con la sospecha de enfermedad de Kawasaki ¿debemos cambiar nuestra actitud *An Pediatr (Barc)*. [Internet] 2018 [citado 18 nov 2018] [aprox. 6 p]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403318303084>
12. Yoon KL. Update of genetic susceptibility in patients with Kawasaki disease. *Korean J Pediatr* 2015;58(3):84-8.
13. Kawasaki disease: Clinical features and diagnosis - UpToDate [Internet]; 2018 [citado 18 nov 2018]; [aprox. 7 pantallas]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/kawasaki-disease-clinical-features-and-diagnosis>
14. Huang G-Y, Ma X-J, Huang M, Chen S-B, Huang M-R, Gui Y-H, et al. Epidemiologic pictures of Kawasaki disease in Shanghai from 1998 through 2002. *J Epidemiol*. 2006;16(1):9-14.
15. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr*. 2006;149(2):237-40.
16. Saguil A, Fargo MV, Grogan SP. Diagnosis and Management of Kawasaki Disease. *AFP*. 2015;91(6):365-71.
17. Harada K. Intravenous gamma-globulin treatment in Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn*. 1991;33(6):805-10.
18. Tewelde H, Yoon J, Van Ittersum W, Worley S, Preminger T, Goldfarb J. The Harada score in the US population of children with Kawasaki disease. *Hosp Pediatr*. 2014;4(4):233-8.
19. Rigante D, Andreozzi L, Fastiggi M, Bracci B, Natale MF, Esposito S. Critical Overview of the Risk Scoring Systems to Predict Non-Responsiveness to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Syndrome. *Int J Mol Sci* [Internet] 2016

[citado 18 nov 2018];17(3) [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4813142/>

20. Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Analysis of Potential Risk Factors Associated With Nonresponse to Initial Intravenous Immunoglobulin Treatment Among Kawasaki Disease Patients in Japan: *Pediatr Infect Dis J* [Internet] 2008 [citado 2018 nov 18];27 (2). [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00006454-900000000-99984>

21. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation*. 2004;110(17):2747-71.

22. Burns JC, Glodé MP. Kawasaki syndrome. *Lancet*. 2004;364(9433):533-44.

23. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2013). Digest version. *Circ J*. 2014;78(10):2521-62.

24. Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):253-7.

25. Fukushige J, Takahashi N, Ueda Y, Ueda K. Incidence and clinical features of incomplete Kawasaki disease. *Acta Paediatr*. 1994;83(10):1057-60.

