

UNIVERSIDAD  
DE MURCIA

Escuela  
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

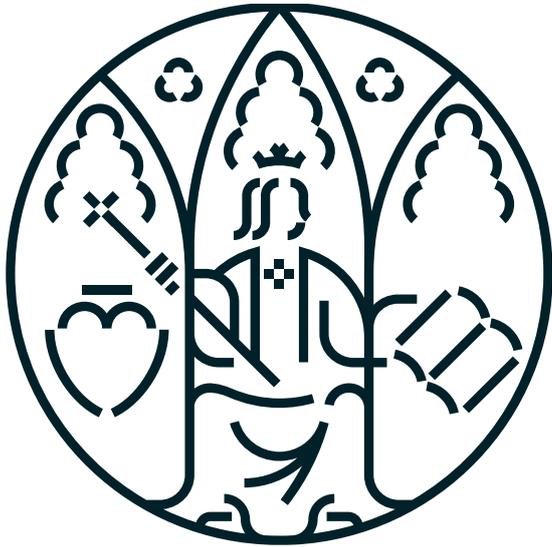
*Estudio KAWACALP: utilidad de la calprotectina sérica como biomarcador de pronóstico en la enfermedad de Kawasaki.*

AUTORA D<sup>a</sup> Beatriz Mercader Rodríguez

DIRECTOR Dr. Manuel Sánchez-Solís de Querol

2025





UNIVERSIDAD  
DE MURCIA

Escuela  
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*Estudio KAWACALP: utilidad de la calprotectina sérica como biomarcador de pronóstico en la enfermedad de Kawasaki.*

AUTORA D<sup>a</sup>. Beatriz Mercader Rodríguez

DIRECTOR Dr. Manuel Sánchez-Solís de Querol

2025





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA  
OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR/A**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.*

Yo, D<sup>a</sup>. Beatriz Mercader Rodríguez , habiendo cursado el Programa de Doctorado Ciencias de la Salud de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

Estudio KAWACALP: utilidad de la calprotectina sérica como biomarcador de pronóstico en la enfermedad de Kawasaki.

y dirigida por:

D.: Manuel Sanchez-Solís de Querol

D.:

D.:

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Murcia, a 9 de mayo de 2025

(firma)

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento, art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la quinta hoja, después de la portada de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.*





UNIVERSIDAD  
DE MURCIA

**AUTORIZACIÓN PARA LA PRESENTACIÓN DE TESIS DOCTORAL**

D. Manuel Sánchez-Solís de Querol, Catedrático de Universidad del Área de Pediatría en el Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, **AUTORIZA:**

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Estudio KAWACALP: Utilidad de la calprotectina sérica como biomarcador de pronóstico en la Enfermedad de Kawasaki", realizada por D<sup>a</sup>. Beatriz Mercader Rodríguez, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor/a por la Universidad de Murcia.

En Murcia, 9 de Mayo de 2025

(firma)



# PRÓLOGO

Nada puede estimular más a un investigador que intentar averiguar aquello que se desconoce, especialmente si se trata de una enfermedad que puede causar la muerte o secuelas graves en niños. Si además la etiología es desconocida, el diagnóstico se basa únicamente en criterios clínicos que pueden ser atribuibles a otras enfermedades, y es crucial iniciar el tratamiento en un periodo concreto de tiempo para intentar evitar su morbimortalidad, el incentivo es aún mayor. En la enfermedad de Kawasaki quedan además otras incógnitas por resolver, el tratamiento no está totalmente estandarizado y no hay marcadores específicos para el diagnóstico y el pronóstico. Este último aspecto es sumamente importante, ya que si existieran marcadores que pudieran predecir la evolución de la enfermedad, se podría intensificar el tratamiento en aquellos pacientes en los que se prevea un mayor riesgo. Entre los marcadores que se han postulado en los últimos años se encuentra la calprotectina sérica. En un artículo del año 2006, los autores ya intuían que podría ser utilizada como biomarcador de pronóstico en esta enfermedad, y sin embargo hay pocas referencias al respecto en la literatura. En una época tan tecnificada como la actual, con posibilidad de realizar estudios moleculares, técnicas de imagen de gran complejidad y desarrollo de la inteligencia artificial, hemos planteado como herramienta diagnóstica algo tan sencillo como analizar un marcador en una pequeña muestra de sangre, con una técnica que puede estar disponible de urgencia en cualquier laboratorio y, sin embargo, puede dar indicios relevantes de una enfermedad grave. Ese ha sido el incentivo de esta tesis: intentar prevenir la aparición de lesiones coronarias, detectando precozmente a los pacientes de riesgo con una técnica de laboratorio accesible.



## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia, en especial a mis padres, sin cuyo apoyo no habría podido estudiar lo que ha sido mi pasión desde que era una niña, Medicina. A mis hermanos, Celia y Andrés, mi cuñado Paco y mi querida sobrina y ahijada Ana, que seguro va a ser una estupenda enfermera. A mi madre, ejemplo de trabajo y perseverancia para conseguir lo que uno desea, y a mi padre, que durante toda su enfermedad fue un modelo de discreción y saber estar a pesar de las limitaciones. También a Tío Luis y Tío Carlos. Los tres os habéis marchado durante los años de realización de esta tesis, pero sé que allí donde estéis seguís cuidando de nosotros.

A mis Amigos valencianos, que en la distancia son como mi segunda familia. En especial a Arancha, por su alegría contagiosa, su amistad incondicional y su disponibilidad siempre que alguien la necesita; y a Mar, que con su amor por la Vida fue capaz de superar todas las adversidades.

A mis Amigos “de siempre”, los que desde el colegio, pasando por el instituto y la Facultad de Medicina, me han acompañado en las alegrías y en los momentos difíciles.

A mis Amigos yeclanos, que a pesar del frío de Yecla me dieron todo su calor en los años que pasé trabajando en su hospital y conviviendo con ellos. Una experiencia inolvidable.

A Juan, médico, profesor universitario, sacerdote y ante todo Amigo. A Marino, doctor en la Universidad y en la Vida; no solo la Medicina es curativa, a veces una sonrisa vale más que mil palabras. Gracias por vuestro apoyo.

A mis Amigos y compañeros pediatras de la Arrixaca, los que coincidimos en el periodo MIR y los que ahora formamos este gran Hospital Pediátrico que es referencia de toda la Región de Murcia. Gracias por vuestro esfuerzo cada día para que los niños murcianos tengan una asistencia de calidad y por colaborar en la realización de esta tesis.

A los cardiólogos que se encargaron del estudio cardiológico de nuestros pacientes con enfermedad de Kawasaki, en especial a dos de ellos (Dr. Castro y Dr. Sorlí) que además introdujeron esos parámetros en la base de datos. A las pediatras, Dra. Herrera y la Dra. Alcañiz, que colaboraron en recopilar datos de algunos de los primeros pacientes en 2018.

A Manolo Sánchez-Solís, mi tutor-director de tesis y también compañero de trabajo y profesor universitario. Gracias por tu ayuda indispensable en la parte estadística de esta tesis y tu paciencia para solventar mis dudas. Espero que disfrutes pronto de tu merecida jubilación.

A los facultativos del Laboratorio de Bioquímica de HCUVA. El Dr. Noguera, Jefe de Servicio de dicho Laboratorio, y los Dres. Martínez y Avilés que se encargaron de procesar las muestras de sangre; particularmente a este último, que fue quien realizó la técnica ELISA para la determinación de calprotectina sérica. Sin vuestra colaboración no habría sido posible llevar a cabo este proyecto.

A las pediatras de otros centros hospitalarios que remitieron muestras de sus pacientes: Dra. Fernández-Cooke (H.12 de Octubre), Dra. Calvo (H. La Paz) y Dra. Manubens (H. Sant Joan de Déu). Por diferentes circunstancias no os fue posible remitir muchas, pero todo granito de arena hace montañas. Gracias también por vuestra revisión inicial del plan de investigación, fue un gran impulso para ponerme en marcha.

A todo el personal de enfermería del hospital infantil Virgen de la Arrixaca, por todo el cariño y dedicación a nuestros pequeños pacientes y el que me transmitís día a día trabajando a vuestro lado ¡sois geniales!.

A todos los niños murcianos afectados de enfermedad de Kawasaki, vuestro ingreso ha servido para que podamos aprender mucho sobre esta compleja enfermedad. Y a vuestros padres, por haberse ofrecido a colaborar desinteresadamente donando las muestras de sangre de sus hijos para poder realizar esta tesis y así ayudar a otros niños en el futuro. Vuestras muestras de agradecimiento son el mayor estímulo para seguir avanzando.

Al Dr. Tomisaku Kawasaki, que después de una vida dedicada al estudio de la enfermedad que lleva su nombre, falleció en 2020. Leer algunos de sus documentos y las referencias a su profesionalidad realizadas por algunos de sus colaboradores, ha supuesto un estímulo para continuar su labor.

Y por último, gracias a Dios por permitirme desempeñar el trabajo que siempre he deseado, disfrutar con ello, y ayudarme a realizar esta tesis que al inicio me parecía una labor inalcanzable. Eternamente gracias.

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una enfermedad aguda febril, autolimitada, de causa desconocida, que afecta fundamentalmente a niños menores de 5 años. Es la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en la infancia en los países desarrollados, siendo los aneurismas coronarios la afectación característica de esta patología. En ausencia de un test patognomónico, el diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos y la exclusión de otras enfermedades. El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) en los primeros 10 días de la enfermedad disminuye el riesgo de aneurismas coronarios de un 20-25% a un 4-5% en los pacientes tratados, aunque todavía se desconoce el mecanismo por el que actúan. Aproximadamente en el 10-20% de los pacientes con EK la fiebre persiste o reaparece después de 36 horas de la infusión de IGIV. Estos pacientes son llamados resistentes o refractarios a las IGIV (EKR) y tienen mayor riesgo de desarrollar lesiones en las arterias coronarias (LACs), pero hasta la fecha no hay biomarcadores que los identifiquen. La calprotectina es una proteína que participa en la respuesta inmunitaria, inflamatoria y trombogénica y puede analizarse en diferentes fluidos y tejidos del organismo. En la actualidad se está utilizando como biomarcador de enfermedades con un componente inflamatorio.

### **Objetivos**

El objetivo principal de esta tesis es averiguar si la calprotectina sérica puede ser utilizada como biomarcador de pronóstico y predictor de gravedad de la EK en nuestro medio.

### **Material y métodos**

Estudio multicéntrico de ámbito nacional, observacional, prospectivo, de cohortes.

Se ha analizado los niveles de calprotectina sérica (CPS) en cuatro momentos de la evolución de los pacientes con EK de los cuatro hospitales participantes: previo al inicio del tratamiento con IGIV (CPS-1), a las 24-48 horas del tratamiento (CPS-2), en la segunda semana de evolución (CPS-3) y en la 6-8ª semana (CPS-4). Tras recabar el resto de variables, se ha comparado los valores de CPS entre los pacientes con EK completa/EK incompleta, entre EK sensible a IGIV/EK refractaria a IGIV, entre EK con LACs/EK sin LACs y entre EK con aneurismas coronarios/EK sin aneurismas. Para ello se ha utilizado diferentes estudios estadísticos: análisis univariante, análisis multivariante por regresión logística, y estudio de sensibilidad y especificidad con curvas ROC.

### Resultados:

En los pacientes sensibles al tratamiento con IGIV (EKS) encontramos diferencias significativas entre las cifras de CPS-1 y CPS-2 ( $p: 0,013$ ), y sin embargo no encontramos diferencias significativas ( $p: 0,176$ ) entre ambas cifras de CPS en los pacientes EKR. Es decir, las cifras de CPS no descienden después del tratamiento en los EKR. Detectamos que la elevación de CPS-2 es un factor de riesgo de EK refractaria ( $OR=1,12$  [IC 95% 1,02 ; 1,23];  $0,018$ ). Valor de CPS-2  $\geq 14,09$   $\mu\text{g/mL}$ , sensibilidad: 75%, especificidad: 72,97%, LH [+] = 2,78, LH [-] = 0,34, área bajo la curva ROC: 0.75 (IC95%: 0,50; 1,00). También encontramos diferencias significativas de CPS entre los pacientes con aneurismas coronarios o sin ellos, tanto en el valor de CPS-1 ( $p: 0,002$ ) como en el de CPS-2 ( $p: 0,04$ ); siendo más elevada la CPS en ambos casos en los pacientes con aneurismas. Se aprecian diferencias significativas entre las cifras de CPS-1 y CPS-2 en la EK sin aneurismas ( $p: 0,018$ ) pero no en la EK con aneurismas ( $p: 0,08$ ). Es decir que, de forma similar a la EKR, las cifras de CPS en los pacientes con aneurismas no descienden después del tratamiento. La elevación de CPS-1 y de CPS-2 son factores de riesgo de aneurismas coronarios ( $OR$  de CPS-1= 1,09 [IC 95% 1,01; 1,18];  $0,029$ ), ( $OR$  de CPS-2= 1,11 [IC 95% 1,01;1,22];  $0,03$ ). Para un valor de CPS-1  $\geq 21.49$   $\mu\text{g/ml}$ , se alcanza una sensibilidad: 100%; especificidad: 71.05%, LH [+] = 3.45, LH [-] = 0, AUC ROC: 0,86 (IC95%: 0,75; 0,98). Con el valor de CPS-2  $\geq 14.76$   $\mu\text{g/ml}$ , sensibilidad: 71.43%; especificidad: 76.32%, LH [+] = 3,02, LH [-] = 0,37, AUC ROC: 0,74 (IC95%: 0,53; 0,94).

### Conclusiones

En los pacientes con enfermedad de Kawasaki de nuestra muestra que desarrollaron aneurismas coronarios, la calprotectina sérica presentaba cifras significativamente superiores al diagnóstico de la enfermedad y permanecía elevada tras el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, a diferencia de lo que ocurría en los pacientes sin aneurismas. Los pacientes que fueron refractarios al tratamiento tampoco experimentaban descenso significativo de calprotectina sérica tras el mismo, a diferencia de los pacientes sensibles. Por todo ello, pensamos que la calprotectina sérica puede ser utilizada como biomarcador de pronóstico en los pacientes con enfermedad de Kawasaki en nuestro medio, para detectar precozmente a los pacientes con mayor probabilidad de aparición de aneurismas.

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

Kawasaki disease (KD) is an acute, febrile, self-limiting disease of unknown etiology, which mainly affects children under 5 years of age. It is the most common cause of childhood-acquired heart disease in developed countries, with coronary aneurysms being the characteristic affection of this pathology. In the absence of a pathognomonic test, the diagnosis is based on a series of clinical criteria and the exclusion of other diseases. Treatment with intravenous immunoglobulins (IVIG) in the first 10 days of the disease decreases the risk of coronary aneurysms from 20-25% to 4-5% in treated patients, although the mechanism by which they act is still unknown. In approximately 10-20% of KD patients, fever persists or reappears after 36 hours of IVIG infusion. These patients are called resistant or refractory to IVIG (EKR) and are at increased risk of developing coronary artery lesions (LAC), but to date there are no biomarkers that identify them. Calprotectin is a protein that participates in the immune, inflammatory and thrombogenic response and can be analyzed in different fluids and tissues of the body. It is currently being used as a biomarker of diseases with an inflammatory component.

### **Objectives**

The main objective of this thesis is to find out if serum calprotectin (CPS) can be used as a prognostic biomarker and predictor of KD severity in our setting.

### **Material and methods**

A multicenter, national, observational, prospective, cohort study. Serum calprotectin levels were analyzed at four points in the evolution of patients with KD in the four participating hospitals: prior to the start of treatment with IVIG (CPS-1), 24-48 hours after treatment (CPS-2), in the second week of evolution (CPS-3) and in the 6-8th week (CPS-4). After collecting the rest of the variables, the CPS values were compared between patients with complete KD/incomplete KD, between IVIG-sensitive KD/IVIG-refractory KD, between KD with LACs/KD without LACs, and between KD with coronary aneurysms/KD without aneurysms. Different statistical studies have been used for this purpose: univariate analysis, multivariate analysis by logistic regression, and sensitivity and specificity study with ROC curves.

### **Results:**

In patients sensitive to IVIG treatment (EKS) we found significant differences between the CPS-1 and CPS-2 levels (p: 0.013), but we did not find significant differences (p: 0.176) between the two CPS levels in EKR patients. That is, CPS levels do not decrease after treatment in EKR. We detected that elevated CPS-2 is a risk factor for refractory KD (OR=1.12 [95% CI 1.02; 1.23]; 0.018). CPS-2 value  $\geq 14.09$   $\mu\text{g/mL}$ , sensitivity: 75%, specificity: 72.97%, LH [+] = 2.78, LH [-] = 0.34, area under the ROC curve: 0.75 (95% CI: 0.50; 1.00).

We also found significant differences in CPS between patients with or without coronary aneurysms, both in the value of CPS-1 (p: 0.002) and CPS-2 (p: 0.04); having CPS being found higher in both cases in patients with aneurysms. Significant differences were observed between the CPS-1 and CPS-2 levels in KD without aneurysms (p: 0.018) but not in KD with aneurysms (p: 0.08). In other words, similar to EKR, CPS levels in patients with aneurysms do not decrease after treatment. Elevation of CPS-1 and CPS-2 are risk factors for coronary aneurysms (CPS-1 OR= 1.09 [95% CI 1.01; 1.18]; 0.029), (CPS-2 OR= 1.11 [95% CI 1.01; 1.22]; 0.03). For a CPS-1 value  $\geq 21.49$   $\mu\text{g/mL}$ , a sensitivity of 100% is achieved; specificity: 71.05%, LH [+] = 3.45, LH [-] = 0, AUC ROC: 0.86 (95% CI: 0.75, 0.98). With the CPS-2 value  $\geq 14.76$   $\mu\text{g/mL}$ , sensitivity: 71.43%; specificity: 76.32%, LH [+] = 3.02, LH [-] = 0.37, AUC ROC: 0.74 (95% CI: 0.53; 0.94).

### **Conclusions**

In patients with Kawasaki disease in our sample who developed coronary aneurysms, serum calprotectin was significantly higher at the moment of the diagnosis of the disease and remained elevated after treatment with intravenous immunoglobulins, unlike what happened to patients without aneurysms. Patients who were refractory to treatment also did not experience a significant decrease in serum calprotectin after therapy, being this fact not observed in sensitive patients. For all the above mentioned reasons, we believe that serum calprotectin can be used as a prognostic biomarker in patients with Kawasaki disease in our local setting to detect early those patients with a higher probability of aneurysm occurrence.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>13</b>
<b>1.- INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>19</b>
<b>1.1.- ENFERMEDAD DE KAWASAKI</b> .....	<b>21</b>
1.1.1.- DEFINICIÓN.....	21
1.1.2.- CONTEXTO HISTÓRICO .....	22
1.1.3.- EPIDEMIOLOGÍA.....	24
1.1.4.- ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA .....	29
1.1.5.- DIAGNÓSTICO .....	33
1.1.6.- TRATAMIENTO.....	50
<b>1.2.- CALPROTECTINA</b> .....	<b>62</b>
<b>2.- JUSTIFICACION</b> .....	<b>65</b>
<b>3- HIPÓTESIS</b> .....	<b>69</b>
<b>4.- OBJETIVOS</b> .....	<b>73</b>
<b>5.- MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>77</b>
5.1.- BÚSQUEDA Y GESTIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	79
5.2.- MARCO ASISTENCIAL .....	81
5.3.- CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	81
5.4.- DISEÑO .....	82
5.5.- SELECCIÓN DE PACIENTES.....	82
5.6.- VARIABLES ESTUDIADAS .....	84
5.7.- FUENTES DE DATOS.....	86
5.8.- TAMAÑO MUESTRAL.....	91
5.9.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	92
<b>6.- RESULTADOS</b> .....	<b>95</b>
<b>7.- DISCUSIÓN</b> .....	<b>131</b>
<b>8.- CONCLUSIONES</b> .....	<b>153</b>
<b>9.- BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>157</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>173</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	<b>175</b>
<b>LISTA DE ANEXOS</b> .....	<b>177</b>
<b>PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DURANTE LA TESIS</b> .....	<b>197</b>
<b>ABREVIACIONES</b> .....	<b>201</b>



## **1.- INTRODUCCIÓN**



## **1.1.- ENFERMEDAD DE KAWASAKI**

### **1.1.1.- DEFINICIÓN**

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que afecta predominantemente a las arterias de pequeño y mediano calibre. Es una vasculitis aguda, febril y autolimitada, que afecta predominantemente a niños menores de 5 años, aunque también puede afectar a adultos. Su etiología es desconocida y el diagnóstico se basa en criterios clínicos, con el apoyo de determinados parámetros analíticos y la exclusión de otras posibles patologías <sup>[1]</sup>.

El criterio fundamental es la presencia de fiebre asociada a una serie de signos clínicos: alteraciones en labios o en la mucosa oral, inyección conjuntival no supurativa, linfadenopatía cervical, exantema polimorfo, edema o eritema en palmas y plantas y descamación periungueal. Algunos hallazgos de laboratorio apoyan el diagnóstico de la enfermedad y la ecocardiografía es una exploración complementaria indispensable, ya que la afectación cardiológica es característica de la EK. El principal riesgo de la enfermedad es la aparición de lesiones en las arterias coronarias (LACs) en aproximadamente en el 25% de los pacientes no tratados, lo que aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares y de mortalidad, generalmente por infarto de miocardio, arritmias o fallo cardíaco. El tratamiento se basa fundamentalmente en las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), que administradas en los primeros diez días de evolución de la enfermedad consiguen reducir la incidencia de aneurismas al 5-7% <sup>[1-5]</sup>. El 10-20% de los pacientes pueden presentar persistencia o reaparición de la fiebre después de la primera infusión de IGIV <sup>[6-8]</sup>. Estos pacientes son catalogados como resistentes o refractarios a inmunoglobulinas (EKR), tienen un mayor riesgo de desarrollar LACs y requieren un tratamiento específico <sup>[1]</sup>. El pronóstico de la EK viene determinado por la afectación cardíaca, por tanto, una detección precoz de los pacientes de riesgo y su tratamiento adecuado es determinante para la evolución posterior de la enfermedad.

### 1.1.2.- CONTEXTO HISTÓRICO

La EK fue descrita por primera vez en Japón por el Dr. Tomisaku Kawasaki, que publicó su serie de 50 casos en lengua japonesa en el año 1967 <sup>[9]</sup>. En su artículo describía de forma minuciosa los signos clínicos de lo que en ese momento se denominó síndrome ganglionar mucocutáneo (mucocutaneous lymph node syndrome, MLNS). En años posteriores estableció la asociación de esta enfermedad con una vasculitis coronaria, publicando en 1974 su primer artículo en lengua inglesa <sup>[10]</sup>.

Mas de medio siglo después, muchas incógnitas siguen en el aire:

- 1- Se desconoce la etiología y fisiopatología de la enfermedad.
- 2- El diagnóstico se sigue basando en criterios clínicos, que en ocasiones pueden ser comunes a otras enfermedades. Además estos criterios no se han modificado desde que T. Kawasaki describiera la enfermedad pese a que otros signos aparecen con cierta frecuencia en la fase aguda y podrían ayudar a confirmar el diagnóstico.
- 3- No hay marcadores específicos de pronóstico. Los scores de resistencia a IGIV son diferentes en las distintas poblaciones a nivel mundial y en la mayoría de ellos no está totalmente establecida su utilidad.
- 4- Aunque hay unas líneas generales de tratamiento, existen múltiples guías de actuación y ninguna de ellas permite evitar las secuelas cardiológicas en todos los casos.
- 5- Con la llegada de la pandemia en relación con la infección por el SARS-CoV2 en 2019, surgió una nueva enfermedad el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV2 (SIM-PedS, PIMS, MIS-C). Se trataba de un síndrome inflamatorio sistémico de expresividad variable que se asociaba con infección activa o reciente por dicho coronavirus. Se detectó que algunos pacientes cumplían criterios clínico-analíticos de enfermedad de Kawasaki completa o incompleta (formas Kawasaki-like), incluyendo fiebre, exantema polimorfo, conjuntivitis, afectación de mucosas, adenopatías, edema de extremidades y en algunos casos afectación coronaria. Muchos

artículos se han publicado desde entonces sobre este tema, pero en la actualidad se consideran dos patologías diferentes [5]. Desde que remitió la pandemia COVID19 progresivamente han disminuido los casos de SIM-Peds, mientras que la incidencia de la EK sigue en aumento a nivel mundial.

Para intentar dar solución a algunas de estas cuestiones se han puesto en marcha en los últimos años diferentes iniciativas:

- Redes o agrupaciones de profesionales especialmente dedicados al estudio de la EK: KAWA-RACE (Red para el estudio de la Enfermedad de Kawasaki en España), REKAMLATINA (Red de Enfermedad de Kawasaki en América Latina), IKDR (International Kawasaki Disease Registry: América, Europa, Asia y Oriente Medio), EUROKIDS (Europa), Ver Tabla 1.

- Asociaciones de pacientes y familiares: ASENKAWA (España), Kawasaki Disease Foundation (Estados Unidos), Kawasaki Disease Canada Foundation, Kawasaki Disease Foundation Australia, Kawasaki Disease Foundation India, Societi (Reino Unido), Rari ma Speciali (Italia), Malattia di Kawasaki (Italia), De Corazón AC (México), Parents Association for Kawasaki Disease (Japón), etc.

- Congresos y simposios específicos de EK a nivel mundial: los más recientes 1st International Kawasaki Disease Registry & EUROKIDS Joint Meeting (Bologna, Italy, 2-4 de noviembre de 2023) y 14th International Kawasaki Disease Symposium (Montreal, Canadá, 26-29 de agosto de 2024).

- Múltiples líneas de investigación en los diferentes aspectos de la EK: etiología (microbioma, genética, etc.), epidemiología, biomarcadores, scores predictivos, tratamiento (especialmente terapias adyuvantes a las IGIV en los pacientes EKR y aquellos con LACs), etc.

## Around the Globe: IKDS Survey Responses

Groups – Country / Region	Year	Countries	Institutions	Members
Nationwide Survey of Epidemiology of KD in South Korea (guidance of the Korean Society of KD)   <b>South Korea</b>	1991	1	90	10-20
Registro Regionale della Malattia di Kawasaki Emilia Romagna   <b>Italy</b>	2002	1	10	10-20
Japan Kawasaki Disease Genome Consortium (JKDGC)   <b>Japan</b>	2009	1	40	20-50
Kawasaki Study Group   <b>Netherlands</b>	2012	1	18	10-20
REKAMLATINA (Red de Enfermedad de Kawasaki en América Latina)   <b>Latin-America</b>	2013	20	86	100 +
International Kawasaki Disease Registry (IKDR)   <b>N-Am / International</b>	2013	8	51	20-50
SOCIETI   <b>UK</b>	2015	1	10	20-50
KAWARACE   <b>Spain</b>	2015	1	95	100 +
Kawasaki Disease Comparative Effectiveness (KIDCARE) trial   <b>USA</b>	2016	1	30	20-50
Asia Pacific Kawasaki Disease Association   <b>Eastern Asia / South-Pacific</b>	2016	14	30	50-100
Genetic Prediction of KD Treatment Resistance (GENESYS)   <b>USA / North-Am</b>	2018	2	6	10-20
Indian Society of Kawasaki Disease   <b>India</b>	2018	1	10	50-100
Cardiac Catheterization in Kawasaki Disease registry (CCinKD registry)   <b>Germany / Europe</b>	2019	6	16	20-50
JIR COHORT KD (KAWANET) and MIS-C   <b>Europe</b>	2019	11	87	20-50
AMED Study Group   <b>Japan</b>	2020	1	150	50-100
Cape Town Kawasaki Group   <b>South Africa</b>	2020	1	2	10-20
COVASAKI network   <b>Italy</b>	2020	1	18	20-50
KAWARABI (Kawasaki Disease Arab Initiative)   <b>MENA</b>	2021	14	24	20-50
Kawasaki disease Sweden (SwedKD)   <b>Sweden</b>	2021	1	1	10-20
Collaborated Surveillance by 4 Associations Working for Pediatric Critical Medicine (JMKsurvey)   <b>Japan</b>	2022	1	50	10-20

Adapted from presentation by Dr. Nagib Dahdah

Tabla 1. Grupos de estudio de la Enfermedad de Kawasaki. Tomado de la presentación del Dr. Nagib Dahdah en el 14th International Kawasaki Disease Symposium (IKDS). Montreal, Canadá, agosto 2024

### 1.1.3.- EPIDEMIOLOGÍA

La EK es la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en la infancia en los países desarrollados, y la segunda causa de vasculitis en la edad pediátrica, después de la púrpura de Schönlein-Henoch <sup>[1,11]</sup>.

#### Sexo

Afecta predominantemente a varones en una proporción variable: 1,5:1 (estudios norteamericanos) <sup>[12]</sup>, 1,58:1 (estudio retrospectivo de KAWA-RACE, red nacional española para estudio de la EK) <sup>[13]</sup>, 1,34:1 (24ª encuesta nacional japonesa) <sup>[14]</sup>.

#### Edad

El 73-85% de los casos ocurren en menores de 5 años, con una incidencia máxima entre los 18 y los 24 meses de vida <sup>[10,12,15,16]</sup>. En España se ha reportado un 79% de casos en menores de 5 años <sup>[13]</sup>. La frecuencia es inferior en los menores de 3 meses o mayores de

5 años y son raros los casos en adultos. Sin embargo, en estos grupos etarios (especialmente en los menores de 3 meses o mayores de 10 años) el riesgo de desarrollo de aneurismas es mayor, quizá por un diagnóstico más tardío al ser en ellos más frecuentes los casos incompletos <sup>[1,16-18]</sup>.

### **Incidencia**

La incidencia de EK está aumentando a nivel mundial en los últimos años. Es difícil saber si es debido a un mayor conocimiento de la enfermedad por parte de los profesionales, y, por tanto, a un mayor número de diagnósticos, o a un aumento real de la misma. Parece que es debido a la suma de ambos factores, al menos en los países en los que la incidencia se está reportando más recientemente <sup>[14,19]</sup>.

La incidencia de la EK difiere entre las distintas etnias y poblaciones, siendo mucho más frecuente en Asia que en el resto del mundo. La mayor incidencia a nivel mundial se da en Japón, con una tasa anual de 309/100.000 niños de 0-4 años en 2016 <sup>[14,20]</sup>. Estos datos se basan principalmente en las encuestas epidemiológicas nacionales que se llevan a cabo de forma regular en dicho país desde 1970. La incidencia de EK se ha doblado desde 1990 y continúa en aumento pese a que se da a la vez una disminución de la natalidad <sup>[14]</sup>.

Corea es el segundo país en cuanto a incidencia (134,4/100.000 en 2011) <sup>[21]</sup>, seguido por Taiwan (82,77/100.000 en 2014) <sup>[19,22]</sup> y China, donde se ha reportado una incidencia que va en aumento, entre 68,8-107,3/100.000 niños menores de 5 años en el periodo comprendido entre 2013-2017 <sup>[20]</sup>.

En EE. UU. los CDC llevan a cabo estudios para determinar la incidencia de la EK, y estiman que varía entre 9 - 20/100.000 niños menores de 5 años. En una revisión realizada a partir de los datos del National Kids Inpatient Database entre 2009 y 2012, la incidencia de hospitalización por EK en niños menores de 5 años era de 18,5/100.000 <sup>[16]</sup>.

En Europa la incidencia varía entre 5,4 y 15/100.000 niños menores de 5 años, en general <16/100.000 <sup>[19]</sup>. En Reino Unido e Irlanda, una encuesta epidemiológica llevada a cabo entre 2013-2015 mostraba una incidencia de 4,55/100.000 niños menores de 5 años <sup>[23]</sup>.

En España se desconoce la incidencia general. El primer estudio epidemiológico publicado se realizó entre 1999-2002 en el Hospital Universitario La Paz (Madrid) con una incidencia calculada de 15,1/100.000 niños menores de 12 años [24]. En Cataluña se ha descrito una incidencia de 8/100.000 niños menores de 5 años (2004-2013) [25]. En 2015 se creó en España un grupo de estudio de EK llamado KAWA-RACE, que incluía en ese momento 84 hospitales de la red nacional. Su propósito era investigar la epidemiología, hallazgos clínicos, factores de riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios, tratamiento y pronóstico de la EK en España. En 2019 se publicaron algunos de sus resultados, basados en el estudio de 625 pacientes en un periodo de 5 años (2011-2016), pero no fue posible extrapolar la incidencia general en España, dado que no se incluyeron todos los hospitales de la red nacional [13].

### **Recurrencia**

Los datos de recurrencia y afectación familiar de EK están mejor documentados en Japón, pudiendo ser inferiores en otras poblaciones [1].

En el estudio de Madox et al, se analizaron los datos de Estados Unidos (EE. UU.) y Japón, tomados de la encuesta nacional de supervivencia de EK (1984-2008) del Center for Disease Control and Prevention (CDC), y de la 17ª encuesta nacional japonesa (2001-2002) respectivamente, para analizar la recurrencia de los pacientes de EK menores de 18 años. Detectaron que durante el periodo 1984-2008, de los 5.557 pacientes de EK estadounidenses menores de 18 años, 97 (1'7%) habían sufrido una recurrencia de la enfermedad. Entre los pacientes procedentes de las islas del Pacífico (en su mayoría de etnia asiática), la recurrencia era del 3'5%, superior a la de la etnia caucásica y similar a la descrita en los niños japoneses en la encuesta de Japón. Comparados con los EK no recurrentes, los pacientes que habían experimentado una recurrencia de la enfermedad eran en general de mayor edad, lo cual era esperable por haber tenido un episodio previo de EK. La mayoría de los pacientes eran menores de 3 años en su primer episodio, y en general experimentaban la recurrencia en los primeros dos años tras el episodio inicial. La recurrencia resultó ser más frecuente en los casos de EK atípicos, y con mayor frecuencia presentaban afectación coronaria pese al tratamiento, por lo que los autores

sugerían que en un segundo episodio de EK puede estar indicada una terapia inicial más agresiva junto a las IGIV [15,26].

Sudo D. y Nakamura Y. investigaron la incidencia de EK en Japón desde 2003 a 2012 en busca de potenciales factores de recurrencia, y encontraron que, aunque la incidencia de EK había aumentado en los últimos años, la incidencia de EK recurrente había permanecido en cifras similares en los últimos 30 años: 3'89 por 1000 personas-año (enero 2003 - diciembre 2012), 4'95 (julio 2003 - diciembre 2010), 6'48 (enero 2003 - diciembre 2006) y 6'51 (enero 2007 - diciembre 2010) [27]. Estos datos eran concordantes con los datos previos, que comenzaron a recogerse en 1980. También coinciden con los datos de la 24ª encuesta epidemiológica nacional llevada a cabo en Japón entre 2015-2016, según la cual el 4'2% de los pacientes había experimentado una recurrencia [14]. Factores de riesgo para recurrencia incluían: sexo masculino, edad inferior a 3 años en el primer episodio, y resistencia inicial a terapia con IGIV [27].

### **Afectación familiar**

La afectación entre hermanos y entre padres e hijos se ha descrito en múltiples investigaciones [28-35]. Estudios realizados en Japón y Corea encuentran una tasa de incidencia entre hermanos de entre un 2% [34] y 0,17% respectivamente [33].

El número de pacientes cuyos padres tuvieron una EK va en aumento [30]. En un estudio retrospectivo llevado a cabo en Japón entre los años 1999-2008 que incluía 36.090 pacientes, encontraron que los padres de 107 pacientes (0,3%) tenían antecedentes de EK [30]. La incidencia reportada en el estudio epidemiológico nacional de Japón de 2017-2018 fue de 1'2% [32]. En el estudio de M. Iwasa y S. Inukai realizado en el mismo país con 950 pacientes entre 2000-2017, la tasa de incidencia de EK con padres afectados era del 1'5%. Apreciaron que estos pacientes tenían cifras más elevadas de PCR antes de la infusión de IGIV y peor respuesta al tratamiento con IGIV que aquellos que no tenían padres afectados de EK [31]. Esto se ha apreciado también en otros estudios, por lo que la información sobre los antecedentes familiares de EK podría ser útil para plantear un tratamiento inicial más agresivo en los pacientes con estos antecedentes.

### **Mortalidad**

La mortalidad es  $< 0,1\%$  en Japón, que es el país con mayor incidencia <sup>[1,14]</sup>, pero se ha descrito que hasta 2-3% de los casos no tratados pueden fallecer en la etapa adulta a consecuencia de la afectación coronaria <sup>[36,37]</sup>.

### **Estacionalidad**

Varios estudios apoyan la hipótesis de una variación en la incidencia de la EK en función de la estación del año. Burns et al, 2013, encontraron una fluctuación estacional en la incidencia de la EK estadísticamente significativa en los países del hemisferio norte, con elevado número de casos en invierno y menor en verano y otoño; sugirieron que en ello podría influir la exposición estacional a un agente que actuaría en grandes áreas geográficas y que se concentraría durante los meses de invierno en los países del hemisferio norte. En su estudio, en los países del hemisferio sur y del trópico la agrupación estacional no era significativa <sup>[38]</sup>.

Otros autores opinan que esta incidencia estacional podría estar en relación con un agente medioambiental transportado por los vientos troposféricos. Rodó et al examinaron las series de casos en tres lugares con una elevada incidencia de EK (Japón, Hawái y San Diego-USA), y encontraron una relación entre el aumento de incidencia en dichos lugares y los vientos troposféricos que transportaban masas de aire a través del Pacífico norte desde los desiertos de Asia central hasta Hawái y el sudeste de California. Cuando la trayectoria del aire cambiaba, la incidencia de EK descendía drásticamente <sup>[39]</sup>.

En otro estudio realizado posteriormente por los mismos autores en el sur de Japón <sup>[40]</sup>, apreciaron que la máxima incidencia de EK tenía lugar en sincronía con la llegada de partículas ultrafinas ( $< 1 \mu\text{m}$ ) transportadas por el viento procedentes de tierras de cultivo; infirieron que la composición química (pesticidas o fertilizantes) o biológica de dichos microaerosoles puede ser un cofactor responsable de la inflamación celular en individuos genéticamente predispuestos, y por tanto influir en la fisiopatología de la EK y otras vasculitis similares. Concluyeron que la información proporcionada por la red meteorológica en Japón en cuanto a la calidad del aire se refiere, podría ser utilizada como un sistema de alerta de riesgo de aparición de EK.

Jorquera H et al analizaron los casos de EK en Santiago de Chile para detectar posibles influencias de las variables meteorológicas locales entre 2001 y 2011. Encontraron una asociación estadística entre la EK en Santiago de Chile y los vientos troposféricos provenientes del norte; sugirieron que el polvo transportado desde el desierto de Atacama podía llevar consigo un agente causal. Encontraron también una posible relación estacional: la incidencia de EK disminuía cuando el Niño era el viento predominante [41].

Se ha descrito una asociación de casos de EK en clúster (más de 5 casos en una semana), cuyas características clínicas, demográficas y niveles de parámetros inflamatorios eran más similares de lo que podría esperarse por el azar. Esto sugiere la posibilidad un trigger común [42].

Otros autores sugieren que diferentes desencadenantes se pueden asociar a distintas agrupaciones de casos de EK que comparten un patrón común. Esta observación concuerda con la apreciación de la severa respuesta inmune asociada al SARS-CoV2 en el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (Sim-PedS, PIMS, MIS-C), que comparte muchas características clínicas con la EK [43].

En el estudio de Burney et al. sobre la epidemiología de la EK durante la pandemia de COVID19 en Estados Unidos comprobaron que el número de casos de EK disminuyó durante el periodo de cierre de las aulas escolares. Estos hallazgos sugieren que los comportamientos sociales pueden estar asociados a la mayor o menor exposición al agente desencadenante de la EK, y apuntan a que la vía respiratoria sea su puerta de entrada [44].

#### **1.1.4.- ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA**

La etiopatogenia de la EK es desconocida [1,45]. En general se acepta que es debida a una respuesta inmune anómala frente a un agente ambiental o infeccioso [46] en individuos con una predisposición genética específica [47,48]. Una observación clínica que sustenta esta hipótesis es la existencia de EK en hermanos en los que la aparición de la enfermedad tiene lugar en un corto intervalo de tiempo [29].

Se postulan diferentes teorías:

### **1- Teorías infecciosas**

Algunos autores opinan que la EK se origina a través de una reacción hiperinmune frente a la flora normal, que tiene lugar en individuos genéticamente predispuestos y que es provocada por agentes ambientales <sup>[49]</sup>. Se cree que estos agentes actúan generando una respuesta inflamatoria desproporcionada o tormenta de citoquinas <sup>[50]</sup>.

Otros apoyan la teoría de un superantígeno de origen microbiológico que desencadena una respuesta inmune contra el endotelio vascular <sup>[51]</sup>.

Otros autores han detectado la asociación de la EK con determinadas inmunodeficiencias, y sugirieron que determinados agentes pueden generar una reacción autoinmune que desencadene la enfermedad <sup>[52,53]</sup>.

Las observación de fluctuaciones estacionales y de la aparición de la enfermedad agrupada en clústeres encontrada en muchos estudios, apoya la teoría de una etiología infecciosa. Algunos autores lo relacionan con los patrones del viento. Rodó et al. encontraron que en Japón la mayor incidencia de EK se asociaba frecuentemente a corrientes de viento con origen en tierras de cultivo intensivo de cereales en el nordeste de China, sugiriendo la relación con una posible toxina fúngica transportada por el viento <sup>[54]</sup>. Curiosamente, en las muestras de aire troposférico encontraron una elevada densidad de *Candida albicans*, y el extracto de dicha levadura se utiliza precisamente como estímulo de EK en algunos modelos animales; pero se desconoce si este agente es suficiente por sí mismo para producir la enfermedad.

La diferencia en incidencia de EK por edades en el momento del diagnóstico es también notable. Se ha comprobado que es mayor entre los 9-11 meses y desciende gradualmente conforme aumenta la edad. Ozeki y colaboradores, utilizando una encuesta nacional, encontraron diferencias en la distribución por edad en relación con las variaciones estacionales de la enfermedad. Dada la distribución por edades a las que los pacientes típicamente contraen determinados agentes infecciosos, inferían que los distintos agentes infecciosos que actúan a lo largo de un año podían contribuir a la variación estacional de la EK <sup>[55]</sup>.

Los microorganismos relacionados con la EK se desconocen por el momento, pero se considera que pueden contribuir a los síntomas, influir en la respuesta al tratamiento, o participar en el desencadenamiento de la enfermedad [55].

## **2- Teorías genéticas**

Múltiples estudios investigan la posibilidad de una predisposición genética para padecer EK.

La asociación de EK entre padres e hijos [30] y entre hermanos [29,46], sugiere esta etiología, al igual que sucede en otras enfermedades poligénicas. En los estudios japoneses la incidencia entre hermanos es de un 2%. La existencia de EK en hermanos fue documentada por primera vez por Tominaga et al en 1977. Describieron 51 casos de EK en hermanos, en dos tercios de ellos el intervalo de presentación de la enfermedad era inferior a una semana. En el estudio de Banday et al. concluyen que es prudente buscar signos de EK en los hermanos de niños con EK que padezcan un proceso febril [29].

La mayor incidencia en determinadas razas (en concreto en la población asiática) apoya también la participación de factores genéticos en la aparición de la enfermedad. La mayor incidencia se da en Japón, seguido de Corea y Taiwan. En los estudios realizados en Norteamérica la EK es más prevalente en general entre los habitantes con ascendencia japonesa y asiática.

Los estudios GWAS (Genoma-Wide Association Studies) han identificado múltiples genes susceptibles de asociarse con la aparición de EK; los mismos están implicados principalmente en la vía de la inmunidad mediada por células B (BLK, CD40, FCGR2A, IGHV y BLC2L11) [56]. Otros estudios relacionan la EK con los genes implicados en la activación de las células T (ITPKC, ORAI1, ST1M1), en la disminución de la apoptosis (CASP3) o en la alteración de la señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGFB2, TGFBR2, MMP, SMAD) [47].

### 3- Teorías inmunitarias/inflamatorias

Se cree que la EK ocurre como consecuencia de la disregulación del sistema inmune y que se activan mecanismos fisiopatológicos similares a los de las enfermedades autoinmunes. A nivel histológico se ha visto que se produce una lesión de las células endoteliales, con la consiguiente activación de monocitos y macrófagos y la liberación de una serie de citoquinas y factores proinflamatorios; ello (unido a la disminución de los factores antiinflamatorios) daría lugar a una “cascada inflamatoria”. En la Figura 1 se representa este desbalance. Entre los factores implicados destacan la IL1, IL6 y el TNF- $\alpha$ ; esto explicaría el mecanismo por el que algunos fármacos (anakinra-anti-IL1, infliximab-anti TNF $\alpha$ ) empleados en el tratamiento del EK Refractario pueden llevar a cabo su acción.

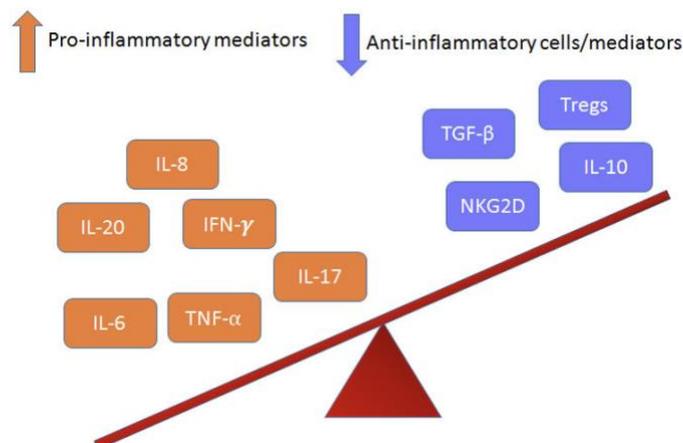


Figura 1. Diagrama del desequilibrio de los marcadores inflamatorios en la EK. Tomado de Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. Expert Rev Clin Immunol. 2017 Mar;13(3):247-258.

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de hallazgos clínicos y la variabilidad en la historia natural de la enfermedad y en la respuesta terapéutica, parece probable que la EK esté conformada más bien por un conjunto de fenotipos con una base genética común, que son activados por múltiples agentes infecciosos o ambientales, y motivados por diferentes respuestas inmunológicas o inflamatorias [51,57].

El motivo de la aparición de aneurismas en la EK también se desconoce, pero se ha visto que la afectación vascular (en arterias coronarias y no coronarias) pasa por tres fases <sup>[58]</sup>:

- 1- Fase de arteritis necrotizante autolimitada, fase aguda o febril: ocurre durante las dos primeras semanas de la enfermedad. En ella se produce una infiltración neutrofílica del endotelio que progresivamente destruye la pared vascular hasta la adventicia provocando los aneurismas saculares, que pueden trombosarse o romperse.
- 2- Fase de arteritis subaguda o crónica: puede ocurrir desde el inicio de la enfermedad, pero generalmente comienza a partir de las dos semanas y puede durar meses o años. El infiltrado neutrofílico es reemplazado por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, que dañan la pared vascular desde la adventicia hacia el lumen.
- 3- Fase de proliferación miofibroblástica: se da una proliferación de células de músculo liso en la pared vascular media, que desencadena una progresiva estenosis luminal y favorece la trombosis <sup>[58]</sup>.

### **1.1.5.- DIAGNÓSTICO**

La EK fue descrita por primera vez por el Dr. Tomisaku Kawasaki en 1967 <sup>[9]</sup>. Su descripción clínica fue tan minuciosa y certera, que hoy en día el diagnóstico de la enfermedad sigue basándose en dichos criterios, ya que se carece de una prueba de laboratorio o biomarcador que pueda confirmar el diagnóstico <sup>[45]</sup>.

La EK se define por la presencia de fiebre durante al menos 5 días, y 4 o más de los 5 criterios principales. La Tabla 2, tomada del Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki <sup>[3]</sup>, describe los hallazgos que constituyen la definición de caso, y detalla otros datos clínicos y de laboratorio.

