

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

Autores:

Dra. Jacqueline Levy. ¹

Dra. Milene McLenan. ¹

Recibido para publicación: 30 de marzo 2015

Aceptado para publicación: 10 de abril 2015

Resumen

Introducción: La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que predomina en niños menores de 5 años. De 10 a 20% fallan al tratamiento inicial con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y 15 – 25% presentan lesiones de arterias coronarias. El objetivo de este estudio fue determinar los factores de riesgo asociados con esta falla y la presencia de lesiones de arterias coronarias en el Hospital del Niño en un período de 11 años.

Materiales y Métodos: Se revisaron retrospectivamente todos los expedientes de pacientes egresados con diagnóstico de Enfermedad de Kawasaki desde enero 2003 hasta diciembre 2013 y se analizaron múltiples parámetros en respondedores y no respondedores a la IGIV.

Resultados: Enrolamos 114 pacientes con EK, 104 recibieron inmunoglobulina y de éstos el 8.7% presentó falla. De los que fallaron, el 44.4% fue masculino, la edad media fue 23.8 meses, el tiempo diagnóstico (TD) fue 5.78 ± 1.85 días, y el tiempo de inmunoglobulina (TIGIV) 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 menor a un año, el tiempo diagnóstico y los marcadores bioquímicos no demostraron ser factores de riesgo para la falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina. Obtuvimos por primera vez datos de lesión de arterias coronarias en pacientes con Enfermedad de Kawasaki en el Hospital del Niño y las características de los mismos.

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

¹ Médico Residente de III año de Pediatría. Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. Correo electrónico: lini09@hotmail.com

Abstract

Introduction: Kawasaki disease (KD) is a systemic vasculitis that affects young children. 10 to 20% of these children will not respond to intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment and 15 to 25 % can develop coronary artery lesions (CALs) without proper treatment. The aims of this study were to determine the occurrence and variables associated with this failure and the presence of CALs at Hospital del Niño in a period of 11 years.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed medical records of all patients diagnosed with KD from January 2003 to December 2013 and analyzed multiple parameters in responders and nonresponders to IVIG.

Results: A total of 114 KD patients <15 years of age were reported during 2003–2013, 104 received immunoglobulin and 9 (8.6%) did not respond to it. In non responders group 44, 4 % of patients were male and the mean age was 23.8 months. The mean time of diagnosis was 5.78 days and all patients received IVIG before the 10th day of illness. Coronary artery lesions were found in 12/95 patients in the group of responders (12, 6%) and in 1/9 of non responders (11, 1%).

Conclusions: Male gender, age under 12 months, time of diagnosis and biochemical markers proved no risk factors for failure to initial treatment with immunoglobulin. We obtained for the first time data of coronary artery lesions in Kawasaki disease patients at Hospital del Niño and the characteristics of them.

Palabras claves: Kawasaki disease, Intravenous immunoglobulin, coronary artery lesions.

Introducción

La enfermedad de Kawasaki (EK) o síndrome mucocutáneo ganglionar es una vasculitis febril aguda de la infancia descrita por primera vez en Japón por el Dr. Tomisaku Kawasaki en 1961. Actualmente la misma ha sustituido a la fiebre reumática aguda como la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en niños en países desarrollados¹. La etiología de esta enfermedad sigue siendo 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.

La EK tiene una considerable variabilidad geográfica y racial. Los varones son más afectados que las niñas, con una relación de 1,4 a 1 y afecta en su mayoría a los menores de 5 años². En Japón se reporta la mayor incidencia de casos (108 casos por 100.000 niños menores de cinco años de edad)³ pero con menor letalidad.

En EE.UU. la incidencia 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 asiático¹. No se conoce la incidencia de esta enfermedad en Panamá.

Existen criterios clínicos bien definidos para orientar el diagnóstico de EK como son: fiebre mayor de 5 días sin causa aparente, conjuntivitis bulbar, cambios en extremidades (edema, eritema de manos y pies), exantema, adenopatía cervical y alteraciones en cavidad oral y/o genital. A pesar de esto, en muchas ocasiones el diagnóstico es tardío, lo que conlleva a un retraso en el tratamiento y por lo tanto, mayor riesgo de aparición de lesiones 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 día⁴.