7. ANEXOS

7.1 ANEXO 1^[9]



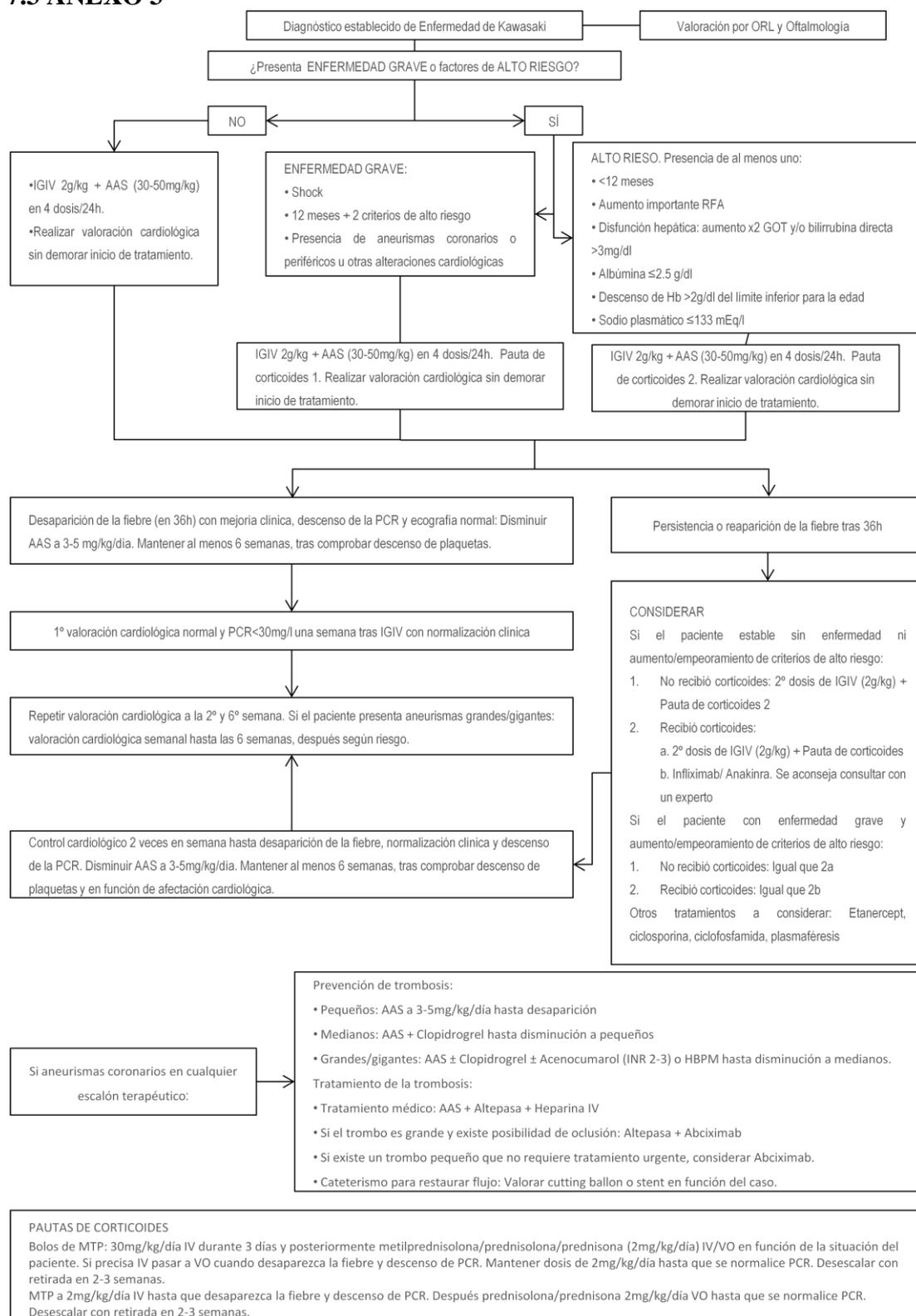
Figura 1. Clínica típica y radiología de la enfermedad de Kawasaki^[9]