**Tabla 1** Criterios diagnósticos para enfermedad de Kawasaki completa

Criterio principal	Descripción/ nota
<p>Fiebre al menos durante 5 días y <b>4 de los 5 criterios</b> clínicos principales. En presencia de <math>\geq 4</math> criterios clínicos principales, especialmente si eritema, edema o hinchazón de manos y pies, el diagnóstico se podrá hacer con 4 días de fiebre (en casos puntuales y por clínicos expertos incluso con 3 días de fiebre)</p> <p>No todos los criterios tienen que estar presentes a la vez. Se pueden haber resuelto en el momento de la exploración. En caso de no cumplir los criterios clínicos de EK completa, la presencia de anomalías coronarias confirma el diagnóstico</p>	
1. Alteraciones de labios y/o mucosa oral	Eritema, fisuras, sangrado en los labios; lengua aframbuesada con papilas prominentes; eritema de mucosa oral o faríngea sin exudados ni ulceraciones
2. Inyección conjuntival bulbar no supurativa	Típicamente deja libre el limbo corneal. Ocasionalmente puede aparecer hemorragia subconjuntival y queratitis punteada
3. Exantema maculopapular, eritema difuso. Puede ser urticariforme o micropustuloso	Sin vesículas/bullas, petequias ni costras. Es característico que se acentúe en región perineal con descamación precoz
4. Eritema y edema de manos y pies en fase aguda y descamación periungueal en fase subaguda	yA veces la induración es dolorosa. En 1-2 meses pueden aparecer líneas de Beau (ranuras transversales en la uña)
5. Linfadenopatía cervical $\geq 1,5$ cm de diámetro, generalmente unilateral	Puede asociar edema retro/parafaríngeo
<p>Apoyan el diagnóstico, marcadores de inflamación elevados (PCR, VSG, PCT, leucocitosis con neutrofilia), hiponatremia e hipoalbuminemia, transaminasas elevadas y piuria estéril. En la segunda semana desde el inicio de la fiebre es común la trombocitosis</p> <p>PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.</p>	

Tabla 2. Criterios diagnósticos para enfermedad de Kawasaki Completa. Tomado de Barrios Tascón A, et al. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. An Pediatr (Barc). 2018

La enfermedad consta de tres fases:

**-Fase aguda** (en general comprende las dos primeras semanas, algunos textos puntualizan entre los días 1º y 10º): se caracteriza por fiebre, conjuntivitis, exantema polimorfo, alteraciones de la cavidad oral, linfadenopatías y/o alteraciones de las manos/pies. Puede aparecer además afectación inflamatoria de casi cualquier órgano: pancreatitis, uveítis, meningitis, etc.

-**Fase subaguda** (entre la 2ª y 4ª semana, o entre los días 11º y 21º): generalmente la fiebre remite en esta fase y aparecen otros signos como la descamación periungueal en dedos de manos y/o pies, descamación perineal, artralgias. En esta fase aparecen los aneurismas y es característica la trombocitosis.

-**Fase de convalecencia** (entre la 4ª y 8ª semana, o entre los 21 días y las 8 semanas): se normalizan progresivamente los parámetros analíticos y remiten los signos clínicos, estabilizándose la afectación cardiaca.

### 1.1.5.1- HALLAZGOS CLÍNICOS

#### A)- EK COMPLETA

El diagnóstico de la EK clásica o completa se basa en la presencia de fiebre de 5 o más días de evolución y al menos **4 de los 5 criterios principales**: conjuntivitis, exantema polimorfo, alteraciones de la cavidad oral, linfadenopatías y alteraciones de las manos/pies. Dichos hallazgos se presentan generalmente de forma secuencial y algunos de ellos no aparecen hasta pasadas una o dos semanas de fiebre, por lo que es muy importante realizar una anamnesis y exploración minuciosas para poder llegar al diagnóstico <sup>[1]</sup>.

-**Fiebre**: suele ser de alto grado (39-40°C) y puede remitir de forma espontánea, pero en ausencia de un tratamiento adecuado se prolonga entre 1 - 4 semanas <sup>[59]</sup>. Es un criterio indispensable, considerando el primer día del curso de la enfermedad el día en que comienza la fiebre. Se acepta que su duración debe ser mayor de 5 días, pero en presencia de 4 o más criterios principales (particularmente si está presente el eritema de palmas/plantas o el edema de manos/pies), el diagnóstico puede hacerse con 4 días de fiebre. Los clínicos expertos en EK pueden realizar el diagnóstico de EK con solo 3 días de fiebre si se cumplen los criterios clínicos <sup>[1,3,59]</sup>. En este supuesto, se incluyen también los casos en que el tratamiento induce la remisión de la fiebre antes del 5º día.

**-Cambios en las extremidades:** son característicos de la EK y dependiendo de la fase de la enfermedad los hallazgos pueden ser diferentes:

*-en la fase aguda:* eritema de las palmas y las plantas, en ocasiones edema indurado del dorso de manos y pies, que puede ser doloroso. (Figura 2).



Figura 2. Edema del dorso de manos y pies y eritema en palmas y plantas. Fase aguda de la EK.

*-en la fase subaguda:* descamación periungueal de forma laminar en los dedos de las manos y/o de los pies, que puede extenderse a las palmas y plantas (Figura 3). Ocurre generalmente en la 2ª o 3ª semana de evolución y es característico de la enfermedad, aunque no se presenta en todos los casos. La recuperación posterior es completa, sin dejar cicatrices.



Figura 3. Descamación periungueal en dedos de manos pies. Fase subaguda de la EK.

*-en la fase de convalecencia:* al cabo de 1 o 2 meses del inicio de la enfermedad pueden aparecer las líneas de Beau, que son surcos transversales en las uñas (Figura 4).

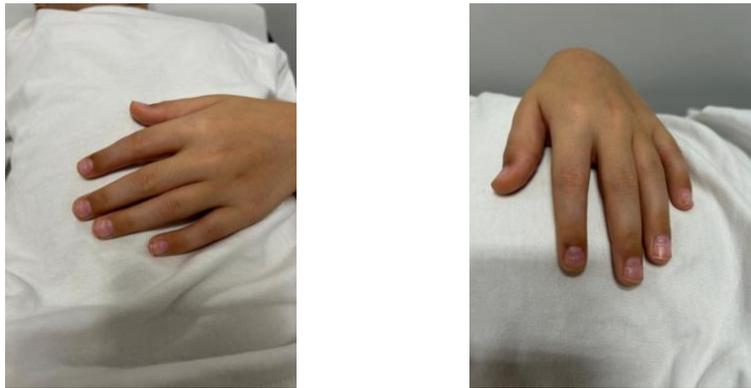


Figura 4. Líneas de Beau. Fase de convalecencia de la EK.

Otras alteraciones ungueales que pueden aparecer en la EK son las uñas en pinza, la onicolisis (separación de la uña del lecho ungueal) y la cromoniquia, que es una línea de coloración roja o anaranjada que aparece entre los días 4º y 10º de la enfermedad y desaparece en torno al final de la segunda semana (Figura 5). La cromoniquia es la alteración ungueal más específica de la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki. Algunos autores la describen hasta en el 63% o 75% de los casos de EK en sus series publicadas, y proponen incluirla entre los criterios clínicos diagnósticos de la fase aguda de la EK [60,61]. El resto de las alteraciones ungueales suelen aparecer en la fase de convalecencia.



Figura 5. Cromoniquia

Se han descrito casos de descamación recurrente de los dedos años después de un episodio de EK. Generalmente afectan a las áreas que previamente se descamaron en la fase subaguda de la enfermedad y se cree que en su patogénesis podrían intervenir algunas toxinas bacterianas, ya que se han descrito en pacientes portadores de *Staphylococcus* o *Streptococcus* [62]. Estos casos se resuelven sin secuelas y no suponen una recurrencia de la enfermedad [63].

**-Exantema:** es polimorfo, la presentación más frecuente es maculo-papular eritematoso y generalizado, pero puede ser de tipo eritrodermia escarlatiniforme o similar al eritema multiforme (Figura 6). Menos frecuentemente es urticarial o micropustuloso. La presencia de vesículas o ampollas debe hacer descartar otras enfermedades. Es característica la afectación perineal, con descamación posterior de dicha zona [1].



Figura 6. Exantema polimorfo en la EK. Diferente morfología en distintos pacientes estudiados durante el periodo de esta tesis.

**-Conjuntivitis:** es una inyección conjuntival bulbar bilateral, no exudativa y que característicamente deja libre el limbo corneal (Figura 7). En ocasiones puede asociar uveítis anterior, papiledema, hemorragias subconjuntivales o queratitis punctata [64].



Figura 7. Inyección conjuntival no supurativa

**-Cambios en la mucosa oral:** eritema y sequedad labial, con fisuración y sangrado de los labios, y eritema de la cavidad orofaríngea. La “lengua aframbuesada” es característica de la EK, se denomina así debido a que las papilas linguales son prominentes sobre una lengua eritematosa y le confieren el aspecto de una fresa (Figura 8).



Figura 8. Lengua aframbuesada y labios fisurados en la EK

**-Linfadenopatía cervical:** es el hallazgo menos frecuente. Suele ser unilateral, en el triángulo cervical anterior y generalmente única, mayor de 1,5 cm, aunque también se acepta como criterio diagnóstico la presencia de un conglomerado adenopático. En ocasiones el exantema se hace más prominente en dicha zona (Figura 9). También puede haber adenopatías generalizadas.



Figura 9. Linfadenopatía cervical en la EK

## **B)- EK INCOMPLETA**

Aquellos pacientes con fiebre e inflamación sistémica documentada que no reúnen los suficientes criterios clínicos principales pueden ser catalogados como caso de EK incompleta si cumplen los requisitos de laboratorio o ecocardiográficos descritos en la Tabla 3 (tomada del Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki <sup>[3]</sup>) con o sin lesiones en las arterias coronarias (LACs) <sup>[1,3]</sup>.

El diagnóstico de EK incompleta debe ser considerado en cualquier niño con fiebre de causa desconocida con menos de 4 de los criterios clínicos principales de EK clásica y con hallazgos de laboratorio o ecocardiográficos compatibles. Los hallazgos de laboratorio y las secuelas son los mismos que en la EK completa. El diagnóstico se confirma en caso de tener afectación coronaria, aunque la normalidad ecocardiográfica no excluye el diagnóstico, fundamentalmente porque en la mayoría de los casos no hay afectación cardíaca en la fase aguda de la enfermedad <sup>[1]</sup>.

En los niños menores de 6 meses son más frecuentes los casos de EK incompleta. En algunos casos solo presentan fiebre prolongada e irritabilidad como únicas manifestaciones de la EK, y por tanto suele haber retrasos en el diagnóstico y un mayor número de secuelas. Es importante tener en cuenta el diagnóstico de EK incompleta en

los casos de fiebre prolongada y meningitis aséptica o piuria estéril. También en los casos de fiebre y linfadenopatías o adenoflemón retrofaríngeo que no respondan a antibioterapia [1].

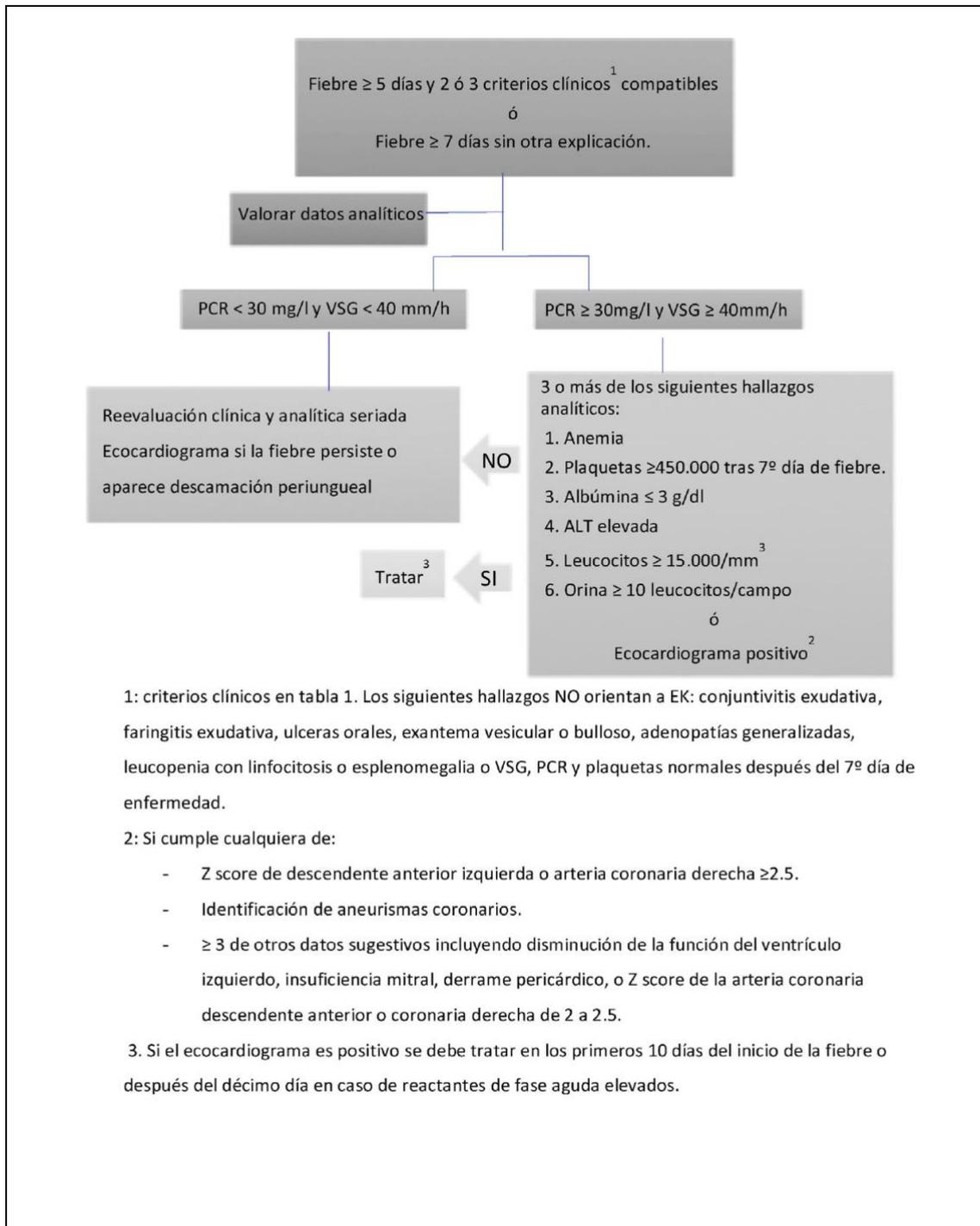


Tabla 3: Sospecha de enfermedad de Kawasaki incompleta. Tomado de Barrios Tascón A, et al. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. An Pediatr (Barc). 2018.

### C)- EK ATÍPICA

Los EK atípicos son aquellos de presentación inusual, con fiebre de causa inexplicada y algunos signos y síntomas diferentes de los hallazgos clínicos característicos (descamación perineal, meningitis aséptica, pancreatitis, colestasis, parálisis facial, uveítis, fallo renal, neumonía, etc.), con o sin LACs [1,3].

La EK es una vasculitis multisistémica que afecta fundamentalmente a las arterias coronarias, pero puede afectar aunque raramente a casi cualquier órgano [65]:

- 1- ORL: Destacan casos de la enfermedad que muestran imágenes tomográficas sugestivas de **absceso retrofaríngeo**, sin encontrarse material purulento en las lesiones, refractarios a antibioterapia y resolviéndose con el tratamiento habitual de la EK [66,67].
- 2- RESPIRATORIO: También se ha descrito **afectación pulmonar**, como neumonía o derrame pleural [68]. Los síntomas pulmonares generalmente son tratados con antibióticos dada la presencia de fiebre. En ocasiones el derrame pleural puede estar asociado con agentes bacterianos como *Streptococcus* o *Mycoplasma pneumoniae*, y ello puede hacer que la EK pase desapercibida [69]. Sin embargo, si la fiebre persiste pese a una antibioterapia adecuada y cumple criterios clínicos, debe considerarse el diagnóstico de EK atípico. Los pacientes con afectación pulmonar tienen con mayor frecuencia afectación coronaria debido a retrasos en el diagnóstico y en la administración de IGIV [69,70]. En el caso de que sea posible aislar algún germen, es difícil decidir si la EK fue desencadenada por la infección del espacio pleural o si el hallazgo pulmonar es causado por el efecto inflamatorio de la EK [68].
- 3- MAXILO-FACIAL: una presentación inusual de EK es la **parotiditis aguda** [71-75]. Cuando un paciente con parotiditis presente síntomas de EK, se debe considerar la posibilidad de esta enfermedad y realizar una ecocardiografía para evitar retrasos en el diagnóstico [73].
- 4- DIGESTIVO: A nivel gastrointestinal, es frecuente que asocien vómitos, diarrea o dolor abdominal. Pueden presentar hepatitis colestásica, siendo característico el

**hidrops vesicular.** Menos frecuentemente puede aparecer **pancreatitis.** Se han descrito también casos de **invaginación intestinal** [76].

- 5- MUSCULOESQUELÉTICO: En cuanto a la afectación musculoesquelética pueden presentar **artralgias o artritis,** generalmente de grandes articulaciones (rodillas y tobillos), aunque también puede afectar a las articulaciones interfalángicas [77,78]. La artritis suele aparecer en los primeros 7-10 días de la enfermedad y en general responde al tratamiento con IGIV sin dejar secuelas. En ocasiones puede aparecer de forma más tardía (en la 2ª-3ª semana de enfermedad), afectando entonces más frecuentemente a rodillas y tobillos y pudiendo prolongarse de 2 a 8 semanas [79]. En estos últimos pacientes es útil el tratamiento con AINEs, corticoides o una segunda dosis de IGIV. Raramente la artritis puede ser persistente [80] y puede solaparse con otras patologías reumatológicas como la Artritis Idiopática Juvenil [81].

La **subluxación rotatoria de la articulación atlanto-axial (SRAAA)** es una asociación rara de la EK, pero potencialmente grave si no se diagnostica a tiempo, con posibilidad de secuelas neurológicas como radiculopatía, parálisis o muerte [82]. La SRAAA consiste en el desplazamiento rotatorio entre la primera y segunda vertebra cervicales, produciendo tortícolis contralateral. Mejora con tratamiento conservador si se diagnostica tempranamente, pero si la detección es tardía puede llevar a una deformidad de la articulación atlanto-axial que requiera tratamiento quirúrgico. Michihata et al estudiaron una serie de 71.913 pacientes de EK, de los que 166 padecieron SRAAA, y concluyeron que dicha patología debía ser tenida en cuenta en los pacientes con sintomatología cervical especialmente en los EK de presentación atípica [82].

Otra presentación inusual es la **miositis** [83]. Hasta la fecha hay pocos casos descritos, siendo lo más frecuente la debilidad muscular que afecta a los cuatro miembros. Se ha descrito también afectación de un solo miembro [84], de la musculatura ocular [85] o la musculatura faríngea. Las enzimas musculares suelen ser normales (en caso de elevarse, pueden indicar infiltración muscular severa y necrosis muscular), y el diagnóstico se realiza por la clínica, EMG o técnicas de imagen como la RM. Puede mejorar después del tratamiento con IGIV y en

algunos casos se ha apreciado resolución más rápida con corticoterapia, aunque las dosis y el tiempo de duración no están establecidos [83-87].

- 6- NEUROLÓGICO: A nivel del sistema nervioso central, es característica una marcada **irritabilidad**. También pueden presentar somnolencia, cefalea, crisis convulsivas, hemiplejía, **hipoacusia neurosensorial** [88-91] y signos de irritación meníngea con **meningitis aséptica** (pleocitosis de predominio mononuclear, generalmente glucosa y proteínas normales y cultivos negativos) [92-94]. Menos frecuente, pero descrita en la EK atípica, es la **parálisis facial periférica**, generalmente unilateral [95,96].
- 7- OFTALMOLÓGICO: En cuanto a la afectación ocular es característica la **uveítis anterior** [64], pudiendo presentar otras alteraciones como papiledema bilateral, vasculitis retiniana y queratitis punctata o disciforme [97].
- 8- GENITOURINARIO: El sistema genitourinario también puede verse afectado, siendo frecuente la uretritis que se manifiesta como **piuria estéril**. También puede producirse hidrocele, hematuria microscópica, proteinuria, síndrome nefrótico o nefrítico, anomalías tubulares renales y aneurismas o estenosis en arterias renales [98,99]. Es posible la asociación de EK con **orquitis** (fiebre, eritema escrotal y dolor), siendo muy útil la descamación escrotal característica de la EK para diferenciarla de otras causas de escroto agudo [100].
- 9- HEMATOLÓGICO: es característica la **anemia y leucocitosis** en fase aguda y **trombocitosis** en fase subaguda [1].
- 10- OTROS: Una manifestación frecuente en los niños afectados de EK que han recibido la **vacuna BCG** (Bacilo Calmette-Guerin) es el eritema e induración en el lugar donde recibió la punción de la vacuna [101].

El diagnóstico de EK con presentación atípica puede ser difícil y esto puede conllevar retrasos en el tratamiento y por tanto mayor número de complicaciones. La presencia de los signos clínicos descritos previamente puede dar una importante pista para el diagnóstico de EK [102]. Es importante tenerlos en mente ante cualquier cuadro febril inflamatorio que no responda a un tratamiento antibiótico adecuado.

### 1.1.5.2- REPARICIÓN DE LA EK

En general la EK es una enfermedad aguda, pero en ocasiones pueden reaparecer los signos y síntomas. Dependiendo del momento en que esto ocurra se considera:

-EK REFRACTARIA o EK CON RESISTENCIA A LAS IGIV (EKR): en general se consideran refractarios a las IGIV a aquellos pacientes en los que la fiebre y/o la sintomatología clínica persiste o reaparece a partir de las 36 horas y antes de 7 días después de haber finalizado la infusión de IGIV [1,3,122]. Algunas guías consideran en cambio un periodo de 24 horas tras la administración de IGIV [123] y otras 48 horas [124,125].

-REAGUDIZACIÓN DE LA EK: se entiende que tiene lugar cuando los síntomas reaparecen dentro de las dos primeras semanas del debut de la enfermedad.

-EK RECURRENTE o NUEVO EPISODIO DE EK: se considera que ocurre si el cuadro vuelve a aparecer cuando han transcurrido más de dos meses desde el tratamiento inicial [1].

### 1.1.5.3- HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los datos de laboratorio no son patognomónicos de la EK, pero en la fase aguda pueden apoyar el diagnóstico la elevación de la proteína reactiva del complemento (PCR) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG). La VSG se ve influenciada por la administración de IGIV y permanece elevada durante más tiempo que la PCR, por lo que no es un buen parámetro para valorar la evolución de la enfermedad. También debe tenerse en cuenta la presencia de leucocitosis con neutrofilia y la anemia. La elevación de transaminasas o de bilirrubina, y los niveles bajos de sodio o albúmina, se consideran factores de gravedad o de riesgo de mala evolución [1]. En la fase aguda es característica la piuria estéril y en la subaguda la trombocitosis [1].

Se ha descrito también elevación de triglicéridos en la EK, que podría estar asociada a una mayor hipercoagulabilidad [103].

En niños en los que se realiza punción lumbar, aproximadamente el 30% presentan pleocitosis con predominio mononuclear y generalmente niveles normales de glucosa y proteínas [1].

Algunos biomarcadores en estudio como predictores de resistencia a las IGIV son: la calprotectina sérica (objeto de esta tesis) [104,105], la interleukina-6 (IL-6) [106], el interferón- $\gamma$ , la IL-20 [107], el dímero-D [108], el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [108], la ferritina [108,109], la relación neutrófilos/linfocitos (NLR) [110] y marcadores de afectación miocárdica como la troponina-T o el NT-pro-BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) [111].

#### **1.1.5.4- METODOS DE DIAGNÓSTICO DE LA AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR**

##### AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR

Las **lesiones de las arterias coronarias** (LACs) son características de la EK (dilataciones/ectasias y aneurismas), sobre todo en la fase subaguda y de convalecencia. Generalmente se producen en los segmentos proximales, extendiéndose después a nivel distal. Es muy raro encontrar afectación distal sin que sea evidente también en los segmentos proximales [1].

En la fase aguda y subaguda la enfermedad también se puede afectar el pericardio (derrame pericárdico), miocardio (miocarditis, disfunción sistólica o diastólica), endocardio (alteraciones valvulares, con regurgitación valvular) o la salida de los grandes vasos (dilatación de raíz aórtica) [112,113].

Es posible la existencia de **aneurismas en otras arterias del organismo**, fundamentalmente en las axilares, subclavias, braquiales, femorales, iliacas, renales y mesentéricas [1,114,115]. Aparecen en especial en presencia de aneurismas coronarios de tamaño moderado-gigante.

Una forma especialmente grave de EK es la asociada a shock, el denominado **Kawashock o KDSS (Kawasaki Disease Shock Syndrome)**. Estos pacientes presentan inestabilidad hemodinámica en la fase aguda, con hipotensión, signos de hipoperfusión periférica y de disfunción ventricular asociados a los signos clínicos de EK completa o incompleta [116,117]. Es importante diferenciarlo de otros síndromes hiperinflamatorios y de la EK clásica por el elevado riesgo de resistencia a IGIV y de afectación coronaria. Dada su potencial gravedad, se recomienda intensificar el tratamiento inicial de IGIV añadiendo otra terapia antiinflamatoria [5].

Algunas complicaciones cardiovasculares pueden aparecer con el paso del tiempo, como la afectación miocárdica, las anomalías de la contractilidad cardíaca, estenosis vasculares, trombosis a nivel de los aneurismas coronarios que puede desembocar en infarto de miocardio, etc. Por ello los pacientes con EK (especialmente los afectados de LACs) requieren un seguimiento a largo plazo [113].

## METODOS DIAGNÓSTICOS

**1- Ecocardiografía en dos dimensiones (2D):** es el método diagnóstico de elección, especialmente en la fase aguda de la EK. Sin embargo, es importante destacar que el tratamiento no se debe demorar si no hay facilidad para realizar una ecocardiografía, ya que, aunque el hecho de que se evidencien lesiones puede contribuir a confirmar la sospecha de esta enfermedad, que esta prueba sea normal nunca descarta el diagnóstico de EK. De igual modo, una ecocardiografía normal en la fase aguda tampoco excluye la posibilidad de que puedan aparecer LACs posteriormente [1].

1.a)- Hallazgos ecográficos a nivel coronario: el dato característico de la EK es la presencia de **ectasias o aneurismas coronarios**. Dado que es una prueba observador-dependiente se recomienda utilizar los Z-scores (medidas ajustadas a la superficie corporal del paciente) para que las mediciones sean lo más objetivas posible y puedan realizarse comparaciones evolutivas en el mismo paciente o entre diferentes estudios [1,5]. Se emplean diferentes fórmulas para calcular el Z-score, algunas de las cuales quedan reflejadas en la Tabla 4.

	De Zorzi et al <sup>138</sup>	Kurotobi et al <sup>142</sup>	Tan et al <sup>143*</sup>	McCordle et al <sup>139</sup>	Olivieri et al <sup>144</sup>	Kobayashi et al <sup>145</sup>	Dallaire et al <sup>146</sup>
Year of publication	1998	2002	2003	2007	2009	2009	2011
Number of subjects	89	71	390	221	432	5344	1036
Country	USA	Japan	Singapore	USA	USA	Japan	Canada
Regression method for model fitting of BSA	Linear	Linear	Linear	Exponential	Logarithmic	LMS	Square root
BSA calculation method	NS	NS	NS	NS	Dubois	Dubois	Haycock
Values for left circumflex	No	No	No	No	No	Yes	Yes
BSA indicates body surface area; LMS, lambda-mu-sigma; NS, not stated; and USA, United States of America. *Age range limited to 2 months to 8 years; also provided for age, sex, and to the aortic annulus.							

Tabla 4. Métodos Z-score para unificar la medida de las dimensiones de la luz coronaria en ecocardiografía. Tomado de McCordle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, Baker AL, Jackson MA, Takahashi M, Shah PB, Kobayashi T, Wu MH, Saji TT, Pahl E; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25;135(17):e927-e999.

La clasificación de las LACs basada en la medida de Z-score propuesta por la AHA en 2017 es la más ampliamente utilizada <sup>[1]</sup>:

- No afectación coronaria: Z-score < 2
- Ectasia o dilatación coronaria: Z-score  $\geq 2$  y < 2'5
- Aneurisma pequeño: Z-score  $\geq 2'5$  y < 5
- Aneurisma mediano o moderado: Z-score  $\geq 5$  y <10, o medidas absolutas < 8 mm
- Aneurisma grande o gigante: Z-score  $\geq 10$ , o medidas absolutas  $\geq 8$  mm

1.b) - Otros hallazgos ecográficos a nivel cardiológico: afectación miocárdica con disfunción del ventrículo izquierdo, derrame pericárdico, insuficiencias valvulares o dilatación de la raíz aórtica. <sup>[112]</sup>.

En función de la gravedad del paciente se recomienda repetir la prueba con mayor o menor frecuencia, al menos entre la 1ª y la 2ª semana del inicio de la enfermedad y posteriormente en torno a la 6ª-8ª semana <sup>[1]</sup>. Se recomienda repetir la misma también un año después del diagnóstico si no hay afectación cardiológica. Si el paciente presenta patología cardíaca precisará controles periódicos de acuerdo con los criterios establecidos en cada centro, en general se aceptan los propuestos por la American Heart Association en 2017 <sup>[1,3,5]</sup>.

**2 -Electrocardiografía:** durante la fase aguda el electrocardiograma (ECG) puede mostrar arritmias, prolongación del PR, cambios inespecíficos del intervalo ST y de la onda T, y bajo voltaje si hay daño miocárdico o pericárdico [1].

**3 -Otros métodos diagnósticos:** otras técnicas diagnósticas por imagen para estudio cardiovascular como la ecocardiografía transesofágica, angioTAC, angioRM, angiografía por cateterismo o PET-TC pueden ser útiles en determinados pacientes, pero no se utilizan rutinariamente. En general se emplean en la fase crónica para evaluar las posibles complicaciones de los aneurismas cardiacos (calcificación, estenosis, engrosamiento de la pared arterial, trombosis, aparición de colaterales, etc.) [118].

También se utilizan para diagnosticar potenciales aneurismas periféricos, pero dado que éstos generalmente no producen signos clínicos (debido a la formación de colaterales) y son exámenes complementarios con riesgo asociado, no se suelen realizar a no ser que dichos aneurismas produzcan sintomatología [1]. En líneas generales puede utilizarse ecografía-Doppler cuando se sospechan en una zona accesible, y solo se realiza el despistaje con técnicas invasivas en los pacientes con aneurismas coronarios moderados/gigantes, que presenten clínica sugestiva y una vez pasada la fase aguda [1,65,114,115,119-121].

#### **1.1.5.4- OTROS EXÁMENES COMPLEMENTARIOS**

Determinados exámenes complementarios (EC) pueden ayudar en el diagnóstico de la enfermedad o de sus posibles complicaciones: ecografía abdominal (afectación hepato-biliar o renal), radiografía de tórax (complicaciones cardiológicas o pulmonares), valoración oftalmológica (característica la uveítis) y valoración auditiva (posibilidad de hipoacusia neurosensorial).

### **1.1.6.- TRATAMIENTO**

Todos los pacientes que reúnan los criterios establecidos para el diagnóstico de EK (completo, incompleto o atípico), deben ser tratados tan pronto como sea posible en cuanto el diagnóstico esté establecido, antes del 10<sup>a</sup> día desde el inicio de la fiebre. Se recomienda idealmente entre el 5<sup>o</sup> y 10<sup>o</sup> día, pero también se puede iniciar el tratamiento antes del 5<sup>o</sup> día si el diagnóstico es claro, especialmente si hay criterios de gravedad [1].

Los pacientes que se diagnostiquen después del décimo día, todavía pueden ser candidatos al tratamiento si presentan signos de actividad inflamatoria (elevación de VSG  $\geq 40$  mm Hg o PCR  $\geq 3$  mg/dL), fiebre persistente o aneurismas coronarios (Z score  $\geq 2.5$ ). Aquellos en los que la fiebre haya remitido, los valores de laboratorio sean normales, sin signos de actividad inflamatoria y con ecocardiografía normal, no requieren tratamiento con IGIV [1].

Los pacientes con EK recurrente, definido como un segundo episodio de EK (completa, incompleta o atípica) después de la resolución del primero, deben recibir la terapia estándar con IGIV y AAS [1].

Los pacientes con EK refractaria (EKR), considerando como tales aquellos en los que la fiebre persiste o reaparece pasadas las 36 horas y antes de 7 días después de finalizar la infusión de IGIV, requieren un tratamiento específico.

#### **1.1.6.1 – Tratamiento INICIAL**

El tratamiento de primera elección en la mayoría de los consensos son las inmunoglobulinas polivalentes intravenosas o gammaglobulinas inespecíficas humanas administradas por vía intravenosa (IGIV) a dosis elevadas en combinación con ácido acetil salicílico (AAS) [1,3,56,125].

##### **1- INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS**

La primera descripción del uso de IGIV en el tratamiento de la EK data de 1983 por Furusho et al [126], más de 10 años después de la primera descripción de la EK por T.

Kawasaki <sup>[9,10]</sup>. Desde entonces se han realizado múltiples estudios y diferentes combinaciones de fármacos y no hay unanimidad de criterios terapéuticos entre los diferentes países<sup>[127]</sup>. En la actualidad hay evidencia de que el tratamiento con IGIV y AAS en los primeros 10 días de la enfermedad reduce la afectación coronaria hasta un 3-5% (y por tanto la posible mortalidad asociada) sin presentar efectos adversos importantes, por lo que es el tratamiento más ampliamente utilizado <sup>[5,126-129]</sup>.

El tratamiento de primera línea recomendado por la AHA, en la guía de 2017 y su reciente actualización de 2024 <sup>[1,5]</sup>, es la combinación de una dosis de IGIV: 2 gr/Kg junto con AAS (en dosis moderada 30-40 mg/Kg/día o elevada: 80-100 mg/Kg/día), iniciándolo en los primeros 10 días de la enfermedad. La misma pauta se utiliza en nuestro país, con dosis moderada de AAS a raíz del Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la Enfermedad de Kawasaki publicado en 2018 <sup>[3]</sup>. La recomendación es administrar una dosis de IGIV de 2 gr/Kg en una sola infusión intravenosa de 10-12 horas de duración, en casos de inestabilidad hemodinámica puede repartirse la dosis en dos días <sup>[1]</sup>. La administración debe iniciarse de forma lenta y con aumento progresivo del ritmo de infusión para evitar posibles efectos adversos.

Los efectos adversos inmediatos más frecuentes de la administración de IGIV son cefalea, fiebre y mialgias. También puede aparecer dolor torácico, lumbalgia, cansancio, disnea, escalofríos, náuseas, vómitos, diarrea, cambios en la presión arterial y taquicardia. En los pacientes con déficit de IgA es posible la aparición de reacciones anafilácticas<sup>[130]</sup>. Los efectos secundarios tardíos son raros e incluyen meningitis aséptica, nefrotoxicidad, reacciones cutáneas y fenómenos tromboembólicos. La anemia hemolítica es una complicación dosis dependiente de la administración de IGIV, es más frecuente en individuos con grupo sanguíneo diferente del 0 (se cree que mediada por anticuerpos anti-A y anti-B, con test de Coombs positivo), pero es poco habitual ya que los niveles de anticuerpos en las preparaciones comerciales de IGIV están estrictamente regulados <sup>[1,129,131]</sup>. Estudios recientes sugieren dosificar la IGIV en función de la masa magra corporal para reducir el riesgo de anemia hemolítica, en especial en individuos obesos <sup>[132]</sup>.

Se han propuesto diferentes teorías para explicar el efecto antiinflamatorio de las IGIV en la EK: efectos sobre la adhesión plaquetaria, sobre la función de los neutrófilos,

inhibición de la activación de las células T, inhibición de la producción del TNF- $\alpha$ , etc., pero en la actualidad se desconoce el mecanismo de acción y por qué algunos pacientes de EK son refractarios al tratamiento [129].

Las vacunas de virus vivos atenuados (sarampión, parotiditis y varicela) deben retrasarse 11 meses después de recibir una dosis elevada de IGIV, porque puede reducirse la eficacia de dichas vacunas si se administran antes de ese periodo. Los niños con elevado riesgo de sarampión pueden recibir la vacunación antes, pero requieren reinmunización 11 meses después de IGIV [1,133].

La VSG aumenta tras la infusión de IGIV, por lo que no es un marcador inflamatorio adecuado para el seguimiento de la enfermedad [1,5]

## 2- ÁCIDO ACETIL SALICILICO

El ácido acetil salicílico (AAS) se ha utilizado desde hace años en el tratamiento de la EK por sus efectos antiinflamatorios y antiagregantes, aunque no parece influir en disminuir la frecuencia de LACs [1,5]. Algunos autores incluso se plantean su utilidad en esta enfermedad [134,135], pero mientras este punto no este claramente demostrado, en general en casi todos los consensos se incluye su administración de forma combinada con las IGIV.

Dosificación del AAS:

- en la fase aguda se utiliza una dosis elevada por su **efecto antiinflamatorio**. Inicialmente la dosis aconsejada era de 80-100 mg/Kg/día, pero en los últimos años en general se recomienda administrar **30-50 mg/Kg/día**, vía oral repartidos cada 6 horas, porque no se ha demostrado diferencia en la eficacia entre ambas dosis y disminuyen así los posibles efectos secundarios [1,3,5].
- en la fase subaguda y crónica se utiliza en dosis baja (**3-5 mg/Kg/día** en una dosis) por su **efecto antiagregante** (dada la frecuencia de trombocitosis y la posibilidad de LACs en la EK).

Hay diferentes pautas, pero en general se recomienda disminuir el AAS a dosis antiagregante cuando el paciente haya permanecido 48-72 horas afebril, y mantener dicha pauta al menos hasta las 6 - 8 semanas de evolución, suspendiéndola en ese momento si el paciente no presenta lesiones a nivel coronario. En caso de aneurismas debe prolongarse la antiagregación más/menos anticoagulación según la situación clínica [1,3,5].

### **1.1.6.2 – Tratamiento de la EK REFRACTARIA o RESISTENTE A IGIV**

#### **DEFINICION**

La resistencia a IGIV se define en general como la persistencia o reaparición de la fiebre a partir de las 36 horas y antes de 7 días después de haber finalizado la infusión de IGIV [1,3,122]. Algunas guías consideran un periodo de 24 horas tras la administración de IGIV [123] y otras 48 horas [124,125].

Aproximadamente el 10-20% de los pacientes con EK son refractarios, no-respondedores o resistentes al tratamiento inicial con IGIV (EKR) [6-8,14]. Se ha descrito que estos pacientes son más propensos a desarrollar afectación cardiológica [7,8]. Por tanto, la rápida identificación de los pacientes EKR y la administración precoz de un tratamiento específico o más intensivo, es clave para prevenir la aparición de LACs. El problema radica en que, al igual que no existe un examen complementario patognomónico para el diagnóstico de EK, tampoco existe en la actualidad un test unificado para poder detectar los pacientes EKR.

#### **SCORES PREDICTIVOS DE RESISTENCIA A IGIV**

Los scores de predicción clínica se utilizan generalmente para tomar decisiones en función de la evolución que se prevé en un determinado paciente. Estos modelos predictivos deben tener buena discriminación (habilidad para distinguir los pacientes que

tienen el resultado de interés de los que no) y calibración (las probabilidades predichas por el modelo son acordes con las observadas en la evolución del paciente) [136].

Se han desarrollado muchos scores para intentar predecir la resistencia a IGIV, pero hasta el momento ninguno ha sido validado fuera de la población para la que se ha elaborado [136,137]. Esto puede ser atribuido a que la EK es un síndrome heterogéneo que puede ser desencadenado por multitud de factores (infecciosos, ambientales, etc.) con influencias genéticas y raciales que pueden contribuir a la variabilidad en los síntomas y en los parámetros de laboratorio, y por tanto los modelos predictivos son difíciles de aplicar en poblaciones diferentes de la cohorte para la que se han desarrollado [138].

Los tres modelos de predicción de riesgo japoneses, **Kobayashi, Egami y Sano** [139–141], han sido validados y considerados útiles en Japón para predecir los pacientes de alto riesgo de resistencia a IGIV (Tabla 5). El score de Kobayashi [139] se ha utilizado en Japón para seleccionar cohortes de pacientes de riesgo e incluirlos en ensayos clínicos de tratamiento con agentes antiinflamatorios adjuntos a las IGIV, como corticoides [142] o ciclosporina [143], demostrando ser eficaz para prevenir el desarrollo de LACs en esa población, pero no ha sido validado en otras poblaciones.

	<b>KOBAYASHI</b> [139]	<b>EGAMI</b> [141]	<b>SANO</b> [140]
<b>Sodio</b> (mEq/L)	< 133 (2 puntos)		
<b>Bilirrubina Total</b> (mg/dl)			> 0,9 mg/dl (1 punto)
<b>Días de enfermedad</b>	< 4 días (2 puntos)	< 4 días (1 punto)	
<b>ALT/GPT</b> (U/L)	> 100 U/L (1 punto)	> 100 U/L (1 punto)	> 200 U/L (1 punto)
<b>Plaquetas</b> (plaq/L)	< 300.000 (1 punto)	< 300.000 (1 punto)	
<b>PCR</b> (mg/dL)	> 10 (1 punto)	> 8 (1 punto)	> 7 (1 punto)
<b>Edad</b> (meses)	< 12 m (1 punto)	< 6 m (2 puntos)	
<b>Neutrófilos</b> (%)	> 80% (2 puntos)		
<b>ALTO RIESGO</b>	> 5 puntos	> 3 puntos	> 2 puntos

Tabla 5. Comparativa de los scores de Kobayashi, Egami y Sano.

Dichos scores tienen buena especificidad pero baja sensibilidad para predecir la resistencia a IGIV en otras poblaciones, como la norteamericana o la española [137,138,144]. Igualmente ocurre con otros scores menos utilizados, como son los de **Formosa, Nakano y Harada**.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis de Kuniyoshi et al. [138] en el que concluyen que los scores de Kobayashi, Egami, Sano, Formosa y Harada son los únicos modelos predictivos con 3 o más validaciones externas de los 161 modelos analizados en 48 estudios. Los 5 modelos predictivos mostraron bajos valores predictivos positivos (0.14-0.39) y elevados valores predictivos negativos (0.85-0.92). Concluyen que ninguno de los 5 modelos de predicción con validación externa distinguió con precisión entre los pacientes con y sin resistencia a IGIV. La limitación del estudio son las diferencias de las características entre las diferentes poblaciones en las que se realizó cada estudio y la falta de análisis de las calibraciones [138].

En **España** el grupo multicéntrico español KAWA-RACE publicó un artículo en el que se proponían dos scores de riesgo para la población española, uno para predecir el desarrollo de aneurismas en las arterias coronarias, *KAWA-RACE-1* (Figura 10) y otro para la falta de respuesta a IGIV, *KAWA-RACE-2* (Figura 11) [144]. El estudio se basaba en 439 pacientes de una cohorte retrospectiva (2011-2016). Los datos de sensibilidad/especificidad mostraban un score más sensible (78-95%) pero menos específico (34-50%) para predecir la falta de respuesta a IGIV (*KAWA-RACE-2*), y otro más específico (75-81%) pero menos sensible (22-48%) para predecir la aparición de aneurismas coronarios (*KAWA-RACE-1*). Lo recomendable sería utilizar ambos de forma secuencial, primero el más sensible para no perder pacientes de riesgo, y después el más específico para no sobretratar a los pacientes que no precisen un tratamiento más agresivo. Otra opción sería utilizar únicamente el score más sensible para seleccionar a los pacientes que se beneficiarían de una mayor inmunosupresión inicial. Estos scores también precisan ser validados para otras poblaciones diferentes de la española [144].

Los scores del estudio KAWA-RACE tienen en cuenta las siguientes variables:

-*KAWA-RACE-1, predictor de aneurismas coronarios*: sexo, edad al ingreso (meses), días de fiebre, adenopatías, creatinina (mg/dL), proteína C reactiva (mg/dl), hemoglobina (g/dL), sodio sérico (mEq/L). (Figura 10).

-*KAWA-RACE-2, predictor de falta de respuesta o resistencia a IGIV*: sexo, edad al ingreso (meses), días de fiebre, adenopatías, afectación cardiológica, creatinina (mg/dL), proteína C reactiva (mg/dl), hemoglobina (g/dL), sodio sérico (mEq/L). (Figura 11).

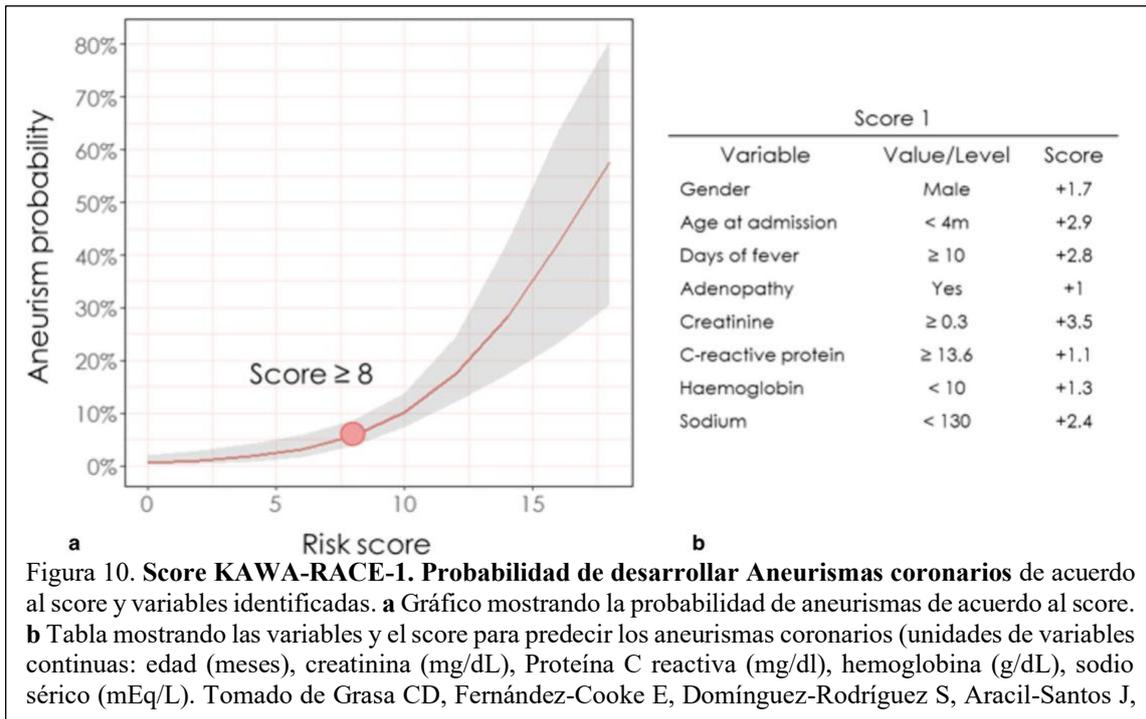


Figura 10. **Score KAWA-RACE-1. Probabilidad de desarrollar Aneurismas coronarios** de acuerdo al score y variables identificadas. **a** Gráfico mostrando la probabilidad de aneurismas de acuerdo al score. **b** Tabla mostrando las variables y el score para predecir los aneurismas coronarios (unidades de variables continuas: edad (meses), creatinina (mg/dL), Proteína C reactiva (mg/dl), hemoglobina (g/dL), sodio sérico (mEq/L). Tomado de Grasa CD, Fernández-Cooke E, Domínguez-Rodríguez S, Aracil-Santos J,

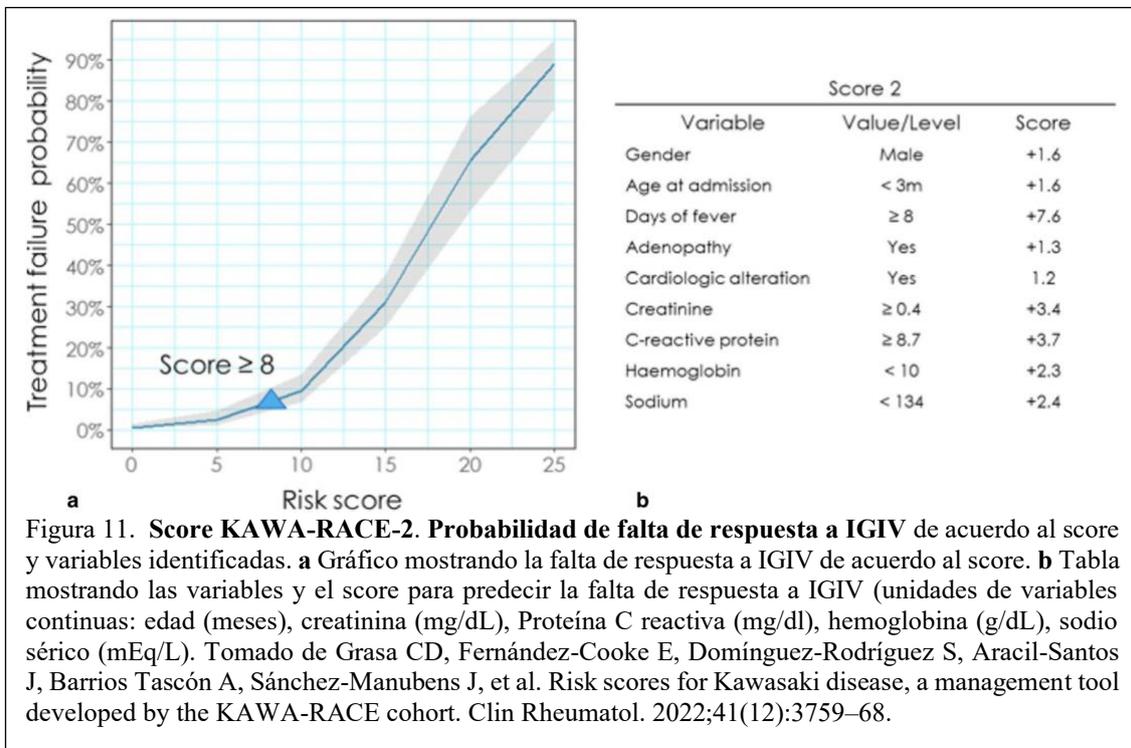


Figura 11. **Score KAWA-RACE-2. Probabilidad de falta de respuesta a IGIV** de acuerdo al score y variables identificadas. **a** Gráfico mostrando la falta de respuesta a IGIV de acuerdo al score. **b** Tabla mostrando las variables y el score para predecir la falta de respuesta a IGIV (unidades de variables continuas: edad (meses), creatinina (mg/dL), Proteína C reactiva (mg/dl), hemoglobina (g/dL), sodio sérico (mEq/L). Tomado de Grasa CD, Fernández-Cooke E, Domínguez-Rodríguez S, Aracil-Santos J, Barrios Tascón A, Sánchez-Manubens J, et al. Risk scores for Kawasaki disease, a management tool developed by the KAWA-RACE cohort. Clin Rheumatol. 2022;41(12):3759–68.