Se estima que 10 a 20% de los pacientes no responden al tratamiento inicial con IGIV (persisten febriles después de su administración o reiteran fiebre y otros síntomas de la enfermedad luego de un período de apirexia). El tratamiento óptimo de estos pacientes no está definitivamente establecido, pero existe consenso en reiterar la IGIV en caso de falla al tratamiento⁵⁻⁹.

Actualmente se otorga gran importancia a la detección de factores de riesgo que pronostiquen falla al tratamiento o mayor incidencia de lesiones coronarias, para de esta manera estar más vigilantes en este grupo de pacientes.

En Japón existen escalas desarrolladas para predecir la falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina en pacientes con EK. Las escalas de Kobayashi, Egami y Sano han sido ensayadas en estudios estadounidenses demostrando alta especificidad pero baja sensibilidad para predecir la falla a la IGIV en pacientes no japoneses (Tabla 1)¹⁰. Los intentos de desarrollar escalas más sensibles y específicas para pacientes fuera de Japón no han sido exitosos¹¹.

Hay tanto hallazgos clínicos como de laboratorio que se asocian a un incremento del riesgo para desarrollar aneurismas coronarios en la enfermedad de Kawasaki. 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 elementos¹⁵⁻¹⁹:

- 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.
- 7) Sexo masculino.

En Panamá, a pesar de revisiones descriptivas de la enfermedad²⁰, no se han realizado estudios que analicen los factores de riesgo asociados a la falla terapéutica a la inmunoglobulina (IGIV) ni se han descrito lesiones coronarias en pacientes con enfermedad de Kawasaki en el Hospital del Niño. 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. Esta información puede aportar recomendaciones dentro del manejo y tratamiento de esta enfermedad en nuestra población.

Tabla 1. Escalas para predecir la resistencia o falla a la inmunoglobulina			
	EGAMI ¹²	KOBAYASHI ¹³	SANO ¹⁴
	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
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%

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

Metodología

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.

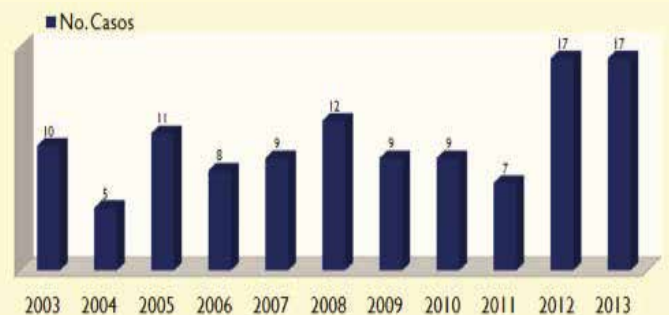
Se utilizó una hoja de recolección de datos elaborada por las autoras del estudio y se tabularon los datos en el programa Microsoft Excel. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19 y 22, manejando el análisis de los datos nominales con el chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher. La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

Resultados

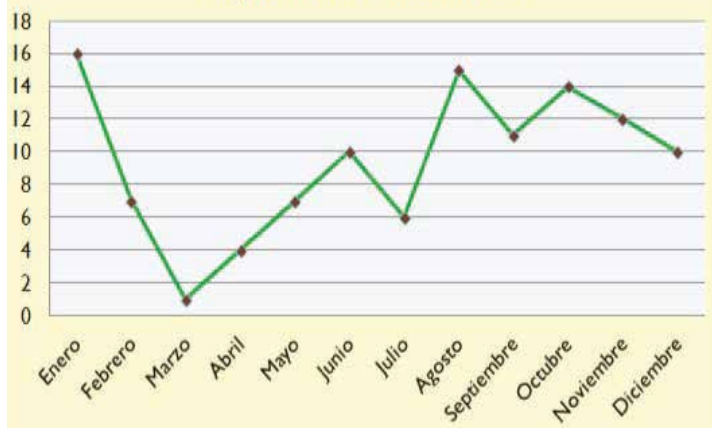
Recolectamos 114 pacientes con Enfermedad de Kawasaki en 11 años con un promedio de 10 casos por año (gráfica 1). Predominó el sexo masculino con 64% de los casos, con una relación varón: mujer de 1,8:1.

La edad promedio fue de 24,8 meses (rango de 2 a 98), predominando 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%). El mayor número de casos se presentó en el segundo semestre del año, sin predominio estacional (gráfica 2)

Gráfica 1. Pacientes con Enfermedad de Kawasaki ingresados al Hospital del Niños del 2003-2013.