7.2 ANEXO 2

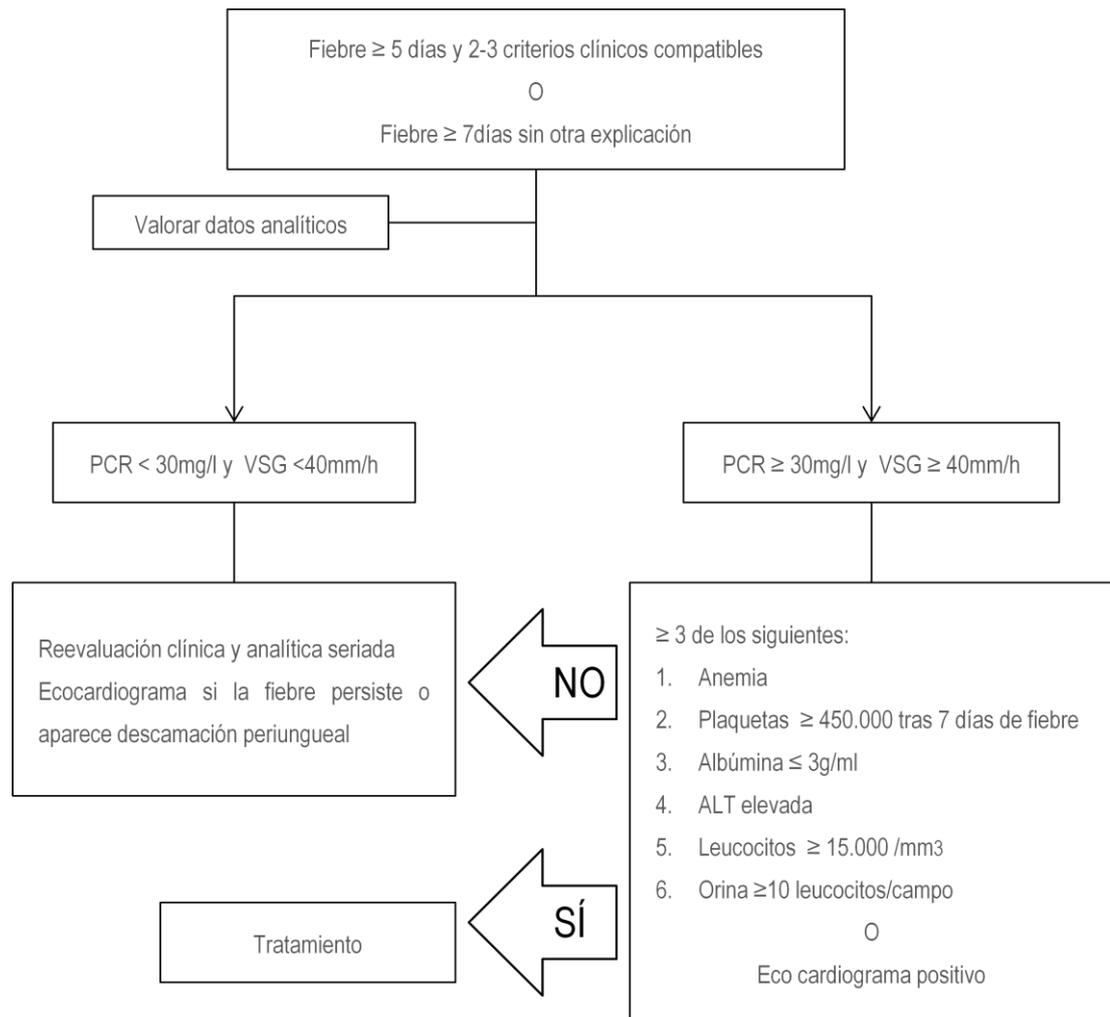
Tabla 2. Otros signos y síntomas clínicos

Cardiovascular	<p>Miocarditis, pericarditis, insuficiencia, shock</p> <p>Alteraciones de las arterias coronarias</p> <p>Aneurismas de mediano tamaño de arterias no coronarias</p> <p>Gangrena periférica</p> <p>Dilatación raíz aórtica</p>
Respiratorio	<p>Infiltrados peribronquiales e intersticiales</p> <p>Nódulos pulmonares</p>
Musculoesquelética	<p>Artritis, artralgia (pleiocitosis líquido sinovial)</p>
Gastrointestinal	<p>Diarrea, vómitos, dolor abdominal</p> <p>Hepatitis, ictericia</p> <p>Hydrops vesicular</p> <p>Pancreatitis</p>
SNC	<p>Irritabilidad</p> <p>Meningitis aséptica (pleiocitosis LCR)</p> <p>Parálisis del nervio facial</p> <p>Hipoacusia neurosensorial</p>
Genitourinario	<p>Uretritis/meatitis, Hidrocele</p>
Otros	<p>Exantema y descamación inguinal</p> <p>Flemón retrofaríngeo</p> <p>Uveítis anterior</p> <p>BCGitis</p>

7.3 ANEXO 3

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad de Kawasaki^[9]

7.4 ANEXO 4

Figura 3. Evaluación de la enfermedad de Kawasaki incompleta^[9]