Se han desarrollado otros scores en población no asiática con menor incidencia de EK que la japonesa, como Israel <sup>[145]</sup>, Francia <sup>[146]</sup> o Norteamérica, pero tampoco son extrapolables por las características específicas de cada población.

Estudios recientes parecen indicar que los datos clínicos, de laboratorio o ecocardiográficos no son útiles para predecir con exactitud la resistencia a IGIV y abogan por la necesidad de utilizar nuevos biomarcadores, técnicas genéticas o transcriptómicas <sup>[147]</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA EK RESISTENTE A IGIV

No hay una pauta estandarizada para tratar a estos pacientes. Se expone a continuación la más extendida y utilizada en nuestro país (Figura 12).

### 1. INMUNOGLOBULINAS

La mayoría de los expertos recomiendan administrar una segunda dosis de IGIV de 2 gr/Kg, aunque la eficacia de esta medida no ha sido probada en un adecuado estudio randomizado <sup>[1,8]</sup>.

### 2. GLUCOCORTICOIDES

La administración de glucocorticoides ha sido ampliamente utilizada en la EK en diferentes momentos de la enfermedad y a diferentes dosis. Pese a ello, en la actualidad el uso de corticoides continúa siendo controvertido.

Algunos autores destacan la importancia de añadir tempranamente corticoides al tratamiento estándar de la EK para prevenir la aparición de complicaciones coronarias. S. Chen et al, en 2016 llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis sobre 16 estudios y 2.746 pacientes, que comparaban la terapia combinada de corticoides con IGIV (incluyendo tanto a los que los utilizaban de primera línea como de rescate) frente a IGIV solas. Encontraron que la duración de la fiebre y la frecuencia de LACs era

significativamente inferior en la terapia combinada, frente a la de IGIV administrada aisladamente (odds ratio [OR] 0.424;95% CI, 0.270-0.665). Análisis posteriores detectaron que los pacientes que inicialmente se predecían como de alto riesgo de resistencia a IGIV, parecían ser los más beneficiados de la terapia combinada con corticoides [148].

Otros autores no encuentran diferencia en utilizar los corticoides en la primera línea de tratamiento. La revisión sistemática y metaanálisis llevada a cabo por Newburger et al en 2007, revelaba que la terapia inicial combinada de IGIV y corticoides no era más efectiva en prevenir LACs que las IGIV solas [149].

Sin embargo, posteriormente el estudio RAISE (Randomized controlled trial to Assess Immunoglobulin plus Steroid Efficacy for Kawasaki disease) y varios metaanálisis han demostrado la eficacia del uso de glucocorticoides junto con IGIV, especialmente en los pacientes en que se prevé que van a ser EKR o en formas severas de la enfermedad, y también como terapia de rescate en los pacientes EKR [142,150,151].

El tratamiento utilizado más ampliamente en España en base al consenso Nacional de 2018 [3], queda reflejado en la Figura 12 y se puede esquematizar en tres apartados:

#### 2.1 – Corticoides en pacientes con datos de ALTO RIESGO al diagnóstico:

Criterios (presencia de al menos uno)

- menores de 12 meses
- aumento importante de reactantes de fase aguda (PCR  $\geq$ 90 mg/L, VSG  $\geq$  80 mm Hg, trombocitosis  $\geq$  900.000/mm<sup>3</sup>)
- disfunción hepática (aumento x2 GOT y/o GPT y/o bilirrubina directa > 1 mg/dL)
- albúmina  $\leq$  2'5 gr/dL,
- descenso de Hb > 2 gr/dL del límite inferior para la edad
- sodio plasmático  $\leq$  133 mEq/L.

Pauta: metilprednisolona 2 mg/Kg/día IV hasta que desaparezca la fiebre y descenso de PCR al menos un 30% de la cifra previa. Después prednisolona/prednisona (2 mg/Kg/día) vía oral (VO) hasta que se normalice la PCR. Desescalar con retirada en 2-3 semanas.

## 2.2 – Corticoides en pacientes con criterios de ENFERMEDAD GRAVE:

### Criterios

- menores de 12 meses + 2 criterios de riesgo (ver apartado anterior)
- shock
- presencia de aneurismas coronarios o periféricos u otras alteraciones cardiológicas (considerar si existen datos de miocarditis, insuficiencia mitral o derrame pericárdico, al menos moderados).

Pauta: Bolos de metilprednisolona 30 mg/Kg/día intravenosa (IV) durante 3 días y posteriormente metilprednisolona/prednisolona/prednisona (2 mg/Kg/día) IV/VO en función de la situación clínica del paciente. Si precisa IV, pasar a VO cuando desaparezca la fiebre y descenso de PCR al menos un 30% de la cifra previa. Mantener dosis de 2 mg/Kg/día hasta que se normalice la PCR. Desescalar con retirada en 2-3 semanas.

## 2.3 – Corticoides en pacientes REFRACTARIOS al tratamiento con IGIV:

Se recomienda una segunda dosis de IGIV (2 gr/Kg) junto con metilprednisolona IV (dosis de 2 mg/Kg o bolos de 30 mg/Kg según la situación clínica del paciente, ver Figura 12).

## 3. OTROS FÁRMACOS

Otras alternativas utilizadas en pacientes EKR son: anakinra <sup>[152-154]</sup>, infliximab <sup>[155,156]</sup>, etanercept, ciclosporina <sup>[157]</sup>, ciclofosfamida, metotrexato, rapamicina <sup>[158]</sup>, ulinastatina, atorvastatina y canakinumab entre otros <sup>[159]</sup>. Mientras no haya una evidencia científica de qué tratamiento utilizar en esta fase de la enfermedad, los clínicos deben usar los datos disponibles junto con su experiencia clínica y el perfil de efectos adversos de los fármacos disponibles a la hora de realizar sus decisiones terapéuticas <sup>[1,160,161]</sup>.

#### 4. PLASMAFÉRESIS

La plasmaféresis se ha descrito como terapia efectiva en los pacientes EKR pero solo en ensayos clínicos no controlados, por lo que debe reservarse para los casos en que hayan fracasado otros tratamientos disponibles [1].

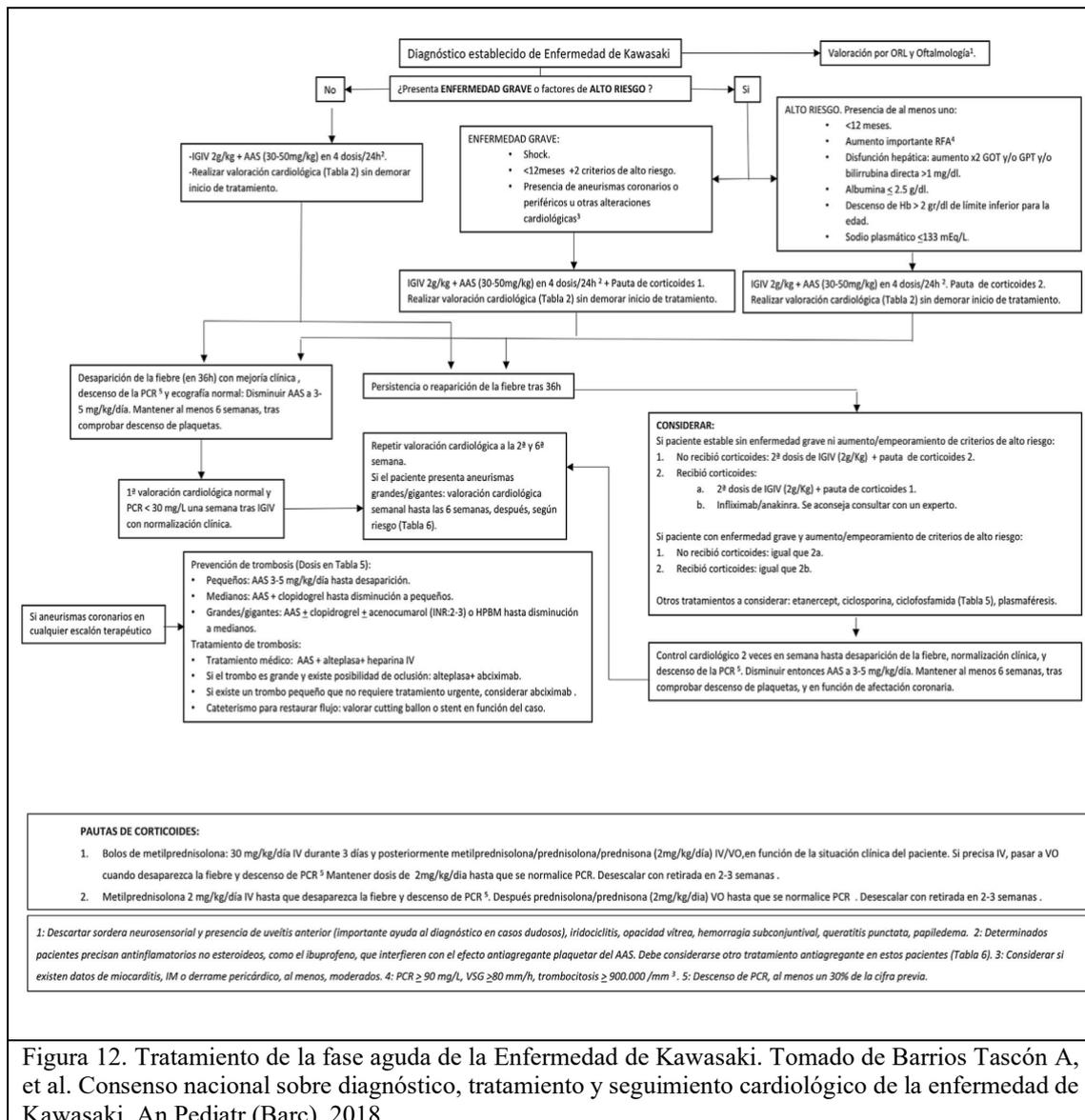


Figura 12. Tratamiento de la fase aguda de la Enfermedad de Kawasaki. Tomado de Barrios Tascón A, et al. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. An Pediatr (Barc). 2018.

### **1.1.6.3- ANTIAGREGACIÓN**

#### 1- Ácido acetil salicílico

En general el antiagregante utilizado en la EK es el AAS a dosis baja 3-5 mg/Kg/día (ver apartado 1.1.5.1).

2- Otros antiagregantes: Clopidogrel (más frecuente) o dipyridamol.

Se utilizan en caso de precisar doble antiagregación (aneurismas moderados o gigantes) o en determinadas situaciones en las que no es posible o recomendable usar AAS:

-alergia a AAS

-gripe. Se ha descrito la posibilidad de Síndrome de Reye con la administración de AAS coincidiendo con infección por el virus influenza. Por ello se recomienda administrar vacuna antigripal en caso de precisar tratamiento prolongado con AAS.

-necesidad de tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos por otra patología asociada a la EK (antagonizan el efecto antiagregante plaquetario del AAS).

### **1.1.6.4- ANTICOAGULACIÓN**

Se utiliza en los aneurismas gigantes (asociada a la antiagregación) por la posibilidad de trombosis e infarto de miocardio. Las opciones tradicionales de trombopprofilaxis en pediatría son la heparina de bajo peso molecular, el acenocumarol o la Warfarina. En los últimos años están ganando peso los anticoagulantes directos como apixaban o edoxaban por la posibilidad de administración oral y no precisar monitorización, pero son necesarios más estudios para generalizar su uso en la infancia <sup>[5]</sup>.

## 1.2.- CALPROTECTINA

La calprotectina (CP) es una proteína ligada al calcio y al zinc que pertenece a la familia de las proteínas S100. Es un heterodímero y se le conoce por varios sinónimos: MRP8/MRP14 (Mieloid-Related Protein: MRP), S100A8/S100A9, CP-10, Antígeno mioide-histiocitario, Antígeno de la fibrosis quística, Antígeno 27E10, L1 proteína, Calgranulina A/B.

Está involucrada en la respuesta inmunitaria innata y se expresa ampliamente en el organismo, fundamentalmente en el citoplasma de los neutrófilos (liberándose durante su degranulación en los tejidos sometidos a un estímulo inflamatorio) y en el de otras células como las endoteliales, fibroblastos, monocitos, macrófagos, etc. Participa en la respuesta inflamatoria (interviniendo en el reclutamiento y adhesión de los leucocitos a los tejidos inflamados) <sup>[162,163]</sup>, y trombogénica (se ha postulado como un marcador de riesgo cardiovascular) <sup>[164,165]</sup>. Además, tiene propiedades antibacterianas (secuestra metales que son nutrientes bacterianos) y fungicidas.

Sus valores pueden encontrarse elevados en plasma/suero en enfermedades infecciosas o inflamatorias, por ello se ha propuesto como un marcador de inflamación en patologías como la enfermedad de Kawasaki <sup>[162,163,166]</sup>, la artritis idiopática juvenil (AIJ) <sup>[167,168]</sup> o la púrpura de Shönlein Henoch <sup>[169]</sup>.

Se ha descrito también elevación de CP en tejidos (presencia de monocitos/macrófagos calprotectina-positivos) en la nefropatía IgA <sup>[170]</sup>, glomerulonefritis, etc.

También puede detectarse aumento de CP en heces en enfermedades digestivas como en la enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, celiacía o enterocolitis necrotizante <sup>[171,172]</sup>.

Estudios recientes han explorado las posibilidades diagnósticas y pronósticas de la CP en enfermedades cardiovasculares que están asociadas con inflamación crónica, detectando que niveles elevados de CP se asocian positivamente con la severidad de algunas de estas enfermedades, como el infarto de miocardio, los accidentes cerebrovasculares o la EK. La fisiopatología de la implicación de la CP en estas enfermedades todavía se desconoce,

pero es posible que se deba a su papel en los mecanismos inflamatorios, de stress oxidativo, daño endotelial y disfunción plaquetaria intravascular [173].

No hay muchos estudios sobre la CP sérica (CPS) en la EK, pero algunos autores [162,174] opinan que podría ser útil para predecir los pacientes con peor pronóstico, ya que en sus investigaciones detectaron que, en los pacientes refractarios al tratamiento con IGIV y en los que tienen una mayor tendencia a desarrollar aneurismas coronarios, los niveles de CPS eran mayores y permanecían en cifras elevadas durante más tiempo.

Fabi et al detectaron en sus estudios que la combinación de un nivel de CP fecal  $>250 \mu\text{g}$  y un Z score en coronarias  $>2$  durante la fase aguda de la enfermedad, podría ser usado como un predictor de la persistencia de LACs, especialmente en los niños con una PCR inicial  $<13 \text{ mg/dl}$  [175].

Todos estos datos deberían ser confirmados en nuevos estudios prospectivos para poder validar el papel de la CP como biomarcador de pronóstico en la EK, y ese ha sido el motor para la elaboración del presente estudio.



## **2.- JUSTIFICACION**



La EK es la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en la infancia en nuestro medio, pero su diagnóstico se basa únicamente en criterios clínicos y no existe un parámetro que confirme su existencia, salvo la aparición de lesiones en las arterias coronarias (LACs). El tratamiento precoz puede disminuir la aparición de dichas lesiones desde un 20% a un 5% en los pacientes tratados [1]. Por tanto, disponer de un método diagnóstico o poder determinar aquellos pacientes que van a experimentar una evolución negativa, es crucial para el pronóstico de esta enfermedad.

Se han desarrollado diferentes scores para intentar predecir los pacientes EK que tienen mayor posibilidad de LACs, pero únicamente están validados en la población japonesa. Si se dispusiera de un biomarcador de pronóstico de la EK, se podría detectar los pacientes de mayor riesgo para utilizar en ellos un tratamiento inicial más agresivo, en aras de la disminución de la frecuencia e intensidad de la afectación cardiológica. Se realizaría asimismo un seguimiento específico.

De forma estandarizada se realizan controles analíticos y cardiológicos (ECG, ecocardiografía) en al menos cuatro momentos de la evolución de la enfermedad, durante las fases aguda y subaguda (hasta las 6-8 semanas de evolución). Pero, dado que las LACs pueden aparecer en cualquier momento durante ese periodo a pesar de un tratamiento adecuado, si se demuestra que un biomarcador es lo suficientemente sensible y específico para determinar los pacientes de riesgo, permitiría identificar los pacientes que deben ser vigilados más estrechamente.

## **ORIGEN DEL PLANTEAMIENTO DE ESTA TESIS**

Desde abril de 2016 la doctoranda forma parte del grupo nacional KAWA-RACE como pediatra coordinadora de la red en HCUVA, y asiste clínicamente a todos los pacientes tratados en nuestro hospital durante su ingreso y revisión en consultas externas.

En el año 2018, a raíz de la asistencia a una conferencia en la que se hablaba de la participación de la calprotectina en múltiples enfermedades de tipo inflamatorio entre las que se nombraba a la EK, revisó la bibliografía existente en ese momento que relacionara la CPS con la EK. Únicamente se encontraron dos artículos [162,174], pero en ellos los

autores detectaron que los pacientes cuyas cifras de CPS permanecían en rangos elevados después del tratamiento con IGIV eran los que presentaban mayores índices de afectación cardiológica. Este interesante hallazgo fue el germen del presente estudio. Tras comentar con los integrantes del Comité Nacional de KAWA-RACE la posibilidad de analizar la calprotectina sérica (CPS) en todos los pacientes con EK, se amplió el estudio a nivel nacional, adoptando el nombre KAWACALP.

A pesar de sus potenciales beneficios como biomarcador de actividad inflamatoria, cuando se planteó esta tesis apenas se utilizaba la CPS en nuestro país. De hecho, eran muy pocos los hospitales que disponían de la técnica MRP8/14 ELISA para su determinación en suero. En ese momento tampoco se disponía de dicha técnica en la cartera de servicios de nuestro hospital. Por ese motivo, se expuso el proyecto al que era entonces el Jefe de Servicio de Pediatría en el HCUVA (Dr. M. Sánchez-Solís), que ha sido el tutor/director de la presente tesis. Se contactó con el Laboratorio de Bioquímica de nuestro centro confirmando que era factible la determinación de CPS con el aparataje disponible, y se cursó la petición del reactivo específico, el cual fue aceptado en exclusividad para la realización del presente estudio.

Se remitió un correo electrónico a todos los hospitales que formaban parte de la red nacional KAWA-RACE, ofreciéndoles la posibilidad de participar remitiendo las muestras de sangre de sus pacientes a nuestro centro. Siete hospitales se ofrecieron, pero finalmente solo tres de ellos enviaron muestras. Sus pediatras coordinadoras (Dra. Elisa Fernández Cooke - H. 12 de Octubre de Madrid, Dra. Cristina Calvo Rey - H. La Paz de Madrid y Dra. Judith Sánchez Manubens - H. Sant Joan de Déu de Barcelona) colaboraron además en la revisión inicial del proyecto de investigación, por lo que están incluidas en el grupo de investigadores de KAWACALP.

Si se demuestra la utilidad de la CPS como biomarcador de pronóstico en la EK, se incorporará de forma habitual en el manejo de esta enfermedad en el HCUVA y se propondrá su uso al resto de hospitales de KAWA-RACE. Confirmar la implicación de la CPS en la EK podría además contribuir a avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, pudiendo plantear nuevas posibilidades de tratamiento.

### **3- HIPÓTESIS**



La calprotectina es un marcador biológico de actividad inflamatoria y por tanto puede estar elevado en la enfermedad de Kawasaki. En los pacientes que no responden al tratamiento estándar y en los que desarrollan patología cardíaca persiste la actividad inflamatoria. Por ese motivo, en estos pacientes la calprotectina sérica puede estar más elevada y mantenerse en niveles significativamente superiores a los de los pacientes con buena respuesta, y podría ser utilizada como un biomarcador de pronóstico para detectar los pacientes de riesgo.



## **4.- OBJETIVOS**



#### **4.1- OBJETIVOS PRINCIPALES**

- Analizar si los niveles de calprotectina sérica permiten predecir qué pacientes con enfermedad de Kawasaki tienen riesgo de ser refractarios al tratamiento con inmunoglobulina intravenosas.
- Analizar si los valores de calprotectina sérica pueden ser utilizados para identificar los pacientes de enfermedad de Kawasaki que tienen riesgo de aparición de aneurismas coronarios.

#### **4.2- OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Estudiar la utilidad diagnóstica de la calprotectina sérica en la enfermedad de Kawasaki incompleta.
- Estudiar la relación de la calprotectina sérica con otros marcadores de actividad inflamatoria en la enfermedad de Kawasaki.
- Determinar las cifras de calprotectina sérica en pacientes sanos.



## **5.- MATERIAL Y MÉTODO**



## 5.1.- BÚSQUEDA Y GESTIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 5.1.1.- ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La pregunta básica planteada en la hipótesis del estudio se elaboró según el formato PICO: Patient-problem (Paciente/Problema) - Intervention (Intervención) - Comparison (Comparación) - Outcome (Resultados) - Study design (Diseño del estudio): ¿En los pacientes con enfermedad de Kawasaki, los niveles de calprotectina sérica pueden ser utilizados como biomarcador de pronóstico para predecir la aparición de aneurismas?.

Se identificaron las palabras clave, utilizando términos del lenguaje documental o descriptores en Ciencias de la Salud: el tesoro multilingüe MeSH (Medical Subjects Headings) / DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud):

*-términos en español, DeCS:* Enfermedad de Kawasaki, Síndrome Mucocutáneo Linfonodular (SMCL), Síndrome de Kawasaki. Combinados con subencabezamientos: epidemiología, etiología, genética, fisiopatología, diagnóstico, prevención, terapia, tratamiento, inmunoglobulinas, aneurismas, biomarcadores, Calgranulina A, Calgranulina B, calprotectina, heterodímero S100A8/S100A9, heterodímero MRP8/MRP14.

*-términos en inglés, MeSH:* Kawasaki Disease, Kawasaki Syndrome, Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (MCLS, MLNS). Combinados con subheadings: epidemiology, etiology, genetics, physiopathology, diagnosis, prevention, therapy, treatment, immunoglobulins, aneurysms, biomarkers, calgranulin A, calgranulin B, calprotectin, heterodimer S100A8/S100A9, heterodimer MRP8/MRP14.

Para otras palabras no indexadas se utilizaron términos del lenguaje natural, en particular en el caso de una nueva enfermedad surgida durante el periodo de elaboración de esta tesis, la enfermedad COVID-19 y el Síndrome multiinflamatorio sistémico asociado a la infección por SARS CoV2, para el cual se acuñaron diferentes términos: SimPeds, PIMS, MIS-C.

Las palabras clave se combinaron entre sí utilizando operadores (booleanos, de proximidad, de truncamiento, etc.) y se aplicaron filtros de búsqueda (fecha, tipo de artículo, edad pediátrica, etc.).

Se realizaron búsquedas en diferentes plataformas y bases de datos: The Cochrane Library, Medline, Scopus, Web of Science, Up to Date y Bases de datos de MBE (Tripdatabase). Se revisaron además las Guías de práctica clínica de diferentes Sociedades <sup>[1,2,3,56,59,122,123,125]</sup> y las ponencias y comunicaciones de los Congresos relacionados con la enfermedad de Kawasaki en estos últimos años: X Congreso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (Marzo-2021), EUROKIDs First European Congress on Kawasaki Disease (Enero-2021), Segundo Simposio Internacional Kawasaki /MIS-C (Diciembre-2021), Tercer Simposio Internacional Enfermedad de Kawasaki, Síndrome Multisistémico Inflamatorio/MIS-C (Diciembre-2022), First International Kawasaki Disease Registry (IKDR) & EUROKIDs Joint Meeting (Noviembre-2023), Webinar IKDR “Systemic Aneurysms in Kawasaki Disease” (Enero-2025).

Se recopilaron los artículos de mayor interés en respuesta a la pregunta planteada, inicialmente por título y resumen, en los idiomas inglés y castellano. Para acceder a los textos completos de los artículos se utilizó la Biblioteca Virtual del Portal sanitario de la región de Murcia (MurciaSalud). Tras una lectura crítica de los artículos de acuerdo con las recomendaciones PRISMA <sup>[176]</sup>, se incluyeron aquellos que se consideraron de utilidad para los objetivos planteados. En el momento de plantear la tesis (año 2018), únicamente se encontraron dos artículos significativos que hablaban sobre el papel de la CPS en la EK <sup>[162,174]</sup>, siendo ese uno de los incentivos para su realización. En los años posteriores, otros autores han valorado la posible utilidad de la CPS en esta enfermedad, y se han ido añadiendo sus aportaciones en los diferentes apartados de esta tesis.

### **5.1.2.- GESTIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA**

La herramienta que se utilizó para elaborar y gestionar la bibliografía fue el gestor bibliográfico Mendeley, en sus versiones web y de escritorio. El estilo de citación utilizado para referenciar las citas bibliográficas fue el método Vancouver.

## 5.2.- MARCO ASISTENCIAL

El estudio se ha llevado a cabo en el **Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (HCUVA)**. Dicho centro es el mayor complejo hospitalario público de la región de Murcia y el único con Servicio Materno-Infantil en nuestro municipio. Su Servicio de Pediatría atiende una población de aproximadamente 130.000 niños con edades comprendidas desde el nacimiento hasta los 14 años (año 2018); es, además, referente pediátrico del resto de hospitales comarcales de la región.

Previo al inicio de la tesis se ofreció la posibilidad de participar en el estudio KAWACALP a todos los hospitales de la red nacional incluidos en el proyecto KAWA-RACE (84 centros y 187 investigadores con representación de todas las Comunidades Autónomas de España). Tres de ellos han colaborado remitiendo las muestras de sangre de algunos de sus pacientes: **Hospital la Paz (Madrid)**, **Hospital 12 de Octubre (Madrid)**, **Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona)**. Sus pediatras referentes son integrantes del comité científico de KAWA-RACE.

## 5.3.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia (CEI del HCUVA), en el que se ha llevado a cabo la determinación de CPS de todos los pacientes de EK, así como el diagnóstico y tratamiento de la mayoría de ellos (**Anexo 1**). El resto de hospitales incluidos en el proyecto (Hospital la Paz, Hospital 12 de Octubre, Hospital Sant Joan de Dèu) tramitaron la aprobación del estudio por parte de sus respectivos Comités de Ética.

Se redactaron **consentimientos informados (CI)** específicos para este estudio, en conformidad con el Reglamento 679/2016, de 27 de Abril, Reglamento General de Protección de Datos. Dichos CI figuran en el **Anexo 2**:

- CI para padres o representantes legales de pacientes EK menores de 12 años.
- CI para pacientes EK mayores de 12 años, considerados menores maduros.

Los padres o representantes legales de todos los pacientes incluidos en el estudio (al ser todos ellos menores de edad), firmaron el CI después de haber sido debidamente informados.

Se anonimizaron todas las muestras de sangre de los pacientes previo a la determinación de CPS, tanto las de nuestro hospital como las enviadas desde otros centros hospitalarios (**Anexo 3**). Además, la recogida de datos de los pacientes en la red nacional RedCap se realizó mediante la asignación de un código para cada uno de ellos, obtenido de forma automática en la Red en función del hospital de referencia. De esta forma quedó preservada la confidencialidad de los registros con información de los pacientes con vistas a su análisis posterior.

## **5.4.- DISEÑO**

Estudio multicéntrico de ámbito nacional, observacional, prospectivo, de cohortes en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki.

## **5.5.- SELECCIÓN DE PACIENTES**

La recopilación de muestras se realizó de forma prospectiva entre septiembre de 2018 y febrero de 2023. Los participantes eran pacientes con enfermedad de Kawasaki que ingresaron en ese periodo de tiempo en alguno de los cuatro hospitales participantes.

Se consideró como candidatos adecuados para este estudio a los pacientes entre 1 mes y 14 años de vida con diagnóstico de EK completa o incompleta que recibieran el tratamiento inicial estándar: una dosis de IGIV de 2 gr/Kg y AAS: 30-50 mg/Kg/día vía oral (independientemente de si precisaban otros tratamientos añadidos).

Se catalogó a los pacientes como afectados de EK completa o incompleta según los criterios de la AHA 2017 y el consenso español de 2018 (referidos en el apartado 1.1.4. de esta tesis, Tabla 2 y Tabla 3).

**-EK completa:** fiebre al menos durante 5 días y 4 de los 5 criterios principales: linfadenopatía cervical de dimensión superior o igual a 1'5 cm, exantema polimorfo, inyección conjuntival bulbar no supurativa, eritema o edema de manos y pies en fase aguda o descamación periungueal en fase subaguda, alteraciones de labios y/o mucosa oral.

**-EK incompleta:** fiebre de 5 o más días de evolución y 2 ó 3 criterios clínicos compatibles con EK (ver apartado anterior) o fiebre de 7 o más días de evolución sin otra explicación, JUNTO con PCR  $\geq 30$  mg/L y VSG  $\geq 40$  mm/h y 3 o más de los siguientes hallazgos analíticos:

- anemia
- plaquetas  $\geq 450.000$  tras 7º día de fiebre
- albúmina  $\leq 3$  g/dl
- ALT elevada
- leucocitos  $\geq 15.000/\text{mm}^3$
- orina  $\geq 10$  leucocitos/campo

-o ecocardiograma positivo:

- Z score de descendente anterior izquierda o arteria coronaria derecha  $\geq 2'5$ .
- Identificación de aneurismas coronarios.
- 3 o más de otros datos sugestivos: disminución de la función de ventrículo izquierdo, insuficiencia mitral, derrame pericárdico, o Z score de la arteria coronaria descendente anterior o coronaria derecha de 2 a 2'5.

Los casos se categorizaron en **dos subgrupos**:

- EKS: pacientes con *EK sensible* al tratamiento estándar (la fiebre remitía antes de cumplirse las 36 horas posteriores a la infusión de IGIV)

- EKR: pacientes con *EK refractaria o resistente o no respondedores* al tratamiento estándar (persistía o reaparecía la fiebre después de las 36 horas y antes de los 7 días de terminar la administración de IGIV).

**Criterios de inclusión:**

- Pacientes mayores de un mes de vida y menores de 14 años que cumplieran los criterios de inclusión para la EK completa o incompleta ingresados en los diferentes hospitales que participaron en el estudio.
- La primera muestra para estudio de CPS tenía que estar recogida antes de recibir el tratamiento inicial estándar (una dosis de IGIV de 2 gr/Kg y AAS: 30-50 mg/Kg/día vía oral).
- Los padres o tutores legales del paciente debían haber aceptado y firmado el consentimiento informado (CI) (**Anexo 2**). El CI era entregado por el pediatra responsable del mismo, una vez que se confirmaba que aquél era candidato adecuado para participar en el estudio. En caso de considerarse un menor maduro, debía entregarse también un CI específico al propio paciente.

**Criterios de exclusión:**

- No cumplir criterios de diagnóstico de EK completa o incompleta
- Haber iniciado tratamiento con IGIV antes de la recogida de la primera muestra.
- Ausencia de CI.

## 5.6.- VARIABLES ESTUDIADAS

- **Variable principal:** CALPROTECTINA SERICA ( $\mu\text{g/ml}$ ).
- **Otras variables analizadas (**Anexo 4**).** El estudio se originó dentro del estudio multicéntrico KAWA-RACE, por tanto, se recogieron las mismas variables en la base de datos online REDCap. De todas ellas se seleccionaron las siguientes:
  - variables clínicas al ingreso: sexo (hombre/mujer), edad (meses), peso (Kg), talla (cm), tipo de EK (completo/incompleto), fiebre (duración en días, considerando como primer día el del inicio de la fiebre), alteraciones de labios o cavidad oral (si/no), adenopatías (si/no), alteraciones en manos/pies (si/no), exantema (si/no), inyección conjuntival (si/no).

-datos analíticos: hemoglobina (g/dl), plaquetas ( $\times 10^9/L$ ), leucocitos ( $\times 10^9/L$ ), neutrófilos ( $\times 10^9/L$ ), eosinófilos ( $\times 10^9/L$ ), velocidad de sedimentación globular (VSG) (mm/h), sodio (mEq/L), creatinina (mg/dl), bilirrubina (mg/dl), albúmina (g/L), aspartato aminotransferasa (GOT/AST) (UI/L), alanina aminotransferasa (GPT/ALT) (UI/L), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) (UI/L), proteína reactiva del complemento (PCR) (mg/dl), procalcitonina (PCT) (ng/ml), ferritina (ng/ml), fibrinógeno (mg/dl), creatina fosfoquinasa (CPK) (UI/mm<sup>3</sup>), troponina T (UI/mm<sup>3</sup>), propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) (pg/ml), lactato deshidrogenasa (LDH) (UI/L), interleucina-6 (IL-6) (pg/ml) y calprotectina sérica (CPS) ( $\mu\text{g/ml}$ ).

Se analizaron estos parámetros en muestras de sangre extraídas en cuatro momentos de la enfermedad:

- 1º: al diagnóstico de EK, anterior a la administración de IGIV
- 2º: 24-48 horas después de la administración de IGIV
- 3º: en la 2ª-3ª semana de evolución de la EK
- 4º: en la 6ª-8ª semana de evolución de la EK

-variables clínicas evolutivas: EK sensible o EK refractaria a IGIV, aparición de LACs y/o aneurismas coronarios en controles ecocardiográficos durante la fase aguda y subaguda de la enfermedad.

## 5.7.- FUENTES DE DATOS

### 5.7.1- RECOGIDA DE MUESTRAS

Se recogieron muestras de sangre de los pacientes seleccionados en cuatro momentos en los que se realiza analítica de forma rutinaria durante el periodo agudo y subagudo de la enfermedad. Se consideró como primer día de la EK el del inicio de la fiebre:

1º- la **primera** muestra (CPS-1), antes de la administración de IGIV. Se obtuvo en la mayoría de los casos coincidiendo con la analítica de sangre realizada en Urgencias al ingreso del paciente.

2º- la **segunda** muestra (CPS-2), a las 24-48 horas de finalizar la infusión de IGIV.

3º- la **tercera** muestra (CPS-3), en la 2ª-3ª semana de evolución de la EK, coincidiendo con el control analítico realizado rutinariamente para valorar la presencia de trombocitosis en la fase subaguda.

4º- la **cuarta** muestra (CPS-4), en la 6ª-8ª semana, coincidiendo con el control analítico, cardiológico y pediátrico programado en ese momento. De forma estandarizada se considera este punto el final de la fase subaguda e inicio de la fase crónica, donde el riesgo de aparición de aneurismas coronarios es menor.

Tras la obtención de la muestra de sangre periférica, se procedía a extraer el suero mediante centrifugación a 3.500 rpm/10 minutos. Este suero era alicuotado en dos criotubos (Cryo.S™ ; Ref: 121263) y congelado a -80°C, quedando almacenado de forma anonimizada en el Laboratorio de Bioquímica de HCUVA hasta la determinación de CPS mediante la técnica MRP8/14 ELISA (BÜHLMANN Laboratories AG). En el momento de diseñar este estudio (2018), en nuestro hospital no se disponía de dicha técnica, por lo que se solicitó su incorporación al Laboratorio de Bioquímica, siendo aceptada.

La mayoría de las muestras se recogieron en pacientes de nuestro hospital. Los tres hospitales nacionales colaboradores en KAWACALP remitieron congeladas las muestras de suero de sus pacientes a nuestro Laboratorio para estudio de CPS, con sus datos anonimizados. El método de recogida de muestras, su anonimización y transporte al HCUVA se especifican en el **Anexo 3**. Los resultados de CPS se enviaron posteriormente

a sus hospitales de origen, para que desde éstos fueran introducidos junto con el resto de las variables en la base de datos de KAWA-RACE.

### 5.7.2- ANONIMIZACIÓN DE PACIENTES

En todo momento se ha mantenido el anonimato de los pacientes y la confidencialidad de los registros.

#### **-Anonimización de las muestras de suero en HCUVA**

Método utilizado en el HCUVA y en las muestras de suero remitidas desde los tres hospitales nacionales participantes en el estudio.

Se asignó un código a cada paciente compuesto por:

- en primer lugar: el acrónimo o las iniciales del hospital de origen (p. ej. en nuestro hospital, HCUVA)
- seguido del número de orden de cada paciente (p. ej. el primer paciente sería HUVA-1, el segundo HUVA-2 y así sucesivamente)
- el siguiente número del código correspondía al orden de recogida de la muestra, cada paciente debía tener 4 muestras, recogidas en cuatro momentos de evolución de la enfermedad (p. ej. el primer paciente tendría cuatro muestras: HUVA-1-1, HUVA-1-2, HUVA-1-3, HUVA-1-4).

#### **-Anonimización de los datos en REDCap**

Los resultados de CPS se introdujeron junto con el resto de las variables en la base de datos anonimizada de KAWA-RACE alojada en REDCap (Research Electronic Data Capture). REDCap es un software de captura de datos electrónicos y una metodología de flujo de trabajo para diseñar bases de datos de investigación de ensayos clínicos e investigación traslacional <sup>[177]</sup>. La utilizada para este estudio se encuentra alojada en la web institucional del i+12. Los datos se anonimizaron mediante un código numérico asignado en REDCap que identificaba al hospital de origen y un número de orden para los pacientes en cada centro.

### 5.7.3- TÉCNICA DE DETERMINACIÓN DE CALPROTECTINA SÉRICA

Los niveles de CPS se analizaron en el Laboratorio de Bioquímica de HCUVA (Dr. F. Avilés) mediante la técnica MRP8/14, Calprotectin, S100A8/A9 ELISA (Bühlmann Laboratories AG).

Obtención de muestras: Se extrajeron 5 ml de sangre por punción venosa en un tubo “seco” (sin anticoagulante) con separador de gelosa. Tras 25 minutos de espera para retracción del coágulo, se obtuvo el suero por centrifugación a 3000 rpm durante 10 minutos a 20°C. Se repartió en alícuotas que se congelaron a -80°C para la posterior determinación de calprotectina.

Test: Se usó el kit ELISA BÜHLMANN MRP8/14, que está diseñado para determinación cuantitativa del heteropolímero de la proteína mielóide MRP8/14 (Calprotectina, S100A8/S100A9) en plasma y suero humanos con EDTA. La prueba permite la medición selectiva del antígeno MRP8/14 ó S100A8/S100A9 mediante ELISA tipo sándwich.

Características del test: Límite de detección: 0.4 - 24 µg/ml. Precisión inter-ensayo: 5.8%. Precisión intra-ensayo: 4.3%.

### 5.7.4- RECOGIDA DE DATOS

Nuestro hospital (HCUVA) es un centro de tercer nivel y referencia Pediátrica de todas las áreas de salud de nuestra comunidad autónoma (Murcia). Esto implica la participación de múltiples profesionales (pediatras de Atención Primaria, médicos internos residentes y adjuntos de Pediatría a nivel Hospitalario, personal de enfermería, de laboratorio, etc.) y en diferentes ámbitos (Urgencias, Hospitalización pediátrica, Unidad de Cuidados Intensivos, Consultas externas). Por este motivo, previo al inicio del presente estudio, la doctoranda elaboró en 2018 el **protocolo KAWACALP**: protocolo de actuación en la Enfermedad de Kawasaki para el Servicio de Pediatría del HCUVA (**Anexo 5**), basado en el Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki<sup>[13]</sup>, que se aplica desde entonces en todas las unidades de nuestro

hospital. Previo a su instauración, se remitió dicho protocolo por correo electrónico a todos los pediatras del Servicio de Pediatría del HCUVA y se expuso en una sesión clínica abierta a todo el Servicio, dejando un teléfono de contacto para resolver posibles dudas en su ejecución. Se dejó una copia plastificada en todas las secciones implicadas en la posible asistencia a estos pacientes.

En la plataforma Selene (sistema de gestión de pacientes mediante historia clínica electrónica utilizado en el HCUVA) se elaboraron unos “perfiles de exámenes complementarios” para la atención a pacientes con EK en las diferentes secciones (Urgencias, Hospitalización y Consultas externas), de manera que al seleccionar dichos perfiles se desplegaran todos los parámetros (bioquímicos y de microbiología) que se debían solicitar al ingreso y durante la evolución de la enfermedad, con el fin de facilitar y unificar la realización de pruebas a estos pacientes.

La doctoranda se encarga desde 2018 de la asistencia durante la hospitalización y de la revisión en consulta externa de todos los pacientes que ingresan por EK en nuestro centro, lo que ha contribuido también a disminuir la variabilidad interpersonal.

#### **Método de recogida de cada variable:**

1- Calprotectina sérica (CPS): los niveles de CPS fueron obtenidos en el Laboratorio de Bioquímica de HCUVA por el Dr. Francisco Avilés, quien proporcionó los resultados a la doctoranda identificados con un código alfanumérico. Los datos de CPS de las muestras de los hospitales colaboradores se remitieron al pediatra responsable de cada centro, para que a su vez los trasladaran a la plataforma REDCap junto con el resto de variables de cada paciente.

2- Variables ecocardiográficas: fueron obtenidas por cardiólogos infantiles en cada centro participante. En HCUVA los electrocardiogramas y las ecocardiografías fueron realizados por los cardiólogos de la Sección de Cardiología infantil de nuestro centro, y sus resultados fueron introducidos en REDCap por dos de ellos (Dr. F. Castro y Dr. M. Sorlí). Para la medida de las arterias coronarias se utilizó el Z-score de Boston (The Boston Children’s Hospital). En el presente estudio se ha utilizado la terminología Lesión

de Arteria Coronaria (LAC) para incluir cualquier alteración coronaria: hiperrefringencia, ectasia o aneurisma, utilizando los criterios de AHA-2017 para su clasificación <sup>[1]</sup>:

- No afectación coronaria:  $Z\text{-score} < 2$
- Ectasia o dilatación coronaria:  $Z\text{-score } 2 \text{ a } < 2.5$
- Aneurisma pequeño:  $Z\text{-score } \geq 2.5 \text{ a } < 5$
- Aneurisma mediano:  $Z\text{-score } \geq 5 \text{ a } < 10$ , y medidas absolutas  $< 8 \text{ mm}$
- Aneurisma grande o gigante:  $Z\text{-score } \geq 10$ , o medidas absolutas  $\geq 8 \text{ mm}$ .

3- El resto de variables analizadas: se recogieron de la historia clínica de cada paciente. En el HCUVA se obtuvieron por parte de la doctoranda de la plataforma Selene antes mencionada, trasladándolos posteriormente a la base de datos del estudio KAWA-RACE en REDCap. En dicha plataforma se habilitó una casilla especial que indicaba si el paciente pertenecía al estudio KAWACALP. En el resto de hospitales lo hizo el pediatra responsable de cada centro.

Tras finalizar la recogida de datos, se solicitaron a KAWA-RACE los permisos oportunos para la descarga de los datos de los pacientes incluidos en el estudio de los cuatro hospitales participantes, se creó con ellos una base de datos pseudoanonimizada con el programa Microsoft Excel (a la que solo tuvieron acceso la doctoranda y el director de la tesis) y se realizó el correspondiente estudio estadístico con el paquete Stata -V10 (Statacorp, College Station Texas).

#### 5.7.5- SESGOS

Al tratarse de un estudio prospectivo, las fuentes potenciales de sesgo son menores que en uno retrospectivo.

-Sesgos de información: Para evitar este tipo de sesgo los datos de los pacientes se anonimizaron doblemente (ver apartado 5.7.2): al recoger las muestras y al introducir sus datos en REDCap.

-Sesgos de selección: No se dio esta variedad de sesgo en la selección de los pacientes ya que se consideró la inclusión de todos los afectos de EK (completa o incompleta), con

edades comprendidas entre el mes de vida y los 14 años ingresados durante el periodo de estudio en los cuatro hospitales participantes. La primera muestra de suero debía recogerse antes de iniciar el tratamiento específico de la enfermedad (según los requisitos recogidos en el apartado 5.5).

Durante el periodo de recogida de muestras, en el año 2019, se desencadenó la pandemia por SARS-CoV2 y surgió una nueva enfermedad en relación con la infección por este virus, el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV2 (SIM-PedS, PIMS, MIS-C). Se trataba de un síndrome inflamatorio sistémico de expresividad variable que se asociaba con infección activa o reciente por dicho coronavirus. Se detectó que algunos pacientes cumplían criterios clínico-analíticos de enfermedad de Kawasaki (SIM-PedS formas Kawasaki-like), incluyendo fiebre, exantema polimorfo, conjuntivitis, afectación de mucosas, adenopatías, edema de extremidades y en algunos casos afectación coronaria. En un principio se planteó incluirlos en el estudio KAWACALP; para ello se realizaron consentimientos informados específicos para esta enfermedad y se elaboró una nueva versión del proyecto (aceptada por el CEI del HCUVA), pero dado que en la actualidad se consideran dos patologías diferentes <sup>[5]</sup>, finalmente no se ha incluido a estos pacientes en el estudio y tampoco los anexos correspondientes.

## **5.8.- TAMAÑO MUESTRAL**

De acuerdo con el objetivo -“analizar si un determinado valor de CPS podría ser predictor de la formación de aneurismas”-, para una potencia del 80% y un nivel de confianza  $1-\alpha > 95\%$ , considerando una sensibilidad del 85% y especificidad del 80%, el tamaño muestral de pacientes que podrían desarrollar aneurismas sería de 7 y, considerando una prevalencia de aneurismas del 9.6%<sup>[13]</sup>, el tamaño de muestra de pacientes sin aneurismas debería ser 66, por tanto consideramos idóneo un tamaño de muestra de 73 pacientes.

## 5.9.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis de normalidad de las variables principales mediante el test de Shapiro-Wilkins. La estadística descriptiva de las variables con distribución normal se realizó mediante el cálculo de la media ( $\bar{x}$ ) y la desviación estándar ( $\sigma$ ). Para aquellas variables de distribución no normal se calculó la mediana (M) y el rango intercuartílico (IQ).