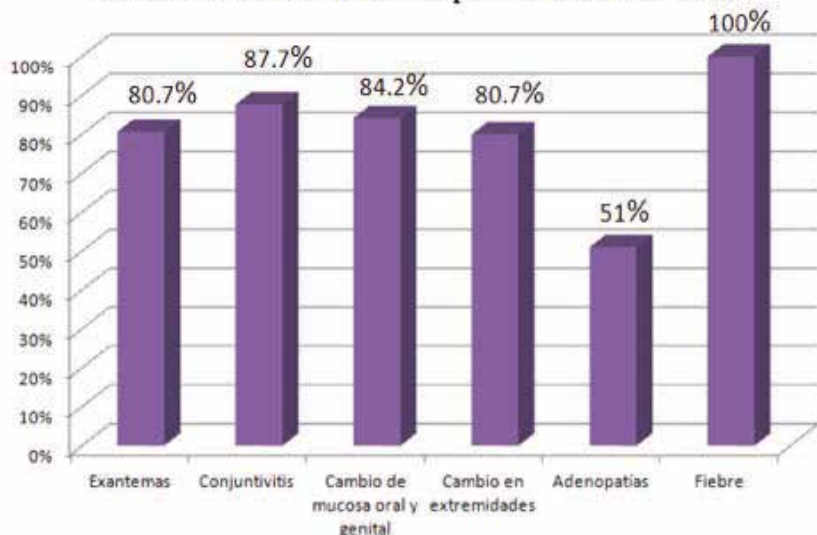


Gráfica 2. Pacientes con Enfermedad de Kawasaki según meses del año ingresados al Hospital del Niño. 2003-2013



La mediana del tiempo diagnóstico fue de 7 días (rango de 2 a 30). En 13,5 % de los pacientes el TIGIV fue mayor de 11 días. Respecto al tipo de Kawasaki que se presentó, completo e incompleto, 59 pacientes (51,8%) fueron completos y 55 (48,2%) incompletos. Las características clínicas se encuentran en orden de frecuencia en la gráfica 3.

Gráfica 3. Características clínicas de los pacientes con Enfermedad de Kawasaki Hospital del Niño 2003 - 2013



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. 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.

Parámetro estudiado	Porcentaje registrado	Media
Albúmina (g/dL)	17,5 %	3,4 ± 0,65
PCR (mg/dL)	50 %	8,9 ± 9,5
VES (mm/hr)	93 %	47,12 ± 12,8
Leucocitos (x103/µL)	100 %	16769.82 ± 6005
Plaquetas (x103/µL)	100 %	409.99 ± 194

Fuente: Archivos clínicos del Hospital del Niño 2003 – 2013

Aproximadamente 44% del total de pacientes (50/114) tuvo pérdida de seguimiento en la consulta externa.

A 53,3% (8/15) de los pacientes se les consignó ecocardiograma normal entre la primera y segunda cita de control (aproximadamente al mes de iniciada la enfermedad), 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 2 se presentan las características de los pacientes que presentaron LAC.

Tabla 2. Características de los pacientes con lesión de arterias coronarias

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. El porcentaje de valores encontrados y la media de cada uno de ellos se encuentran en la Tabla 3.

Factores de riesgo para la falla al tratamiento inicial con inmunoglobulina

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. Las características clínicas de ambos grupos se presentan en la tabla 4.

Dentro de los marcadores bioquímicos, la albúmina y la proteína C reactiva (PCR) no pudieron incluirse para el análisis de factores de riesgo ya que hubo falta considerable de estos valores, solo se encontraron en el 17,5 % y 50 % de los casos respectivamente. 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 ($p=1,0$). 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 ($p=0.106$).

Las plaquetas fueron mayores de 150,000 elementos/mm³ en el 100% de los casos en el grupo que no respondió a la IGIV ($p = 1,0$).

Discusión

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis sistémica que afecta las arterias de medianos calibre. Es una enfermedad esencialmente pediátrica y se presenta con mayor frecuencia en los menores de cinco años, con una edad promedio entre 2 a 3 años²¹; sin embargo ha sido descrita hasta en el período neonatal. Estudios realizados en México y Colombia encontraron un promedio de edad de 32 y 29.6 meses respectivamente^{21,22}. En este estudio la edad promedio (24.8 meses) es inferior a lo referido en los estudios citados y semejante a estudios en E.E.U.U (18-24 meses) y reportes de 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. 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 analizado²¹.