Para el contraste de medias entre variables de distribución normal se realizó la prueba del test de la t de Student. En el caso de distribución no normal se usó la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney. Se calculó el logaritmo neperiano (ln) de la variable para normalizarla y se añadió entonces el contraste de medias mediante el test de la t de Student. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de “p” inferiores a 0,05.

La asociación entre variables cualitativas se estudió mediante el test de la Chi cuadrado de Pearson, con la corrección de Fisher en los casos que lo precisaron. En tablas de contingencia superiores a 2x2 se añadió análisis de residuos.

Para estudiar la relación entre variables cuantitativas se realizó el análisis de correlación de Pearson en caso de variables de distribución normal, y el de correlación de Spearman en caso de variables de distribución no normal.

Se realizó análisis multivariante mediante regresión logística, considerando:

- 1- Variables independientes: sexo, edad y duración de la fiebre hasta el diagnóstico.
- 2- Variables dependientes:
  - EK completa o incompleta
  - EK sensible o refractaria
  - EK con o sin lesiones en arterias coronarias (LACs)
  - EK con o sin aneurismas coronarios.

Para evaluar la capacidad discriminativa de la calprotectina sérica como prueba diagnóstica con utilidad para diferenciar entre pacientes respondedores y no respondedores, entre pacientes con/sin LACs, y entre pacientes con/sin aneurismas coronarios, se realizó el análisis de la curva característica operativa del receptor o curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve), así como el cálculo de sensibilidad,

especificidad y las razones de verosimilitud o “Likelihood ratio” [+] y [-]. Se tuvo en cuenta la siguiente clasificación (AUC: Área Bajo la Curva) [185]:

\*AUC = 0,5: este valor indica que el modelo no tiene capacidad de discriminación, es decir, está funcionando al nivel de azar.

\*0.5 < AUC < 0,7: este rango sugiere que el modelo tiene una capacidad de discriminación pobre.

\*0.7 ≤ AUC < 0,8: en este caso el modelo muestra una capacidad de discriminación aceptable.

\*0.8 ≤ AUC < 0,9: este rango indica una buena capacidad de discriminación.

\*AUC ≥ 0,9: un valor en este rango sugiere que el modelo tiene una excelente capacidad de discriminación.

La comparación entre el área bajo la curva ROC de dos variables diferentes, se realizó mediante el cálculo del  $Z\text{-score} = \frac{A_1 - A_2}{(\text{SE}_1 + \text{SE}_2 - 2r\text{SE}_1\text{SE}_2)^{1/2}}$ , donde A es el área de cada curva ROC, SE el error estándar de cada curva y r el coeficiente de correlación entre ambas curvas [181,182]. El cálculo del punto de corte en las curvas ROC se realizó mediante el estadístico J de Youden (J = sensibilidad + especificidad - 1). El valor más alto de dicho índice es el elegido como punto de corte.

Como análisis de sensibilidad, se calculó el logaritmo neperiano de los valores de calprotectina y se realizaron los test paramétricos correspondientes.

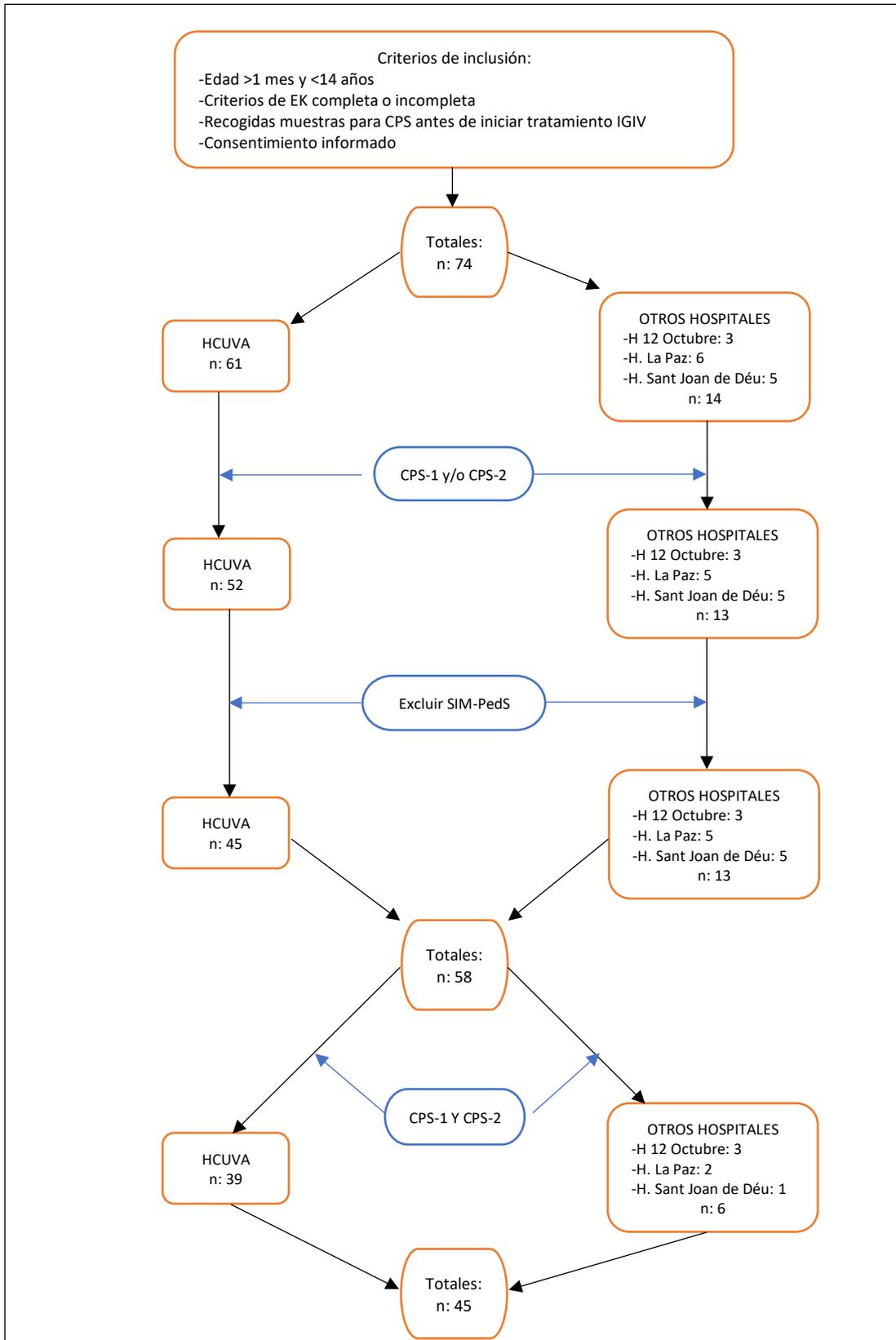


## **6.- RESULTADOS**



### 6.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Figura 13: Diagrama de flujo de selección de pacientes



La recogida de muestras (según los criterios de inclusión referidos) se realizó en el periodo comprendido entre el inicio de septiembre de 2018 y final de febrero de 2023. Se obtuvo un total de 74 pacientes (acorde al tamaño muestral planteado, n: 73), 61 pacientes en el HCUVA y 14 en el resto de los hospitales participantes (H. 12 de Octubre: 3, H. La Paz: 6, H. Sant Joan de Déu: 5). En algunas muestras, por cantidad insuficiente de suero o problemas técnicos, no se pudo determinar la CPS, quedando 52 pacientes en el HCUVA y 13 en el resto de los hospitales. De entre los primeros, se descartaron las muestras de 7 pacientes con diagnóstico de SIMS EK-like (Síndrome Multiinflamatorio Sistémico asociado a infección por SARS CoV2 similar a enfermedad de Kawasaki) al ser consideradas ambas patologías posteriormente dos entidades diferentes: quedaron pues 45 muestras de EK en el HCUVA. El resto de hospitales participantes no remitió ningún caso de SIMS EK-like. De estos 58 pacientes (que al menos tenían analizada la CPS-1 y/o la CPS-2), solo se estudiaron determinados parámetros en aquellos en los que se había analizado la CPS en los momentos 1 (antes de IGIV) y 2 (después de IGIV). La gran mayoría de los estudiados en el HCUVA tenían recogidas además las muestras CPS-3 y CPS-4. Quedaron 39 pacientes en el HCUVA y 6 en el resto de hospitales (H. 12 de Octubre: 3, H. La Paz: 2, H. Sant Joan de Déu: 1), con un tamaño final de la muestra de 45 pacientes (Figura 13).

En las siguientes tablas se detallan las variables analizadas, con los valores mínimo y máximo de cada una de ellas:

- Tabla 6. Descripción de variables en el momento 1, antes de administrar IGIV.
- Tabla 7. Descripción de variables en el momento 2, después de administrar IGIV.
- Tabla 8. Descripción de variables en el momento 3, fase subaguda (2ª semana).
- Tabla 9. Descripción de variables en el momento 4, (6ª-8ª semana).

En la Tabla 12 se exponen los valores de calprotectina sérica en esos 4 momentos.

<b>Variables</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. standar</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Edad</b> meses	58	36,16	25,12	2,3	105
<b>Peso</b> Kg	58	14,36	5,23	5	28,5
<b>Talla</b> cm	55	92,92	17,79	52	133
<b>Fiebre (días al diagnóstico)</b>	58	5,92	2,74	3	14
<b>Hemoglobina</b> g/dl	58	10,99	1,45	7,9	16,3
<b>Plaquetas</b> $\times 10^9/L$	58	358,706	178,684	84	1043
<b>Leucocitos</b> $\times 10^9/L$	58	14,775	6,307	3,3	32,4
<b>Neutrófilos</b> $\times 10^9/L$	58	9,791	5,538	1,2	25,5
<b>Neutrófilos</b> %	58	63,43	15.30	17	93
<b>Eosinófilos</b> $\times 10^9/L$	58	0,357	0,337	0	1,5
<b>VSG</b> mm/h	22	62,41	31,95	16	120
<b>Sodio</b> mEq/L	57	137,36	3,56	127	151
<b>Creatinina</b> mg/dl	56	0.27	0.08	0,15	0,5
<b>Bilirrubina</b> mg/dl	42	0.25	0.23	0.1	1,5
<b>Albúmina</b> g/L	55	3,65	0,62	2,1	4,7
<b>GOT/AST</b> UI/L	50	39,02	42,58	16	296
<b>GGT</b> UI/L	32	24,94	35,67	7	208
<b>GPT/ALT</b> UI/L	53	8,72	53,99	7	325
<b>PCR</b> mg/dl	58	10,29	7,57	0,37	30,82
<b>PCT</b> ng/ml	42	5,09	11,42	0.05	58,42
<b>Ferritina</b> ng/ml	34	222,32	169,77	48	798
<b>Fibrinógeno</b> mg/dl	40	556,25	157,66	351	1200
<b>CPK</b> UI/mm <sup>3</sup>	35	87,94	178,42	15	1074
<b>Troponina-T</b> UI/mm <sup>3</sup>	20	5,56	4,08	2	17
<b>LDH</b> UI/L	31	347,19	131,82	185	684
<b>NT-proBNP</b> pg/ml	39	1.567,10	2.716,20	29	13.059
<b>IL-6</b> pg/ml	11	152,20	118,67	12,5	320

Tabla 6. Descripción de variables en el momento 1, antes de administrar IGIV.

<b>Variables</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. standar</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Hemoglobina</b> g/dl	56	10,64	1,19	8,3	13,1
<b>Plaquetas</b> x10 <sup>9</sup> /L	56	448,964	252,947	84	1704
<b>Leucocitos</b> x10 <sup>9</sup> /L	56	11,553	6,119	3,1	33,2
<b>Neutrófilos</b> x10 <sup>9</sup> /L	56	6,060	4,074	0,7	20,7
<b>Neutrófilos</b> %	56	50,39	18,09	10	81
<b>Eosinófilos</b> x10 <sup>9</sup> /L	56	0,262	0,377	0	1,7
<b>VSG</b> mm/h	40	67,57	40,67	2	140
<b>Sodio</b> mEq/L	57	136,72	2,21	132	141
<b>Creatinina</b> mg/dl	54	0,28	0,09	0,15	0,58
<b>Bilirrubina</b> mg/dl	49	0,26	0,16	0,1	0,7
<b>Albumina</b> g/L	56	3,38	0,52	1,9	4,6
<b>GOT/AST</b> UI/L	54	34	27,08	12	201
<b>GGT</b> UI/L	45	29,60	35,43	5	165
<b>GPT/ALT</b> UI/L	56	30,59	31,72	8	128
<b>PCR</b> mg/dl	57	5,12	6,06	0,08	33,57
<b>PCT</b> ng/ml	39	1,25	1,85	0,03	9,34
<b>Ferritina</b> ng/ml	43	313,72	443,62	50	2912
<b>Fibrinógeno</b> mg/dl	36	470,47	156,07	232	1200
<b>CPK</b> UI/mm <sup>3</sup>	40	51,37	39,96	18	172
<b>Troponina-T</b> UI/mm <sup>3</sup>	19	5,32	5,21	2	23
<b>LDH</b> UI/L	39	280,05	100,73	165	642
<b>NT-proBNP</b> pg/ml	46	2182,63	4659,01	71	27750
<b>IL-6</b> pg/ml	2	21,65	25,95	3,3	40

Tabla 7. Descripción de variables en el momento 2, después de administrar IGIV.

Variables	Observaciones	Media	Desv. standar	Mínimo	Máximo
<b>Hemoglobina</b> g/dl	56	11,2	1,25	8,6	13,4
<b>Plaquetas</b> x10 <sup>9</sup> /L	56	597,125	264,169	204	1617
<b>Leucocitos</b> x10 <sup>9</sup> /L	56	13,396	6,206	6	28,8
<b>Neutrófilos</b> x10 <sup>9</sup> /L	56	6,385	4,350	0,7	21,2
<b>Neutrófilos</b> %	56	45,5	16,08	10	76
<b>Eosinófilos</b> x10 <sup>9</sup> /L	56	0,267	0,266	0	1,4
<b>VSG</b> mm/h	48	54,83	39,14	2	140
<b>Sodio</b> mEq/L	51	136,69	1,80	133	140
<b>Creatinina</b> mg/dl	53	0,29	0,08	0,17	0,5
<b>Bilirrubina</b> mg/dl	46	0,26	0,20	0,1	1,1
<b>Albumina</b> g/L	54	3,94	0,39	2,8	4,8
<b>GOT/AST</b> UI/L	47	36,98	15,57	12	110
<b>GGT</b> UI/L	45	36,89	38,18	8	204
<b>GPT/ALT</b> UI/L	52	28,83	21,07	9	112
<b>PCR</b> mg/dl	55	1,11	2,15	0,03	13,5
<b>PCT</b> ng/ml	28	0,14	0,13	0,01	0,48
<b>Ferritina</b> ng/ml	43	275,65	282,15	29	1287
<b>Fibrinógeno</b> mg/dl	26	392,69	82,84	2412	569
<b>CPK</b> UI/mm <sup>3</sup>	36	39,66	21,52	15	99
<b>Troponina-T</b> UI/mm <sup>3</sup>	20	4,5	4,44	2	21
<b>LDH</b> UI/L	33	283,27	73,05	200	535
<b>NT-proBNP</b> pg/ml	40	270,6	522,47	30	3108

Tabla 8. Descripción de variables en el momento 3, fase subaguda (2ª semana).

Variables	Observaciones	Media	Desv. standar	Mínimo	Máximo
<b>Fiebre (días de duración total)</b>	58	7,55	2,62	5	15
<b>Hemoglobina g/dl</b>	48	12,32	0,93	10	13,9
<b>Plaquetas x10<sup>9</sup>/L</b>	48	381,876	97,05	223	620
<b>Leucocitos x10<sup>9</sup>/L</b>	48	9,016	2,050	5	13,8
<b>Neutrófilos x10<sup>9</sup>/L</b>	48	3,014	1,425	1	9
<b>Neutrófilos %</b>	48	33,08	11,31	13	65
<b>Eosinófilos x10<sup>9</sup>/L</b>	48	0,281	0,209	0	1,2
<b>VSG mm/h</b>	43	15,05	14,23	2	77
<b>Sodio mEq/L</b>	46	139,4	2,09	135	143
<b>Creatinina mg/dl</b>	46	0,30	0,09	0,15	052
<b>Bilirrubina mg/dl</b>	39	0,22	0,19	0,1	1,2
<b>Albumina g/L</b>	47	4,57	0,28	4	5,3
<b>GOT/AST UI/L</b>	40	36,12	13,06	12	95
<b>GGT UI/L</b>	37	11,40	6,36	6	42
<b>GPT/ALT UI/L</b>	45	18,49	7,66	9	47
<b>PCR mg/dl</b>	49	0,26	0,59	0	3,57
<b>PCT ng/ml</b>	12	0,05	0,03	0,01	0,11
<b>Ferritina ng/ml</b>	42	51,31	68,29	5	417
<b>Fibrinógeno mg/dl</b>	12	396,67	70,49	307	552
<b>CPK UI/mm<sup>3</sup></b>	37	140,70	85,11	21	384
<b>Troponina-T UI/mm<sup>3</sup></b>	16	6	5,16	0	20
<b>LDH UI/L</b>	32	277,25	41,81	213	386
<b>NT-proBNP pg/ml</b>	33	64,30	36,07	16	152

Tabla 9. Descripción de variables en el momento 4 (6<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> semana).

La Tabla 10 describe la frecuencia en nuestra muestra de los signos clínicos de la EK y de otros datos que se asocian a menudo o de forma característica a esta enfermedad. En cuanto al número de pacientes con aneurismas, se ha diferenciado los que ya estaban presentes en el momento del diagnóstico de la EK y los que aparecieron en la evolución de la enfermedad pese a un tratamiento correcto.

Variables		N total: 58 (%)
Sexo	Hombre	32 (55,2%)
	Mujer	26 (44,8%)
Fiebre		58 (100%)
Alteraciones orales		48 (82,7%)
Adenopatías		36 (62%)
Alteración manos/pies		42 (73,7%)
Exantema		19 (32,8%)
Inyección conjuntival		51 (88%)
Uveítis		3 (5,2%)
Hipoacusia neurosensorial		4 (6,9%)
Artralgias		9 (15,5%)
Alteraciones hepáticas		16 (27,6%)
Piuria estéril		14 (24,6%)
Aneurismas	Presentes al diagnóstico	7 (12%)
	Aparición a pesar de un tratamiento correcto	3 (5,2%)

Tabla 10. Frecuencia de los signos y datos característicos de EK.

En la Tabla 11 se muestra la proporción de EK completa/incompleta y la de EK sensible/refractaria.

Tipo de EK	EK Completa	41 (70,7%)
	EK Incompleta	17 (29,3%)
Sensibilidad a IGIV	EK Sensible	49 (84,5%)
	EK Refractaria	9 (15,5%)

Tabla 11. Proporción EK completa/incompleta y EK sensible/refractaria

**Valores de calprotectina sérica durante la evolución de la enfermedad de Kawasaki**

En la Tabla 12 y la Figura 14 se muestra la evolución de los valores de CPS en nuestra muestra a lo largo del periodo de estudio de la EK (en los 4 momentos principales referidos previamente).

El valor “CPS sanos” se refiere a los valores del momento 4 (final de la fase subaguda) en los pacientes que no presentaron afectación coronaria en ningún momento de su evolución.

Variable	p25	p50 (M)	p75	IQ
CPS-1	9,36	13,02	24,23	14,87
CPS-2	4,72	9,84	18,95	14,23
CPS-3	2,29	5,63	10,10	7,81
CPS-4	1,36	2,72	3,99	2,63
CPS-sanos	1,35	2,68	4,04	2,69

Tabla 12. Valores de calprotectina sérica en la EK en los 4 momentos (µg/ml).

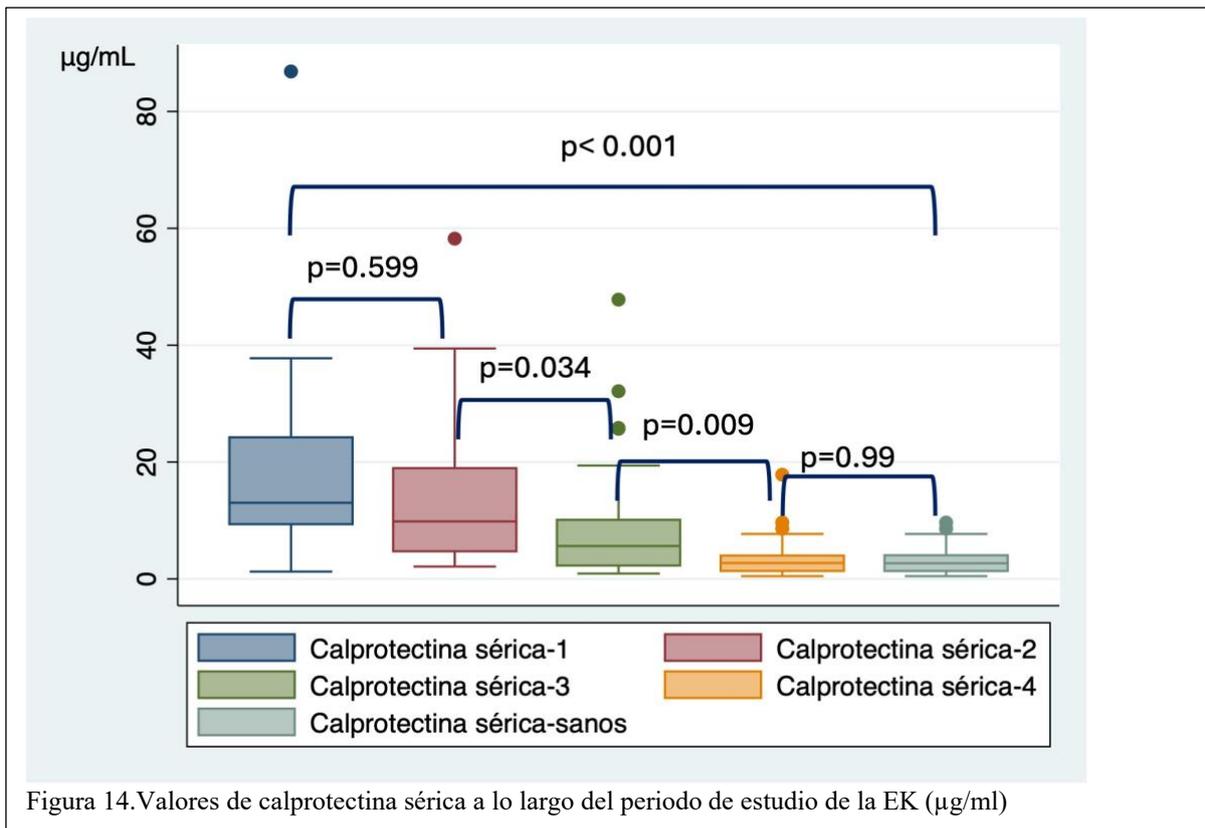


Figura 14. Valores de calprotectina sérica a lo largo del periodo de estudio de la EK (µg/ml)

En la Tabla 13 y la Figura 15 se muestra la evolución de los valores del logaritmo neperiano de CPS (ln CPS) a lo largo del periodo de estudio de la EK. El valor “logaritmo neperiano de CPS sanos” se refiere a los valores del momento 4 (final de la fase subaguda) en los pacientes que no presentaron afectación coronaria en ningún momento de su evolución.

Variable	Observaciones	Media	Desviación estándar
ln CPS-1	45	2,60	0,81
ln CPS-2	45	2,26	0,83
ln CPS-3	44	1,64	0,99
ln CPS-4	43	0,93	0,77
ln CPS-sanos	34	0,88	0,76

Tabla 13. Valores de ln calprotectina sérica en la EK.

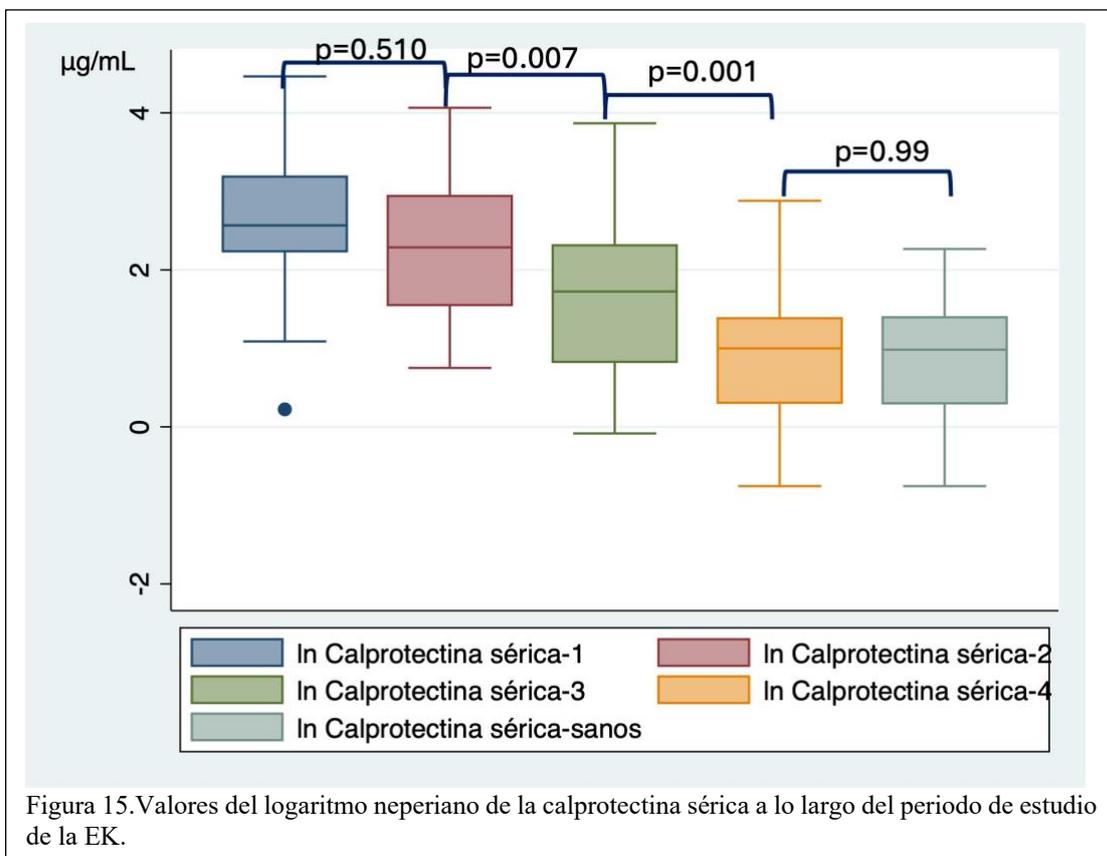
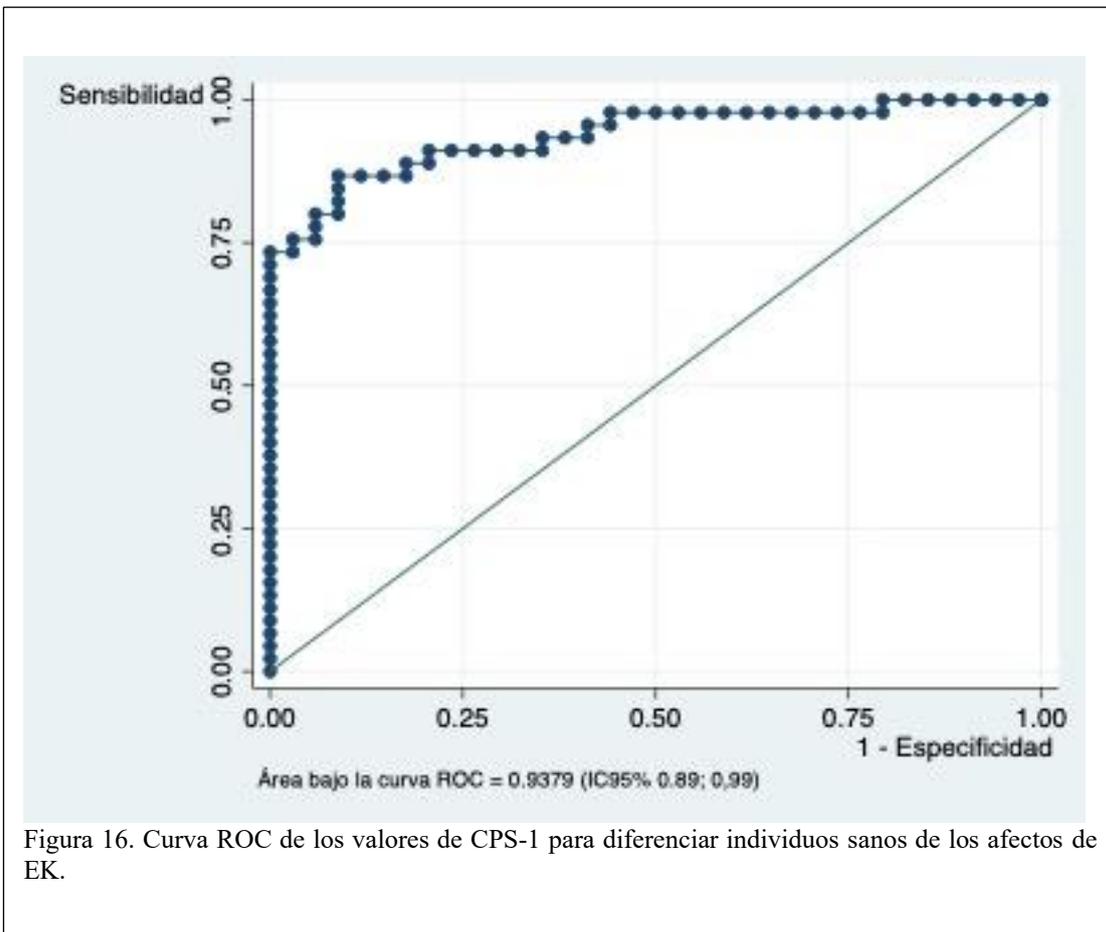


Figura 15. Valores del logaritmo neperiano de la calprotectina sérica a lo largo del periodo de estudio de la EK.

### Curva ROC para diferenciar los pacientes con enfermedad de Kawasaki de los individuos sanos

Dado que hay una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de CPS al inicio de la enfermedad (CPS-1) y los valores de esos mismos niños que no habían desarrollado LACs ni aneurismas a las 8 semanas del diagnóstico (CPS-sanos) ( $p < 0,001$ ) (**Error! Reference source not found.**), realizamos un análisis de sensibilidad, especificidad y curvas ROC para buscar un valor de CPS-1 que diferencie enfermos de sanos.

Para un valor de **CPS-1  $\geq 6.11 \mu\text{mL}$** , la sensibilidad es del 86.67%, la especificidad del 91.1%; Razón de verosimilitud positiva o Likelihood ratio (+) (LH [+]) = 9.8; Razón de verosimilitud negativa o Likelihood ratio (-) (LH [-]) = 0.15. El área bajo la curva (AUC) ROC tiene un valor de 0,94 (IC95%: 0,89; 0,99). (Figura 16).



**Correlación de Spearman para CPS-1, CPS-2 y una serie de variables seleccionadas.**

Hemos encontrado correlación directa estadísticamente significativa entre **CPS-1** y NT-proBNP-1 y leucocitos-1; y una correlación inversa estadísticamente significativa con Hb-1.

También hemos encontrado correlación directa estadísticamente significativa entre **CPS-2** y los valores de PCR-2, PCT-2 y leucocitos-2; y una correlación inversa estadísticamente significativa con Hb-2.

	PCR-1	NT-proBNP-1	PCT-1	Hb-1	Leucocitos-1	KR-1	KR-2
<b>CPS-1</b>	rho: 0,14 p: 0,36	rho: 0,38 p: 0,05	rho: 0,22 p: 0,23	rho: -0,43 p: 0,003	rho: 0,40 p: 0,006	rho:-0,07 p: 0,62	rho:-0,02 p: 0,91
	PCR-2	NT-proBNP-2	PCT-2	Hb-2	Leucocitos-2	KR-1	KR-2
<b>CPS-2</b>	rho: 0,41 p: 0,005	rho:-0,09 p: 0,61	rho: 0,36 p: 0,05	rho: -0,34 p: 0,022	rho: 0,60 p <0,001	rho: -0,13 p: 0,40	rho:-0,04 p: 0,79

Tabla 14. Correlación de Spearman (rho) entre CPS-1 y CPS-2 y variables seleccionadas. PCR: proteína C reactiva, NT-proBNP: Propéptido natriurético cerebral N-terminal tipo B, PCT: Procalcitonina, Hb: hemoglobina, KR-1: KAWA-RACE-1: valores del score de KAWA-RACE para predecir aneurismas coronarios. KR-2: KAWA-RACE-2: valores del score de KAWA-RACE para predecir resistencia a IGIV.

Scores del estudio KAWA-RACE. Tienen en cuenta las siguientes variables (pg 51):

-*KAWA-RACE-1, predictor de aneurismas coronarios*: sexo, edad al ingreso (meses), días de fiebre, adenopatías, creatinina (mg/dL), proteína C reactiva (mg/dl), hemoglobina (g/dL), sodio sérico (mEq/L). Figura 10).

-*KAWA-RACE-2, predictor de falta de respuesta o resistencia a IGIV*: sexo, edad al ingreso (meses), días de fiebre, adenopatías, afectación cardiológica, creatinina (mg/dL), proteína C reactiva (mg/dl), hemoglobina (g/dL), sodio sérico (mEq/L). (Figura 11).

## 6.2.- DIAGNÓSTICO DE EK COMPLETA / EK INCOMPLETA

### 1- Análisis univariante

#### 1.1- Test de Mann Whitney

En la Figura 17 se representa la diferencia entre los valores de CPS-1 y CPS-2 en la EK completa y la EK incompleta.

-No encontramos diferencias significativas de CPS-1 para el diagnóstico de EK completa o incompleta ( $p: 0,92$ ) y tampoco en la CPS-2 ( $p: 0,29$ ). Es decir, las cifras de CPS en el momento del diagnóstico son similares en ambos tipos de EK.

-Sí encontramos diferencias significativas entre las cifras de CPS-1 y CPS-2 en la EK completa ( $p: 0,013$ ) pero no en la EK incompleta ( $p: 0,21$ ).

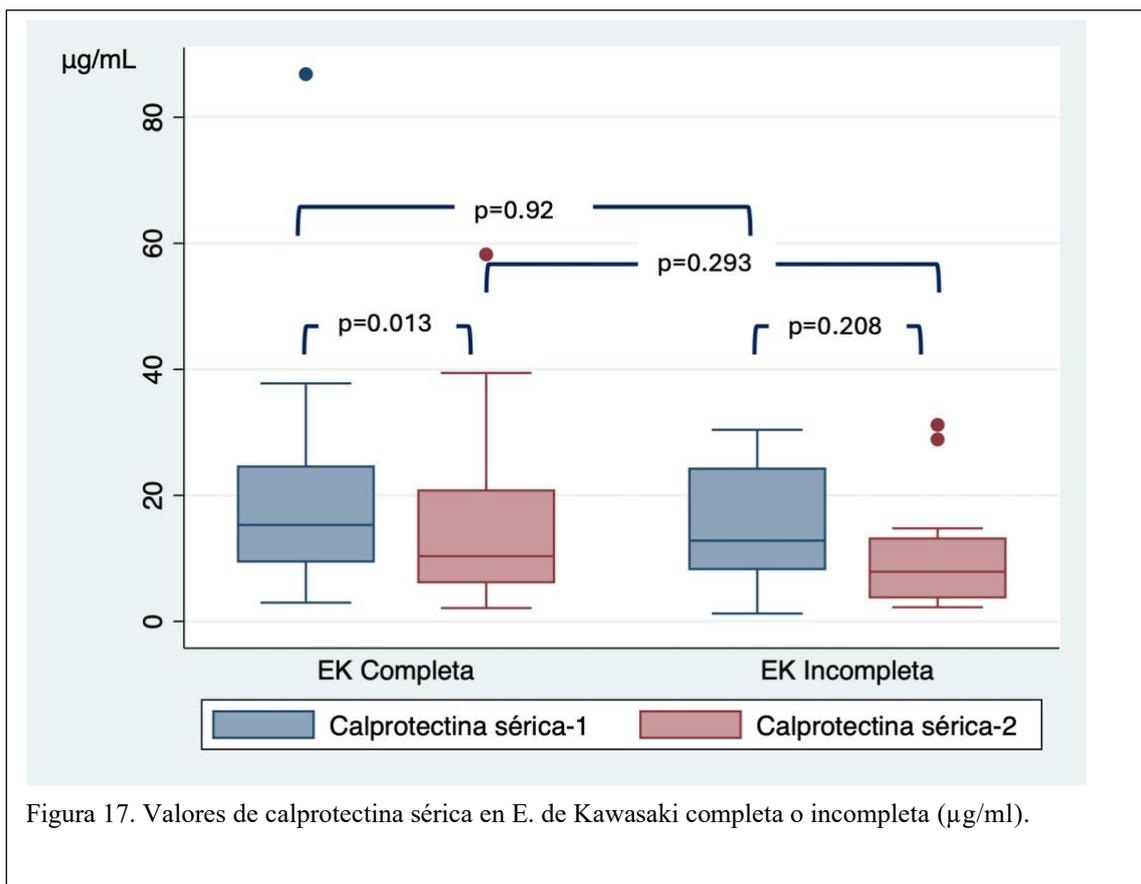


Figura 17. Valores de calprotectina sérica en E. de Kawasaki completa o incompleta (µg/ml).

1.2- T de Student

En la Figura 18 se representa la diferencia entre los valores del ln CPS-1 y ln CPS-2 en el caso de EK completa y EK incompleta. Para el diagnóstico de EK completa o incompleta, al realizar el logaritmo neperiano de CPS se confirman los resultados previos:

--No se encuentran diferencias significativas de ln CPS-1 ( $p: 0,52$ ) y tampoco de ln CPS-2 ( $p: 0.23$ ) entre ambos tipos de EK.

--Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ln CPS-1 y ln CPS-2 en la EK completa ( $p: 0,015$ ), pero no en el caso de la EK incompleta ( $p:0,155$ ).

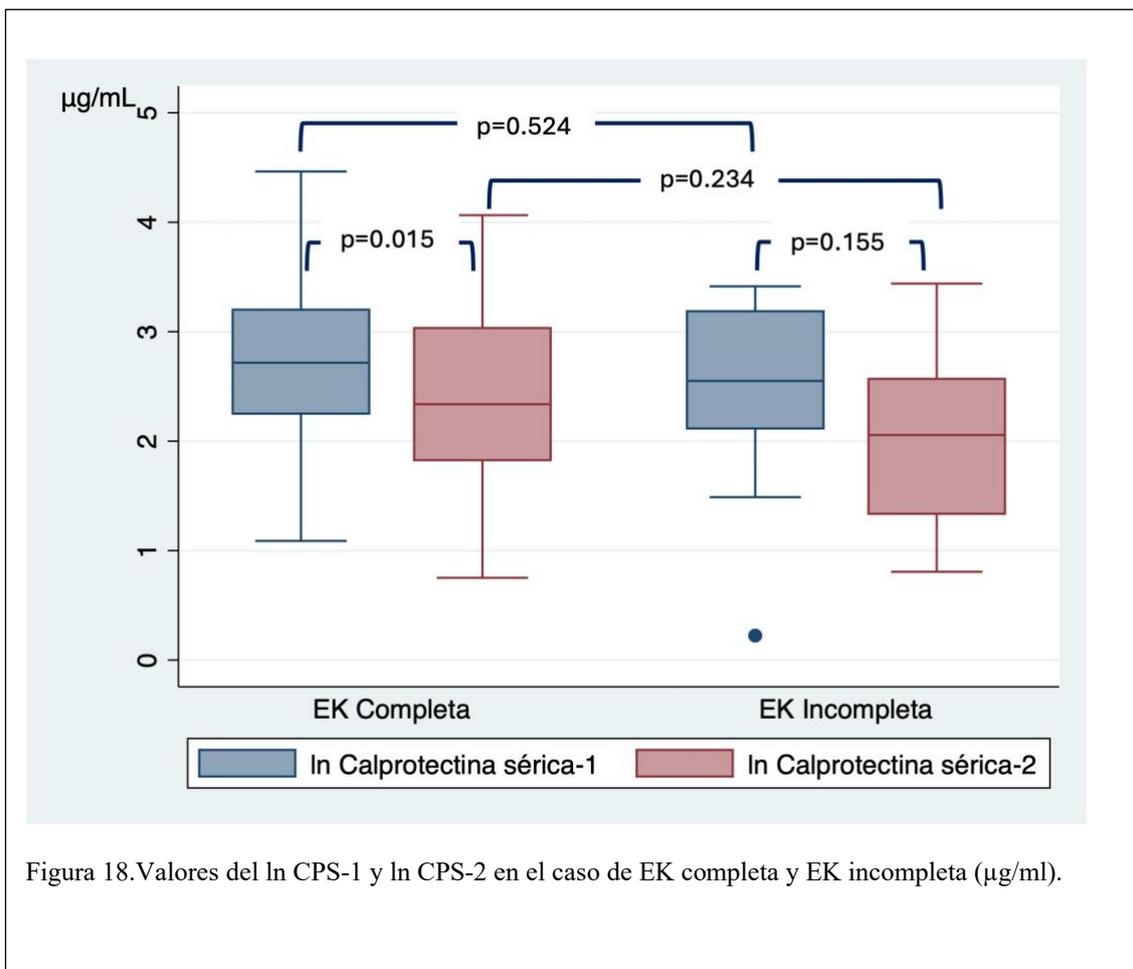


Figura 18. Valores del ln CPS-1 y ln CPS-2 en el caso de EK completa y EK incompleta (µg/ml).

### 1.3- Otros estadísticos del análisis univariante

En la Tabla 15 se describen las diferencias entre EK completa y EK incompleta para una serie de variables recogidas al diagnóstico de la enfermedad (previo al inicio del tratamiento con IGIV): sexo, edad, peso, talla, tipo de EK (sensible/refractaria), duración de la fiebre (en el momento del diagnóstico), alteraciones orales, adenopatías, alteraciones en manos/pies, exantema, inyección conjuntival, sodio, creatinina, albúmina hemoglobina, leucocitos, PCR, NT-proBNP, CPS, LACs y aneurismas coronarios.

Hemos encontrado diferencias significativas entre EK completa (más frecuentes) y EK incompleta en todas las variables diagnósticas (duración de la fiebre, alteraciones de la cavidad oral, alteraciones de las manos/pies, exantema, inyección conjuntival) salvo en la aparición de adenopatías.

También encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en las cifras de hemoglobina (Hb), siendo inferiores en los casos de EK incompleta ( $\bar{x}$ : 10,38 mg/dl,  $\sigma$ :1,40) respecto a la EK completa ( $\bar{x}$ : 11,24 mg/dl,  $\sigma$ :1,41). Dado que la Hb está influenciada por la edad, se realizó regresión logística considerando como variable dependiente el tipo de EK (completa/incompleta) y variables independientes: edad, hemoglobina y sexo, encontrando (OR=0,52 [IC95%; 0,29-0,95]; 0,03). Es decir que por cada 1g/dl de aumento de Hb, el riesgo de tener un EK incompleto se reduce a un 48%.

Variables		EK Completa	EK Incompleta	p
Sexo	Hombre	20	12	0,16
	Mujer	21	5	
Edad (meses) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		38,35 (25,08)	30,85 (25,15)	0,30
Peso (Kg) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		14,49 (4,80)	14,06 (6,29)	0,78
Talla (cm) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		93,37 (17,39)	91,73 (19,40)	0,76
Fiebre(duración en días,al diagnóstico) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		5,5 (2,2)	7 (3,6)	0,07
Alteraciones orales	NO	1	8	<0,001
	SI	40	8	
Adenopatías	NO	13	9	0,13
	SI	28	8	
	NO	6	9	0,01

<b>Alteraciones en manos/pies</b>	SI	35	7	
<b>Exantema</b>	NO	24	15	0,034
	SI	17	2	
<b>Inyección conjuntival</b>	NO	1	6	0,002
	SI	40	11	
<b>Sodio (mEq/L) <math>\bar{x}</math> (<math>\sigma</math>)</b>		137 (3,84)	138,23 (2'729)	0,23
<b>Creatinina (mg/dl) <math>\bar{x}</math> (<math>\sigma</math>)</b>		0,28 (0,09)	0,27 (0,07)	0,75
<b>Albúmina (g/L) <math>\bar{x}</math> (<math>\sigma</math>)</b>		3,67 (0,61)	3,61 (0,64)	0,72
<b>Hemoglobina (g/dl) <math>\bar{x}</math> (<math>\sigma</math>)</b>		11,24 (1,41)	10,38 (1,40)	0,04
<b>Leucocitos (<math>\times 10^9/L</math>)</b>		14,94 (6,39)	14,37 (6,3)	0,75
<b>Proteína C Reactiva (mg/dl) <math>\bar{x}</math> (<math>\sigma</math>)</b>		10,62 (7,8)	9,5 (7,1)	0,61
<b>NT-proBNP (pg/ml) <math>\bar{x}</math> (<math>\sigma</math>)</b>		1406,5 (2824,4)	1928,4 (2535)	0,59
<b>Calprotectina-1 (<math>\mu\text{g/ml}</math>) M (IQ)</b>		15,3 (15,06)	12,81 (15,9)	0,92
<b>ln CPS-1 (<math>\mu\text{g/ml}</math>) <math>\bar{x}</math> (<math>\sigma</math>)</b>		2,7 (0,8)	2,5 (0,9)	0,52
<b>Sensibilidad a IGIV</b>	EK Sensible	33	16	0,26
	EK Refractaria	8	1	
<b>Lesiones Arterias Coronarias</b>	NO	33	12	0,49
	SI	8	5	
<b>Aneurismas</b>	NO	35	13	0,46
	SI	6	4	

Tabla 15. Diferencias entre EK completa y EK incompleta para una serie de variables recogidas al diagnóstico de la enfermedad.

## 2- Análisis multivariante

No hemos encontrado que el valor de CPS-1 sea un factor de riesgo para diferenciar EK completa/incompleta. No analizamos la OR de CPS-2 porque se trata de valorar si las cifras de CPS son útiles para este propósito en el momento del diagnóstico (Tabla 16).

Tipo de CPS	OR	IC 95%	p
CPS-1	1,01	[0,94 ; 1,08]	0,85
ln CPS-1	1,27	[0,47 ; 3,41]	0,64

Tabla 16. Análisis multivariante en EK completa /EK incompleta.

### 6.3.- EK SENSIBLE / EK REFRACTARIA

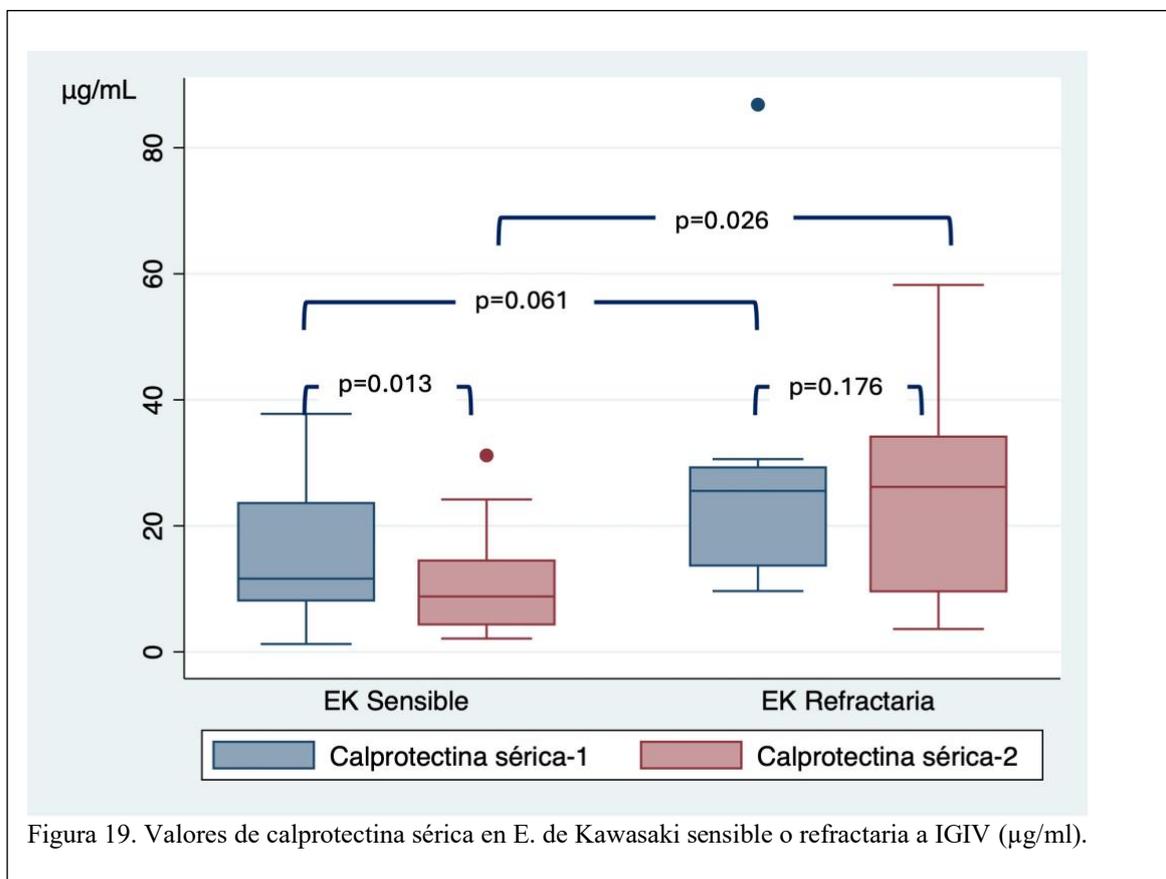
#### 1- Análisis univariante

##### 1.1- Test de Mann Whitney

En la Figura 19 se representan los valores de calprotectina sérica en los momentos 1 y 2 en la EK sensible (EKS) y en la EK refractaria a IGIV (EKR).

--Encontramos diferencias en el valor de la CPS-1 para el diagnóstico de EKS o EKR siendo las cifras más elevadas en los casos refractarios, aunque no llegan a ser significativas ( $p: 0,061$ ). Sin embargo las diferencias entre EKS y EKR sí son significativas al analizar la CPS-2 ( $p: 0,026$ ), siendo la CPS-2 también más elevada en los casos de EKR.

--También es destacable que en el caso de EKS hay diferencias significativas entre CPS-1 y CPS-2 ( $p: 0,013$ ), y sin embargo no encontramos diferencias significativas ( $p: 0,176$ ) entre ambas cifras de CPS en los pacientes con EKR. Es decir, las cifras de CPS no descienden después del tratamiento en el caso de los EKR.



1.2- T de Student

En la Figura 20 se representan los valores de ln CPS en los momentos 1 y 2 en la EK sensible y en la EK refractaria a IGIV.

--Al realizar el ln CPS **sí** encontramos diferencias significativas entre ambos tipos de EK. En el caso del ln CPS-1 la diferencia entre EKS y EKR alcanza una  $p:0,039$ , y en del ln CPS-2 la diferencia entre EKS y EKR,  $p:0,014$ , siendo en ambos casos más elevadas las cifras de CPS en la EKR (tanto antes como después del tratamiento con IGIV).

--Se confirma que en el caso de EK sensible hay diferencias significativas entre ln CPS-1 y ln CPS-2 ( $0,017$ ) y sin embargo no encontramos diferencias significativas ( $p: 0,07$ ) entre ln CPS-1 y ln CPS-2 en los pacientes con EK refractaria. Las cifras de CPS en los EKR, no disminuyen significativamente después del tratamiento.

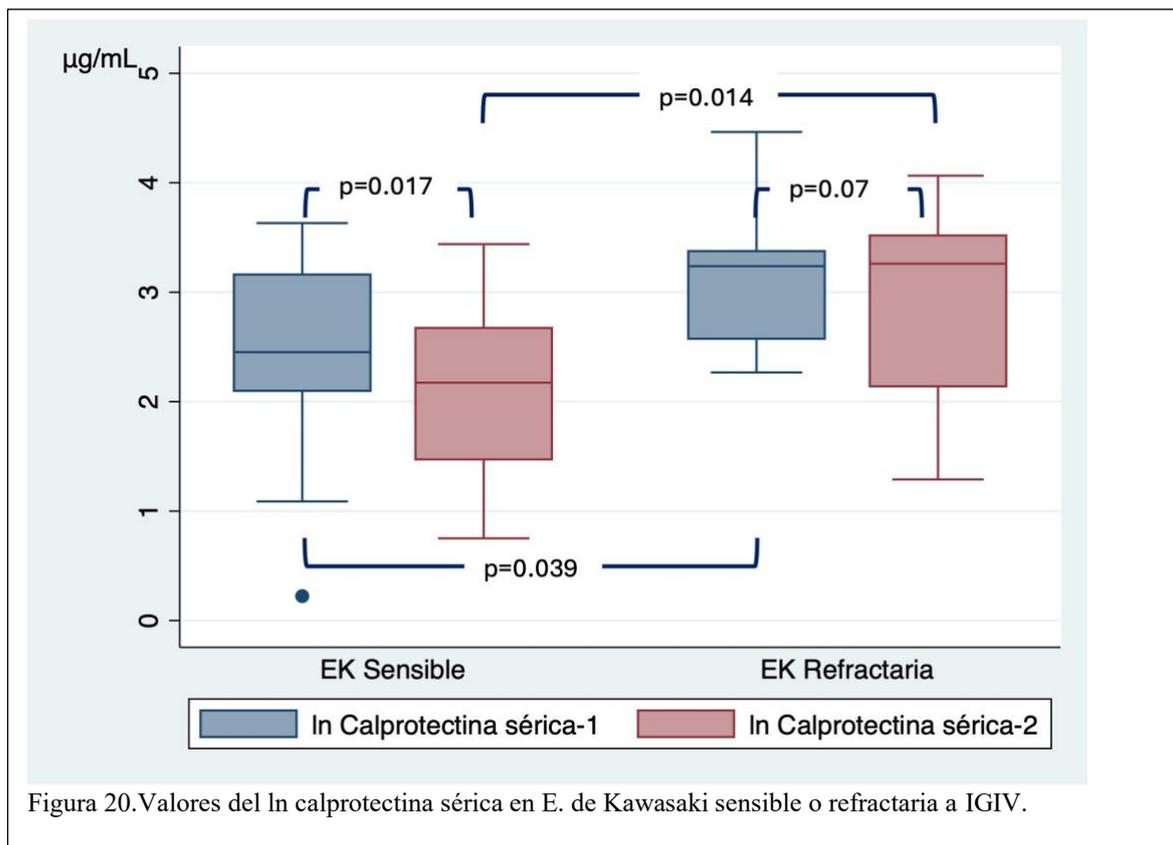


Figura 20. Valores del ln calprotectina sérica en E. de Kawasaki sensible o refractaria a IGIV.

1.3- Otros estadísticos del análisis univariante

En la Tabla 17 se describen las diferencias entre EKS y EKR para una serie de variables recogidas al diagnóstico de la enfermedad. No hemos encontrado diferencias significativas en los signos clínicos al diagnóstico de EKS o EKR. Para CPS-1 la diferencia no llega a ser significativa a nivel estadístico ( $p < 0,06$ ), pero sí para el ln CPS-1 y también para el resto de valores de CPS.

Variables		EK Sensible	EK Refractaria	p
Sexo	Hombre	29	3	0,27
	Mujer	20	6	
Edad (meses) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		35,7 (26,03)	38,57 (20,52)	0,76
Peso (Kg) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		14,18 (5,27)	15,33 (5,18)	0,55
Talla (cm) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		92,13 (17,70)	97,0 (18,77)	0,46
Tipo de EK	EK Completa	33	8	0,26
	EK Incompleta	16	1	
Fiebre(duración en días,al diagnóstico) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		5,9 (2,7)	6 (3,2)	0,93
Fiebre (duración total, en días) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		7,4 (2,5)	8,4 (3,33)	0,27
Alteraciones orales	NO	9	0	0,33
	SI	39	9	
Adenopatías	NO	19	3	1,00
	SI	30	6	
Alteración manos/pies	NO	14	1	0,42
	SI	34	8	
Exantema	NO	34	5	0,46
	SI	15	4	
Inyección conjuntival	NO	6	1	0,92
	SI	43	8	
Sodio (mEq/L) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		137,73 (3,41)	135,44 (3,94)	0,07
Creatinina (mg/dl) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		0,28 (0,09)	0,28 (0,08)	0,95
Albúmina (g/L) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		3,72 (0,6)	3,31 (0,7)	0,07
Hemoglobina (g/dl) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		11,06 (1,5)	10,6 (1,5)	0,40
Leucocitos ( $\times 10^9/L$ )		14,21 (5,6)	17,85 (9,0)	0,11

Proteína C Reactiva (mg/dl) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		9,68 (7,9)	13,6 (4,4)	0,16
NT-proBNP (pg/ml) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		1629,7 (2775,4)	408,5 (478,7)	0,54
Calprotectina -1 ( $\mu\text{g/ml}$ ) M (IQ)		11,62 (15,5)	25,54 (15,6)	0,06
Calprotectina -2 ( $\mu\text{g/ml}$ ) M (IQ)		8,79 (10,1)	26,18 (24,5)	0,026
Calprotectina -3 ( $\mu\text{g/ml}$ ) M (IQ)		4,60 (7,36)	18,47 (22,7)	0,003
Calprotectina -4 ( $\mu\text{g/ml}$ ) M(IQ)		2,49 (2,49)	3,95 (4,61)	0,02
ln CPS-1 ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		2,49 (0,8)	3,14 (0,7)	0,04
ln CPS-2 ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		2,12 (0,7)	2,90 (1)	0,01
ln CPS-3 ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		1,45 (0,88)	2,89 (0,74)	0,0005
Ln CPS-4 ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		0,79 (0,72)	1,62 (0,65)	0,008
Lesiones Arterias Coronarias	NO	39	6	0,40
	SI	10	3	
Aneurismas	NO	42	6	0,18
	SI	7	3	

Tabla 17. Diferencias entre EK sensible y EK refractaria a IGIV.

## 2- Análisis multivariante

Encontramos que el valor de **CPS-2 es un factor de riesgo de EK refractaria** (OR=1,12 [IC 95% 1,02 ; 1,23]; 0,018). Este dato se confirma con el ln CPS-2 (OR=3,67 [IC 95% 1,03 ; 13,07]); 0,04), (Tabla 18).

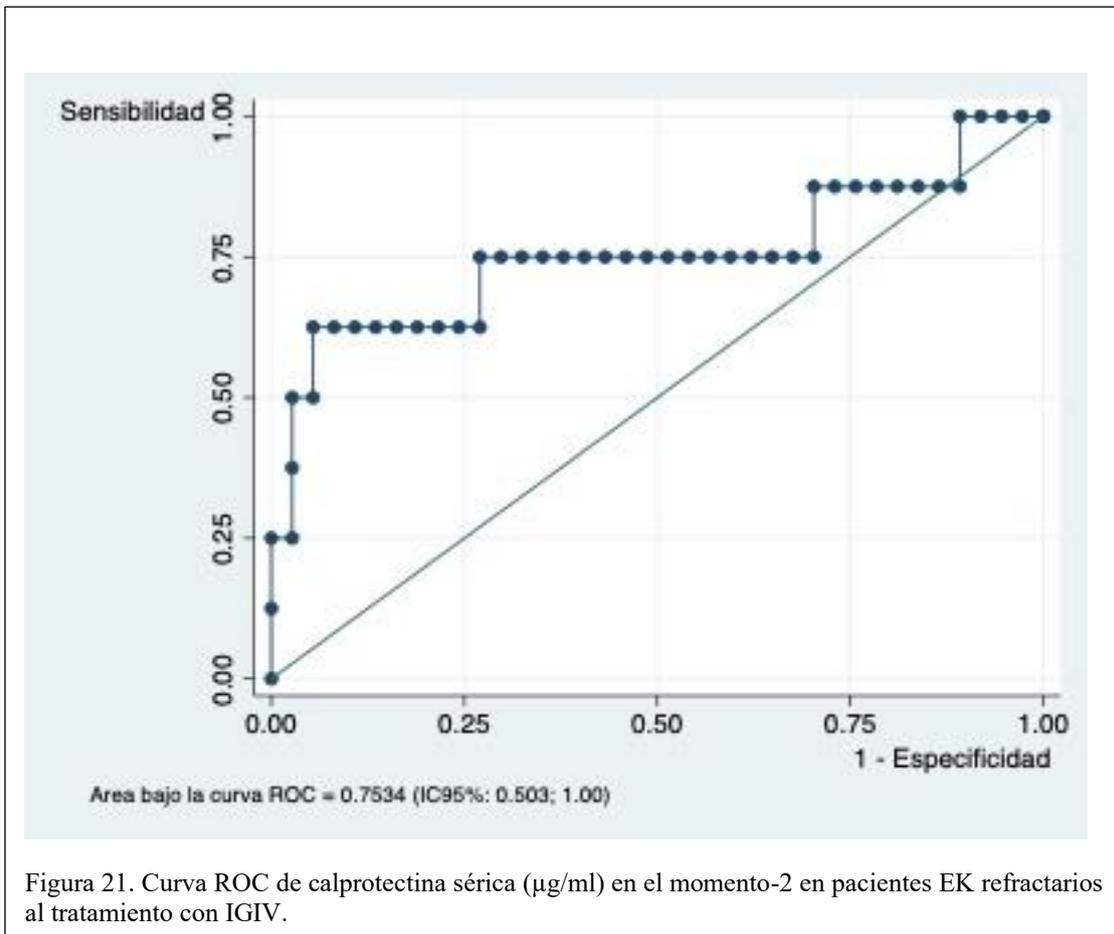
Tipo de CPS	OR	IC 95%	p
CPS-1	1,07	[0,98 ; 1,16]	0,14
CPS-2	1,12	[1,02 ; 1,23]	0,018
ln CPS-1	3,74	[0,81 ; 17,3]	0,09
ln CPS-2	3,67	[1,03 ; 13,07]	0,04

Tabla 18. Análisis multivariante en EK sensible/EK refractaria.

### 3- Curvas ROC

Dado que el análisis multivariante encuentra que la elevación de la CPS-2 es un factor de riesgo de EK refractaria, se decide realizar un análisis de pruebas diagnósticas mediante curva ROC (Receiver Operating Characteristic), sensibilidad, especificidad y Likelihood ratio (+) y (-). (Figura 21)

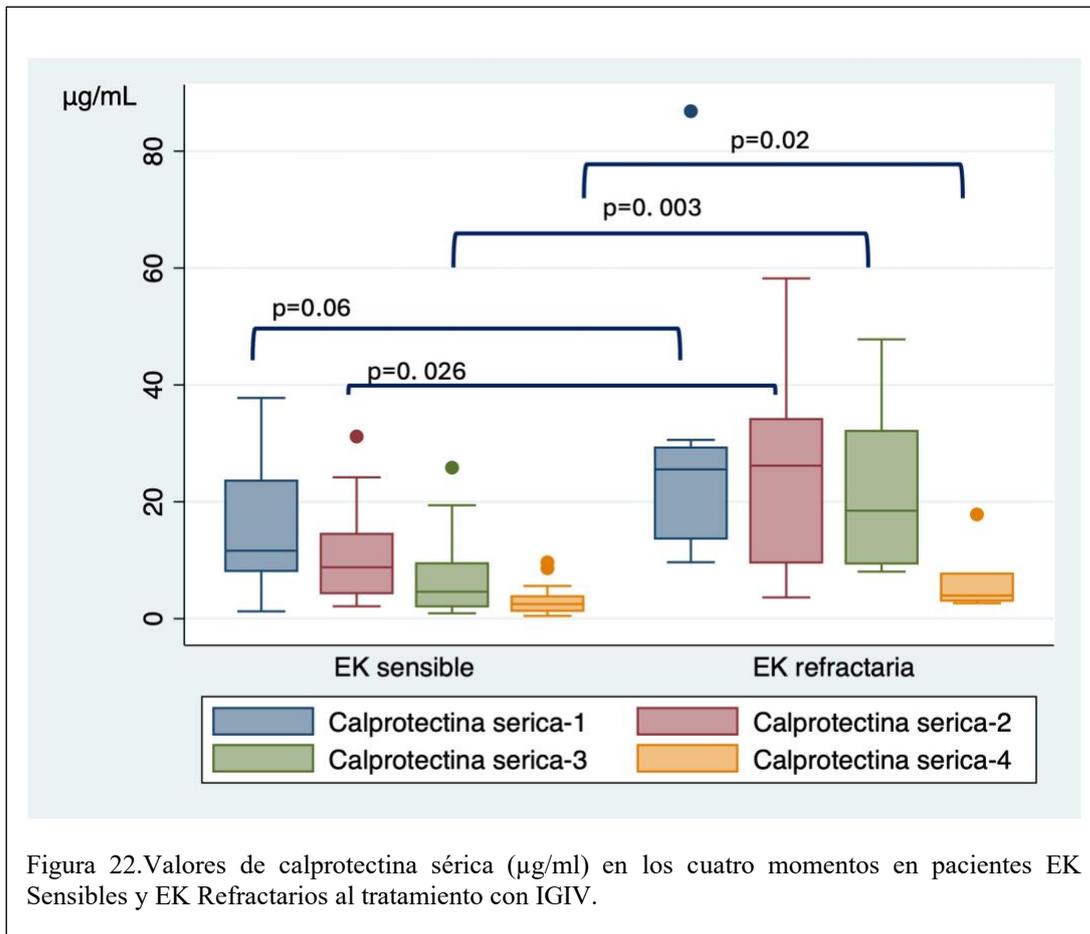
Valor de **Calprotectina sérica-2  $\geq 14,09 \mu\text{g/mL}$** . Sensibilidad: 75%; especificidad: 72,97%; LH [+] = 2,78; LH [-] = 0,34. El área bajo la curva ROC tiene un valor de 0.75 (IC95%: 0,50; 1,00).



#### 4- Valores de CPS en los cuatro momentos en pacientes EKS y EKR

Encontramos diferencias significativas entre los valores de CPS de EKS y EKR en 3 momentos de la evolución de la enfermedad, siendo en todos los casos más elevados en los EKR (Figura 22).

- Diferencias entre CPS-1,  $p: 0,06$ .
- Diferencias entre CPS-2,  $p: 0,026$ .
- Diferencias entre CPS-3,  $p: 0,003$ .
- Diferencias entre CPS-4,  $p: 0,02$ .



En las cifras de CPS-1 no se llega a alcanzar la significación estadística ( $p:0,06$ ), pero al calcular los lnCPS, la diferencia entre EKR y EKR si es significativa en los 4 momentos de la enfermedad (Figura 23):

- Diferencias entre lnCPS-1,  $p: 0,04$ .
- Diferencias entre lnCPS-2,  $p: 0,01$ .
- Diferencias entre lnCPS-3,  $p: 0,0005$ .
- Diferencias entre lnCPS-4,  $p: 0,008$ .

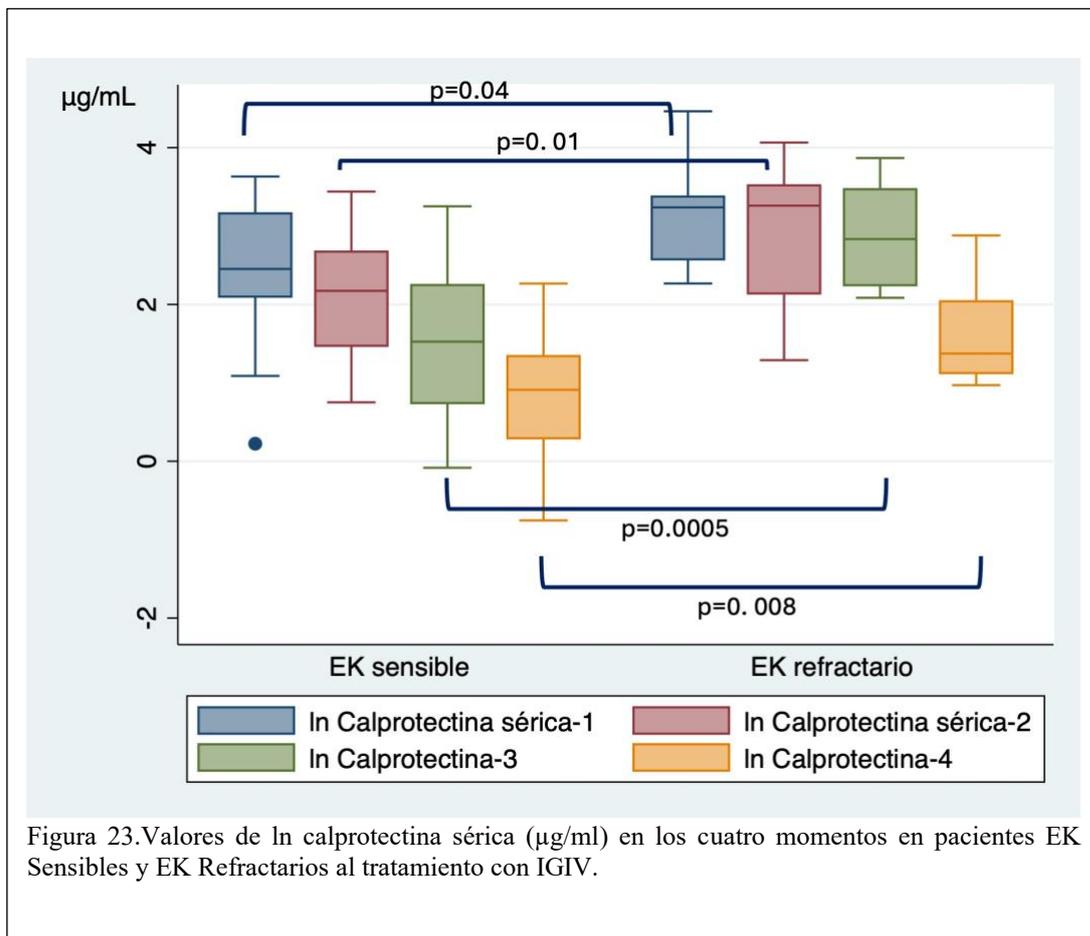


Figura 23. Valores de ln calprotectina sérica ( $\mu\text{g/ml}$ ) en los cuatro momentos en pacientes EK Sensibles y EK Refractarios al tratamiento con IGIV.

## 6.4.- LESIONES EN ARTERIAS CORONARIAS

### 1- Análisis univariante

#### 1.1- Test de Mann Whitney

En la Figura 24 se representan los valores de calprotectina sérica en los momentos 1 y 2 en la EK sin LACs y la EK con LACs.

--No encontramos diferencias significativas en el valor de la CPS-1 entre los pacientes con o sin LACs ( $p: 0,11$ ), y aunque son superiores las cifras de CPS-2 en los pacientes con LCAs, tampoco las encontramos diferencias significativas ( $p: 0,07$ ).

--Sin embargo, es destacable que encontramos diferencias significativas entre las cifras de CPS-1 y CPS-2 en el caso de la EK sin LACs ( $p: 0,012$ ) pero no en la EK con LACs ( $p: 0,176$ ). Es decir, las cifras de CPS no descienden significativamente tras el tratamiento en los pacientes con LACs.

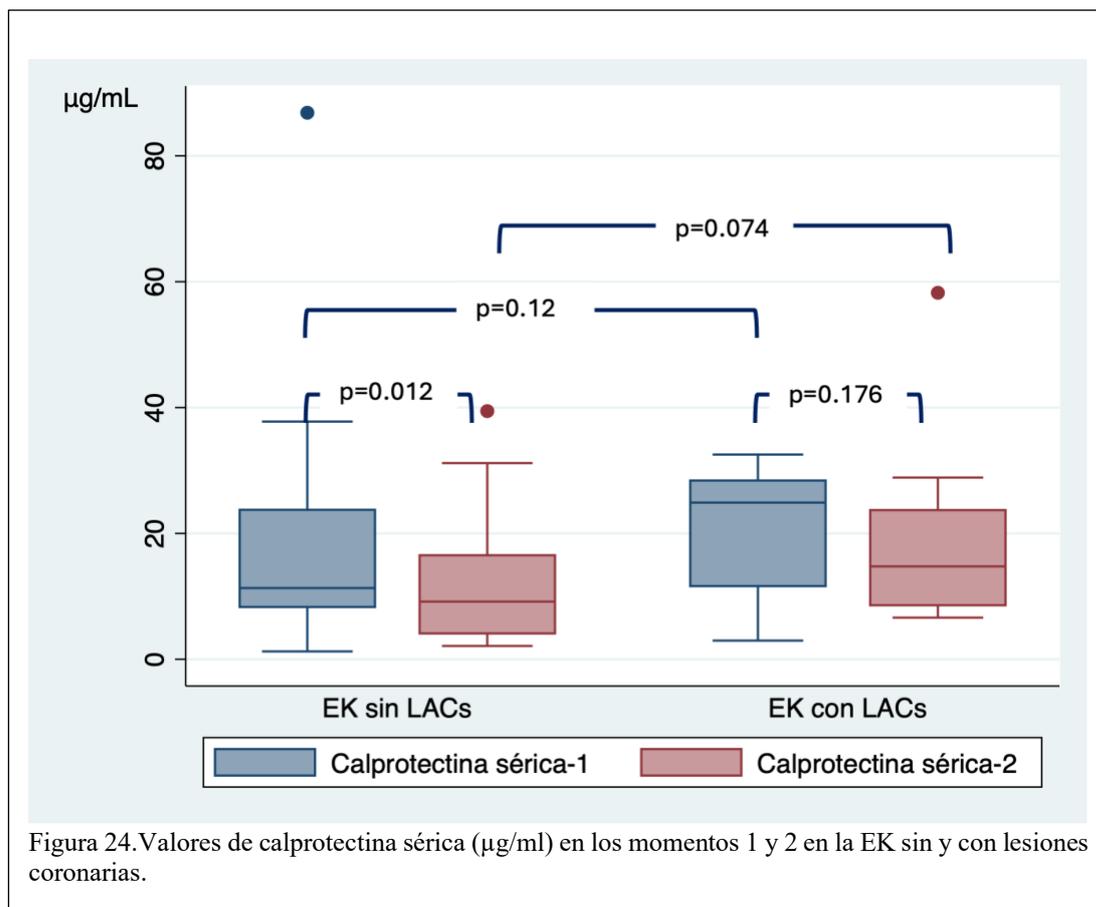


Figura 24. Valores de calprotectina sérica (µg/ml) en los momentos 1 y 2 en la EK sin y con lesiones coronarias.

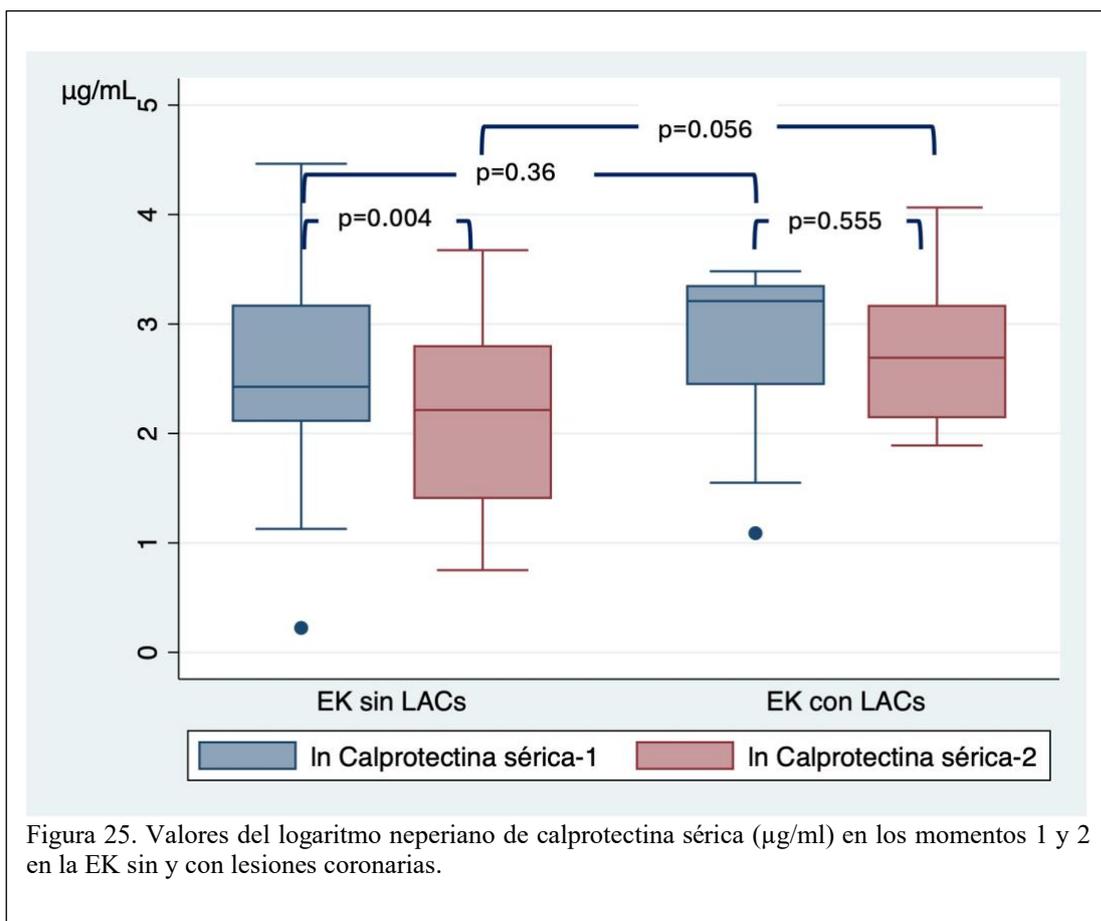
### 1.2- T de Student

En la Figura 25 se representan los valores de ln CPS-1 y ln CPS2 en la EK sin LACs y la EK con LACs.

--Para el valor del ln CPS-1 no se encuentran diferencias significativas entre los pacientes con o sin LACs ( $p: 0,36$ ), tampoco hay diferencias en el caso del ln CPS-2 aunque la  $p$  está en el límite de la significación estadística ( $p: 0,056$ ).

--Aunque se aprecian diferencias significativas entre ln CPS-1 y ln CPS-2 ( $0,004$ ) en los pacientes sin LACs, no encontramos diferencias significativas ( $p: 0,555$ ) entre ambas cifras de ln CPS en los pacientes con LACs.

Estos datos confirman lo descrito en el apartado anterior.



1.3- Otros estadísticos del análisis univariante

En la Tabla 19 se describen las diferencias entre la existencia o no de Lesiones en Arterias Coronarias (LACs) para las siguientes variables recogidas al diagnóstico de la enfermedad. Hemos encontrado diferencias significativas en las variables: edad, peso, cifras de hemoglobina y de PCR.

Variables		NO LACs	LACs	p
Sexo	Hombre	24	8	0,75
	Mujer	21	5	
Edad (meses) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		40,55 (24,28)	20,95 (22,66)	0,01
Peso (Kg) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		15,24 (5,08)	11,32 (4,72)	0,02
Talla (cm) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		95,16 (17,08)	84,92 (18,75)	0,07
Tipo de EK	EK Completa	33	8	0,49
	EK Incompleta	12	5	
Fiebre(duración en días,al diagnóstico) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		5,7 (2,5)	6,6 (3,4)	0,34
Fiebre (duración total, en días) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		7,4 (2,4)	7,9 (3,5)	0,57
Alteraciones orales	NO	5	4	0,19
	SI	39	9	
Adenopatías	NO	15	7	0,18
	SI	30	6	
Alteración manos/pies	NO	11	4	0,73
	SI	33	9	
Exantema	NO	33	6	0,06
	SI	12	7	
Inyección conjuntival	NO	4	3	0,18
	SI	41	10	
Sodio (mEq/L) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		137,48 (3,47)	137,0 (3,56)	0,67
Creatinina (mg/dl) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		0,28 (0,09)	0,27 (0,09)	0,60
Albúmina (g/L) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		3,7 (0,6)	3,4 (0,7)	0,11
Hemoglobina (g/dl) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		11,2 (1,4)	10,2 (1,4)	0,02
Leucocitos ( $\times 10^9/L$ )		14,37 (6,5)	16,2 (5,6)	0,37
Proteína C Reactiva (mg/dl) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		9,03 (7,4)	14,6 (6,7)	0,02

NT-proBNP (pg/ml) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		1270,8 (2091,6)	2921,7 (4638,4)	0,15
Calprotectina-1 ( $\mu\text{g/ml}$ ) M (IQ)		11,32 (15,5)	24,9 (16,8)	0,12
Calprotectina-2 ( $\mu\text{g/ml}$ ) M (IQ)		9,2 (12,4)	14,76 (15,1)	0,07
Calprotectina-3 ( $\mu\text{g/ml}$ ) M (IQ)		5,13 (7,17)	6,6 (9,5)	0,65
Calprotectina-4 ( $\mu\text{g/ml}$ ) M (IQ)		2,63 (2,9)	3,2 (2,2)	0,44
ln CPS-1 ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		2,55 (0,8)	2,82 (0,8)	0,36
ln CPS-2 ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		2,14 (0,8)	2,73 (0,7)	0,06
ln CPS-3 ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		1,59 (0,9)	1,82 (1,2)	0,49
ln CPS-4 ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		0,68 (0,8)	1,13 (0,7)	0,31
Sensibilidad a IGIV	EK Sensible	39	10	0,40
	EK Refractaria	6	3	

Tabla 19. Diferencias entre EK con lesiones en arterias coronarias (LACs) y sin ellas.

## 2- Análisis multivariante

Al realizar el análisis multivariante, eliminando los factores de confusión (sexo, días de fiebre y edad), encontramos que los valores de CPS-1 y los de CPS-2 son un factor de riesgo para diferenciar los EK con LACs de los que no las tienen, confirmándolo con sus respectivos logaritmos neperianos (Tabla 20). OR de CPS-1=1,07 [IC 95% 1; 1,15]; 0,05), OR de CPS-2=1,09 [IC 95% 1; 1,2]; 0,05).

Tipo de CPS	OR	IC 95%	p
CPS-1	1,07	[1 ; 1,15]	0,05
CPS-2	1,09	[1 ; 1,2]	0,05
ln CPS-1	4,06	[1 ; 16,4]	0,05
ln CPS-2	3,9	[1 ; 15,4]	0,05

Tabla 20. Análisis multivariante en EK con o sin lesiones en arterias coronarias.

## 3-Curvas ROC

La curva ROC de la CPS para LACs no obtiene una AUC con la suficiente sensibilidad y especificidad, por lo que no la aportamos.

## 6.4.- ANEURISMAS CORONARIOS

### 1- Análisis univariante

#### 1.1- Test de Mann Whitney

En la Figura 26 se representan los valores de calprotectina sérica en los momentos 1 y 2 en la EK sin aneurismas y la EK con aneurismas

-- Encontramos diferencias significativas en el valor de la CPS-1 entre los pacientes con aneurismas coronarios o sin ellos ( $p: 0,002$ ), y también encontramos diferencias significativas en las cifras de CPS-2 entre los pacientes con aneurismas coronarios o sin ellos ( $p: 0,04$ ); estando más elevada la CPS tanto antes como después del tratamiento en los pacientes con aneurismas.

-- Se aprecian diferencias significativas entre las cifras de CPS-1 y CPS-2 en el caso de la EK sin aneurismas ( $p: 0,018$ ) pero no en la EK con aneurismas ( $p: 0,08$ ). Al igual que ocurría en los EKR y en los EK con LACs, las cifras de CPS en los pacientes con aneurismas no descienden después del tratamiento.

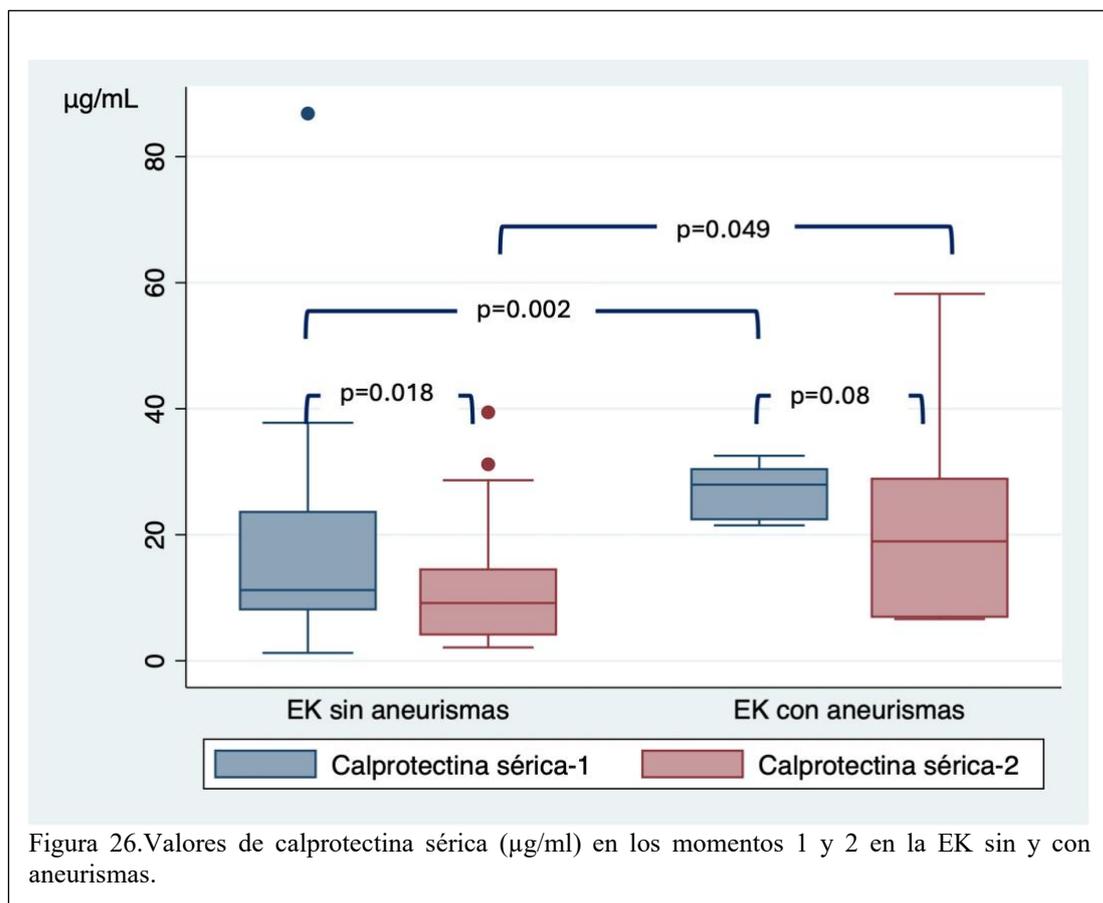


Figura 26. Valores de calprotectina sérica (µg/ml) en los momentos 1 y 2 en la EK sin y con aneurismas.

En la Figura 27 se representan los valores de ln CPS-1 y ln CPS-2 en la EK sin aneurismas y la EK con aneurismas. Corroboran lo descrito en el test de Mann Whitney.

-- Encontramos diferencias significativas en el valor del ln CPS-1 entre los pacientes con aneurismas coronarios o sin ellos ( $p: 0,013$ ), y también encontramos diferencias significativas en el valor del ln CPS-2 entre los pacientes con aneurismas coronarios o sin ellos ( $p: 0,034$ ).

-- Es destacable que en los pacientes sin aneurismas hay diferencias significativas entre ln CPS-1 y ln CPS-2 ( $0,011$ ) y sin embargo no encontramos diferencias significativas ( $p: 0,20$ ) entre ambas cifras de ln CPS en los pacientes con aneurismas.

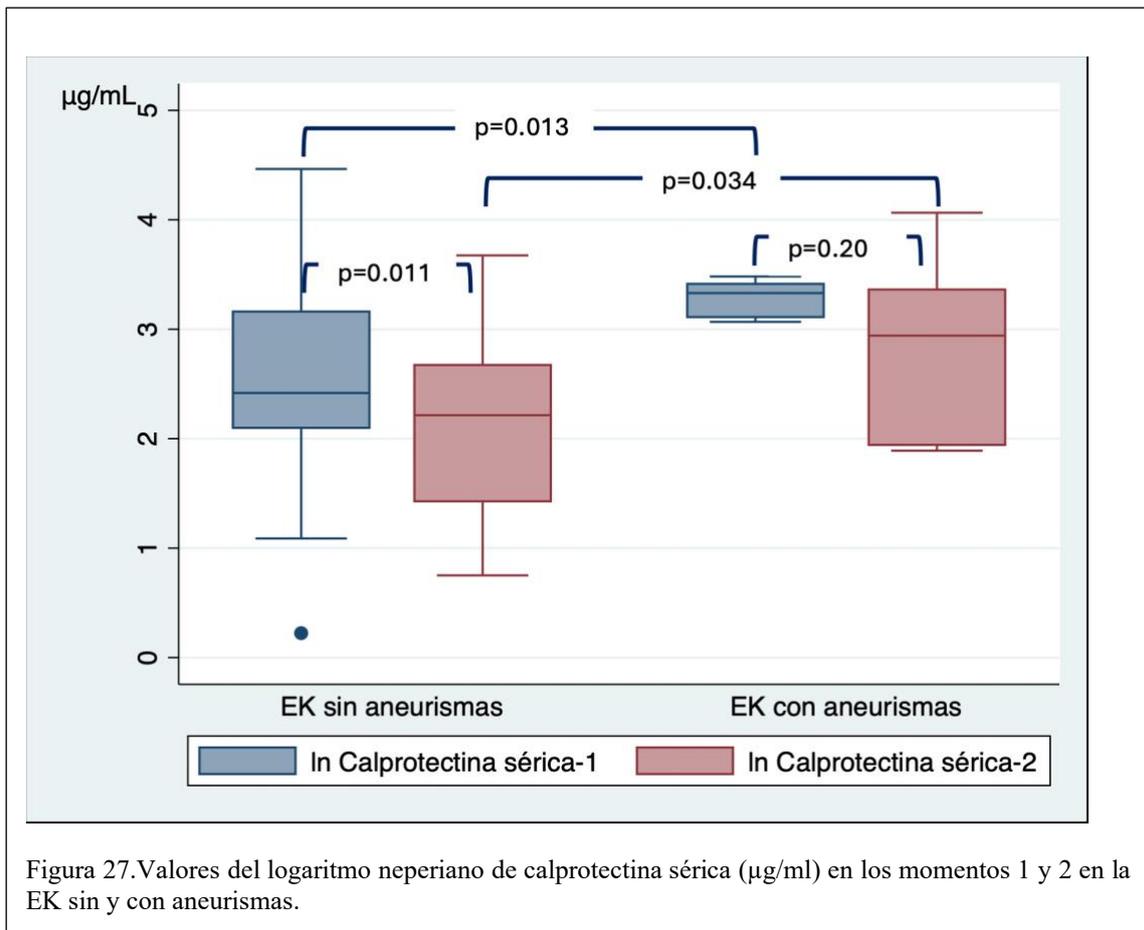


Figura 27. Valores del logaritmo neperiano de calprotectina sérica ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) en los momentos 1 y 2 en la EK sin y con aneurismas.

1.3- Otros estadísticos del análisis univariante

En la Tabla 21 se describen las diferencias relacionadas con la existencia o no de aneurismas coronarios para una serie de variables recogidas al diagnóstico de la enfermedad. Hemos encontrado diferencias significativas en las cifras de CPS-1 y CPS-2 entre los pacientes que tienen aneurismas y los que no los tienen. Se confirma al calcular el logaritmo neperiano de ambas.

También encontramos diferencias significativas en las cifras de hemoglobina al diagnóstico. Dado que la Hb está influenciada por la edad, se realizó una regresión logística considerando como variable dependiente la presencia de aneurismas, y variables independientes edad, hemoglobina y sexo, encontrando (OR=0,45 [IC95%; 0,22-0,94]; 0,03).

Variables		No aneurismas	Aneurismas	p
Sexo	Hombre	26	6	1,00
	Mujer	22	4	
Edad (meses) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		38,59 (24,71)	24,48 (24,97)	0,10
Peso (Kg) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		14,94 (5,07)	11,57 (5,36)	0,06
Talla (cm) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		94,26 (16,93)	86,11 (21,36)	0,21
Tipo de EK	EK Completa	35	6	0,46
	EK Incompleta	13	4	
Fiebre(duración en días,al diagnóstico) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		5,7 (2,6)	7 (3,4)	0,2
Fiebre (duración total, en días) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )		7,3 (2,5)	8,6 (3,2)	0,17
Alteraciones orales	NO	6	3	0,18
	SI	41	7	
Adenopatías	NO	17	5	0,48
	SI	31	5	
Alteración manos/pies	NO	12	3	0,71
	SI	35	7	
Exantema	NO	34	5	0,27
	SI	14	5	
Inyección conjuntival	NO	5	2	0,59
	SI	43	8	

Sodio (mEq/L) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )	137,66 (3,50)	136,0 (3,71)	0,18	
Creatinina (mg/dl) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )	0,28 (0,09)	0,25 (0,06)	0,27	
Albúmina (g/L) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )	3,71 (0,6)	3,37 (0,7)	0,11	
Hemoglobina (g/dl) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )	11,20 (1,4)	9,97 (1,5)	0,01	
Leucocitos ( $\times 10^9/L$ )	14,45 (6,3)	16,32 (6,3)	0,4	
Proteína C Reactiva (mg/dl) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )	9,89 (8,1)	12,21 (4,2)	0,38	
NT-proBNP (pg/ml) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )	1599,7 (2829,1)	1281,8 (1618,2)	0,83	
Calprotectina-1 ( $\mu\text{g/ml}$ ) M (IQ)	11,22 (15,5)	27,95 (8)	0,02	
Calprotectina-2 ( $\mu\text{g/ml}$ ) M (IQ)	9,2 (10,3)	18,95 (21,9)	0,04	
Calprotectina-3 ( $\mu\text{g/ml}$ ) M (IQ)	5,16 (7,17)	6,6 (9,54)	0,76	
Calprotectina-4 ( $\mu\text{g/ml}$ ) M (IQ)	2,68 (2,69)	3,08 (2,2)	0,61	
ln CPS-1 ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )	2,48 (0,8)	3,3 (0,2)	0,01	
ln CPS-2 ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )	2,15 (0,8)	2,9 (0,8)	0,03	
ln CPS-3 ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )	1,61 (0,9)	1,79 (1,3)	0,63	
ln CPS-4 ( $\mu\text{g/ml}$ ) $\bar{x}$ ( $\sigma$ )	0,88 (0,8)	1,11 (0,8)	0,42	
Sensibilidad a IGIV	EK Sensible	42	7	0,18
	EK Refractaria	6	3	

Tabla 21. Diferencias entre EK con aneurismas y EK sin aneurismas.

## 2- Análisis multivariante

Tipo de CPS	OR	IC 95%	p
CPS-1	1,09	[1,01 ; 1,18]	0,02
CPS-2	1,11	[1,01 ; 1,22]	0,03
ln CPS-1	41,6	[1,15 ; 1497]	0,04
ln CPS-2	5,13	[1,07 ; 24,53]	0,04

Tabla 22. Análisis multivariante en EK con/sin aneurismas coronarios.

El análisis multivariante encuentra que la elevación de **CPS-1** (OR= 1,09 [IC 95% 1,01; 1,18]; 0,029) y de **CPS-2** (OR= 1,11 [IC 95% 1,01;1,22]; 0,03) **son factores de riesgo de aneurismas coronarios**. Estos datos se corroboran al calcular el ln CPS-1 (OR= 41,6 [IC 95% 1,15;1497]; 0,04) y el ln CPS-2 (OR [IC 95% 1,07;24,53]; 0,04) (Tabla 22).

Los días de fiebre al diagnóstico son un factor de riesgo independiente de aneurismas (OR: 1,64 [IC 95% 1,04;2,57]; 0,032). Cinco o más días supone un riesgo de desarrollo aneurismas con una sensibilidad del 88,9%, aunque su especificidad es solo del 38%.

### 3- Curvas ROC

Dado que encontramos que la elevación de **CPS-1** y la de **CPS-2** son factores de riesgo de aneurismas coronarios, se realiza un análisis de pruebas diagnósticas mediante curva ROC.

#### 3.1- Calprotectina sérica-1 - aneurismas (Figura 28)

Valor de Calprotectina sérica-1  $\geq 21.49 \mu\text{g/ml}$ . **Sensibilidad: 100%**; especificidad: 71.05%; LH [+] = 3.45; LH [-] = 0. El área bajo la curva ROC tiene un valor de 0,86 (IC95%: 0,75; 0,98).