Tabla 4. Características de los pacientes con resistencia a dosis inicial de IGIV. Hospital del Niño. 2003 - 2013

Características	Respondieron n= 95	No respondieron n= 9	Valor de P
Sexo (M:F)	62:33	4:5	p = 0.28
Media de Edad	24.37 ± 20.7	23.89 ± 16.9	
Edad menor a 1 año	32 (33.7%)	3(33.3%)	p = 1,0
Tiempo diagnóstico (días de enf.)	7.06 ± 3.46	5.78 ± 1.85	p = 0,59
Tiempo de IGIV (≥ 10días)	14	0	p = 0,6
Fiebre	95 (100%)	9(100 %)	p = 1,0
Exantema	78 (82.1%)	8 (88.9%)	p = 1,0
Conjuntivitis	84 (88.4%)	8 (88.9%)	p = 1,0
Cambio en mucosa oral y genital	80 (84.2%)	9 (100 %)	p = 1,0
Cambio en extremidades	76 (80%)	8 (88.9%)	p = 1,0
Adenopatías Cervical	48 (50.5%)	5 (55.6%)	p = 1,0
EK Completo:Incompleto	51:44	5:4	p = 1,0
Lesión de Arterias Coronarias	12 (12.6 %)	1 (11.1%)	p = 1,0

Fuente: Archivos clínicos del Hospital del Niño 2003 – 2013

El tiempo diagnóstico (TD) fue mayor a 10 días en 13.5% de los pacientes. Estudios en Colombia y E.E.U.U.²¹ reportaron un TD de 35% y 23% respectivamente. Respecto al tipo de Kawasaki que se presentó, 48.2% fue incompleto, mayor a lo reportado en los estudios revisados, donde la tendencia es de 12 - 15%. Ambos aspectos pudiesen significar que en nuestra institución hay una mayor sospecha diagnóstica.

A pesar de la efectividad del tratamiento con IGIV en la fase aguda de la Enfermedad de Kawasaki, de 10 a 30% experimentan persistencia o recurrencia de la fiebre. En el período estudiado del 2003-2013, encontramos que el 8.6% (9/104) de los pacientes con EK tratados con IGIV no respondieron a ésta, resultados comparable con los hallazgos de Min Park et al 9.7%²³ en 2013, Cha et al 7.1% en 2008⁴, Fukinichi et al 15.9% en 2000¹⁷ y Burns et al 7.8% en 1998⁷.

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). Con respecto a la edad, en el grupo de los que no respondieron 33,3% fue menor de 12 meses en comparación con datos reportados en el estudio realizado por Cha et al⁴, donde el 5.6 % de los que no respondieron fueron menores de 12 meses.

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 a lo reportado mundialmente, donde es más frecuente observar la presencia de LAC en pacientes que no responden a la dosis inicial de IGIV, como lo describen los estudios de Cha et al (6.1 % en los que respondieron y 44.4 % en los que no respondieron) y 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 lesiones coronarias en aquellos pacientes que no responden a la dosis inicial de inmunoglobulina (Hashino et al 48.6 % y Fukinishi et al 38.5%). 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)²⁴ donde se reportaron 82% de lesiones coronarias y 5% de aneurismas.

Se han reportado otros tipos de afectaciones cardiacas, como en el estudio realizado por Zapata-Castellano²¹ donde se describió insuficiencia mitral, miocarditis y pericarditis.

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 tratamiento²¹. En el presente estudio 60 % de los pacientes que presentaron lesiones coronarias fueron masculinos, lo que coincide con lo descrito previamente. La edad promedio en meses de los pacientes con LAC fue de 18.8 meses, relativamente menor que en los pacientes sin lesión coronaria (media de 25.7). Del total de los pacientes menores de un año 53.3% desarrolló LAC, lo que coincide con la literatura mundial.

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 tratamiento²⁵. 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 coronarias²¹. En el estudio de Zapata-Castellanos et al.²¹ 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 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, hallazgo semejante al estudio de Zapata-Castellano et al,²¹ con niveles de leucocitos ≥ 12000 .