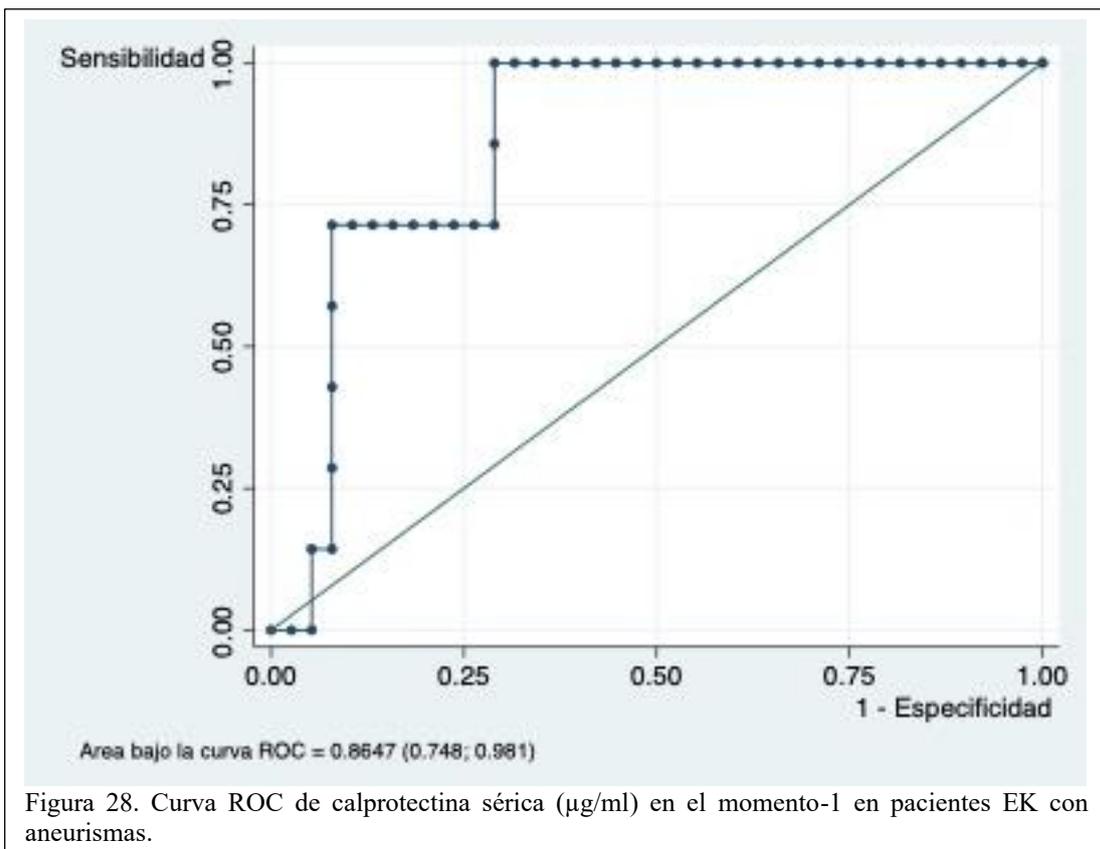


Figura 28. Curva ROC de calprotectina sérica ( $\mu\text{g/ml}$ ) en el momento-1 en pacientes EK con aneurismas.

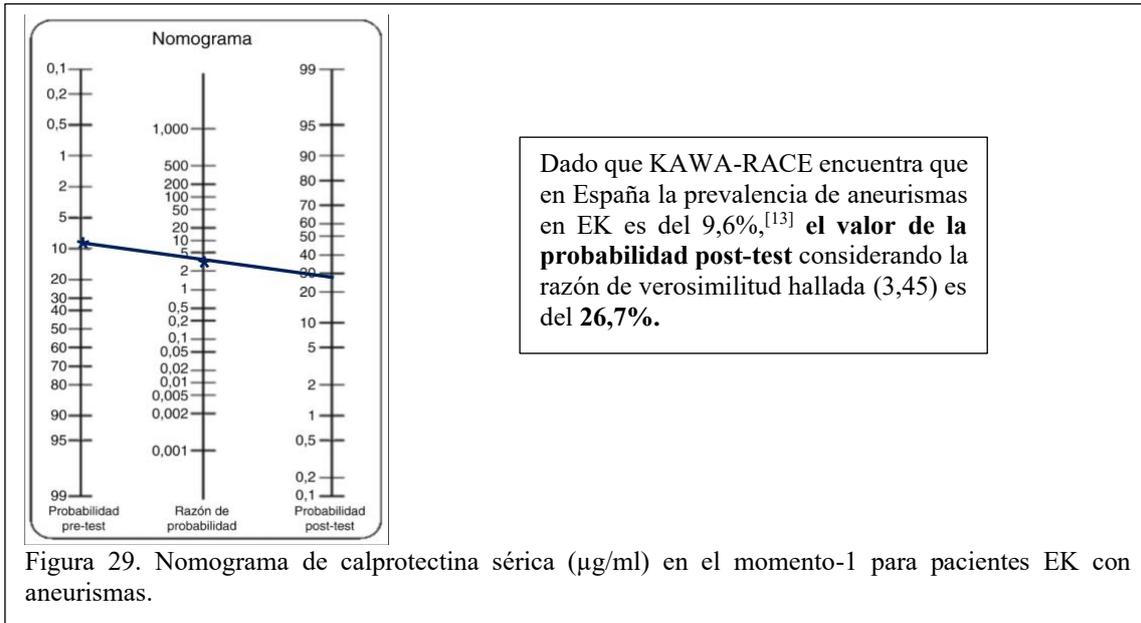


Figura 29. Nomograma de calprotectina sérica (µg/ml) en el momento-1 para pacientes EK con aneurismas.

### 3.2- Calprotectina sérica-2 - aneurismas (Figura 30)

Valor de Calprotectina sérica-2  $\geq 14.76 \mu\text{g/ml}$ . Sensibilidad: 71.43%; especificidad: 76.32%; LH [+] = 3,02; LH [-] = 0, 37. El área bajo la curva ROC tiene un valor de 0,74 (IC95%: 0,53; 0,94).

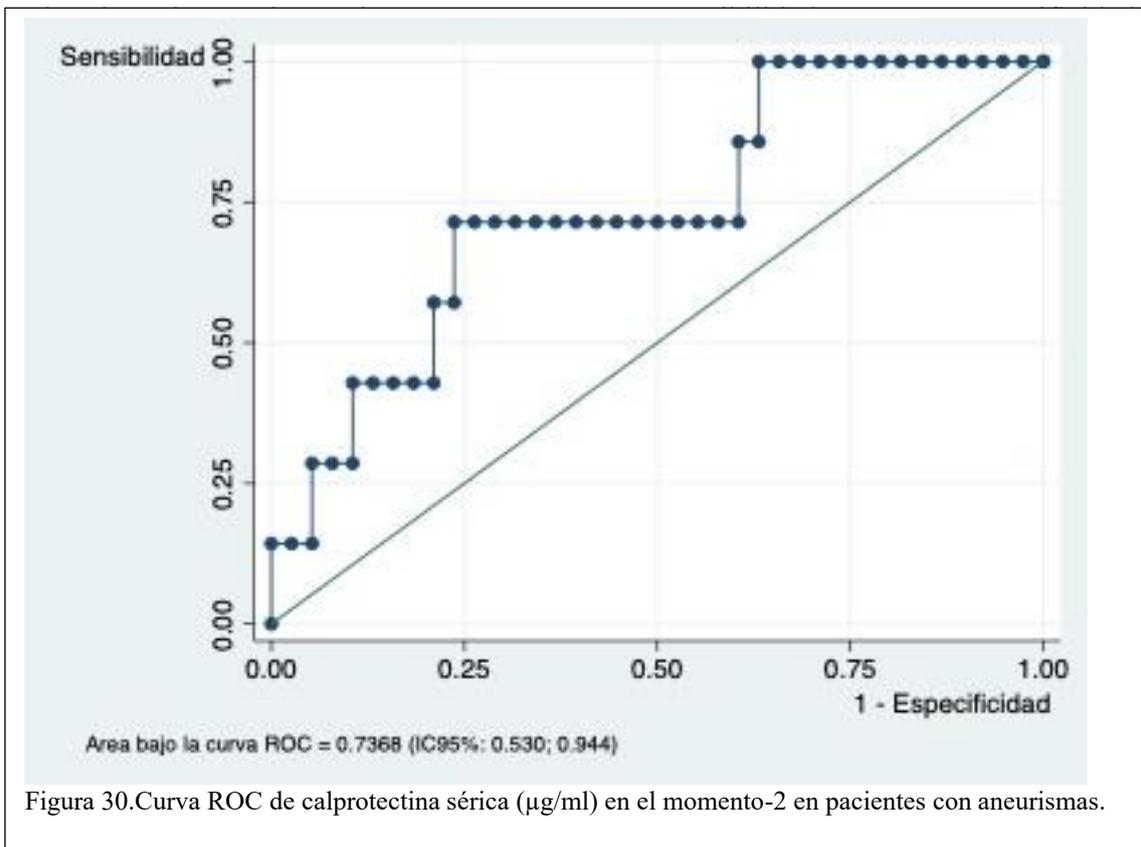


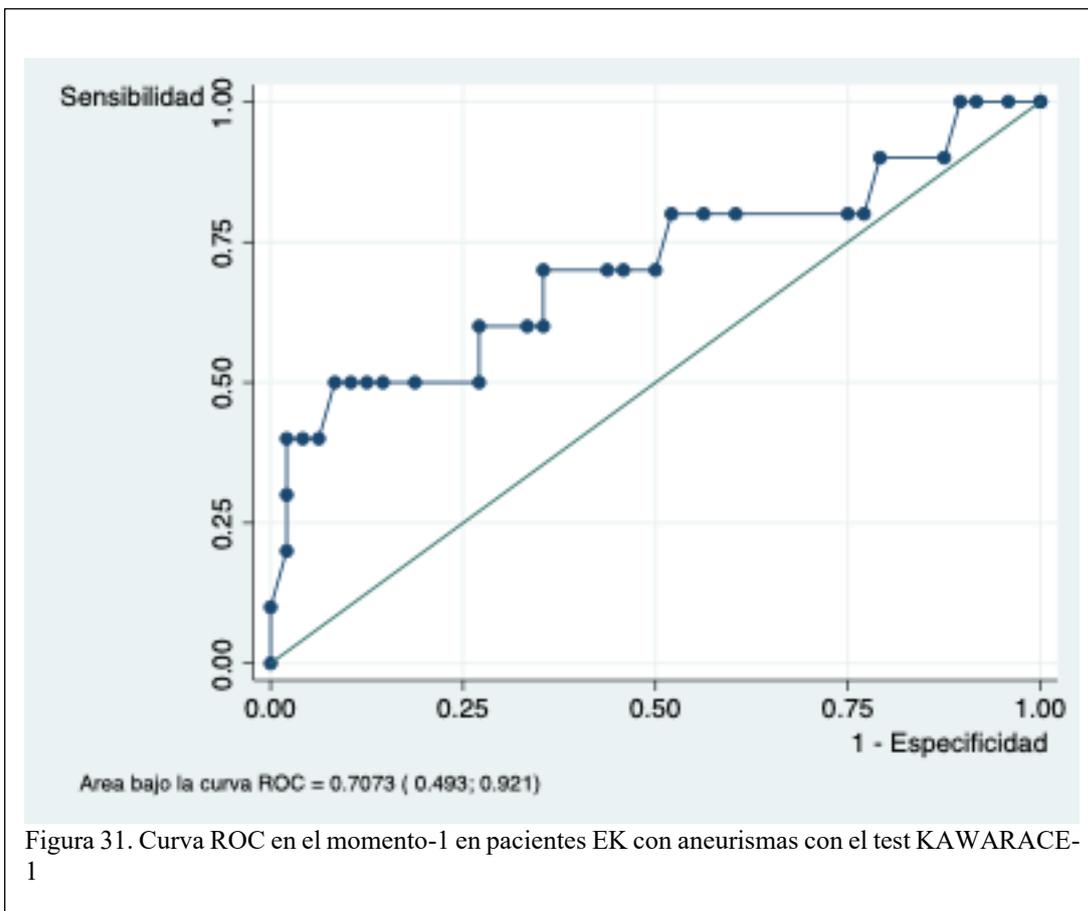
Figura 30. Curva ROC de calprotectina sérica (µg/ml) en el momento-2 en pacientes con aneurismas.

3.3- Score de KAWA-RACE-1 en nuestra muestra (Figura 31)

Se comparó el AUC ROC de CPS-1 para aneurismas, con el AUC ROC de KAWARACE-1 y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p$ : 0.297).

Para un valor del score KAWARACE-1  $\geq 5,3$  (índice Youden o punto de corte en nuestra muestra), sensibilidad: 70%; especificidad: 64,58%; LH [+]: 1,98; LH [-]: 0,46.

Para un valor del score KAWARACE-1  $\geq 8$  (valor del score recomendado por KAWARACE), sensibilidad: 30%; especificidad: 97,92%; LH [+]: 14,4; LH [-]: 0,71.



## 6- Valores de CPS en los cuatro momentos en pacientes sin/con aneurismas

Diferencias de CPS entre los pacientes sin/con aneurismas (Figura 32):

-entre CPS-1, p: 0,002

-entre CPS-2, p: 0,04

-entre CPS-3, p: 0,76

-entre CPS-4, p: 0,61

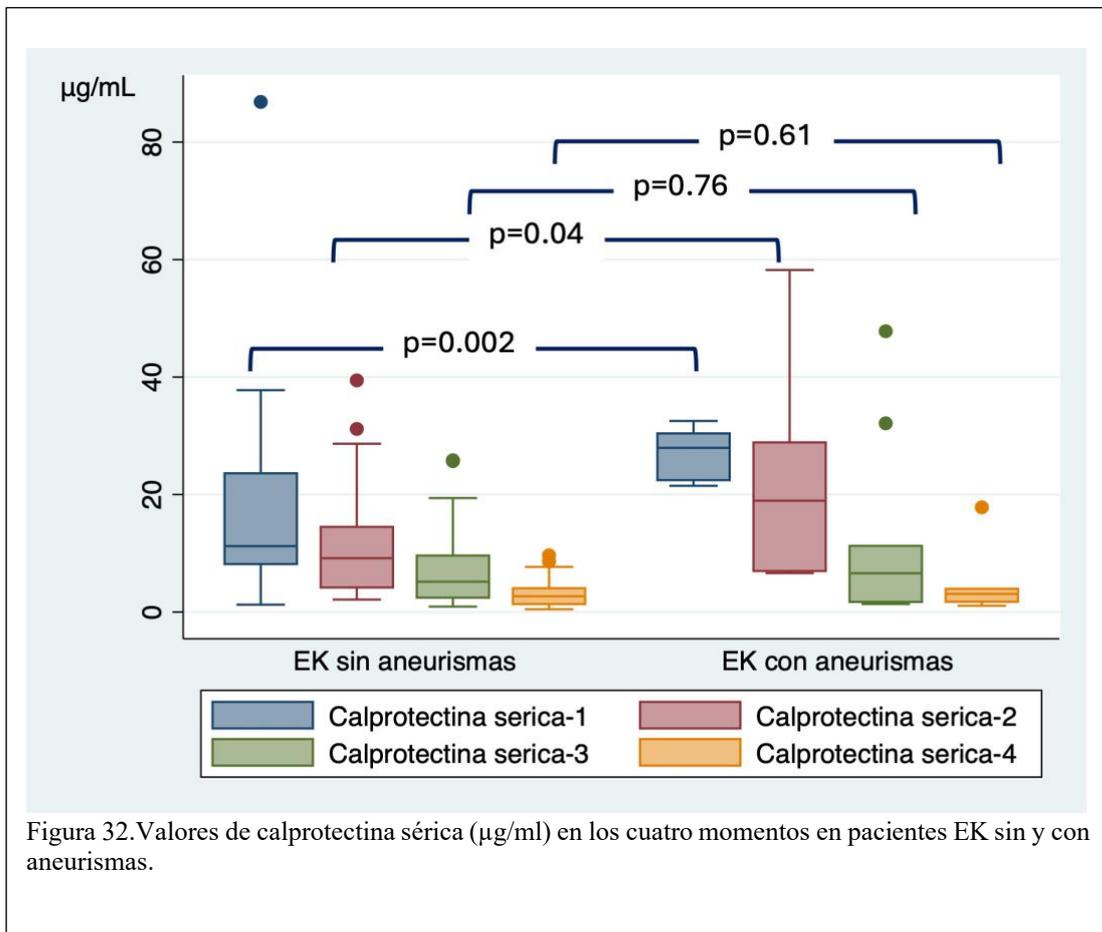


Figura 32. Valores de calprotectina sérica (µg/ml) en los cuatro momentos en pacientes EK sin y con aneurismas.

## **7.- DISCUSIÓN**



La enfermedad de Kawasaki (EK) es una enfermedad aguda febril, autolimitada, de causa desconocida, que afecta fundamentalmente a niños menores de 5 años. Es la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en la infancia en los países desarrollados [1,11]. En ausencia de un test patognomónico, el diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos y la exclusión de otras enfermedades<sup>[45]</sup>. El tratamiento con IGIV en los primeros 10 días de la enfermedad disminuye el riesgo de aneurismas coronarios de un 20-25% a un 4-7% en los pacientes tratados, aunque todavía se desconoce el mecanismo por el que actúan [1-5]. Aproximadamente en el 10-20% de los pacientes con EK reaparece o persiste a fiebre a las 36 horas de la infusión de IGIV. Estos pacientes son llamados resistentes o refractarios a las IGIV y tienen un mayor riesgo de desarrollar anomalías en las arterias coronarias, pero hasta la fecha no hay biomarcadores que los identifiquen. [1] Los scores desarrollados para intentar detectarlos se crearon basados en la población asiática, pero no están validados en Europa ni en Norteamérica [136,137].

La calprotectina es una proteína que participa en la respuesta inmunitaria, inflamatoria y trombogénica. En la actualidad se está utilizando como biomarcador de enfermedades con un componente inflamatorio. El objetivo de esta tesis ha sido demostrar que la calprotectina sérica puede utilizarse como biomarcador de pronóstico en la enfermedad de Kawasaki, detectando precozmente los pacientes con posibilidad de aparición de aneurismas.

## **1- CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA**

Para conseguir dicho objetivo se ha realizado un estudio multicéntrico, observacional, prospectivo y de cohortes, con la participación de cuatro hospitales de España. Se ha analizado muestras de sangre de 74 pacientes afectados de enfermedad de kawasaki, determinando los valores de calprotectina sérica junto a otros datos analíticos en cuatro momentos de la enfermedad, consiguiendo en 45 de ellos obtener la calprotectina sérica en las dos muestras principales (previo y posteriormente al tratamiento con IGIV).

## Epidemiología

La edad de los pacientes de nuestro estudio estaba comprendida entre el mes de vida y los 14 años, siendo la media de 36 meses ( $\sigma$ : 25,12, valores mínimo y máximo: 2,3 y 105 meses respectivamente). En esto coincidimos con publicaciones previas, en las que se refiere que el 73-85% de los casos ocurren en menores de 5 años, con una incidencia máxima entre los 18 y los 24 meses de vida <sup>[1,10,12,15,16]</sup>. El peso y talla eran acordes a las edades referidas.

En cuanto al sexo, nuestros datos también concuerdan con los publicados previamente en la EK, con predominio masculino en torno a 1,5/1 <sup>[1]</sup>. En nuestro estudio la relación hombre/mujer fue de 1,23/1 (32 hombres y 26 mujeres) (Tabla 10).

La forma de presentación más frecuente en nuestra muestra fue la EK completa (70,69%, 41 pacientes), siendo la EK incompleta el 29,31% del total (17 pacientes). Esta proporción es similar a la referida en el único estudio epidemiológico realizado en España, que fue llevado a cabo por el grupo KAWARACE en 2019 <sup>[183]</sup>; la tasa de EK incompleta en su muestra de 625 pacientes era 29,6%, que según referían estaba en el rango de otras reportadas por la literatura. Dentro de cada forma de presentación, en nuestro estudio no se apreciaban diferencias significativas en el sexo ( $p$ : 0,16), con una relación hombre/mujer en EK completa: 20 /21 y en EK incompleta 12/5 (Tabla 15).

En estudios previos se describe que los casos incompletos se dan con mayor frecuencia en los pacientes de menor edad <sup>[1]</sup>, y que, en especial los menores de 6 meses, tienen con más frecuencia fiebre prolongada sin otra clínica de EK <sup>[3]</sup>. En nuestro trabajo apreciamos también esta diferencia de edad, pero no se alcanzó significación estadística ( $p$  0,30) para poder afirmarlo ( $\bar{x}$  de edad en EK incompleta: 30,85 meses ( $\sigma$ : 25,15), en EK completa: 38,35 meses ( $\sigma$ : 25,08)) (Tabla 15).

## Clínica

La frecuencia con que se presentan los signos y síntomas clínicos en nuestra muestra se describe en la Tabla 10. La fiebre es el más frecuente, afectando al 100% de los pacientes ya que es un criterio diagnóstico imprescindible. La media de días de fiebre en el momento del diagnóstico fue de 5,92 ( $\sigma$ : 2,74) y la media de duración de la fiebre fue de 7,55 días ( $\sigma$ : 2,62).

El resto de signos clínicos se aprecian con una incidencia variable y no siempre de forma sincrónica; alteraciones orales 82,7%, adenopatías 62%, alteraciones en manos/pies 73,7%, inyección conjuntival 88% y exantema 32,8%.

Hemos apreciado que los signos son más frecuentes en la EK completa respecto a la EK incompleta; lo cual es lógico, dado que la EK incompleta por definición no presenta todos los signos clásicos de EK. Las diferencias entre ambas formas de presentación son significativas en todas las variables clínicas salvo en la aparición de adenopatías (más frecuentes en la EK completa pero sin significación estadística,  $p$ : 0,13). El resto de signos se describen a continuación: alteraciones de la cavidad oral, EK completa si/no: 40/41, EK incompleta si/no: 8/16 ( $p < 0,001$ ); alteraciones de las manos/pies, EK completa si/no: 35/41, EK incompleta si/no: 7/16 ( $p < 0,01$ ); exantema, EK completa si/no: 17/41, EK incompleta si/no: 2/17 ( $p < 0,034$ ); inyección conjuntival, EK completa si/no: 40/41, EK incompleta si/no: 11/17 ( $p < 0,01$ ).

En cuanto a la duración de la fiebre en el momento del diagnóstico, a pesar de apreciar mayor duración en las formas incompletas, probablemente por un diagnóstico más tardío, no se alcanza significación estadística (EK completa:  $\bar{x}$  5,5 ( $\sigma$  2,2), EK incompleta:  $\bar{x}$  7 ( $\sigma$  3,6),  $p$ : 0,07) (Tabla 15).

Tampoco encontramos diferencias significativas en la aparición de LCAs o aneurismas coronarios en función de la forma de presentación (EK completa o incompleta), quizá por el tamaño de la muestra. Los resultados están disponibles también en la Tabla 15. EK completa con LCAs: 8/41 pacientes, sin LCAs: 33/41, EK incompleta con LCAs: 5/17, sin LCAs: 12/17 ( $p$ : 0,49). EK completa con aneurismas: 6/41 pacientes, sin aneurismas: 35/41, EK incompleta con aneurismas: 4/17, sin aneurismas: 13/17 ( $p$ : 0,46).

## Datos de laboratorio

Acorde a lo referido clásicamente en la EK [1,3,59,122,125,178], las cifras más elevadas de plaquetas se alcanzaron en la fase subaguda de la enfermedad (momento 3) (Tabla 8),  $\bar{x}$ :  $597,125 \times 10^9/L$ ,  $\sigma$ :  $264,169 \times 10^9/L$ , valor máximo:  $1.617 \times 10^9/L$ , normalizándose en el control de las 6-8 semanas (momento 4) (Tabla 9),  $\bar{x}$  :  $381,876 \times 10^9/L$ ,  $\sigma$ :  $97,05 \times 10^9/L$ , valor máximo:  $620 \times 10^9/L$ .

También se confirma que los valores de VSG no son adecuados para valorar la evolución de la EK, ya que en el momento posterior al tratamiento con IGIV, independientemente de la aparición o no de LACs, los valores permanecen elevados o incluso aumentan. Esto se debe a que la administración de IGIV produce elevación de VSG [184] y por consiguiente no es un marcador adecuado para valorar la eficacia del tratamiento [1,5]. Sin embargo las cifras de PCR y CPS son más fiables, ya que disminuyen y se normalizan antes que la VSG durante la resolución del proceso inflamatorio [1,5].

Los biomarcadores más destacados en nuestra muestra en el momento del diagnóstico de la EK son la hemoglobina (Hb) la PCR y la CPS:

En el estudio del grupo nacional KAWA-RACE publicado en 2019 [183] concluyen que los pacientes EK con anemia y leucocitosis tienen un elevado riesgo de afectación cardiológica. Nosotros no encontramos correlación con la cifra de leucocitos, pero si nos parece importante el papel de la **hemoglobina**. Encontramos diferencias significativas en las cifras de Hb entre EK completa  $\bar{x}$  11,24 g/dl ( $\sigma$  1,41) y EK incompleta  $\bar{x}$  10,38 g/dl ( $\sigma$  1,40), (p:0,04); en la aparición de LACs, siendo los valores de Hb en la EK sin LACs:  $\bar{x}$  11,20 g/dl ( $\sigma$  1,4) y con LACs:  $\bar{x}$  10,20 g/dl ( $\sigma$  1,4) (p: 0,02); y también en relación con los aneurismas, valores de Hb en la EK sin aneurismas:  $\bar{x}$  11,20 g/dl ( $\sigma$  1,4) y con aneurismas:  $\bar{x}$  9,97 g/dl ( $\sigma$  1,5), (p: 0,01).

Dado que la Hb está influenciada por la edad, se realizó una regresión logística considerando variables independientes edad, hemoglobina y sexo, y como variable dependiente el tipo de EK (completa/incompleta), encontrando (OR=0,52 [IC95%; 0,29-0,95]; 0,03). Es decir que por cada 1g/dl de aumento de Hb, el riesgo de tener un EK

incompleto se reduce a la mitad. Al considerar como variable dependiente la presencia de aneurismas, encontramos (OR=0,45 [IC95%; 0,22-0,94]; 0,03). Por tanto, por cada 1g/dl de aumento de Hb, el riesgo de tener aneurismas se reduce un 55%.

En cuanto a la **proteína C reactiva**, encontramos diferencias significativas (p:0,02) entre las cifras de PCR al diagnóstico en los EK que posteriormente desarrollaron LACs:  $\bar{x}$  14,0 mg/dl ( $\sigma$  6,7) respecto a los EK sin LACs:  $\bar{x}$  9,03 mg/dl ( $\sigma$  7,4), por lo que consideramos que es un parámetro para tener en cuenta como posible predictor de los pacientes que pueden desarrollarlas.

La **calprotectina sérica** tiene una validez pronóstica reseñable respecto al desarrollo de aneurismas, quedando este aspecto detallado en el siguiente apartado por ser el principal objetivo del presente estudio. Destacamos aquí que la CPS está significativamente elevada en el momento del diagnóstico de la EK y va descendiendo de forma gradual durante la progresión de la enfermedad, encontrando diferencias significativas entre los valores evolutivos de CPS (diferencias entre CPS-2 y CPS-3, p: 0,03 y entre CPS-3 y CPS-4, p: 0'009) salvo entre el momento CPS-1 y CPS-2 (p: 0,59) (Figura 14). Probablemente esto último se debe a que el momento 2 (posterior a IGIV) engloba a los pacientes EKR y los pacientes con LACs o aneurismas, en los que, como veremos más adelante, las cifras de CPS no descienden de forma significativa tras el tratamiento.

No encontramos diferencias significativas en cuanto a utilidad pronóstica en el resto de parámetros de laboratorio analizados.

## **Morbimortalidad**

Las secuelas más importantes de la EK son las relacionadas con la afectación cardiológica (Ver en apartado de objetivos 1.2).

En cuanto a la afectación sistémica, la afectación más frecuente en nuestra muestra es la hepática (27% de los pacientes), generalmente hipertransaminasemia y en ocasiones hepatomegalia. Aunque la dilatación de la vesícula biliar es muy frecuente al revisar las

imágenes ecográficas de nuestros pacientes, solo en un caso alcanzó las dimensiones de hidrops vesicular, característico de la EK. Las artralgias fueron referidas en un 15%, aunque quizá este síntoma esté infraestimado por la edad de los pacientes, que dificulta o impide la anamnesis.

Destaca la presencia de tres casos de uveítis (5,2%) y cuatro de hipoacusia neurosensorial (6,9%). Está descrito que ambas patologías pueden aparecer en la evolución de la EK, por lo que todos nuestros pacientes fueron valorados por un oftalmólogo durante su ingreso y en todos se realizaron Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEACT) tras el alta hospitalaria. Todos los casos de afectación ocular y auditiva se resolvieron de forma evolutiva, pero curiosamente hemos apreciado que tres de los casos con hipoacusia ocurrieron en pacientes EK con afectación coronaria, como describen otros autores<sup>[90]</sup>, y los de uveítis aparecieron en pacientes con factores de riesgo. Por tanto, al igual que las guías de referencia <sup>[1]</sup>, recomendamos que al menos en los casos más graves de EK se realice despistaje de posible afectación visual o auditiva.

En nuestra serie ha habido dos casos de Kawashock (Kawasaki Disease Shock Syndrome), pero ningún paciente ha fallecido por enfermedad de Kawasaki en nuestro centro en los últimos años.

En el trascurso del presente estudio, surgió a nivel mundial la pandemia por la enfermedad COVID19 y con ella el debut de casos Kawasaki-like asociados a lo que se denominó Síndrome Multiinflamatorio Sistémico asociado a infección por SARS-CoV2 (SIM-Peds/MIS-C/PIMS). Se recogieron muestras de calprotectina en todos los pacientes que ingresaron en nuestro centro, pero dado que posteriormente se ha consensuado que son entidades diferentes, todos ellos se han eliminado del presente estudio.

## 1- OBJETIVOS PRINCIPALES

### ***1.1- Analizar si los niveles de calprotectina sérica permiten predecir qué pacientes con enfermedad de Kawasaki tienen riesgo de ser refractarios al tratamiento con IGIV.***

El tratamiento de primera elección en la EK en la mayoría de consensos son las IGIV a dosis elevadas en combinación con AAS [1,3,56,125]. La resistencia o refractariedad a IGIV se define en general como la persistencia o reaparición de la fiebre a partir de las 36 horas y antes de 7 días después de haber finalizado la infusión de IGIV [1,3,122]. Algunas guías consideran un periodo de 24 horas tras la administración de IGIV [123] y otras 48 horas [124,125]. Aproximadamente el 10-20% de los pacientes con EK son refractarios, no-respondedores o resistentes al tratamiento inicial con IGIV (EKR) [6-8,14].

En nuestro estudio hemos considerado EKR a aquellos pacientes en los que persistía o reaparecía la fiebre a partir de las 36 horas y menos de 7 días tras la infusión de IGIV. El tratamiento se aplicó de acuerdo al último consenso nacional de EK publicado en 2018 [3], año en que se inició el presente estudio. Utilizamos por tanto en todos los pacientes una dosis de IGIV de 2 g/Kg asociando AAS en dosis moderadas 30-50 mg/Kg/día (VO, repartidas cada 6 horas) hasta confirmar remisión de la fiebre durante 2-3 días, momento en que se disminuía el AAS a dosis antiagregante (3-5 mg/Kg/día) hasta que el paciente acudía a revisión en consulta externa en el plazo de 6-8 semanas. Si en ese momento se confirmaba la ausencia de lesiones coronarias se suspendía el AAS, y si presentaba LACs o aneurismas se mantenía el tratamiento o se modificaba según los hallazgos ecocardiográficos. En los casos considerados graves o de alto riesgo según el mencionado consenso (Figura 12), se añadió desde el momento del diagnóstico metilprednisolona en dosis variables (bolos IV de 30 mg/Kg o dosis de 2 mg/Kg/día IV) en base a los criterios referidos, con pauta descendente posterior.

En nuestra serie la proporción de EKR fue del 15,52% (9/58), todos ellos recibieron una segunda dosis de IGIV (2 g/Kg) y corticoides vía IV (en mayor o menor dosis en función del primer escalón de tratamiento aplicado y de los criterios de riesgo de cada paciente) y solo un paciente recibió además tratamiento con inmunomoduladores (anakinra). Quizá el porcentaje de EKR no fue tan elevado como en otras series (está descrito hasta el 20%

de los casos de EK [6-8,14]) por la asociación de corticoides desde el momento del diagnóstico en los casos de EK graves o de alto riesgo.

No hemos encontrado diferencias significativas en la forma de presentación o la frecuencia de determinados signos clínicos que puedan orientar a EKS o EKR. Tampoco en cuanto a la edad de los pacientes o a los datos de laboratorio. Destacamos que el único parámetro en el que encontramos diferencias significativas entre EKS y EKR es la calprotectina sérica en los momentos CPS-2 (p 0,026), CPS-3 (0,003) y CPS-4 (p 0,02), siendo valor de CPS-2 es un factor de riesgo de EK refractaria (OR=1,12 [IC 95% 1,02 ; 1,23]; 0,018). Esto supone que por cada 1 µg/ml de aumento de **CPS-2**, el riesgo de que la EK sea refractaria al tratamiento con IGIV aumenta un 12%.

En nuestro estudio comprobamos además que en los pacientes con EK refractaria los valores de CPS no se modifican significativamente tras la administración de IGIV, sino que permanecen en cifras elevadas en el control realizado a las 24-48 horas (CPS-2), a diferencia de los casos de EK sensibles al tratamiento, en que si se aprecia una diferencia significativa de CPS entre los valores anteriores (CPS-1) y posteriores al mismo (CPS-2). Las cifras de CPS-1 en los EKR son superiores a las de los EKS, aunque la diferencia no alcanza la significación estadística. A pesar de ello, la CPS puede ser de gran utilidad para detectar los pacientes refractarios, especialmente en el control analítico realizado tras el tratamiento, siendo posible intensificar el tratamiento en esos pacientes. Para un valor de **Calprotectina sérica-2**  $\geq 14,09 \mu\text{g/mL}$ , la sensibilidad para detectar los EK resistentes al tratamiento con IGIV es del 75%; con una especificidad del 72,97%; LH [+] = 2,78; LH [-] = 0,34. El área bajo la curva ROC tiene un valor de 0.75 (IC95%: 0,50; 1,00).

Las cifras de CPS-3 y las de CPS-4 también son significativamente superiores en los EKR respecto a los EKS pero estos datos no son tan relevantes, porque llegados a ese punto (fase subaguda) ya habremos comprobado si el paciente es refractario o no al tratamiento.

***1.2- Analizar si los valores de calprotectina sérica pueden ser utilizados para identificar los pacientes de enfermedad de Kawasaki que tienen riesgo de aparición de aneurismas coronarios.***

Está descrito que el tratamiento con IGIV en los primeros 10 días de la enfermedad disminuye el riesgo de aneurismas coronarios desde un 20-25% en los pacientes no tratados hasta un 4-7% en los tratados [1-5]. Los últimos datos epidemiológicos publicados en España por el grupo KAWA-RACE en 2019 sobre de un total de 625 pacientes con EK, describen lesiones en arterias coronarias (LACs) en 23%, con 9,6% de aneurismas [183]. En nuestra serie el porcentaje de pacientes con LACs fue del 22% y, aunque el total de pacientes con aneurismas fue elevado (17,24%), realmente solo aparecieron aneurismas a pesar de un tratamiento correcto en 3 de ellos, lo que supone un 5,17% (similar a estudios previos). Los otros 7 pacientes ya presentaban los aneurismas en el momento del diagnóstico, por lo que no fue posible evitar su aparición.

Nuestro estudio confirma estadísticamente ( $p$  0,01) que, de acuerdo a lo establecido clásicamente [1,3,122], la aparición de LACs es más frecuente en los pacientes de menor edad. La media de edad en nuestros pacientes con LACs era 20,95 meses ( $\sigma$  22,66) y la de los pacientes sin LACs era de 40,55 meses ( $\sigma$  24,28) (Tabla 19).

En los pacientes con aneurismas la edad también fue inferior, aunque en ese caso no se alcanzó significación estadística ( $p$  0,10), quizá por el pequeño tamaño de la muestra ( $\bar{x}$  de edad de los pacientes con aneurismas: 24,48 meses ( $\sigma$  24,97) y sin aneurismas: 38,59 meses ( $\sigma$  24,71)).

La mayor afectación coronaria en edades tempranas en general se explica porque, al ser en ellos los síntomas más inespecíficos y de presentación más frecuentemente incompleta, es más difícil llegar a un diagnóstico precoz y se suele instaurar el tratamiento más tarde, propiciándose la afectación cardiológica [1].

Un resultado que confirma lo reflejado en toda la literatura previa es que a mayor duración de la fiebre aumenta el riesgo de aneurismas. En nuestra muestra los días de fiebre al diagnóstico son un factor de riesgo independiente de aneurismas (OR: 1,64 [IC 95% 1,04;2,57]; 0,032). Por cada día de fiebre el riesgo aumenta un 64%, detectando que la

duración de 5 o más días supone un riesgo de desarrollar aneurismas con una sensibilidad del 88,9%, aunque su especificidad es solo del 38%.

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre la forma de presentación como EK completa o incompleta y la presencia o no de aneurismas. Curiosamente tampoco encontramos diferencias con significación estadística entre el hecho de que se trate de una EK sensible/refractaria y el desarrollo de aneurismas, quizá por el pequeño tamaño de la muestra.

En cuanto a los parámetros de laboratorio, en los pacientes con LACs encontramos diferencias significativas en las cifras de hemoglobina, siendo inferiores en los pacientes con LACs:  $\bar{x}$  10,2 ( $\sigma$  1,4) respecto a los que no presentan LACs:  $\bar{x}$  11,2 ( $\sigma$  1,4) ( $p$ 0,02), y también en los valores de PCR, superiores en LACs:  $\bar{x}$  14,6 ( $\sigma$  6,7), sin LACs:  $\bar{x}$  9,03 (7,4). Aunque en el análisis univariante no apreciábamos diferencias significativas de CPS, al realizar el análisis multivariante, eliminando los factores de confusión sexo, días de fiebre y edad, encontramos que los valores de CPS-1 y los de CPS-2 son un factor de riesgo para diferenciar los EK con LACs de los que no las tienen (OR de CPS-1=1,07 [IC 95% 1; 1,15]; 0,05), OR de CPS-2=1,09 [IC 95% 1; 1,2]; 0,05).

Si nos centramos únicamente en los pacientes que desarrollaron aneurismas, la PCR no muestra diferencias significativas respecto a los pacientes sin aneurismas (a los que consideramos sanos). Los únicos datos de laboratorio en los que apreciamos diferencias fueron la Hb y la CPS, como se describe a continuación:

Al igual que en otros estudios <sup>[183]</sup>, apreciamos que las cifras de Hb son inferiores en los pacientes con aneurismas. En nuestro caso las cifras de Hb en los pacientes afectados eran  $\bar{x}$  9,97 g/dl ( $\sigma$  1,5) y en los sanos:  $\bar{x}$  11,20 g/dl ( $\sigma$  1,4) ( $p$ : 0,01). Para eliminar la influenciada de la edad, se realizó una regresión logística considerando variables independientes la edad, hemoglobina y sexo, y como variable dependiente la presencia de aneurismas, encontrando (OR=0,45 [IC95%; 0,22-0,94]; 0,03). En nuestra muestra, por cada 1g/dl de aumento de Hb, el riesgo de tener aneurismas se reduce un 55%.

En cuanto a la CPS, el análisis univariante muestra **diferencias significativas de CPS en los momentos 1 y 2 entre los pacientes con aneurismas y los sanos**. Al diagnóstico de

la EK los pacientes con aneurismas presentaban cifras de CPS-1: M 27,95  $\mu\text{g/ml}$  (IQ 8) y los sanos: M 11,22  $\mu\text{g/ml}$  (IQ 15,5), (p 0,02); y tras el tratamiento con IGIV, los pacientes con aneurismas tenían cifras de CPS-2: M 18,95  $\mu\text{g/ml}$  (IQ 21,9) y los sanos: M 9,2  $\mu\text{g/ml}$  (IQ10,3), (p 0,04).

El análisis multivariante confirma que **la elevación de CPS-1 y de CPS-2 son factores de riesgo de aneurismas coronarios** (OR de CPS-1= 1,09 [IC 95% 1,01; 1,18]; 0,029), (OR de CPS-2= 1,11 [IC 95% 1,01;1,22]; 0,03). Por cada 1  $\mu\text{g/ml}$  de aumento de CPS-1, el riesgo de aparición de aneurismas aumenta un 9%, y por cada 1  $\mu\text{g/ml}$  de aumento de CPS-2, el riesgo aumenta un 11%.

En los EK con LACs , al igual que vimos con los pacientes EK refractarios, las cifras de CPS no se modifican significativamente tras el tratamiento inicial, sino que se mantienen en cifras superiores a las de los pacientes sin afectación coronaria. Estos datos se hacen aún más ostensibles en el caso de los aneurismas, ya que, en los pacientes que los presentan, las cifras de CPS también permanecen elevadas después del tratamiento con IGIV (a diferencia de los pacientes sanos), y además los valores iniciales de CPS son significativamente más elevados que en los pacientes que no los desarrollan.

Para un valor de **Calprotectina sérica-1  $\geq 21.49 \mu\text{g/mL}$** , la sensibilidad para detectar posibles aneurismas es del **100%**, con una especificidad del 71.05%. Por encima de dicho valor, la probabilidad de desarrollar aneurismas en nuestro medio aumenta del 9,6% al 26%.

El valor de CPS-2, no se puede afirmar con tanta rotundidad ya que, para una cifra  $\geq 14.76 \mu\text{g/mL}$ , la sensibilidad y la especificidad son 71.43% y 76.32% respectivamente.

Durante el periodo de seguimiento de los pacientes con EK (que en algunos pacientes ha sido de varios años), hemos detectado que todos los aneurismas se han resuelto en un periodo más o menos largo de tiempo salvo los dos casos que recibieron tratamiento con IGIV más allá del plazo establecido de los primeros diez días desde el inicio de la fiebre. Esto corrobora la necesidad imperiosa de diagnosticar cuanto antes los casos de EK para poder iniciar el tratamiento precozmente.

## 2- OBJETIVOS SECUNDARIOS

### ***2.1- Estudiar la utilidad diagnóstica de la calprotectina sérica en la enfermedad de Kawasaki incompleta.***

Teniendo en cuenta que el valor de CPS-1 permite diferenciar los individuos sanos de los enfermos con EK ( $p < 0,001$ , Figura 14), un valor inicial de CPS superior a **6.11  $\mu\text{g/mL}$**  (Figura 16) podría ser útil para ayudar al diagnóstico de aquellos pacientes con sospecha de enfermedad de Kawasaki que no cumplen todos los criterios diagnósticos. Sin embargo, esta afirmación debe tomarse con precaución porque la CPS es un marcador de inflamación, de modo que un niño que presente fiebre por cualquier otra causa podría tener elevada la CPS y esto no lo hemos estudiado.

### ***2.2- Estudiar la relación de la calprotectina sérica con otros marcadores de actividad inflamatoria en la enfermedad de Kawasaki.***

En el momento 1, antes de la administración de IGIV, hemos encontrado correlación directa estadísticamente significativa entre las cifras de CPS y las de NT-proBNP y leucocitos; y una correlación inversa estadísticamente significativa con la Hb.

En el momento 2, después de la administración de IGIV, hemos encontrado correlación directa estadísticamente significativa entre los valores de CPS y los de PCR, PCT y leucocitos; y una correlación inversa estadísticamente significativa con los valores de la Hb.

Hemos comparado en nuestra muestra el AUC ROC del score de KAWA-RACE-1 y el de CPS-1 para predecir la aparición de aneurismas en pacientes con EK y, aunque el AUC de CPS-1 es superior, las diferencias no alcanzan significación estadística (Figura 31). Es posible que una muestra mayor dirima cuál de estos parámetros es mejor para ese propósito.

### **2.3- Determinar las cifras de calprotectina sérica en pacientes sanos:**

Dado que el laboratorio que comercializa la técnica no especifica las cifras normales en la población pediátrica, hemos considerado como valor de “CPS en individuos sanos” las cifras de los pacientes en el momento 4 (6<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> semana de evolución) que no presentaban aneurismas en el momento de realizar su determinación, comprobando que coinciden con cifras de PCR normales.

## **3- OTRAS APORTACIONES DEL ESTUDIO KAWACALP**

### **1- Observaciones apreciadas durante el periodo de estudio**

*-Solo han persistido aneurismas en los casos de EK tratados fuera del plazo establecido en las guías oficiales (después del 10º día de evolución).*

En el periodo de seguimiento de nuestra muestra (hasta 7 años en el caso de los primeros pacientes) solo han persistido aneurismas en 2 de los 10 casos, y en ambos el tratamiento se inició después de los 10 días de evolución desde el debut de la fiebre (plazo recomendado en todos los estudios previos), cuando ya se había establecido la afectación coronaria. El resto de aneurismas se resolvieron durante el periodo de realización de esta tesis.

*-Asociación de hipoacusia neurosensorial en EK con lesiones en arterias coronarias.*

De los cuatro pacientes-EK con hipoacusia neurosensorial en nuestra muestra, tres de ellos tenían además lesiones en arterias coronarias (un paciente presentaba ectasia coronaria y dos pacientes desarrollaron aneurismas), es decir se asociaban a los casos de EK graves. Aunque quizá no sea significativo por el tamaño de la muestra, otros autores también hacen referencia a este hallazgo <sup>[91]</sup>, por lo que recomendamos realizar estudio auditivo al menos en los pacientes con afectación coronaria. En los 4 casos la hipoacusia fue transitoria, remitiendo al cabo de unos meses.

*-Exacerbación de los signos clínicos con los picos de fiebre.*

Este hecho ha sido refrendado por varios familiares de pacientes con EK, que encontraban que los signos clínicos eran más marcados cuando el niño presentaba un pico febril. Dado que algunos de los signos de la EK (fundamentalmente la inyección conjuntival, el exantema y el eritema palmo-plantar), son consecuencia directa de la vasculitis de pequeños vasos que configura la enfermedad, al coincidir con la vasodilatación provocada por la fiebre, estos hallazgos se hacen más ostensibles. En concreto en un paciente que ingresó en nuestro centro por un proceso febril sin filiar, se diagnosticó de EK durante su estancia hospitalaria porque solo aparecían el exantema y la inyección conjuntival coincidiendo con los picos de fiebre, y esto pudo ser comprobado presencialmente. Quizá sería importante tenerlo en cuenta en los casos en que se refieran síntomas sugestivos de EK aunque no se aprecien en la exploración inicial, recomendando una observación más prolongada de dichos pacientes.

*-Descamación en manos y pies.*

Clásicamente se ha descrito que, en la fase subaguda de la enfermedad, en algunos casos de EK se produce una descamación laminar periungueal en manos y pies. En el periodo de estudio hemos apreciado que esta descamación, que efectivamente empieza en torno a las uñas de manos y/o pies, en muchas ocasiones se extiende posteriormente a todas las palmas y/o plantas sin dejar después ninguna cicatriz.

También hemos confirmado, como se refiere en otros estudios <sup>[62,63]</sup>, que en algunos de los pacientes con EK esta descamación puede aparecer de forma recurrente coincidiendo con otros procesos febriles (sin criterios de EK en ese momento) en los meses posteriores al ingreso por EK.

2- Unificación del protocolo de actuación en la enfermedad de Kawasaki en nuestro hospital pediátrico (HCUVA).

Los pacientes con EK de nuestra muestra se diagnosticaron por tres vías: algunos fueron remitidos a nuestro centro por su pediatra de Atención Primaria con la sospecha de la enfermedad, otros se detectaron en el Servicio de Urgencias al acudir por un cuadro febril

y el resto se diagnosticaron durante la hospitalización tras haber ingresado por otro motivo. Después de recibir tratamiento, al alta continuaron seguimiento en consulta externa de Pediatría y Cardiología. Todo este proceso conlleva la intervención de múltiples profesionales y la posibilidad de variabilidad en su atención. Para evitarlo, desde el momento en que se llevó a cabo el planteamiento de esta tesis, la doctoranda elaboró un protocolo de diagnóstico y tratamiento (basado fundamentalmente en el consenso nacional de 2018 y adaptado a nuestro centro), y se creó un perfil de exámenes complementarios específico en Selene (sistema de gestión de pacientes que utiliza el HCUVA). De esta forma, se ha asegurado que en todos los casos se ha seguido el mismo esquema diagnóstico y terapéutico.

### **Limitaciones del estudio**

La limitación principal de este estudio es no haber alcanzado el tamaño muestral diseñado. Considerando que esta es una enfermedad rara y que un estudio de un solo centro podría ser insuficiente para alcanzar el tamaño muestral necesario, al inicio de esta tesis se ofreció la posibilidad de participar a todos los hospitales de la red nacional incluidos en el proyecto KAWA-RACE. De los ocho hospitales que se ofrecieron, finalmente solo tres de ellos colaboraron en el estudio KAWACALP: Hospital la Paz (Madrid), Hospital 12 de Octubre (Madrid) y Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona), y el número de muestras remitido fue escaso (14 pacientes entre los 3 centros, de los cuales solo se pudieron utilizar 6). Múltiples factores pueden haber influido en este hecho, fundamentalmente se atribuye a la coincidencia en el tiempo con la pandemia por la enfermedad COVID19 y la consiguiente desestabilización del Sistema Nacional de Salud; todos los esfuerzos se volcaron en la labor asistencial, dificultando mucho la recogida de muestras de otros centros. Además, múltiples pacientes durante los años 2020 y 2021 en los que se guardaron muestras, no se llegaron a incluir finalmente en nuestro estudio por considerarse SIMPedS Kawasaki-like. Fuera de este periodo también encontramos una importante dificultad estratégica para recoger las cuatro muestras de sangre de cada paciente, ya que implicaba la participación de múltiples Servicios o Secciones hospitalarias (Urgencias, Hospitalización, UCI, Consultas externas, Laboratorio) y en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad (ingreso/pretratamiento, postratamiento, fase subaguda y fase de convalecencia).

El desarrollo de este proyecto se ha prolongado en el tiempo por diferentes motivos. De una parte la necesidad de la doctoranda de compaginar su desarrollo con la actividad asistencial hospitalaria, y por otra, dado que se trata de una enfermedad rara, la dificultad en recopilar el número necesario de pacientes prácticamente en un único centro (HCUVA) por los problemas referidos previamente. Transcurrido un periodo de cuatro años se dio por concluido el muestreo para no prolongar más la obtención de resultados. En ese momento el número de pacientes incluidos era de 61 en el HCUVA y 14 en el resto de los hospitales; finalmente se seleccionaron 45 (39 y 6 respectivamente). No ha sido posible, por tanto, alcanzar el tamaño muestral planteado al inicio de este estudio.

### **Fortalezas del estudio**

El estudio se ha realizado de forma observacional y prospectiva; por tanto, todos los pacientes han estado expuestos a la enfermedad, con un periodo de seguimiento, como mínimo hasta la recogida de la cuarta muestra (en el HUCVA todos tiene al menos un año de seguimiento posterior al debut de la EK), y un resultado determinado en su evolución en función de la aparición o no de lesiones coronarias durante las fases aguda y subaguda de la enfermedad, que constituyen el periodo de mayor riesgo clínico.

Se estableció un protocolo específico para la recogida de CPS en EK en nuestro hospital infantil que se trasladó al resto de centros participantes. Esto ha permitido disponer de criterios unificados para dicha tarea en los diversos ámbitos implicados en la atención sanitaria a estos pacientes: Urgencias, Hospitalización y Consultas Externas hospitalarias.

La asistencia a estos pacientes durante el ingreso en Hospitalización y el seguimiento posterior en Consulta Externa han sido realizados de forma casi exclusiva por una sola persona (la doctoranda), lo que ha permitido unificar los exámenes complementarios realizados y los tratamientos aplicados, además de poder valorar de una forma más precisa la evolución de estos pacientes. Todo ello ha contribuido a aumentar significativamente la experiencia en el manejo de la EK.

Pese a ser una enfermedad considerada como rara, al tratarse de un hospital de referencia pediátrica a nivel regional, el número de casos diagnosticados ha sido elevado (media de 14 casos/año, superior al número de pacientes en los que se han podido recoger todas las muestras), lo que supone una ventaja a la hora de poder realizar estudios sobre esta enfermedad.

Hasta donde tenemos conocimiento, el proyecto KAWACALP es el único estudio realizado en España sobre calprotectina sérica en pacientes con enfermedad de Kawasaki. En el momento de plantear esta tesis se analizaba la calprotectina en heces en algunos centros, pero creemos que el HCUVA era el único hospital en España que realizaba la determinación de calprotectina en suero (en nuestro centro se introdujo la técnica específicamente para este estudio). El reactivo solo estaba disponible en EEUU y Canadá para labores de investigación, no con fines diagnósticos (observación corroborada por el

representante del laboratorio que comercializaba entonces la técnica: calprotectina sérica, Calgranulina, MRP8/MRP14; S100A8/S100A9, laboratorios Bühlmann). Este ha sido por tanto un estudio pionero en la enfermedad de Kawasaki en España, y esperamos sirva de estímulo a otros investigadores para continuar avanzando en el conocimiento de esta interesante enfermedad.

### **Planteamientos para futuras líneas de investigación**

En vista del reconocido papel de la calprotectina en la actividad inflamatoria, recomendamos profundizar en su implicación en otras enfermedades de etiología inflamatoria o infecciosa. Si se establecen unos valores de corte para determinadas entidades, sería muy útil valorar las diferencias de calprotectina entre ellas y la enfermedad de Kawasaki, para poder utilizarla como biomarcador de diagnóstico. Podría así plantearse la utilización de CPS de forma rutinaria como un marcador disponible en un corto periodo de tiempo, al igual que la proteína C reactiva o la procalcitonina.

Recomendamos también investigar la implicación de la calprotectina en la fisiopatología de la enfermedad de Kawasaki. No solamente por su influencia en el componente inflamatorio, sino también por su efecto trombogénico, ya que es posible que mediante ese mecanismo pueda contribuir al desarrollo de trombosis a nivel de los aneurismas; riesgo fundamental en la enfermedad de Kawasaki, por el que se indica antiagregación profiláctica e incluso anticoagulación en los aneurismas de mayor tamaño. Si otros estudios demuestran dicha implicación, podrían contribuir a optimizar el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki investigando el desarrollo de agentes inhibitorios de la expresión de los genes que codifican esta proteína.

Algunos autores<sup>[186]</sup> han detectado que los niveles de calprotectina sérica pueden permanecer elevados años después de la fase aguda en pacientes EK con aneurismas gigantes. Si esto se confirma, la calprotectina podría utilizarse como un marcador del seguimiento evolutivo de estos pacientes.

Múltiples estudios han demostrado la asociación entre niveles elevados de calprotectina y riesgo cardiovascular en pacientes con infarto de miocardio y otras enfermedades

cardiovasculares, incluyendo la EK <sup>[187]</sup>; pero, como refieren dichos autores, son necesarios más estudios para validar su utilidad clínica en estas patologías.

El diagnóstico de la EK en la actualidad se sigue basando en criterios clínicos, que en ocasiones pueden ser comunes a otras enfermedades. Estos criterios no se han modificado desde que T. Kawasaki describiera la enfermedad pese a que otros signos aparecen con cierta frecuencia en la fase aguda y podrían ayudar a confirmar el diagnóstico (como la descamación perineal, la reactivación en el lugar de administración de la BCG o la cromoniquia). Quizá deberían replantearse los criterios diagnósticos y buscar activamente estos signos para facilitar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades.

Teniendo en cuenta que hemos detectado que en el momento del diagnóstico de la EK las cifras de CPS se correlacionan con las de NT-proBNP, leucocitos y Hb, podría plantearse a nivel nacional un score que incluya estos parámetros y aplicarlo a un número elevado de pacientes para evaluar su capacidad predictiva en relación a la aparición de aneurismas en los pacientes EK de nuestra población.



## **8.- CONCLUSIONES**



1- En la enfermedad de Kawasaki la calprotectina sérica está elevada en el momento del diagnóstico y disminuye significativamente durante la fase subaguda.

2- En un paciente con clínica sugerente de EK que no cumpla todos los criterios de EK completa, un valor de calprotectina sérica  $\geq 6.11 \mu\text{mL}$  puede contribuir a confirmar el diagnóstico, ya que lo diferencia de individuos sanos con alta sensibilidad y especificidad (86,67% y 91,1% respectivamente).

3- En los pacientes con enfermedad de Kawasaki refractaria, las cifras de calprotectina sérica no disminuyen significativamente después del tratamiento inicial con IGIV, a diferencia de los pacientes con EK sensible. El valor de calprotectina después del tratamiento  $\geq 14,09 \mu\text{g/mL}$  es un factor de riesgo de refractariedad, con sensibilidad del 75% y especificidad del 72,97%.

4- En el momento del diagnóstico de la enfermedad, los pacientes con enfermedad de Kawasaki que posteriormente desarrollan aneurismas coronarios presentan cifras de calprotectina sérica superiores a las de los pacientes sin aneurismas y no se modifican significativamente después del tratamiento habitual, manteniéndose en valores superiores a los de los pacientes sin afectación cardiológica. Previo al tratamiento con IGIV, un valor de calprotectina  $\geq 21,49 \mu\text{g/mL}$  predice la aparición de aneurismas con una sensibilidad del 100% y especificidad 71,05%. Por encima de dicho valor, la probabilidad de desarrollar aneurismas en nuestro medio aumenta del 9,6% al 26%.

5- Se confirma lo establecido en estudios previos, los casos de enfermedad de Kawasaki incompleta se dan con mayor frecuencia en los pacientes de menor edad, por lo que el diagnóstico entraña mayor dificultad, y sin embargo son los pacientes de mayor riesgo porque en esa franja etaria son más frecuentes las lesiones coronarias. La calprotectina sérica puede contribuir a detectar estos pacientes e instaurar un tratamiento más intensivo precozmente, disminuyendo las posibilidades de mala evolución.

6- La determinación de calprotectina sérica es una técnica accesible, fácil de realizar y con posibilidad de ser incorporada en los laboratorios de Urgencias para detectar los casos de enfermedad de Kawasaki con mayor probabilidad de asociar aneurismas coronarios.



## **9.- BIBLIOGRAFIA**



1. 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).
2. Marchesi A, Tarissi De Jacobis I, Rigante D, Rimini A, Malorni W, Corsello G, et al. Kawasaki disease: Guidelines of Italian Society of Pediatrics, part II - Treatment of resistant forms and cardiovascular complications, follow-up, lifestyle and prevention of cardiovascular risks. *Ital J Pediatr* 2018;44(1):1–18.
3. Barrios Tascón A et al. Consenso nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Engl Ed)* 2018;89(3):188.e1-188.e22.
4. Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol [Internet]* 2020;16(7):391–405.
5. Jone P ni, Tremoulet A, Choueiter N. Update on Diagnosis and Management of Kawasaki Disease : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation [Internet]* 2024.
6. 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 [Internet]* 2000;154(7):694.
7. Tremoulet AH, Best BM, Song S, Wang S, Corinaldesi E, Eichenfield JR, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2008;153(1):117–21.
8. Burns JC, Capparelli EV, Brown JA, Newburger JW GMP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. US/Canadian Kawasaki Syndrome Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(12):1144–8.
9. 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.
10. 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.
11. Younger DS. Epidemiology of the Vasculitides. *Neurol Clin.* 2019 May;37(2):201-217.
12. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, Folkema AM, Steiner CA, Schonberger LB. Hospitalizations for Kawasaki syndrome among children in the United States, 1997-2007. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2010;29(6):483–8.
13. Fernandez-Cooke E, Tascón AB, Sánchez-Manubens J, Antón J, Lozano CDG, Santos JA, et al. Epidemiological and clinical features of Kawasaki disease in Spain over 5 years and risk factors for aneurysm development. (2011- 2016): KAWA-RACE study group. *PLoS One* 2019;14(5):1–18.
14. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Kosami K, Matsubara Y, Ae R, et al. Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015–2016. *Pediatrics International* 2019;61(4):397–403.

15. Maddox RA, Holman RC, Uehara R et al. Recurrent Kawasaki disease: United States and Japan. *Pediatr Int* 2015;57(6):1116–20.
16. Ghimire L V., Chou FS, Mahotra NB, Sharma SP. An update on the epidemiology, length of stay, and cost of Kawasaki disease hospitalisation in the United States. *Cardiol Young* 2019;29(6):828–32.
17. Lo J, Gauvreau K, Baker AL, de Ferranti SD, Friedman KG, Lo MS, et al. Multiple Emergency Department Visits for a Diagnosis of Kawasaki Disease: An Examination of Risk Factors and Outcomes. *Journal of Pediatrics* 2021;232:127-132.e3.
18. Minich LLA, Sleeper LA, Atz AM, McCrindle BW, Lu M, Colan SD, et al. Delayed diagnosis of Kawasaki disease: What are the risk factors? *Pediatrics* 2007;120(6):e1434-40.
19. Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: A global update. *Arch Dis Child* 2015;100(11):1084–8.
20. Xie L ping, Yan W li, Huang M, Huang M rong, Chen S, Huang G ying, et al. Epidemiologic Features of Kawasaki Disease in Shanghai From 2013 Through 2017. *J Epidemiol.* 2020 Oct 5;30(10):429-435.
21. Kim GB, Han JW, Park YW, Song MS, Hong YM, Cha SH, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in South Korea: Data from nationwide survey, 2009-2011. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2014;33(1):24–7.
22. Lin MC, Lai MS, Jan SL, Fu YC. Epidemiologic features of Kawasaki disease in acute stages in Taiwan, 1997-2010: Effect of different case definitions in claims data analysis. *Journal of the Chinese Medical Association* 2015;78(2):121–6.
23. Tulloh RMR, Mayon-White R, Harnden A, Ramanan A V., Tizard EJ, Shingadia D, et al. Kawasaki disease: A prospective population survey in the UK and Ireland from 2013 to 2015. *Arch Dis Child* 2019;104(7).
24. Martínez Ruiz M, Del Castillo Martín F, Borque Andrés C, García Miguel MJ, De José Gómez MI, Martínez Cortés F, et al. Incidencia y características clínicas de la enfermedad de Kawasaki. *An Pediatr (Engl Ed)* 2003;59(4):323–7.
25. Sánchez-Manubens J, Antón J, Bou R, Iglesias E, Calzada-Hernandez J, Rodó X, et al. Kawasaki disease is more prevalent in rural areas of Catalonia (Spain). *An Pediatr (Engl Ed)* 2017;87(4):226–31.
26. Hirata S, Nakamura Y YH. Incidence rate of recurrent Kawasaki disease and related risk factors: From the results of nationwide surveys of Kawasaki disease in Japan. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2001;90(1):40–4.
27. Sudo D NY. Nationwide surveys show that the incidence of recurrent Kawasaki disease in Japan has hardly changed over the last 30 years. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 2017;106(5):796–800.
28. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Clinical features of patients with Kawasaki disease whose parents had the same disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(12):1166–9.
29. Banday AZ, Bhattacharya D, Pandiarajan V, Singh S. Kawasaki disease in siblings in close temporal proximity to each other—what are the implications? *Clin Rheumatol* 2021;40(3):849–55.

30. Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H. Parents with a history of Kawasaki disease whose child also had the same disease. *Pediatrics International* 2011;53(4):511–4.
31. Iwasa M, Inukai S. Poor response to intravenous immunoglobulin in patients with a parental history of Kawasaki disease. *Pediatrics International* 2022;64(1):37–40.
32. Ae R, Makino N, Kosami K, Kuwabara M, Matsubara Y, Nakamura Y. Epidemiology, Treatments, and Cardiac Complications in Patients with Kawasaki Disease: The Nationwide Survey in Japan, 2017-2018. *Journal of Pediatrics* 2020;225:23-29.e2.
33. Park YW, Han JW, Hong YM, Ma JS, Cha SH, Kwon TC, et al. Epidemiological features of Kawasaki disease in Korea, 2006-2008. *Pediatrics International* 2011;53(1):36–9.
34. Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M, Fujita Y, Nagai M, Kawasaki T, et al. A nationwide incidence survey of kawasaki disease in 1985-1986 in Japan. *Journal of Infectious Diseases* 1988;158(6).
35. Dergun M, Kao A, Hauger SB, Newburger JW, Burns JC. Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(9):876–81.
36. Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenweier M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(1):253–7.
37. Nakamura Y, Aso E, Yashiro M, Uehara R, Watanabe M, Oki I, et al. Mortality among persons with a history of kawasaki disease in Japan: Mortality among males with cardiac sequelae is significantly higher than that of the general population. *Circulation Journal* 2008;72(1):134–8.
38. Burns JC, Herzog L, Fabri O, Tremoulet AH, Rodó X, Uehara R, et al. Seasonality of Kawasaki Disease: A Global Perspective. *PLoS One* 2013;8(9).
39. Rodó X, Ballester J, Cayan D, Melish ME, Nakamura Y, Uehara R, et al. Association of Kawasaki disease with tropospheric wind patterns. *Sci Rep* 2011;1(March 1986):1–7.
40. Rodó X, Navarro-Gallinad A, Kojima T, Morguá JA, Borràs S, Fontal A. Sub-weekly signatures relate ultrafine aerosols enriched in metals from intensive farming and urban pollution to Kawasaki disease. *Environmental Research Letters* 2023;18(7).
41. Jorquera H, Borzutzky A, Hoyos-Bachiloglu R, García A. Association of Kawasaki disease with tropospheric winds in Central Chile: Is wind-borne desert dust a risk factor? *Environ Int* 2015;78:32–8.
42. Burns JC, DeHaan LL, Shimizu C, Bainto E V., Tremoulet AH, Cayan DR, et al. Temporal Clusters of Kawasaki Disease Cases Share Distinct Phenotypes That Suggest Response to Diverse Triggers. *Journal of Pediatrics* 2021;229:48-53.e1.
43. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324(3):259.
44. Burney JA, Roberts SC, Dehaan LL, Shimizu C, Bainto E V., Newburger JW, et al. Epidemiological and Clinical Features of Kawasaki Disease during the COVID-19 Pandemic in the United States. *JAMA Netw Open* 2022;5(6):E2217436.

45. Wu WS, Yang TH, Chen K Den, Lin PH, Chen GR, Kuo HC. KDmarkers: A biomarker database for investigating epigenetic methylation and gene expression levels in Kawasaki disease. *Comput Struct Biotechnol J* 2022;20:1295–305.
46. Nakamura A, Ikeda K, Hamaoka K. Aetiological significance of infectious stimuli in Kawasaki disease. *Front Pediatr* 2019;7(MAY):1–9.
47. Kumrah R, Vignesh P, Rawat A, Singh S. Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020;59(1):122–39.
48. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(3):247–58.
49. Lee KY, Han JW, Lee JS. Kawasaki disease may be a hyperimmune reaction of genetically susceptible children to variants of normal environmental flora. *Med Hypotheses* 2007;69(3):642–51.
50. Bordea MA, Costache C, Grama A, Florian AI, Lupan I, Samaşca G, et al. Cytokine Cascade in Kawasaki Disease Versus Kawasaki-Like Syndrome. *Physiol Res* 2022;71(1):17–27.
51. Leung DYM, Schlievert PM. Kawasaki syndrome: role of superantigens revisited. *FEBS Journal* 2021;288(6):1771–7.
52. Rivas-Larrauri F, Aguilar-Zanela L, Castro-Oteo P, Rosales-Hernandez LA, Otero-Mendoza F, López-Herrera G, et al. Kawasaki disease and immunodeficiencies in children: case reports and literature review. *Rheumatol Int* 2019;39(10):1829–38.
53. Sharma S, Nadig PL, Pilania RK, Sharma K, Dhaliwal M, Rawat A, et al. Kawasaki Disease and Inborn Errors of Immunity: Exploring the Link and Implications. *Diagnostics* 2023;13(13):2151.
54. Rodó X, Curcoll R, Robinson M, Ballester J, Burns JC, Cayan DR, et al. Tropospheric winds from northeastern China carry the etiologic agent of Kawasaki disease from its source to Japan. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(22):7952–7.
55. Ozeki Y, Yamada F, Saito A, Kishimoto T, Yashiro M, Makino N, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease distinguished by seasonal variation: an age-specific analysis. *Ann Epidemiol* 2018;28(11):796–800.
56. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, et al. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circulation Journal* 2020;84(8):1348–407.
57. Marrani E, Burns JC, Cimaz R. How Should We Classify Kawasaki Disease? *Front Immunol* 2018;9(December):1–7.
58. Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, Baker SC, Takahashi M, Bhatti TR, et al. Three linked vasculopathic processes characterize Kawasaki disease: A light and transmission electron microscopic study. *PLoS One* 2012;7(6).
59. Marchesi A, Tarissi De Jacobis I, Rigante D, Rimini A, Malorni W, Corsello G, et al. Kawasaki disease: Guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part i - Definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr* 2018;44(1):1–18.
60. Pal P, Roy M, Nandi A, Ahmed N. Orange–brown chromonychia, a novel finding in Kawasaki disease: 10 years since the first publication. *Indian Journal of Paediatric Dermatology* 2020;21(3):161.

61. Mitsuishi T, Miyata K, Ando A, Sano K, Takanashi J ichi, Hamada H. Characteristic nail lesions in Kawasaki disease: Case series and literature review. *Journal of Dermatology* 2022;49(2):232–8.
62. Manders SM. Recurrent Toxin-Mediated Perineal Erythema. *Arch Dermatol* 1996;132(1):57.
63. Michie C, Kinsler V, Tulloh R, Davidson S. Recurrent skin peeling following Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2000;83(4):353–5.
64. Burns JC, Joffe L, Sargent RA, Glode MP. Anterior uveitis associated with Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1985;4(3):258–61.
65. Hu J, Ren W. Analysis of multiple organ involvement in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2022;181(3):951–7.
66. Kasem Ali Sliman R, van Montfrans JM, Nassrallah N HSM. Retropharyngeal abscess-like as an atypical presentation of Kawasaki disease: a case report and literature review. *Pediatr Rheumatol Online J* 2023;21(1):34.
67. Isidori C, Sebastiani L, Esposito S. A case of incomplete and atypical kawasaki disease presenting with retropharyngeal involvement. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16(18).
68. Arslanoglu Aydin E, Demir S, Aydin O, Bilginer Y, Ozen S. Pleural effusion as an atypical presentation of Kawasaki disease: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2019;13(1):4–9.
69. Alhammadi AH HM. Comorbidity of Kawasaki disease and group A streptococcal pleural effusion in a healthy child: a case report. *Int J Gen Med* 2013;6:613–6.
70. Lee SH, Jeon YH, Yang HJ, Pyun BY. Pleural effusion and disseminated intravascular coagulopathy: The rarely reported complications of kawasaki disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2010;49(6):598–600.
71. Lai CC, Lin WT, Lin HC. Parotitis: An Initial Manifestation of Kawasaki Disease. *Journal of Pediatrics* [Internet] 2019;214:235-235.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.06.067>
72. Yokoyama K. Parotitis as an Initial Symptom of Kawasaki Disease. *Case Rep Pediatr* 2017;2017:1–3.
73. Li Y, Yang Q, Yu X, Qiao H. A case of Kawasaki disease presenting with parotitis: A case report and literature review. *Medicine (United States)* 2019;98(22).
74. Tanti SK, Mishra S. Atypical Kawasaki Disease Complicated With Coronary Artery Aneurysm: A Case Report and Review of Literature. *Cureus* 2021;13(2):10–4.
75. Li Y, Yang Q, Yu X, Qiao H. A case of Kawasaki disease presenting with parotitis: A case report and literature review. *Medicine (United States)* 2019;98(22).
76. Tori C, Bazán C, Vargas M. Enfermedad de Kawasaki: A propósito de un caso atípico y con intususcepción. *Revista Médica Herediana* 2013;12(1):37.
77. Baker AL, Lu M, Minich LLA, Atz AM, Klein GL, Korsin R, et al. Associated Symptoms in the Ten Days Before Diagnosis of Kawasaki Disease. *Journal of Pediatrics* 2009;154(4).
78. Goknar N, Demir AD, Ataman Y, Gokalp S, Oktem F, Kasapcopur O. A Case of Kawasaki Disease with Initial Presentation of Arthritis and Icterus. *Bezmialem Science* 2017;5(2):86–9.

79. Choi MH, Kim SH, Lee JS, Song J, Kang IS, Huh J. Clinical significance of late onset arthritis in kawasaki disease. *Iran J Pediatr* 2019;29(3).
80. Hattori S, Nozawa T, Nishimura K, Hara R, Murase A, Ohara A, et al. Characteristics of persistent arthritis with refractory Kawasaki disease: a single-center retrospective study. *Sci Rep* 2023;13(1):1–8.
81. Kanemasa H, Nanishi E, Takada H, Ishimura M, Nishio H, Honjo S, et al. Overlapping Features in Kawasaki Disease-Related Arthritis and Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis: A Nationwide Study in Japan. *Front Pediatr* 2021;9(July).
82. Michihata N, Suzuki T, Honda A, Oka I, Yoshikawa T, Saito K, et al. Clinical Features of Kawasaki Disease With Atlantoaxial Rotatory Fixation. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2022;41(8):626–30.
83. Conticini E, d’Alessandro M, Al Khayyat SG, D’Alessandro R, D’Ignazio E, Pata AP, et al. Inflammatory muscle involvement in systemic vasculitis: A systematic review. *Autoimmun Rev* [2022;21(3):103029.
84. Huang L, Peng S, Li J, Xie D. Case Report: Lower Limb Muscle Weakness in a Child With Kawasaki Disease. *Front Pediatr* 2022;10(June):1–6.
85. Lin, H. and Burton, E. M. and Felz MW. Orbital myositis due to Kawasaki’s disease. *Pediatr Radiol* 1999;29(8):634--636
86. Vigil-Vázquez S, Butragueño-Laiseca L, López-González J, García-San Prudencio M, Rincón-López E. A Case of Kawasaki Disease Presenting as Severe Myositis. *Indian J Pediatr* 2019;86(11):1066–7.
87. Anjani G, Johnson N, Navid A, Saka R, Jindal AK, Singh S. Kawasaki disease malingering as juvenile dermatomyositis: case-based review : Myositis in Kawasaki disease. *Rheumatol Int* 2022;42(5):913–9.
88. Sundel RP, Cleveland SS, Beiser AS, Newburger JW, McGill T, Backer AL, et al. Audiologic profiles of children with Kawasaki disease. *American Journal of Otology*1992;13(6):512–5.
89. Da Silva CHM, Roscoe ICRG, Fernandes KP, Novaes RM, Lázari CS. Sensorineural hearing loss associated with Kawasaki disease. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78(1):71–4.
90. Knott PD, Orloff LA, Harris JP, Novak RE, Burns JC. Sensorineural hearing loss and kawasaki disease: A prospective study. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery* 2001;22(5):343–8.
91. Maggio MC, Corsello G, Salvo G, Puma DG, Cimaz R. Brainstem Auditory Evoked Potentials and Visual Potentials in Kawasaki Disease : An Observational Monocentric Study. *Front Pediatr* 2020;8(December):1–7.
92. Liu X, Zhou K, Hua Y, Wu M, Liu L, Shao S, et al. Neurological involvement in Kawasaki disease : a retrospective study. 2020;4–11.
93. Hamahata K, Yoshida A. Acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion in Kawasaki disease. *Pediatr Int.* 2017 Dec;59(12):1276-1278.
94. Yeom JS, Cho JY, Woo H ok. Understanding the importance of cerebrovascular involvement in Kawasaki disease. 2019;62(9):334–9.
95. Chen J, Liu P, Hu W, Xu Y, Deng J. Facial nerve palsy may indicate coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Clin Rheumatol* 2021;40(10):4191–7.

96. Maglione M, Barlabà A, Grieco M, Cosimi R, Di Nardo G, Di Marco GM, et al. Incomplete Kawasaki Disease with Peripheral Facial Nerve Palsy and Lung Nodules: A Case Report and Literature Review. *Children* 2023;10(4).
97. Vargas-Gutiérrez M, Hernández M, Tapia-campos G, Ulloa-gutiérrez R, José S, Rica C. Enfermedad de Kawasaki complicada con papiledema bilateral y queratitis disciforme. Poster presentado en el XIV Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica SLIPE; Mayo 25-28, 2011;Punta Cana, República Dominicana.
98. Watanabe T. Kidney and Urinary Tract Involvement in Kawasaki Disease. *Int J Pediatr*. 2013;2013:831834.
99. Krug P, Boyer O, Balzamo E, Sidi D, Lehnert A, Niaudet P. Nephrotic syndrome in Kawasaki disease: A report of three cases. *Pediatric Nephrology* 2012;27(9):1547–50.
100. Roy, S., Chakrabartty S. Kawasaki Disease Presenting as Acute Scrotum. *Indian J Pediatr* 2018;85:796.
101. Yang MC, Wu KL, Huang CN, Liu YC, Chien YH, Fu CM, et al. Kawasaki disease in children with Bacillus Calmette-Guérin scar reactivity: Focus on coronary outcomes. *J Formos Med Assoc*. 2023 Oct;122(10):1001-1007.
102. Singh S, Jindal AK, Pilia RK. Diagnosis of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018;21(1):36–44.
103. Chen X, Zhao ZW, Li L, Chen XJ, Xu H, Lou JT, et al. Hypercoagulation and elevation of blood triglycerides are characteristics of Kawasaki disease. *Lipids Health Dis* 2015;14(1):1–9.
104. Lech M, Guess J, Duffner J, Oyamada J, Shimizu C, Hoshino S, et al. Circulating Markers of Inflammation Persist in Children and Adults With Giant Aneurysms After Kawasaki Disease. *Circ Genom Precis Med* 2019;12(4):e002433.
105. Li SC, Tsai KW, Huang LH, Weng KP, Chien KJ, Lin Y, et al. Serum proteins may facilitate the identification of Kawasaki disease and promote in vitro neutrophil infiltration. *Sci Rep* 2020;10(1):1–12.
106. Nandi A, Pal P, Basu S. A comparison of serum IL6 and CRP levels with respect to coronary changes and treatment response in Kawasaki disease patients: a prospective study. *Rheumatol Int* 2019;39(10):1797–801.
107. Wang Y, Qian SY, Yuan Y, Wang Q, Gao L, Chen X, et al. Do cytokines correlate with refractory Kawasaki disease in children? *Clinica Chimica Acta* 2020;506(March):222–7.
108. Kong WX, Ma FY, Fu SL, Wang W, Xie CH, Zhang YY, et al. Biomarkers of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *World Journal of Pediatrics* 2019;15(2):168–75.
109. Wen H, Hun M, Zhao M, Han P, He Q. Serum ferritin as a crucial biomarker in the diagnosis and prognosis of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*.2022 Aug 10;9:941739.
110. Liu, C., & Wu J. Value of blood inflammatory markers for predicting intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr* 2022;10:969502.

111. Desjardins L, Dionne A, Meloche-Dumas L, Fournier A, Dahdah N. Echocardiographic Parameters During and Beyond Onset of Kawasaki Disease Correlate with Onset Serum N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP). *Pediatr Cardiol* 2020;41(5):947–54.
112. McCrindle BW, Cifra B. The role of echocardiography in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018;21(1):50–5.
113. Conti G, Giannitto N, De Luca FL, Salpietro A, Oreto L, Viola I, et al. Kawasaki disease and cardiac involvement: An update on the state of the art. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;34(4):47–53.
114. Jiang LC, Cao JY, Chen M. Coronary artery aneurysm combined with other multiple aneurysms at multiple locations: A case report and systematic review. *Medicine* 2017;96(50):1–6.
115. Cura MA, Haskal ZJ, Weintraub J, Benvenisty A. SIR 2004 film panel case: Systemic artery aneurysms in Kawasaki disease. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2004;15(9):1009–11.
116. Gamez-Gonzalez LB, Moribe-Quintero I, Cisneros-Castolo M, Varela-Ortiz J, Garrido-García M. Kawasaki disease shock syndrome : Unique and severe subtype of Kawasaki disease. 2018;781–90.
117. Li Y, Zheng Q, Zou L, Wu J, Guo L, Teng L, et al. Kawasaki disease shock syndrome: Clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN- $\gamma$  as biomarkers for early recognition. *Pediatric Rheumatology* 2019;17(1):1–9.
118. Tsuda E, Singhal M. Role of imaging studies in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018;21(1):56–63.
119. Kadiyani L, Mohankumar SP, Arumugam P, Gupta SK, Bagri NK, Pandey N KS. Systemic artery aneurysms – A marker of high-risk Kawasaki disease. *Ann Pediatr Cardiol* 2024;17(5):377-380.
120. Zhao QM, Chu C, Wu L, Liang XC, Sun SN, He L, et al. Systemic artery aneurysms and kawasaki disease. *Pediatrics* 2019;144(6).
121. Hoshino S, Tsuda E, Yamada O. Characteristics and fate of systemic artery aneurysm after Kawasaki disease. *Journal of Pediatrics* 2015;167(1):108-112.
122. Gorelik M, Chung SA, Ardalan K, Binstadt BA, Friedman K, Hayward K, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Kawasaki Disease. *Arthritis and Rheumatology* 2022;74(4):586–96.
123. Saji T. Guidelines for medical treatment of acute Kawasaki disease: Report of the Research Committee of the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery (2012 revised version). *Pediatrics International* 2014;56(2):135–58.
124. Eleftheriou D, Levin M, Shingadia D, Tulloh R, Klein NJ, Brogan PA. Management of Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2014;99(1):74–83.
125. De Graeff N, Groot N, Ozen S, Eleftheriou D, Avcin T, Bader-Meunier B, et al. European consensus-based recommendations for the diagnosis and treatment of Kawasaki disease-the SHARE initiative. *Rheumatology (United Kingdom)* 2019;58(4):672–82.
126. Furusho K, Sato K, Soeda T, Matsumoto H, Okabe T, Hirota T KS. High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease. *Lancet* 1983;2:1359.

127. Broderick C, Kobayashi S, Suto M, Ito S, Kobayashi T. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2023 Jan 25;1(1):CD014884.
128. Oates-Whitehead RM, Baumer JH, Haines L, Love S, Maconochie IK, Gupta A, Roman K, Dua JS, Flynn I. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(4):CD004000.
129. Lo MS, Newburger JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018;21(1):64–9.
130. Berger M. Adverse effects of IgG therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013;1(6):558–66.
131. Cheon EJ, Oh JS. Hemolytic anemia associated with intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease. *BMC Pediatr* 2024;24(1):1–6.
132. Van Anh K VY, Shah S, Tremoulet AH. Hemolysis From Intravenous Immunoglobulin in Obese Patients With Kawasaki Disease. *Front Pediatr* 2020;8(April):8–13.
133. Zhu F, Ang JY. 2021 Update on the Clinical Management and Diagnosis of Kawasaki Disease. *Curr Infect Dis Rep* 2021;23(3):1–11.
134. Huang YH, Hsin YC, Wang LJ, Feng WL, Guo MMH, Chang LS, et al. Treatment of Kawasaki Disease: A Network Meta-Analysis of Four Dosage Regimens of Aspirin Combined With Recommended Intravenous Immunoglobulin. *Front Pharmacol* 2021;12(August):1–11.
135. Kuo HC, Hsu YW, Wu MS, Chien SC, Liu SF, Chang WC. Intravenous immunoglobulin, pharmacogenomics, and Kawasaki disease. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2016;49(1):1–7.
136. Son MBF, Gauvreau K, Newburger JW. Failure of Risk Prediction Modeling for IVIG Resistance in Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2023 May 1;151(5):e2022060423.
137. Sleeper LA, Minich LL, McCrindle BM, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Evaluation of Kawasaki Disease Risk-Scoring Systems for Intravenous Immunoglobulin Resistance. *J Pediatr* 2011;158(5):831-835.e3.
138. Kuniyoshi Y, Tsujimoto Y, Banno M, Taito S, Ariie T, Takahashi N, Tokutake H, Takada T. Prediction Models for Intravenous Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2023 May 1;151(5):e2022059175.
139. Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006;113(22):2606–12.
140. Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, Yamamoto T, Maki I, Miki 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 J Pediatr* 2007;166(2):131–7.
141. 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. *Journal of Pediatrics* 2006;149(2):237–40.
142. Kobayashi T, Saji T, Otani T, Takeuchi K, Nakamura T, Arakawa H, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery

- abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): A randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *The Lancet* 2012;379(9826):1613–20.
143. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised cont. *The Lancet* 2019;393(10176):1128–37.
  144. Grasa CD, Fernández-Cooke E, Domínguez-Rodríguez S, Aracil-Santos J, Barrios Tascon A, Sánchez-Manubens J, et al. Risk scores for Kawasaki disease, a management tool developed by the KAWA-RACE cohort. *Clin Rheumatol* 2022;41(12):3759–68.
  145. Bar-Meir M, Kalisky I, Schwartz A, Somekh E, Tasher D, Ashkenazi S, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7(1):25–9.
  146. Piram M, Darce Bello M, Tellier S, Di Filippo S, Boralevi F, Madhi F, et al. Defining the risk of first intravenous immunoglobulin unresponsiveness in non-Asian patients with Kawasaki disease. *Sci Rep* 2020;10(1):3125.
  147. Lam JY, Song MS, Kim GB, Shimizu C, Bainto E, Tremoulet AH, et al. Intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease patients: prediction using clinical data. *Pediatr Res* 2023;(July 2022):1–6.
  148. Chen S, Dong Y, Kiuchi MG, Wang J, Li R, Ling Z, et al. Coronary artery complication in kawasaki disease and the importance of early intervention a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2016;170(12):1156–63.
  149. Newburger, J. W., Sleeper, L. A., McCrindle, B. W., Minich, L. L., Gersony, W., Vetter, V. L., Atz, A. M., Li, J. S., Takahashi, M., Baker, A. L., Colan, S. D., Mitchell, P. D., Klein, G. L., Sundel, R. P. & PHNI (2007). Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356(7):663–675.
  150. Miura M. Role of glucocorticoids in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018;21(1):70–5.
  151. Gottlieb M, Rice M, Gore SR. What Is the Role of Corticosteroids for the Treatment of Kawasaki Disease in Children? *Ann Emerg Med*. 2023 Feb;81(2):140-142.
  152. Dusser P, Koné-Paut I. IL-1 inhibition may have an important role in treating refractory Kawasaki disease. *Front Pharmacol* 2017 Mar 28;8:163.
  153. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J, Bates O, Carbasse A, Saulnier JP, et al. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: A retrospective cases series. *Autoimmun Rev* 2018;17(8):768–74.
  154. Tremoulet AH, Jain S, Kim S, Newburger J, Arditi M, Franco A, et al. Rationale and study design for a phase I/IIa trial of anakinra in children with Kawasaki disease and early coronary artery abnormalities (the ANAKID trial). *Contemp Clin Trials* 2016;48:70–5.
  155. Masuda H, Kobayashi T, Hachiya A, Nakashima Y, Shimizu H, Nozawa T, et al. Infliximab for the Treatment of Refractory Kawasaki Disease: A Nationwide Survey in Japan. *Journal of Pediatrics* 2018;195:115-120.e3.

156. Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH, He F, Printz BF, Ashouri N, et al. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Dec;5(12):852-861.
157. Hamada H, Suzuki H, Onouchi Y, Ebata R, Terai M, Fuse S, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised cont. *The Lancet* 2019;393(10176):1128–37.
158. Du Y, Lee PY. At the Heart of Treating Kawasaki Disease: The Search for New Approaches to Prevent Coronary Artery Aneurysms. *Arthritis and Rheumatology* 2023;75(2):149–52.
159. Tremoulet AH. Adjunctive therapies in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018;21(1):76–9.
160. Saneeymehri S, Baker K, So TY. Overview of pharmacological treatment options for pediatric patients with refractory kawasaki disease. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* 2015;20(3):163–77.
161. Tremoulet AH. Adjunctive therapies in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis* 2018;21(1):76–9.
162. Hirono K, Foell D, Xing Y, Miyagawa-Tomita S, Ye F, Ahlmann M, et al. Expression of Myeloid-Related Protein-8 and -14 in Patients With Acute Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(6):1257–64.
163. Jin Jeong S. The role of fecal calprotectin in pediatric disease. *Korean J Pediatr* 2019;62(8):287–91.
164. Schiopu A, Cotoi OS. S100A8 and S100A9: DAMPs at the crossroads between innate immunity, traditional risk factors, and cardiovascular disease. *Mediators Inflamm* 2013;2013:828354.
165. Yonekawa K, Neidhart M, Altwegg LA, Wyss CA, Corti R, Vogl T, et al. Myeloid related proteins activate Toll-like receptor 4 in human acute coronary syndromes. *Atherosclerosis* 2011;218(2):486–92.
166. Abe J, Jibiki T, Noma S, Nakajima T, Saito H, Terai M. Gene Expression Profiling of the Effect of High-Dose Intravenous Ig in Patients with Kawasaki Disease. *The Journal of Immunology* 2005;174(9):5837–45.
167. Swart JF, de Roock S, Prakken BJ. Understanding inflammation in juvenile idiopathic arthritis: How immune biomarkers guide clinical strategies in the systemic onset subtype. *Eur J Immunol* 2016;46(9):2068–77.
168. Romand X, Bernardy C, Nguyen MVC, Courtier A, Trocme C, Clapasson M, et al. Systemic calprotectin and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine* 2019;86(6):691–8.
169. Kawasaki Y, Ohara S, Abe Y, Watanabe M, Suyama K, Sato M, et al. The role of serum myeloid-related protein 8/14 complex in Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Pediatric Nephrology* 2012;27(1).
170. Kawasaki Y, Suyama K, Go H, Imamura T, Ushijima Y, Sakai N, et al. Accumulation of macrophages expressing myeloid-related protein 8 associated with the

- progression of sclerotic changes in children with IgA nephropathy. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2009;218(1):49–55.
171. Manceau H, Chicha-Cattoir V, Puy H, Peoc'h K. Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: Update and perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(4):474–83.
  172. Koninckx CR, Donat E, Benninga MA, Broekaert IJ, Gottrand F, Kolho KL, et al. The Use of Fecal Calprotectin Testing in Paediatric Disorders: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition Gastroenterology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021;72(4):617–40.
  173. Iqbal M, Alakwe-Ojimba CE, Omeludike EK, Abung A, Ahmed K, Fazoranti-Sowemimo OF, et al. Calprotectin as Biomarker in Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *J Adv Med Res* 2023;35(19):219–29.
  174. Vaos G, Kostakis ID, Zavras N, Chatzemichael A. The role of calprotectin in pediatric disease. *Biomed Res Int* 2013;2013:542363.
  175. Fabi M, Filice E, Andreozzi L, Mattesini BE, Rizzello A, Palleri D, et al. Combination of fecal calprotectin and initial coronary dimensions to predict coronary artery lesions persistence in Kawasaki disease. *Sci Rep* 2022;12(1):1–7.
  176. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71.
  177. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture ( REDCap )— A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 2009;42(2):377–81.
  178. Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J; National consensus on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease]. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2018 Sep;89(3):188.e1-188.e22.
  179. Xie T, Wang Y, Fu S, Wang W, Xie C, Zhang Y, et al. Predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatology* 2017;15(1):1–9.
  180. Bar-Meir M, Kalisky I, Schwartz A, Somekh E, Tasher D, Ashkenazi S, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018;7(1):25–9.
  181. Martínez Pérez JA, Pérez Martin PS. La curva ROC. *Medicina de Familia SEMERGEN* 2023;49(1):101821.
  182. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148(3):839–43.
  183. Fernandez-Cooke E, Tascón AB, Sánchez-Manubens J, Antón J, Lozano CDG, Santos JA, et al. Epidemiological and clinical features of Kawasaki disease in Spain over 5 years and risk factors for aneurysm development. (2011- 2016): KAWA-RACE study group. *PLoS One* 2019;14(5):1–18.
  184. Romero JM. Utilidad diagnóstica de la velocidad de sedimentación globular. *Med Integral* 2002;39(7):325–9.
  185. Martínez Pérez JA, Pérez Martin PS. La curva ROC [ROC curve]. *Semerger*. 2023 Jan-Feb;49(1):101821.

186. Lech M, Guess J, Duffner J, Oyamada J, Shimizu C, Hoshino S, Farutin V, Bulik DA, Gutiérrez B, Sarvaiya H, Kapoor B, Koppes L, Saldova R, Stockmann H, Albrecht S, McManus C, Rudd PM, Kaundinya GV, Manning AM, Bosques CJ, Kahn AM, Daniels LB, Gordon JB, Tremoulet AH, Capila I, Gunay NS, Ling LE, Burns JC. Circulating Markers of Inflammation Persist in Children and Adults With Giant Aneurysms After Kawasaki Disease. *Circ Genom Precis Med.* 2019 Apr;12(4):e002433.
187. Iqbal M, Alakwe-Ojimba CE, Omeludike EK, Abung A, Ahmed K, Fazoranti-Sowemimo OF, Haseeb M, Sadare OC, Abel OO, Omole JA, Ajaykumar MA, Iftikhar AS, Das RK, Jude OE, Aubourg S. Calprotectin as Biomarker in Cardiovascular Disease: A Systematic Review. *J. Adv. Med. Med. Res.* 2023;35(19):219-2



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama del desequilibrio de los marcadores inflamatorios en la EK.....	32
Figura 2. Edema del dorso de manos y pies y eritema en palmas y plantas. Fase aguda de la EK. ....	36
Figura 3. Descamación periungueal en dedos de manos pies.....	36
Figura 4. Líneas de Beau. Fase de convalecencia de la EK. ....	37
Figura 5. Cromoniquia.....	37
Figura 6. Exantema polimorfo en la EK. Diferente morfología en distintos pacientes estudiados durante el periodo de esta tesis. ....	38
Figura 7. Inyección conjuntival no supurativa .....	39
Figura 8. Lengua aframbuesada y labios fisurados en la EK .....	39
Figura 9. Linfadenopatía cervical en la EK .....	40
Figura 10. Score KAWA-RACE-1. Probabilidad de desarrollar Aneurismas coronarios. ....	56
Figura 11. Score KAWA-RACE-2. Probabilidad de falta de respuesta a IGIV .....	56
Figura 12. Tratamiento de la fase aguda de la Enfermedad de Kawasaki .....	60
Figura 13: Diagrama de flujo de selección de pacientes .....	97
Figura 14. Valores de calprotectina sérica a lo largo del periodo de estudio de la EK (µg/ml) .....	103
Figura 15. Valores del logaritmo neperiano de la calprotectina sérica a lo largo del periodo de estudio de la EK. ....	105
Figura 16. Curva ROC de los valores de CPS-1 para diferenciar individuos sanos de los afectados de EK.....	106
Figura 17. Valores de calprotectina sérica en E. de Kawasaki completa o incompleta (µg/ml). ....	108
Figura 18. Valores del ln CPS-1 y ln CPS-2 en el caso de EK completa y EK incompleta (µg/ml). ....	109
Figura 19. Valores de calprotectina sérica en E. de Kawasaki sensible o refractaria a IGIV (µg/ml). ....	112

Figura 20. Valores del ln calprotectina sérica en E. de Kawasaki sensible o refractaria a IGIV.....	113
Figura 21. Curva ROC de calprotectina sérica ( $\mu\text{g/ml}$ ) en el momento-2 en pacientes EK refractarios al tratamiento con IGIV.....	116
Figura 22. Valores de calprotectina sérica ( $\mu\text{g/ml}$ ) en los cuatro momentos en pacientes EK Sensibles y EK Refractarios al tratamiento con IGIV.....	117
Figura 23. Valores de ln calprotectina sérica ( $\mu\text{g/ml}$ ) en los cuatro momentos en pacientes EK Sensibles y EK Refractarios al tratamiento con IGIV.....	118
Figura 24. Valores de calprotectina sérica ( $\mu\text{g/ml}$ ) en los momentos 1 y 2 en la EK sin y con lesiones coronarias. ....	119
Figura 25. Valores del logaritmo neperiano de calprotectina sérica ( $\mu\text{g/ml}$ ) en los momentos 1 y 2 en la EK sin y con lesiones coronarias.....	120
Figura 26. Valores de calprotectina sérica ( $\mu\text{g/ml}$ ) en los momentos 1 y 2 en la EK sin y con aneurismas. ....	123
Figura 27. Valores del logaritmo neperiano de calprotectina sérica ( $\mu\text{g/ml}$ ) en los momentos 1 y 2 en la EK sin y con aneurismas. ....	124
Figura 28. Curva ROC de calprotectina sérica ( $\mu\text{g/ml}$ ) en el momento-1 en pacientes EK con aneurismas. ....	127
Figura 29. Nomograma de calprotectina sérica ( $\mu\text{g/ml}$ ) en el momento-1 para pacientes EK con aneurismas. ....	128
Figura 30. Curva ROC de calprotectina sérica ( $\mu\text{g/ml}$ ) en el momento-2 en pacientes con aneurismas. ....	128
Figura 31. Curva ROC en el momento-1 en pacientes EK con aneurismas con el test KAWARACE-1.....	129
Figura 32. Valores de calprotectina sérica ( $\mu\text{g/ml}$ ) en los cuatro momentos en pacientes EK sin y con aneurismas. ....	130

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Grupos de estudio de la Enfermedad de Kawasaki .....	24
Tabla 2. Criterios diagnósticos para enfermedad de Kawasaki Completa.....	34
Tabla 3: Sospecha de enfermedad de Kawasaki incompleta.....	41
Tabla 4. Métodos Z-score para unificar la medida de las dimensiones de la luz coronaria en ecocardiografía.....	48
Tabla 5. Comparativa de los scores de Kobayashi, Egami y Sano.....	54
Tabla 6. Descripción de variables en el momento 1, antes de administrar IGIV. ....	99
Tabla 7.Descripción de variables en el momento 2, después de administrar IGIV.....	100
Tabla 8. Descripción de variables en el momento 3, fase subaguda (2ª semana). ....	101
Tabla 9. Descripción de variables en el momento 4 (6ª-8ª semana).....	102
Tabla 10. Frecuencia de los signos y datos característicos de EK. ....	103
Tabla 11. Proporción EK completa/incompleta y EK sensible/refractaria.....	103
Tabla 12. Valores de calprotectina sérica en la EK en los 4 momentos.....	104
Tabla 13.Valores de ln calprotectina sérica en la EK.....	105
Tabla 14. Correlación de Spearman (rho) entre CPS-1 y CPS-2 y variables seleccionadas..	107
Tabla 15. Diferencias entre EK completa y EK incompleta para una serie de variables recogidas al diagnóstico de la enfermedad. ....	111
Tabla 16. Análisis multivariante en EK completa /EK incompleta.....	111
Tabla 17. Diferencias entre EK sensible y EK refractaria a IGIV. ....	115
Tabla 18. Análisis multivariante en EK sensible/EK refractaria.....	115
Tabla 19. Diferencias entre EK con lesiones en arterias coronarias (LACs) y sin ellas.	122
Tabla 20. Análisis multivariante en EK con o sin lesiones en arterias coronarias. ....	122
Tabla 21. Diferencias entre EK con aneurismas y EK sin aneurismas.....	126
Tabla 22. Análisis multivariante en EK con/sin aneurismas coronarios. ....	126



## **LISTA DE ANEXOS**

**Anexo 1-** APROBACIÓN COMITÉ ETICA

**Anexo 2-** CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

**Anexo 3-** METODO DE RECOGIDA Y ANONIMIZACIÓN DE MUESTRAS

**Anexo 4-** VARIABLES ANALIZADAS

**Anexo 5-** PROTOCOLO ELABORADO PARA KAWACALP

## Anexo 1. APROBACIÓN COMITÉ ETICA



Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

### CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 23/07/2018, acta 07/2018 ha evaluado la propuesta de la investigadora **Dra. Beatriz Mercader Rodríguez** referida al estudio:

**Título:** Utilidad de la calprotectina sérica como biomarcador de pronóstico en la enfermedad de Kawasaki

**Código Interno:** 2018-6-6-HCUVA

**1º.** Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**2º.** Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

**3º.** Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en el *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca* por la **Dra. Beatriz Mercader Rodríguez** como investigadora principal.