El alto porcentaje de pacientes con pérdida de seguimiento (paciente no dado de alta por el servicio quien lo atiende) nos indica que aún puede existir un sub-registro de las lesiones coronarias que puedan presentarse mayormente en la etapa subaguda o convaleciente.

Conclusiones

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. Incluso, las lesiones de arteria coronaria fueron más frecuentes en el grupo que tuvo respuesta al tratamiento, contrario a lo observado a nivel internacional.

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, bilirrubinas, sodio, continuar solicitando velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva y hemograma completo con diferencial leucocitario.

Por último, podemos concluir, que en nuestra institución hay una alta sospecha diagnóstica de esta enfermedad ya que a diferencia del resto de los países y estudios, el Kawasaki incompleto tuvo un porcentaje elevado y el tiempo diagnóstico en días fue menor.

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. En base a esto, recomendamos clasificar la enfermedad por nivel de riesgo de desarrollo de lesiones coronarias y tener un criterio unificado de cómo describir las lesiones.

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

Agradecimiento

Por la asesoría de nuestro trabajo de graduación al Dr. Carlos Daniel Ríos, pediatra, Hospital del Niño.

Referencias

1. Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki Syndrome. Clin Ped North Am. 1999;46 (2): 313-29.
2. Laupland KB, Dele Davies H. Epidemiology, Etiology, and Management of Kawasaki Disease: State of the art. *Pediatr Cardiol*; 1999; 20 (3): 177-83).
3. McCrindle 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*; 2000;47 (4): 544-8.
4. 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*; 2008; 23 (4): 718-22.
5. Wright DA, Newburger JW, Baker A, Sundel RP. Treatment of immune globulin-resistant Kawasaki disease with pulsed doses of corticosteroids. *J Pediatr*; 1996; 128(1): 146-149.
6. Raman V, Kim J, Sharkey A, Chatila T. Response of refractory Kawasaki disease to pulse steroid and cyclosporine therapy. *Pediatr Infect Dis J*; 2001; 20 (6): 635 -637.
7. 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*; 1998; 17(12): 1144-1148.
8. Wallace C, French J, Kahn S, Sherry D. Initial Intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki disease. *Pediatrics*; 2000; 105 (6): E 78.
9. Han RK, Silverman ED, Newman A, McCrindle BW. 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; 154(7): 694-699
10. 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.
11. Tremoulet AH, Best BM, Song S, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153:117-21.
12. Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006; 149:237-40.
13. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K. et al. Prediction of Intravenous Immunoglobulin Unresponsiveness in Patients with Kawasaki Disease. *American Heart Association*: 2006; 113: 2606-2612.

14. 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
15. Newburger JW. Kawasaki disease: Who is at risk?. *J Pediatr*. 2000; 137: 149-52.
16. Oki 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 Pediatr*. 2000; 89 (12): 1435-1438.
17. Fukinishi 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*. 2000; 127 (2): 172 – 176.
18. Silva A, Maeno Y, Hashmi A, Smallborn J, Silverman E, McCrindle B. Cardiovascular risk factors after Kawasaki disease: A case-control study. *J Pediatr*. 2001; 138 (3): 400-405.
19. Zhang T, Yanagawa H, Nakamura Y. Factors relating to the cardiac sequelae of Kawasaki disease one month after initial onset. *Acta Pediatr*. 2002; 91 (5): 517-520.
20. Troitiño M., Norte G. Sáez - Llorens X. Características epidemiológicas de la enfermedad de Kawasaki en los niños panameños. *Pediátr Panamá*. 2003; 32 (2): 73-77.
21. Zapata – Castellanos, Eraso R, Pardo AL, Jaramillo JC, Aguirre C, Anaya JM, Trujillo H. Alta tasa de afectación cardiaca en pacientes colombianos con enfermedad de Kawasaki. *Rev Colomb Reumatol* 2009; 16 (2): 132-137.
22. Gil-Veloz 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*. 2009; 79 (1): 11-17.
23. Hyo Min Park, Won Lee D, Chul M, Burn S. Predictors of nonresponse to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Korean J Pediatr*. 2013; 56 (2): 75-79.
24. 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. *Pediátr Infect Dis J*. 2012; 31: 894-898.
25. Schonhaut BL, Herrera LP, Acevedo GK, Alvarez ZP. Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Roberto del Río: análisis clínico epidemiológico. *Rev Chil Pediatr*. 2001; 72: 319-327.