Lo que firmo en Murcia, a 23 de julio de 2018

Fdo:

Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

## Anexo 2- CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

Hoja de información y Consentimiento informado. Versión 1.0. Julio 2018

### HOJA DE INFORMACIÓN A PADRES/TUTORES DE PACIENTES

#### TÍTULO DEL ESTUDIO: UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA SÉRICA COMO BIOMARCADOR DE PRONÓSTICO EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

**Subproyecto del estudio KAWA-RACE:** Estudio multicéntrico de los factores epidemiológicos, clínicos, analíticos y microbiológicos determinantes de la respuesta al tratamiento de la enfermedad de Kawasaki y el riesgo del desarrollo de aneurismas coronarios en nuestro medio.

**Coordinadora del estudio de la CALPROTECTINA:** Dra. Beatriz Mercader Rodríguez. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

**Coordinadora general del estudio KAWA-RACE:** Dra. Elisa Fernández Cooke. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Investigador/a principal del centro: Dr/Dra.....

Centro:.....

#### Introducción

Estamos invitando a su hijo/a participar en un estudio de investigación. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente de acuerdo a la legislación vigente.

Antes que decida al respecto, nos gustaría explicarle en qué consiste el estudio y qué supondría para su hijo la participación. Por favor, tómese el tiempo que necesite para leer la presente información y plantearnos las preguntas que considere oportunas.

#### ¿Cuál es el objetivo del estudio?

La creación de una base de datos retrospectiva y prospectiva que recoja los pacientes que han padecido la enfermedad de Kawasaki desde 2010 para analizar los factores epidemiológicos, clínicos, analíticos y microbiológicos determinantes de la respuesta al tratamiento de la enfermedad de Kawasaki en nuestro medio. Nuestro especial interés es conocer qué grupo de pacientes tienen mayor riesgo de desarrollo de dilataciones en las arterias del corazón (coronarias).

Dentro de la fase prospectiva del estudio, se añade la determinación de calprotectina sérica. La calprotectina es una proteína presente en el organismo que participa en la respuesta

inmunitaria. Se ha detectado que sus niveles pueden elevarse en multitud de patologías, entre ellas la enfermedad de Kawasaki. El objetivo de este estudio es poder determinar su utilidad como marcador de pronóstico en la enfermedad de Kawasaki. Para ello, se realizará el estudio de dicha sustancia en sangre, coincidiendo con la extracción de las muestras de sangre rutinarias que se realicen a su hijo/a en los dos primeros meses de evolución de la enfermedad.

#### **¿Por qué han elegido a mi hijo/a?**

Para poder realizar este proyecto necesitamos incluir niños con diagnóstico o sospecha de enfermedad de Kawasaki y recoger de manera estandarizada sus datos clínicos, analíticos (incluyendo la determinación de calprotectina) microbiológicos, antecedentes personales, el tratamiento recibido y la respuesta al mismo y los datos de las ecocardiografías realizadas durante el ingreso y durante el seguimiento.

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. No le supondrá ningún gasto y tampoco recibirá compensación económica alguna. Sin embargo, la identificación de posibles marcadores relacionados con la evolución de la enfermedad podría beneficiar en un futuro a otros pacientes que la padecen, y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de la enfermedad.

#### **¿Es obligatoria la participación de mi hijo/a?**

No. Depende de usted que participe o no. Si accede, además de esta hoja de información, recibirá una hoja de consentimiento informado que deberá firmar (su hijo también la firmará si es posible por su situación de salud y/o tiene edad para hacerlo). Si declina la invitación, su hijo continuará con el tratamiento que estuviese previsto, sin que en modo alguno su decisión pueda influir en los cuidados establecidos.

#### **¿Qué sucederá si mi hijo participa?**

Significará que sus datos serán incluidos de manera anónima en una base de datos a nivel nacional para el posterior análisis de la enfermedad de Kawasaki en los diferentes pacientes. No precisará ninguna extracción de sangre fuera de las habituales, ya que las muestras coincidirán con los momentos estandarizados para estudiar la evolución de la enfermedad.

#### **¿Qué debe saber?**

Si usted acepta que su hijo participe en el estudio, toda la información recogida se mantendrá en estricta confidencialidad, con arreglo al Reglamento 679/2016, de 27 de abril, Reglamento General de Protección de Datos. Ninguna información que identifique a su hijo será distribuida fuera del hospital. Usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Si los resultados del estudio son publicados, la identidad de su hijo se mantendrá en secreto.

Este estudio no está dotado con compensación económica para los investigadores.

Mediante la firma de este consentimiento informado, usted autoriza a estas personas para la realización de este estudio y se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

#### **Revocación y desistimiento**

El presente consentimiento puede ser revocado totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Igualmente puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso perjudique en nada a su hijo/a. Si tiene cualquier duda sobre este proyecto, puede preguntar a cualquiera de los investigadores responsables.

**¿Qué ventajas supone para mi hijo la participación en el estudio?**

Este estudio no supone ninguna ventaja directa para su hijo. Se trata simplemente de recopilar de manera anónima y estandarizada la máxima información sobre la enfermedad en todos los centros participantes, para poder analizar dicha información y poder entender mejor esta enfermedad y la respuesta a los diferentes tratamientos instaurados.

**¿Qué desventajas puede suponer para mi hijo/a la participación en el estudio?**

Ninguna, puesto que no se va a hacer ninguna analítica extra y recibirá el tratamiento estándar según los protocolos vigentes. El manejo de los datos de su hijo se hará de manera absolutamente anónima.

**¿Quién organiza y financia este proyecto?**

El proyecto del estudio de la calprotectina sérica se origina en el Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de la Arrixaca, que es uno de los hospitales que participan en el estudio KAWA-RACE.

KAWA-RACE nace de una iniciativa de SEIP (Sociedad Española de Infectología pediátrica), una sociedad constituida por pediatras sin ánimo de lucro que no perciben ninguna remuneración económica por la elaboración de este estudio. Además participará la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE) y la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica (SECPCC), para que este estudio se haga en conjunto con dichos especialistas.

**¿Con quién debo contactar para obtener más información?**

Por favor, contacte con la Dra. Beatriz Mercader Rodríguez (Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, teléfono 968 381019), o la Dra. Elisa Fernández Cooke (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, teléfono 913 908569).

**MUCHAS GRACIAS POR SU TIEMPO Y SU CONSIDERACIÓN**

**UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA SÉRICA COMO BIOMARCADOR DE PRONÓSTICO EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI**

Etiqueta del paciente

**CONSENTIMIENTO INFORMADO  
PADRES O TUTORES**

**Subproyecto dentro del estudio KAWA-RACE:** Estudio multicéntrico de los factores epidemiológicos, clínicos, analíticos y microbiológicos determinantes de la respuesta al tratamiento de la enfermedad de Kawasaki y el riesgo del desarrollo de aneurismas coronarios en nuestro medio).

Coordinadora general del estudio KAWA-RACE: Dra. Elisa Fernández Cooke

Coordinadora del estudio de la CALPROTECTINA: Dra. Beatriz Mercader Rodríguez

1. Confirmando que he leído y entiendo la hoja de información para padres/tutores (versión 1.0, Julio-2018) para el estudio de la calprotectina sérica (englobado en el proyecto KAWA-RACE), y que se me ha dado una copia del presente documento para guardar. He tenido la oportunidad de preguntar mis dudas y estas han sido respondidas satisfactoriamente.
2. Entiendo que la participación es voluntaria y que soy libre de retirar mi consentimiento en cualquier momento sin necesidad de dar ninguna explicación y sin que la atención de mi hijo/a o sus derechos se vean afectados en modo alguno.
3. Comprendo que los datos personales y clínicos recogidos con motivo del estudio en relación con mi hijo serán exclusivamente manejados por el personal responsable del estudio y preparado para hacerlo, garantizando la protección de estos datos de acuerdo al Reglamento Europeo 2016/679 General de Protección de datos. Doy mi permiso para que estas personas y en las condiciones señaladas puedan acceder al historial clínico de mi hijo/a y almacenen sus datos de manera anónima en la base de datos del estudio.
4. Acepto que mi hijo participe en este proyecto de investigación.

----- Nombre del paciente	----- Firma (si procede)	----- Fecha
----- Nombre del facultativo/a	----- Firma	----- Fecha

## AUTORIZACIÓN

D./Dña. ...., DNI .....

Habiendo sido informado de los derechos que me concede el Reglamento 679/2016, de 27 de abril, Reglamento General de Protección de Datos, así como del responsable y del encargado de tratamiento, del delegado de protección de datos, y de la finalidad, cesión a terceros, e información adicional, **CONSIENTO EXPRESAMENTE** ceder los datos obtenidos en el estudio para los fines indicados.

En ....., a ..... de ..... de .....

Firma:.....

## REVOCACIÓN DE CONSENTIMIENTO

D./Dña. ...., DNI .....

Habiendo sido informado de los derechos que me concede el Reglamento 679/2016, de 27 de abril, Reglamento General de Protección de Datos, así como del responsable y del encargado de tratamiento, del delegado de protección de datos, y de la finalidad, cesión a terceros, e información adicional, **REVOCO EXPRESAMENTE** el consentimiento otorgado en el párrafo anterior.

En ....., a ..... de ..... de .....

Firma:.....

(Una copia para el paciente/tutor, una copia para el investigador principal, una copia para la historia clínica del paciente)

Hoja de información y Consentimiento informado. Versión 1.0. Julio 2018

## HOJA DE INFORMACIÓN A PACIENTES MENORES MADUROS (12-14 AÑOS)

### TITULO DEL ESTUDIO: UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA SÉRICA COMO BIOMARCADOR DE PRONÓSTICO EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

**Subproyecto del estudio KAWA-RACE:** Estudio multicéntrico de los factores epidemiológicos, clínicos, analíticos y microbiológicos determinantes de la respuesta al tratamiento de la enfermedad de Kawasaki y el riesgo del desarrollo de aneurismas coronarios en nuestro medio.

**Coordinadora del estudio de la CALPROTECTINA:** Dra. Beatriz Mercader Rodríguez. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

**Coordinadora general del estudio KAWA-RACE:** Dra. Elisa Fernández Cooke. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Investigador/a principal del centro: Dr/Dra.....

Centro:.....

### Introducción

Este documento es para invitarte a participar en un estudio de investigación, llamado KAWA-RACE, en el que participamos diferentes hospitales de España.

Antes de que decidas, nos gustaría explicarte en qué consiste el estudio y qué supondría para ti la participación. Por favor, tómate el tiempo que necesites para leer esta información y plantearnos las preguntas que quieras.

### Participación voluntaria

Debes saber que tu participación en el estudio es totalmente voluntaria. Si quieres participar, solo tienes que decírnoslo y firmar en la hoja de consentimiento informado. También puedes cambiar luego tu decisión o decidir no participar sin que por ello se altere la relación con tu médico ni se produzca cambio alguno en tu tratamiento.

### ¿Por qué es necesario este estudio?

A través de este estudio de investigación se pretende recoger datos de los pacientes que han padecido la enfermedad de Kawasaki, para analizar los factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento de esta enfermedad. Lo hacemos porque queremos saber qué pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar dilataciones en las arterias del corazón (coronarias).

Dentro de este estudio (KAWA-RACE) ha surgido un proyecto por iniciativa del Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, que consiste en analizar la calprotectina sérica. La calprotectina es una proteína que está presente en el organismo participando en la respuesta inmunitaria. Se ha visto que sus niveles pueden elevarse en muchas enfermedades, entre ellas la enfermedad de Kawasaki. Nosotros queremos averiguar si esta proteína puede servir para predecir cómo va a evolucionar la enfermedad en cada paciente en particular. Por

eso queremos analizar esta sustancia coincidiendo con la extracciones de sangre que te hagamos en el hospital.

**¿Por qué me han elegido?**

Te hemos elegido porque para poder realizar este proyecto necesitamos incluir pacientes con diagnóstico o sospecha de enfermedad de Kawasaki y recoger sus datos (síntomas, analíticas y pruebas realizadas, antecedentes y tratamiento) durante el ingreso y el seguimiento posterior.

**¿Qué sucederá si participo?**

Si decides participar en el estudio, se revisará tu historia clínica para obtener una serie de datos (edad, síntomas, analíticas y otros exámenes complementarios, tratamiento, etc.), que serán incluidos en una base de datos a nivel nacional de manera anónima (para que nadie pueda saber de quién son) y después los analizaremos para sacar conclusiones.

Todo esto no supondrá ningún gasto para tus padres o familiares, y tampoco recibirán dinero por ello. Los investigadores que lleven a cabo el estudio tampoco recibirán compensación económica alguna.

La participación en este estudio no significa que tengamos que hacerte más pruebas ni darte más pinchazos, porque se hará con las mismas muestras de sangre que necesitamos para ver cómo evoluciona tu enfermedad. Además podrás contribuir a que mejoremos nuestro conocimiento de la enfermedad y que en un futuro puedan beneficiarse otros pacientes con la misma enfermedad que la tuya.

**¿Qué debo saber?**

Si aceptas participar, toda la información recogida que te pueda identificar se mantendrá en el anonimato. Si los resultados del estudio son publicados, tu identidad se mantendrá en secreto. Los datos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo tu médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos contigo y con tu historia clínica.

**¿Qué ventajas tiene para mí la participación en el estudio?**

Este estudio no supone ninguna ventaja especial para ti. Se trata solo de recopilar la máxima información sobre la enfermedad, para poder entenderla mejor. De esta manera podrás colaborar para que en el futuro otros pacientes puedan recibir mejores tratamientos.

**¿Qué desventajas puede suponer para mí participación en el estudio?**

Ninguna, puesto que no se te va a hacer ninguna analítica extra y recibirás el mismo tratamiento aunque no participes.

Si tienes cualquier duda, puedes preguntar a tu médico o contactar con el investigador principal del proyecto, la Dra. Beatriz Mercader Rodríguez, del Servicio de Pediatría del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, teléfono 968 381019), o la Dra. Elisa Fernández Cooke (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, teléfono 913 908569).

**MUCHAS GRACIAS POR TU TIEMPO Y TU ATUDA**



## AUTORIZACIÓN

D./Dña. ...., DNI .....

Habiendo sido informado de los derechos que me concede el Reglamento 679/2016, de 27 de abril, Reglamento General de Protección de Datos, así como del responsable y del encargado de tratamiento, del delegado de protección de datos, y de la finalidad, cesión a terceros, e información adicional, **CONSIENTO EXPRESAMENTE** ceder los datos obtenidos en el estudio para los fines indicados.

En ....., a ..... de ..... de .....

Firma:.....

## REVOCACIÓN DE CONSENTIMIENTO

D./Dña. ...., DNI .....

Habiendo sido informado de los derechos que me concede el Reglamento 679/2016, de 27 de abril, Reglamento General de Protección de Datos, así como del responsable y del encargado de tratamiento, del delegado de protección de datos, y de la finalidad, cesión a terceros, e información adicional, **REVOCO EXPRESAMENTE** el consentimiento otorgado en el párrafo anterior.

En ....., a ..... de ..... de .....

Firma:.....

(Una copia para el paciente/tutor, una copia para el investigador, una copia para la historia clínica del paciente)

## Anexo 3- METODO DE RECOGIDA Y ANONIMIZACIÓN DE MUESTRAS



### PROTOCOLO DE RECOGIDA Y TRANSPORTE DE MUESTRAS PARA LA DETERMINACIÓN DE CALPROTECTINA SÉRICA

#### I- PREPARACIÓN DE LAS MUESTRAS

Se recogerá una muestra de sangre periférica en **tubo sérico de 5 ml sin anticoagulante**, a partir de la cual, y tras retracción del coágulo, **se extraerá el suero mediante centrifugación a 3.500 rpm/10 minutos.**

Este **SUERO** será alicuotado en **dos criotubos (Cryo.S™ ; Ref: 121263)** y **congelado a -80°C** hasta su envío.

Se recogerán **CUATRO muestras por paciente** (en los plazos indicados en protocolo adjunto), y cuando se haya completado la recogida de **al menos dos pacientes**, se procederá a realizar el envío de estas **en hielo seco.**

#### II- IDENTIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS

Es muy importante que se identifiquen bien las muestras. Para ello, se deben enviar juntas las cuatro muestras de cada paciente y **en cada tubo (rotulado o con una pegatina que lo identifique) debe figurar el nombre del paciente, número de historia y número de orden de la muestra.**

Por favor, adjuntad un listado de los pacientes remitidos en cada envío, incluyendo los siguientes datos:

- Nombre del paciente
- Número de historia clínica del paciente (en el hospital emisor)
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Fecha de inicio de la enfermedad de Kawasaki
- Fecha de recogida de cada muestra (4 muestras por paciente)
- Paciente considerado como RESPONDEDOR/NO RESPONDEDOR (en función de si la fiebre ha remitido/ o no en las primeras 36 horas tras finalizar la primera infusión de IGIV)

Para anonimizar las muestras, en nuestro hospital asignaremos un CÓDIGO a cada paciente, que corresponderá a:

-en primer lugar: el **acrónimo o las iniciales de vuestro hospital** (por ej. nuestro hospital es el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca: HUVA)

-seguido de: el **número de orden de cada paciente** (el primer paciente sería HUVA-1, el segundo HUVA-2 y así sucesivamente)

-como las muestras de cada paciente se recogerán **en cuatro momentos**, el siguiente número del código corresponderá al orden de recogida de la muestra: ej. el primer paciente tendría cuatro muestras: HUVA-1-1, HUVA-1-2, HUVA-1-3, HUVA-1-4.

**Las dos alícuotas de cada muestra llevarán el mismo código.**

### III-RECOGIDA Y TRANSPORTE DE MUESTRAS

Para realizar el traslado de las muestras a nuestro hospital, enviadnos un correo electrónico indicando: **vuestro nombre, el nombre de vuestro hospital, la dirección del hospital, el lugar donde hay que recoger las muestras y a la atención de quién, con un número de teléfono** donde se pueda contactar con dicha persona. Nuestro hospital gestionará el transporte.

Cuando se reúna un cierto número de muestras, se realizará la determinación de calprotectina sérica y **os remitiremos los resultados a vuestra dirección de correo electrónico**, para que podáis **introducirlos en la REDCap junto con el resto de datos de ese paciente**. (NOTA IMPORTANTE: No tenéis que rellenar ningún otro cuestionario diferente, ES LA MISMA BASE DE DATOS NACIONAL).

Correos electrónicos de contacto (enviad a uno de ellos y poned en copia a los otros dos):

Dra. Beatriz Mercader (Servicio de Pediatría): [2018bmr@gmail.com](mailto:2018bmr@gmail.com)

Dr. Francisco Avilés (Laboratorio de Bioquímica): [fvaviles@yahoo.es](mailto:fvaviles@yahoo.es)

Dra. Miriam Martínez (Laboratorio de Bioquímica): [miriam.marti@gmail.com](mailto:miriam.marti@gmail.com)

**¡MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA COLABORACIÓN!**

## Anexo 4- VARIABLES ANALIZADAS (anexo tomado de KAWA-RACE)

### UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA SÉRICA COMO BIOMARCADOR DE PRONÓSTICO EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

#### VARIABLES DEL ESTUDIO

##### Número de sujeto:

**DATOS PERSONALES:** Nombre y apellidos y número de historia clínica. Estos datos no serán transferidos fuera del hospital donde se han recogido los datos. Una vez **asignado un número de estudio al sujeto** se garantizará su anonimato.

##### DATOS DEL SUJETO

Código Hospital:

Fecha de nacimiento:

Edad al inicio de los síntomas:

País de nacimiento del paciente :

Sexo (H/M):

Peso al ingreso (Kg):

Talla al ingreso (cm):

Fecha de ingreso en el Hospital:

¿Paciente trasladado de otro hospital? S/N:

Si en paciente proviene de otro hospital fecha de ingreso en dicho hospital:

Fecha que firma el consentimiento informado:

Score:

##### CRITERIOS PARA ENFERMEDAD DE KAWASAKI (en cualquier momento del ingreso)

###### Definición de caso:

Fiebre:  $\geq$  de 5 días (o  $<$  5 días, si resolución de la fiebre coincide con tratamiento para EK)

Mas al menos cuatro de los siguientes criterios:

1. Exantema polimorfo, fluctuante, sin vesículas ni costras.
2. Inyección conjuntival bilateral, bulbar, no supurativa.
3. Alteraciones de labios y mucosa oral: eritema con fisuras en labios, lengua aframbuesada, eritema orofaríngeo sin exudados ni ulceraciones.
4. Linfadenopatía cervical  $\geq$  1.5 cm a menudo unilateral.
5. Alteraciones en las extremidades:
  - a. Aguda (eritema de palmas y plantas, edema de manos y pies)
  - b. Subagudas (descamación subungueal de dedos a las 2-3 semanas)

**Caso atípico:** menos de 4 criterios con elevación de PCR y/o ecocardiografía positiva en cualquier momento.

Si No NC (marcar los criterios que cumple)

Rash

Inyección conjuntival bilateral

Alteraciones en labios y mucosa oral

Linfadenopatía cervical

Cambios agudos en extremidades

Cambios subagudos en extremidades

Irritabilidad

Inflamación en cicatriz BCG

Fecha comienzo de fiebre  $\geq$  38°C

Fecha final de fiebre:

nº \_\_\_\_ días con fiebre.

Otros:

- Piuria estéril
- Aneurismas en vasos periféricos
- Shock
- Pancreatitis
- Uveítis
- SAM
- Hidrops vesicular
- Sordera neurosensorial
- Otros (texto libre): \_\_\_\_\_

Precisó el paciente ingreso en cuidados intensivos S/N:

**ANTECEDENTES FAMILIARES**

Etnicidad de la madre

Etnicidad del padre

	SI	N O	N/ C	
Hermanos afectos de EK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Fecha de nacimiento
Es un gemelo idéntico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Otros familiares afectos de EK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		describe
Madre y Padre familiares (consanguinidad)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		describe
Historia familiar de enfermedad cardiaca, circulatoria, artritis reumatoide, enf Crohn, enf autoinmune	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		describe
Si otro familiar en estudio número de sujeto	1ª/2ª/3ª/4ª/5ª			
Orden de nacimiento del sujeto con EK				

**MICROBIOLOGÍA (virus y bacterias)**

	Fecha recogida	Resultados
Sangre		
Orina		
Heces		
LCR		
BAL		
ANF/frotis faríngeo		
Test rápido antigénico		
Aspirado endotraqueal		
Otros		

**ANALITICAS**

Anotar el momento en que el paciente recibe inmunoglobulina u otros tratamientos.

Fecha								
Hb g/dl								
Plaquetas X10 <sup>9</sup> /L								
Leucos X10 <sup>9</sup> /L								
Neutrófilos X10 <sup>9</sup> /L								
% Neutrófilos								
Linfocitos X10 <sup>9</sup> /L								
Basófilos X10 <sup>9</sup> /L								
Monocitos X10 <sup>9</sup> /L								
Eosinófilos X10 <sup>9</sup> /L								
VSG mm/h								
Sodio mEq/L								
Bilirrubina mg/dl								
Albumina g/L								
ALT IU/L								
PCR mg/dl								
NT-ProBNP pg/ml								
Calprotectina µg/ml								
Fiebre ≥ En cualquier momento	Si NO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>							

**ECOCARDIOGRAMA Y ELECTROCARDIOGRAMA**

	1ª eco			2ª eco			3ª eco			4ª eco		
<b>Fecha</b>												
<b>Precisa sedación</b>												
<b>Ecocardiograma sin alteraciones</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>
<b>Si la respuesta es no, continuar el registro</b>												
	Si	No	N/C									

<b>Afectación coronaria</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hiperrefringencia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ectasia/aneurismas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2 aneurismas más grandes*</b>												
Localización												
Diámetro interno máximo (mm)												
Z-Score												
Ratio con respecto a la luz próxima												
<b>Regurgitación valvular</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>
Localización												
Gravedad (leve/mod/grave)												
<b>Disfunción sistólica de VI</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>
Si existe: Fracción acortamiento del VI (%)												
<b>Derrame pericárdico</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>
Máximo derrame (mm)												

\* anotar la localización de los aneurismas más grandes de la siguiente manera:

arteria coronaria principal izquierda = LCA; circunfleja=CX

Descendente anterior izquierda =LAD, arteria coronaria derecha= RCA

# anotad regurgitación valvular de la manera siguiente

Válvula mitral= MV, válvula tricúspide: TV, válvula aórtica: AV, válvula pulmonar PV

	1ª E G			2ª E G			3ª E G			4º ECG		
<b>Fecha</b>												

<b>ECG sin alteraciones</b>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	N/C <input type="checkbox"/>
Si alteraciones: Diagnóstico descriptivo												

**TRATAMIENTO**

<b>Inmunoglobulina</b>	Fecha/hora	Dosis	Marca comercial
1º dosis IV			
2º dosis IV			
3º dosis IV			
<b>Aspirina</b>			
Fecha alta dosis	Dosis	mg/24h o mg/kg/día	Días totales
<b>Corticoides IV</b>			
Nombre	Dosis	Fecha inicio	Días totales
Nombre	Dosis	Fecha inicio	Días totales
<b>Corticoides Orales</b>			
Nombre	Dosis	Fecha inicio	Días totales
Nombre	Dosis	Fecha inicio	Días totales
<b>Antibióticos</b>			
Nombre	Fecha inicio	IV u oral	
Nombre	Fecha inicio	IV u oral	
Nombre	Fecha inicio	IV u oral	
Nombre	Fecha inicio	IV u oral	
<b>Otros tratamientos (anti –TNF, CSA, anticoagulantes, transfusiones): dosis/fecha/días totales...</b>			

**CONVALECENCIA**

	Si	No	NC	
Sobrevivió el paciente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fecha consulta seguimiento
				Fecha muerte
Descamación en manos o pies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Precisa seguir AAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Precisa seguir ACO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Precisa otras medicaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Detalla
Tiene otras secuelas que precisan seguimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Detalla
Diagnóstico final definitivamente EK (marca)				Altamente probable      posible      Poco probable

Anexo 5- PROTOCOLO ELABORADO PARA KAWACALP

**UTILIDAD DE LA CALPROTECTINA SÉRICA COMO BIOMARCADOR DE PRONÓSTICO EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI**

Dra. Beatriz Mercader Rodríguez. S. de Pediatría. Coordinadora de KAWA-RACE en HUVA. (Oct-2018)

I- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ENFERMEDAD DE KAWASAKI

**Tabla 1. Enfermedad de Kawasaki: criterios diagnósticos: Fiebre y al menos 4 criterios de los 5**

Se podrá diagnosticar de EK con menos de 4 de los siguientes criterios si se detectan alteraciones coronarias. (Diagnostic Guidelines Japan KD Research Committee y North American KD Committee)

Criterio	Descripción
Fiebre (100%)	Duración 25 días <b>MÁS ≥4</b> de los siguientes criterios:
1. Inyección conjuntival (85%)	Bilateral, bulbar, no supurativa.
2. Alteraciones labios y mucosa oral (90%)	Eritema con fisuras en labios; lengua "aframbuesada"; eritema orofaríngeo sin exudados ni ulceraciones.
3. Exantema (80%)	Polimorfo, fluctuante, sin vesículas ni costras.
4. Linfadenopatía (70%)	Cervical ≥1,5cm, a menudo unilateral
5. Alteraciones en extremidades (70%)	Estadio inicial: eritema y edema indurado en palmas y plantas, produce malestar al deambular. Estadio evolucionado: descamación subungueal.

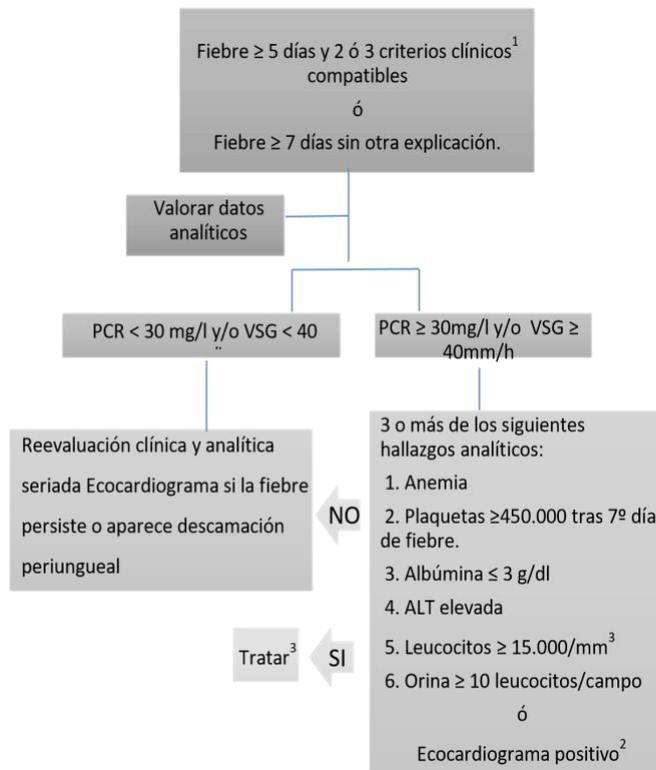
Marcadores inflamatorios: ↑PCR, ↑VSG, Anemia, ↓Albúmina, Leucocitosis con neutrofilia o leucocituria, ↑ALT.

**-Apoyan el diagnóstico:**

- marcadores de inflamación elevados (PCR, VSG, PCT, leucocitosis con neutrofilia).
- Sodio y albúmina bajos, transaminasas elevadas y piuria estéril.
- En la segunda semana (desde inicio de la fiebre), es común la trombocitosis.

La presencia de **alteraciones ecocardiográficas características** confirma el diagnóstico de Enf. de **KAWASAKI INCOMPLETA**, pese a no cumplir todos los criterios clínicos.

**Figure 1. Sospecha de Kawasaki incompleto.**



1: criterios clínicos en TABLA 1. Los siguientes hallazgos NO orientan a EK: conjuntivitis exudativa, faringitis exudativa, úlceras orales, exantema vesicular o bulloso, adenopatías generalizadas, leucopenia con linfocitosis o esplenomegalia o VSG, PCR y plaquetas normales después del 7º día de enfermedad.

2: Si cumple cualquiera de:

- Z score de descendente anterior izquierda o arteria coronaria derecha ≥2.5.
- Identificación de aneurismas coronarios.
- ≥ 3 de otros datos sugestivos incluyendo disminución de la función del ventrículo izquierdo, insuficiencia mitral, derrame pericárdico, o Z score de la arteria coronaria descendente anterior o coronaria derecha de 2 a 2.5.

3. Si el ecocardiograma es positivo se debe tratar en los primeros 10 días del inicio de la fiebre o después del décimo día en caso de reactantes de fase aguda elevados.

Tomado de: Barrios Tascón A, et al. Consenso Nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. An Pediatr (Barc), 2018. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.04.003>

## II- EXÁMENES COMPLEMENTARIOS EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

### 1- EN URGENCIAS o AL INGRESO en planta de hospitalización:

#### 1.a)- **SANGRE:**

-Hemograma (si es posible añadir VSG)

-Coagulación

-Hemocultivo

-Dos tubos séricos (sin anticoagulante):

#### 1- En un tubo sérico ("de analítica urgente")

-Bioquímica urgente (glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, cloro, GOT/AST, GPT/ALT, CPK, bilirrubina total, proteínas totales, albúmina, NT-ProBNP y troponina), PCR, PCT.

Reservar en laboratorio de Urgencias parte de ese suero para estudio de CALPROTECTINA SÉRICA. En el apartado de OBSERVACIONES, se debe anotar que "precisa la determinación de CALPROTECTINA EN SUERO. A la atención de Dr/a.....".

#### 2- En otro tubo sérico ("de analítica ordinaria")

-Inmunoglobulinas (G, A y M).

-Serología virus: CMV, VEB, parvovirus, toxoplasma, VHS tipo 1 (resto según clínica).

La muestra de suero se reservará también en el laboratorio de Urgencias para remitirse desde allí a los laboratorios de Inmunología y Microbiología a la mañana siguiente, o en el siguiente día laborable si coincide con festivo o fin de semana.

1.b)- **ORINA:** A y S, proteínas y creatinina en orina, urocultivo.

1.c)- **ASPIRADO NASOFARINGEO:** PCR de virus respiratorios.

1.d)- **FROTIS FARINGEO:** Ag de estreptococo, cultivo.

1.e)- **Según clínica valorar:** punción lumbar, radiografía de tórax, etc.

### 2- EN PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN, durante el ingreso

2.a)- Valoración por S. **CARDIOLOGÍA**

2.b)- Valoración por S. Oftalmología y ORL (según criterio de cada centro)

2.c)- **SANGRE:** esta SEGUNDA MUESTRA de sangre se recogerá (en tubo de "analítica ordinaria") a las 24 - 48 horas de finalizar la infusión de IGIV. Si coincide con fin de semana o festivo se puede proceder como en el apartado de Urgencias para reservar la muestra.

-**CALPROTECTINA SÉRICA** (anotar en OBSERVACIONES, igual que en el apartado de Urgencias)

-Hemograma

-Bioquímica: NT-ProBNP, troponina, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, fósforo, cloro, proteínas totales, albúmina, GOT/AST, GPT/ALT, FA, GGT, CPK, LDH, bilirrubina total y directa, amilasa, lipasa (si dolor abdominal), colesterol, triglicéridos y serie férrica.

-VSG, PCR, ASLO

-Coagulación

2.d)- **Según clínica, valorar:** ampliar DD con enfermedades reumatológicas o infecciosas, ecografía abdominal, etc.

NOTA: la 3ª muestra se recogerá en la segunda semana de evolución de la enfermedad, y la 4ª muestra en la 6ª-8ª semana, según protocolo adjunto. Los momentos de extracción de dichas muestras se decidirán por parte del coordinador del estudio en ese hospital.

## III- TRATAMIENTO INICIAL EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI

El tratamiento se administrará preferentemente entre el 5º y 10º día de la enfermedad. A ser posible tras estudio cardiológico y reevaluación en planta de hospitalización, donde el pediatra responsable del paciente ofrecerá a los padres la posibilidad de participar en el estudio y firmarán el **consentimiento informado** si así lo desean.

-Inmunoglobulinas humanas vía IV (IGIV): 2 gr/Kg (dosis única)

-Ácido Acetil Salicílico (AAS): 30- 50 mg/Kg/día vía oral, repartida en 4 dosis cada 6h.

-Omeprazol (oral o IV según tolerancia), asociar por el posible efecto gastroerosivo del AAS a dosis elevadas.

NOTA IMPORTANTE: este tratamiento es el utilizado en pacientes de bajo riesgo. En cada paciente, según factores de riesgo, se pueden plantear otras opciones (Barrios Tascón A, et al. Consenso Nacional sobre diagnóstico, tratamiento y seguimiento cardiológico de la enfermedad de Kawasaki. An Pediatr (Barc), 2018. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2018.04.003>)

NOTA: Se ruega **notificar a Dr./Dra.....** la recogida de muestras e ingreso del paciente, para que pueda ser incluido en el estudio. ¡Muchas gracias a todos por vuestra colaboración!



## PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DURANTE LA TESIS

### 1- ARTÍCULOS EN REVISTAS, Grupo de trabajo KAWA-RACE:

-Fernández-Cooke E, Barrios Tascón A, Antón-López J, Grasa Lozano CD, Sánchez-Manubens J, Calvo C; en representación del Grupo de trabajo para el estudio de la enfermedad de Kawasaki (KAWA-RACE). Infecciones previas o coincidentes con la sospecha de enfermedad de Kawasaki ¿debemos cambiar nuestra actitud? *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019 Apr;90(4):213-218. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.06.017. Epub 2018 Aug 1. PMID: 30077502; PMCID: PMC7105073.

-Grasa CD, Fernandez-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Antón J, Crespo D, García M, López A, Lirola Cruz MJ, Díaz-Delgado de la Peña R, Calvo C; Spanish network for the study of Kawasaki disease, KAWA-RACE. Kawasaki disease in infants 3 months of age and younger: a multicentre Spanish study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Feb;78(2):289-290. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213891. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30282667.

- Barrios-Tascón A, Miura M, Domínguez-Rodríguez S, Fernández-Cooke E, Sarquella-Brugada G, Tagarro A; KAWA-RACE study group. Ventricular Repolarization Parameters and Coronary Involvement in Kawasaki Disease. *J Pediatr*. 2021 May 15:S0022-3476(21)00446-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.05.023. PMID: 34004190.- Fernandez-Cooke E, Barrios Tascón A, Sánchez-Manubens J, Antón J, Grasa Lozano CD, Aracil Santos J, Villalobos Pinto E, Clemente Garulo D, Mercader Rodríguez B, Bustillo Alonso M, Nuñez Cuadros E, Navarro Gómez ML, Domínguez-Rodríguez S, Calvo C; KAWA-RACE study group. Epidemiological and clinical features of Kawasaki disease in Spain over 5 years and risk factors for aneurysm development. (2011-2016): KAWA-RACE study group. *PLoS One*. 2019 May 20;14(5):e0215665. doi: 10.1371/journal.pone.0215665. PMID: 31107862; PMCID: PMC6527399..

-Fernández-Cooke E, Grasa CD, Domínguez-Rodríguez S, Barrios Tascón A, Sánchez-Manubens J, Anton J, Mercader B, Villalobos E, Camacho M, Navarro Gómez ML, Oltra Benavent M, Giralt G, Bustillo M, Bello Naranjo AM, Rocandio B, Rodríguez-González M, Núñez Cuadros E, Aracil Santos J, Moreno D, Calvo C; KAWA-RACE Study Group. Prevalence and Clinical Characteristics of SARS-CoV-2 Confirmed and Negative

Kawasaki Disease Patients During the Pandemic in Spain. *Front Pediatr.* 2021 Jan 18;8:617039. doi: 10.3389/fped.2020.617039. PMID: 33537269; PMCID: PMC7849209

2- PARTICIPACIÓN EN COMUNICACIONES del grupo de estudio KAWA-RACE:

-2017: MULTICENTER NATIONAL STUDY OF KAWASAKI DISEASE IN SPAIN. E-Poster Discussion. Presentation at the 35<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID 2017), May 23-27, 2017 in Madrid, Spain. Autores: Elisa Fernández-Cooke, Cristina Calvo, Joan Calzada, Javier Aracil, Beatriz Mercader, et al. Página 196 del libro de abstracts de ESPID-2017. Abstract Number: ESP17-0148.

-2018: KAWASAKI DISEASE IN YOUNGER OF 90 DAYS, MULTICENTER STUDY FROM SPAIN. E-Poster Discussion. Presentation at the 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID 2018), May-28- June2, 2018 in Sweden. Autores: C. Grasa, E. Fernández-Cooke, M.L. Navarro, A. Barrios, B. Mercader, et al.

-Comunicaciones orales del grupo de estudio KAWA-RACE presentadas en el 66º Congreso de la AEP, celebrado en Zaragoza del 7 al 9 de junio de 2018:

1- Descripción de la enfermedad de Kawasaki en niños menores de 6 meses: resultados del grupo de trabajo KAWA-RACE, 2011-2016.

2- Identificación microbiológica positiva y su relación con el desarrollo de lesiones de las arterias coronarias en la enfermedad de Kawasaki. Resultados del estudio KAWA-RACE, 2011-2016.

3- Infecciones previas recientes y su relación con el desarrollo de lesiones de las arterias coronarias en la enfermedad de Kawasaki. Resultados del estudio KAWA-RACE, 2011-2016.

-Comunicaciones orales del grupo de estudio KAWA-RACE presentadas en el X congreso SEIP y XII Reunión Hispano-Mexicana de Infectología Pediátrica, celebrado en Murcia del 11 al 13 de marzo de 2021:

1- Score Predictor De Fallo De Respuesta A Inmunoglobulina Intravenosa En Pacientes Con Enfermedad De Kawasaki. Carlos Daniel Grasa Lozano, Elisa Fernández Cooke, Ana Barrios Tascón, Sara Domínguez Rodríguez, Cristina Calvo Rey y Grupo KAWA-RACE.

2- Prevalencia Y Características Clínicas De Pacientes Con Enfermedad De Kawasaki Con Y Sin Infección Por SARS-CoV-2 Durante La Pandemia En España. Carlos Grasa Lozano, Elisa Fernández Cooke, Sara Domínguez Rodríguez, Ana Barrios Tascón, Judith Sánchez Manubens, Jordi Antón López, Beatriz Mercader Rodríguez, Enrique Villalobos Pinto, Marisol Camacho Lovillo, María Luisa Navarro Gómez, Manuel Oltra Benavent, Gemma Giralt García, Matilde Bustillo Alonso, Ana María Bello Naranjo, Beatriz Rocandio Cilveti, Moisés Rodríguez González, Esmeralda Núñez Cuadros, Javier Aracil Santos, David Moreno Pérez, Cristina Calvo Rey, \*En Nombre Del Grupo De Estudio KAWA-RACE.

3- Score Predictor De Desarrollo De Aneurismas En Pacientes Con Enfermedad De Kawasaki. Carlos Daniel Grasa Lozano, Cristina Calvo Rey, Ana Barrios Tascón, Sara Domínguez Rodríguez, Elisa Fernández Cooke, Grupo KAWA-RACE.

### 3- PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- Investigadora colaboradora en el proyecto: “Estudio multicéntrico de los factores epidemiológicos, clínicos, analíticos y microbiológicos determinantes de la respuesta al tratamiento de la Enfermedad de Kawasaki y el riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios en niños menores de 14 años en nuestro medio (KAWA-RACE)”. Coordinadora del estudio en el hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia. Fecha de inicio del estudio: noviembre de 2016, tiene carácter prospectivo, sin fecha prevista de finalización.

- Investigadora colaboradora en el proyecto “Caracterización de la microbiota nasofaríngea en la enfermedad de Kawasaki” promovido por el Hospital Sant Joan de Déu (Esplugues de Llobregat – Barcelona) y becado por el Instituto Carlos III en la convocatoria 2020 (Expediente N° PI20/00517). (Continúa activo en el momento de finalizar esta tesis, mayo-2025).

#### 4- REVISORA DE ARTÍCULOS DE REVISTAS

-Tolunay O, Çelik Ü, Arslan İ, Orgun A, Demir H, Demir O, Dağdelen EÇ. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19: A Case Series Experience in a Tertiary Care Hospital of Southern Turkey. J Trop Pediatr. 2021 May 17;67(2):fmab050. doi: 10.1093/tropej/fmab050. PMID: 34028528; PMCID: PMC8194521.

-Angurana SK, Kumar V, Nallasamy K, Kumar MR, Naganur S, Kumar M, Goyal K, Ghosh A, Bansal A, Jayashree M. Clinico-Laboratory Profile, Intensive Care Needs and Short-Term Outcome of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C): Experience during First and Second Waves from North India. J Trop Pediatr. 2022 Aug 4;68(5):fmac068. doi: 10.1093/tropej/fmac068. PMID: 36048462.

#### 5- COMITÉS CIENTÍFICOS

-Integrante del comité científico del grupo de estudio KAWA-RACE (Estudio multicéntrico de los factores epidemiológicos, clínicos, analíticos y microbiológicos determinantes de la respuesta al tratamiento de la Enfermedad de Kawasaki y el riesgo de desarrollo de aneurismas coronarios en niños menores de 14 años en nuestro medio) desde el 01-12-2021.

-Participación en la organización de la 1ª Jornada de KAWA-RACE (24-2-2022). Moderación de una de las Mesas científicas.

## **ABREVIACIONES**

-CPS: calprotectina sérica

-EECC: exámenes complementarios

-EK: enfermedad de Kawasaki

-EKS: pacientes con EK sensible al tratamiento estándar con IGIV

-EKR: pacientes con EK refractaria o no respondedores al tratamiento estándar con IGIV

-HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

-IGIV: inmunoglobulinas humanas inespecíficas o polivalentes administradas por vía intravenosa

-IL-1: interleucina o interleuquina 1

-IL-6: interleucina o interleuquina 6

-KAWA-RACE: estudio multicéntrico nacional retrospectivo y prospectivo de los factores epidemiológicos, analíticos y microbiológicos determinantes de la respuesta al tratamiento de la EK y el riesgo de desarrollo de aneurismas en pacientes menores de 14 años.

-LCAs: lesiones en las arterias coronarias

-ln CPS: logaritmo neperiano de calprotectina sérica

-PCR: proteína reactiva del complemento

-PEACT: potenciales evocados auditivos de tronco cerebral

-VSG: velocidad de sedimentación globular

-TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .