

**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**  
**SUBSISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**TEMA:**

Índice neutrófilos linfocitos y plaquetas linfocitos como predictores de refractariedad al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en enfermedad de Kawasaki en el Hospital de niños Roberto Gilbert desde el año 2013 al 2025.

**AUTOR**

Vasco Morales Patricio Alexander

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**TUTOR:**

Herrera Mora Cristina Natalia

**Guayaquil, Ecuador**

**2026**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**SUBSISTEMA DE POSGRADO**

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

### **CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **VASCO MORALES PATRICIO ALEXANDER**, como requerimiento para la obtención del título de Especialista en Pediatría.

**TUTOR (A)**

f. \_\_\_\_\_  
**Dra. Herrera Mora Cristina**

**DIRECTOR DEL PROGRAMA**

f. \_\_\_\_\_  
**Dra. Vincés Balanzategui Linna**

**Guayaquil, 05 de mayo del 2026**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**SUBSISTEMA DE POSGRADO**

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

## **DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Vasco Morales Patricio Alexander**

**DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación, “**Índice neutrófilos linfocitos y plaquetas linfocitos como predictores de refractariedad al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en enfermedad de Kawasaki en el Hospital de niños Roberto Gilbert desde el año 2013 al 2025**”, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

**Guayaquil, 05 de mayo del 2026**

**EL AUTOR (A)**

f. \_\_\_\_\_  
**Vasco Morales Patricio Alexander**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**SUBSISTEMA DE POSGRADO**

**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

## **AUTORIZACIÓN**

**Yo, Vasco Morales Patricio Alexander**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la publicación en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, “**Índice neutrófilos linfocitos y plaquetas linfocitos como predictores de refractariedad al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en enfermedad de Kawasaki en el Hospital de niños Roberto Gilbert desde el año 2013 al 2025**”, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, 05 de mayo del 2026**

**EL AUTOR:**

f. \_\_\_\_\_  
**Vasco Morales Patricio Alexander**



Certificado de análisis

Compilatio Magister+ | UCSG-EC- Universidad Católica de Santiago de Guayaquil

Índice neutrófilos linfocitos y plaquetas linfocitos como predictores de refractariedad al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en enfermedad de Kawasaki en el Hospital de niños Roberto Gilbert desde el año 2013 al 2025.

ID : f0112a6046712e743b5d955d15ec12328588725c



2%

Textos sospechosos

Nombre del fichero : Índice neutrófilos linfocitos y plaquetas linfocitos como predictores de refractariedad al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en enfermedad de Kawasaki en el Hospital de niños Roberto Gilbert desde el año 2013 al 2025..txt  
Tamaño del archivo original : 822,55 kB  
Número de palabras : 20.385  
Número de caracteres : 144651

Depositante : PATRICIO VASCO MORALES  
Fecha de depósito : 25 de marzo de 2026  
Tipo de carga : url\_submission  
fecha de fin de análisis : 1 de abril de 2026

## Resumen (sección 1/2)

Localización de los textos sospechosos en el documento :



Incluido en el porcentaje de textos sospechosos :



Similitudes

<1%

Sintáctica <1%

Semántica No medido

Pasajes con similitudes a fuentes encontradas en diferentes colecciones.



Detección de IA

1%

Textos estilísticamente próximos a un texto generado por una IA.

Este índice es un indicador y no una prueba. Comprueba con el autor si domina los conocimientos mencionados en el documento.



## **AGRADECIMIENTO**

*A la vida, por permitirme ser.*

## DEDICATORIA

*A todos esos niños y niñas del ayer, del hoy y del mañana, por ustedes mi total entrega.*

# ÍNDICE

Tabla de contenido

RESUMEN .....	XI
GLOSARIO .....	XIII
INTRODUCCIÓN .....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	3
JUSTIFICACIÓN Y APLICABILIDAD .....	3
OBJETIVOS .....	4
HIPÓTESIS .....	4
MARCO TEÓRICO .....	5
ENFERMEDAD DE KAWASAKI .....	5
Refractariedad al tratamiento .....	18
Índice neutrófilos linfocitos e índice plaquetas linfocitos .....	22
MATERIALES Y MÉTODOS .....	25
RESULTADOS .....	28
Características sociodemográficas y clínicas.....	28
Enfermedad de Kawasaki refractaria a tratamiento .....	29
Análisis multivariado y rendimiento predictivo.....	32
Evaluación mediante curva ROC .....	33
Marcadores inflamatorios combinados INL-IPL .....	33
Predictores de lesiones de las arterias coronarias.....	33
Análisis exploratorio por subgrupos: Enfermedad de Kawasaki refractaria (n=38) .....	36
Análisis exploratorio por subgrupos: Lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana (n=26) .....	39
DISCUSIÓN .....	46
CONCLUSIONES .....	54
RECOMENDACIONES .....	55
REFERENCIAS.....	56

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Comparación de los hallazgos clínicos entre los pacientes refractarios y respondedores a IGIV en EK (n=157).....	30
Tabla 2. Razón de Odds (OR) de las variables con significancia estadística de la tabla 1. ....	31
Tabla 3. Predictores independientes de refractariedad al tratamiento (n=157).....	32
Tabla 4. Comparación de los hallazgos clínicos y de laboratorio entre los pacientes con y sin lesiones coronarias (n=157). ....	34
Tabla 5. Predictores independientes de Lesiones Coronarias (n=157).....	35
Tabla 6. Hallazgos exploratorios relevantes dentro del grupo de Ekr por subtipo de la enfermedad. Análisis cuantitativo y cualitativo (n=38). ....	36
Tabla 7. Factores asociados con aneurismas coronarios en pacientes refractarios, hallazgos exploratorios (n=38).....	38
Tabla 8. Comparación de los hallazgos exploratorios entre los pacientes refractarios y respondedores a IGIV en menores de 12 meses y con enfermedad temprana (n=26).....	40
Tabla 9. Comparación de los hallazgos exploratorios entre los pacientes con y sin lesiones de las arterias coronarias en menores de 12 meses y con enfermedad temprana (n=26). ....	40
Tabla 10. Análisis de regresión logística univariada del INL e IPL para predecir refractariedad en lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana (n=26). ....	42
Tabla 11. Análisis de regresión logística univariada del INL e IPL para predecir lesiones coronarias en lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana (n=26).....	44

## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.** Curva ROC de los INL e IPL y refractariedad .....41  
**Figura 2.** Curva ROC de los INL e IPL y lesiones de las arterias coronarias. ....43

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad de Kawasaki es la principal causa de cardiopatía adquirida en la infancia. La resistencia al tratamiento con IGIV incrementa el riesgo de daño coronario, por ello se requieren herramientas que permitan predecir refractariedad. Los índices inflamatorios neutrófilos-linfocitos y plaquetas-linfocitos se perfilan como biomarcadores útiles y fáciles de aplicar.

**Objetivo:** Evaluar la capacidad predictiva de los índices neutrófilos-linfocitos y plaquetas-linfocitos para refractariedad a IGIV y lesiones coronarias en la enfermedad de Kawasaki. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, analítico, retrospectivo de 157 pacientes con EK (2013-2025) del hospital de niños Roberto Gilbert E. La refractariedad al tratamiento se definió según criterios de la AHA. Se analizó el rendimiento diagnóstico del INL e IPL, previa a la aplicación de IGIV, mediante curvas ROC y regresión logística. En un análisis exploratorio post hoc se estratificó por edad y tiempo de evolución. **Resultados:** En la población de estudio (n=157), los INL e IPL, solos o combinados, mostraron escasa utilidad predictiva para el desarrollo de refractariedad y LAC. Se identificaron como predictores independientes de refractariedad las LAC y valores de TGO elevados. En lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana, la combinación de ambos índices  $INL \geq 1.53$  e  $IPL \geq 82.37$  demostró poder predictivo para refractariedad (OR=20; IC 95% 1.80-223). En cuanto a lesiones coronarias se observó similar poder predictivo (OR=20) con puntos de corte de  $INL \geq 1.58$  e  $IPL \geq 92.7$ . **Conclusiones:** Los índices inflamatorios no predicen refractariedad y complicaciones coronarias, sin embargo, su utilidad podría ser aceptada en lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana.

**Palabras clave:** Enfermedad de Kawasaki, refractariedad a IGIV, lesiones de las arterias coronarias, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, predictores independientes, curva ROC.

## ABSTRACT

**Introduction:** Kawasaki disease is the leading cause of acquired heart disease in childhood. Resistance to IVIG treatment increases the risk of coronary damage, necessitating tools to predict refractoriness. The neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio emerge as useful and easily applicable biomarkers. **Objective:** To evaluate the predictive capacity of NLR and PLR for IVIG resistance and coronary lesions in Kawasaki disease. **Materials and Methods:** Observational, analytical, retrospective study of 157 KD patients (2013-2025) at Roberto Gilbert E. Children's Hospital. Treatment resistance was defined according to AHA criteria. Diagnostic performance of NLR and PLR, prior to IVIG administration, was analyzed using ROC curves and logistic regression. In a post hoc exploratory analysis, stratification was performed by age and evolution time. **Results:** In the study population (n=157), the INL and IPL, alone or in combination, showed little predictive value for the development of refractoriness and coronary artery disease (CAD). CAD and elevated AST values were identified as independent predictors. In infants under 12 months of age with early-onset disease (n=26), the combination of both indices,  $INL \geq 1.53$  and  $IPL \geq 82.37$ , demonstrated predictive power for refractoriness (OR=20; 95% CI 1.80-223). Similar predictive power (OR=20) was observed for coronary lesions with cutoff points of  $INL \geq 1.58$  and  $IPL \geq 92.7$ . **Conclusions:** Inflammatory indices do not predict refractoriness and coronary complications; however, their usefulness could be accepted in infants under 12 months of age with early disease.

**Keywords:** Kawasaki disease, IVIG resistance, coronary artery lesions, neutrophils, lymphocytes, platelets, independent predictors, ROC curve.

## **GLOSARIO**

AC: Arterias coronarias

ACD: Arteria coronaria derecha

ACI: Arteria coronaria izquierda

ADAI: Arteria descendente anterior izquierda

AUC: Área bajo la curva

AHA: Academia Americana del Corazón

BCG: Bacilo de Calmette-Guérin

EK: Enfermedad de Kawasaki

EKi: Enfermedad de Kawasaki incompleta

EKc: Enfermedad de Kawasaki completa

EKr: Enfermedad de Kawasaki refractaria

FNT: Factor de necrosis tumoral

IGIV: Inmunoglobulina intravenosa

INL: Índice neutrófilos linfocitos

IPL: Índice plaquetas linfocitos

IFN: Interferón

LAC: Lesiones de las arterias coronarias

OR: Odds Ratio

PCR: Proteína C reactiva

VSG: Velocidad de sedimentación globular

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una vasculitis sistémica que afecta de manera predominante a los vasos sanguíneos de mediano calibre, lo cual conlleva a un proceso agudo, febril y autolimitado, de causa aún desconocida <sup>(1)</sup>. Presenta un amplio espectro de manifestaciones multiorgánicas, siendo el compromiso cardiovascular y específicamente el de las arterias coronarias una de las complicaciones más temidas, ya que, origina en ellas diversos grados de ectasia, aneurismas, estenosis, trombosis oclusiva u otras lesiones. Esta patología actualmente es considerada como la principal causa de cardiopatía adquirida en la infancia <sup>(2)</sup>.

Dentro del arsenal terapéutico, uno de los pilares del tratamiento es el uso oportuno de inmunoglobulina intravenosa (IGIV), la cual ha demostrado reducir ampliamente el riesgo de desarrollar lesiones de las arterias coronarias (LAC) del 25% a aproximadamente el 5% <sup>(3)</sup>, además de mejorar la evolución natural de la enfermedad, por ejemplo, disminuyendo los días de fiebre e incluso reduciendo la cascada inflamatoria, estimada a través de los hallazgos de laboratorio <sup>(4)</sup>.

Se ha documentado que entre un 10 al 20% de los pacientes que reciben una primera dosis con IGIV persisten aún febriles, denominando a la enfermedad como refractaria a tratamiento de primera línea, debiendo cumplir el criterio diagnóstico de fiebre persistente o recurrente al menos 36 horas después de finalizar la dosis inicial con IGIV <sup>(2,5)</sup>. Esto incide de manera sustancial en el pronóstico a corto, mediano y largo plazo; puesto que, por un lado, incrementa la morbimortalidad al existir un mayor riesgo de generar coronariopatía <sup>(6)</sup>, y por otro, obliga al equipo de salud a replantearse otras opciones terapéuticas de segunda o tercera línea, prolongando la estancia hospitalaria así como la necesidad de un seguimiento más estrecho y estricto <sup>(7)</sup>.

Con el fin de poder predecir el riesgo de desarrollar refractariedad al tratamiento con IGIV, se proponen diferentes parámetros clínicos al igual que biomarcadores, e incluso algunos se encuentran asociados a un aumento de LAC <sup>(8)</sup>. En base a los mismos se han elaborado diversas escalas de puntuación <sup>(9,10)</sup>, con utilidad limitada y ceñida a las poblaciones donde fueron estudiadas <sup>(11,12)</sup>.

El índice neutrófilos/linfocitos (INL) y el índice plaquetas/linfocitos (IPL), pertenecen al grupo de biomarcadores, reconocidos e involucrados en el diagnóstico y pronóstico de procesos inflamatorios agudos clínico-quirúrgicos <sup>(13)</sup>, enfermedades cardiovasculares como infarto agudo de miocardio <sup>(14)</sup> o hemorragia cerebral postraumática <sup>(15)</sup> además de cáncer, entre otros <sup>(16)</sup>. Desde hace más de una década existe evidencia en su aplicación como predictores de refractariedad a la terapia con IGIV, ya sea solos o combinados<sup>(17)</sup>. Encontrándose valores elevados de los mismos en el grupo refractario en comparación al grupo respondedor <sup>(18)</sup>, esto a su vez, se traduciría en mayor resistencia a IGIV <sup>(19)</sup>. Dichos valores pueden variar dependiendo de algunos elementos como la fase de la enfermedad, fenotipo de la EK, terapia inicial empleada, grupo poblacional y etario hasta factores genéticos o étnicos <sup>(8)</sup>. Es por ello el interés de ahondar en su estudio en vista de su amplia disponibilidad en la práctica clínica diaria y su fácil aplicación <sup>(20)</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el año 2017 se publicó en la revista *Circulation* de la Asociación Americana del Corazón las guías de diagnóstico, tratamiento y manejo a largo plazo de la enfermedad de Kawasaki <sup>(21)</sup>, en donde se menciona la necesidad de crear modelos predictivos, como biomarcadores, eficaces y aplicables a poblaciones no asiáticas, esta recomendación se refuerza en su última actualización para el año 2024 <sup>(2)</sup>.

En nuestro país es escasa la información disponible sobre la EK, contando con pocos estudios observacionales/descriptivos <sup>(22)</sup>, sin conocerse la utilidad de los biomarcadores INL e IPL para predecir refractariedad a la terapia con IGIV <sup>(23)</sup>. Por lo que es imperativo realizar esta investigación con el fin de contestar a la siguiente pregunta: En pacientes con enfermedad de Kawasaki, ¿Cuál es la validez del INL e IPL para predecir refractariedad al tratamiento con IGIV?.

## **JUSTIFICACIÓN Y APLICABILIDAD**

La importancia de este estudio radica en el pronóstico de la enfermedad, ya que, la detección oportuna, a través de estos biomarcadores, en aquellos pacientes con refractariedad al tratamiento puede disminuir su morbimortalidad con la pronta instauración de otras medidas terapéuticas óptimas reduciendo la aparición de resistencia a IGIV o LAC y finalmente la necesidad de establecer puntos de corte y valores cuantificables del INL e IPL, aplicables a nuestra población.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Evaluar si el índice neutrófilos linfocitos y el índice plaquetas linfocitos predicen refractariedad a la terapia con inmunoglobulina intravenosa en la enfermedad de Kawasaki.

### **Objetivos Específicos**

- Comparar variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio entre el grupo respondedor y el grupo refractario a terapia con IGIV.
- Identificar factores relacionados al grupo refractario a terapia con IGIV.
- Determinar puntos de corte del INL e IPL de acuerdo a la población de estudio.
- Establecer si el INL e IPL, solos o combinados predicen, además de refractariedad, lesiones de las arterias coronarias.

## **HIPÓTESIS**

Un valor elevado del índice neutrófilos linfocitos y/o del índice plaquetas linfocitos, predice refractariedad a la terapia con inmunoglobulina intravenosa en enfermedad de Kawasaki.

## DESARROLLO

### MARCO TEÓRICO

#### ENFERMEDAD DE KAWASAKI

En 1967, el Dr. Tomisaku Kawasaki, tras describir de manera prolija a 50 niños japoneses que presentaban características clínicas similares, publica su trabajo titulado *“Síndrome mucocutáneo febril agudo con afectación linfoide con descamación específica de las manos y dedos de los pies en niños”* <sup>(24)</sup>. Inicialmente, confundida con una variante de fiebre escarlatina o síndrome de Stevens-Johnson, a posteriori, en la década de 1970, esta enfermedad es considerada una entidad única y distinta, otorgándole el epónimo de su descubridor <sup>(25)</sup>.

Hoy en día catalogada como una vasculitis, de medianos vasos, con compromiso multisistémico <sup>(26)</sup>. La EK es un trastorno agudo febril autolimitado de causa aún desconocida que afecta predominantemente a niños menores de 5 años <sup>(21)</sup>. Si bien se ha descrito casos en neonatos, adolescentes y adultos <sup>(27,28)</sup>; la importancia del diagnóstico radica en las complicaciones cardiovasculares, de manera particular, a nivel de las arterias coronarias, provocando lesiones en las mismas <sup>(29)</sup>, por lo que se le atribuye como la causa más común de cardiopatía adquirida en niños de países desarrollados y en aquellos donde se ha logrado controlar la fiebre reumática <sup>(2)</sup>.

Aunque originalmente esta patología fue descrita en Japón, hoy en día se la ha identificado por completo alrededor del mundo, con notables diferencias en cuanto a su epidemiología, obedeciendo a variaciones geográficas e incluso temporales, así, las mayores tasas de incidencia se registran en los países del noreste asiático, sobre todo en Japón y Corea, de 79 a 310 por cada 100.000 niños menores de 5 años <sup>(30)</sup>. Esto es entre 10 a 30 veces más que en Estados Unidos (EE.UU) y Europa, donde las tasas de incidencia se reportan entorno de 10 a 30 por cada 100.000 niños  $\leq$  5 años <sup>(31)</sup>. La tendencia de la incidencia a

través del tiempo ha ido en incremento, sin embargo, tras la pandemia de COVID-19 hubo una disminución en la misma, sugiriendo que esto se deba a la reducción en la circulación de virus respiratorios comunes, lo cual podría implicar que la exposición a ciertas infecciones desempeña un papel en la génesis de la EK <sup>(30)</sup>. Además, su ocurrencia guarda estrecha relación con las estaciones del año, Japón y Corea presentan dos picos en junio/julio y diciembre/enero <sup>(32)</sup>. En EE.UU, Canadá y Europa comunicaron su pico máximo en temporada de invierno. Esto ha llevado a hipótesis que involucran patrones de viento troposféricos provenientes del noreste de China los cuales transportarían en el aire un patógeno o parte de él (antígeno, toxina) que induzca a la EK <sup>(33)</sup>.

En Latinoamérica, son escasos los estudios poblacionales, uno de los más representativos se realizó en Chile con una incidencia de 6,3 a 9,3 por 100.000 niños  $\leq 5$  años <sup>(34)</sup>. En Argentina la incidencia media anual es de 5 casos por 10.000 egresos hospitalarios <sup>(35)</sup>. Lastimosamente, Ecuador tiene un subregistro de datos y los pocos con los que se cuenta provienen de reportes de casos o series pequeñas publicadas en revistas no indexadas <sup>(22,23,36)</sup>. Considerando que la información es realmente insuficiente, en el año 2013, se creó la Red Latinoamericana de la Enfermedad de Kawasaki (REKAMLATINA) <sup>(37)</sup>, con la participación de 20 países y 85 hospitales, a fin de proporcionar vigilancia epidemiológica y visibilizar los desafíos y retos que enfrenta nuestra región <sup>(38,39)</sup>.

En cuanto a la edad de presentación, en un 80 a 85% afecta al grupo etario comprendido entre los 6 meses a los 5 años, con su pico de incidencia entorno a los 2 años <sup>(40)</sup>, tanto en población norteamericana como en latina y una proporción hombre/mujer de 1,5 a 1 <sup>(38)</sup>.

Se comunicaron eventos de recurrencia de la enfermedad, definidos como un nuevo episodio después de 3 meses del diagnóstico, con tasas del 0,8% para EE.UU y del 3% en Japón, con un riesgo relativo en hermanos 10 veces mayor <sup>(41)</sup>.

Respecto a su etiopatogenia, y a pesar de que se la ha estudiado durante mucho tiempo, la causa precisa de la EK sigue sin dilucidarse. Se sugiere una hipótesis multifactorial, basada en una interacción compleja entre un individuo genéticamente predispuesto, que entra en contacto con un probable agente infeccioso/ambiental, originando en él una respuesta inmune exagerada <sup>(42)</sup>. Esta reacción inmunológica alterada provoca un desajuste entre los mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios, generando inflamación descontrolada que no solo afecta al sistema cardiovascular sino a todo el organismo, pero que también, pudiera incitar memoria inmunológica (lo que explicaría su baja recurrencia) <sup>(43)</sup>.

Se han postulado determinantes genéticos, correlacionados con la susceptibilidad a padecer la enfermedad, severidad de esta y riesgo de desarrollar LAC, dependiendo del grupo étnico investigado <sup>(44,45)</sup>. En una revisión sistemática y metaanálisis, de estudios realizados sobre todo en población asiática, se identificaron 23 polimorfismos genéticos (ACE, BLK, CASP3, CD40, FCGR2A, FGβ, HLA-E, IL1A, IL6, ITPKC, LTA, MPO, PD1, SMAD3, CCL17 y TNF) que predisponen a EK, y 10 polimorfismos genéticos (BTNL2, CASP3, FCGR2A, FGF23, FGβ, GRIN3A, HLA-E, IL10, ITPKC y TGFBR2) que sirven como biomarcadores de LAC <sup>(46)</sup>. Varios de estos genes implicados en activar o inhibir linfocitos, así como otros procesos inmunomediados <sup>(47)</sup>.

Numerosas investigaciones analizaron la posible relación entre diversos microorganismos y la EK, algunos de los agentes infecciosos vinculados son *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp, *Chlamydia*; Parvovirus B19, virus Epstein Barr, virus sincitial respiratorio, metapneumovirus, coronavirus, parainfluenza e influenza virus, virus del dengue y del sarampión; *Candida*; micobacterias, entre otros; sin embargo, no se ha logrado distinguir un patógeno en concreto <sup>(7,48)</sup>. El análisis ultraestructural de muestras obtenidas post mórtem, en las cuales se identifica una respuesta IgA, impulsada por antígenos, dirigida a los cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos dentro del epitelio bronquial ciliado, ha proporcionado evidencia que apunta hacia la participación de un nuevo virus

respiratorio con genoma ARN, a pesar de ello, esto no se ha confirmado en su totalidad por la escasez de tejidos de autopsia disponibles <sup>(49)</sup>. En cuanto al papel de los superantígenos bacterianos dentro de esta patología y su capacidad de inducir citocinas proinflamatorias a partir de linfocitos T, sigue sin esclarecerse <sup>(50)</sup>. Actualmente, se sostiene que no hay una sola causa infecciosa específica, sino que, tras varias exposiciones a infecciones bacterianas y/o virales se desarrolle la EK <sup>(51)</sup>. Asimismo, es relevante denotar que durante la presentación de la enfermedad una prueba PCR viral respiratoria positiva o la presencia de síntomas respiratorios, no deben usarse para descartar el diagnóstico, es decir, pueden coexistir <sup>(52)</sup>.

Existen teorías, a parte de la infecciosa, que relacionan a la EK con otros procesos etiológicos, estas son la autoinmune y la autoinflamatoria, cada una con evidencia a favor y en contra <sup>(53)</sup>. En lo que concierne a la teoría autoinmune, se han detectado anticuerpos anti-células endoteliales, pero no son específicos; de igual manera, se sabe que la EK es autolimitada con exigua recurrencia y pobre asociación con otras enfermedades autoinmunes. En pro de la teoría autoinflamatoria, se evidencia activación de vías innatas (inflammasoma NLRP3, IL-1 $\beta$ ), aparente eficacia de bloqueadores de IL-1 (anakinra) y en modelos murinos, se ha visto que la IL-1 promueve la formación de aneurismas coronarios; como limitantes, se sabe que la EK es poligénica y monofásica, marcando una diferencia con el grupo de enfermedades autoinflamatorias. Marrani et al. <sup>(53)</sup> proponen clasificarla como un “evento inmunizante” con participación de la inmunidad innata y adaptativa.

En la génesis de su fisiopatología ocurre la estimulación del sistema inmune innato, este evento inicial se caracteriza por un incremento marcado de neutrófilos y una hipercitocinemia, IL-1, IL-6, IL-17, factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ) e interferón gamma (IFN $\gamma$ ), todas con propiedades proinflamatorias <sup>(21,54)</sup>. Este conocimiento trae consigo implicaciones terapéuticas como el uso de IGIV, bloqueadores de IL-1 e inhibidores de FNT $\alpha$  <sup>(55)</sup>. Mientras que, a nivel de la respuesta celular adquirida se da un desequilibrio inmunológico

debido a una hiperactivación de linfocitos Th17, los cuales también contribuyen a la inflamación, y una disminución de linfocitos T reguladores además de otras citocinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF $\beta$  <sup>(56)</sup>. El gen inositol 1,4,5-trifosfato 3-quinasa (ITPKC), con función de regulador negativo de células T, al presentar polimorfismos, pierde dicha función y genera una mayor producción de citocinas acompañado de daño endotelial. El receptor de activación expresado en membras de células NK y linfocitos T citotóxicos, NKG2D, con rol inmunomodulador, tiende a expresarse de manera reducida contribuyendo a todos estos mecanismos de desregulación y a riesgo de LAC <sup>(42)</sup>.

En la etapa febril aguda de la EK la vasculitis es generalizada, ello atañe a todas las arterias de mediano calibre del organismo, conocidas como arterias musculares o distribuidoras, en virtud de sus propiedades y funciones <sup>(57)</sup>. Esta inflamación vascular transcurre por 3 fases:

**Fase inicial aguda (0 – 2 semanas post inicio de fiebre):** conocida como arteritis necrotizante neutrofílica, caracterizada por un proceso inflamatorio mediado por neutrófilos, los cuales se infiltran progresivamente en todas las capas de la pared arterial (íntima, media y ciertas porciones de la adventicia) destruyéndolas. Este fenómeno desencadena dilatación arterial y formación de aneurismas a partir del sexto al octavo día del inicio de la enfermedad. Sumado a esto, hay sobreproducción de óxido nítrico, resultante de la sobreexpresión de la óxido nítrico sintasa inducible en células musculares lisas y leucocitos, contribuyendo a la dilatación vascular <sup>(43,57)</sup>.

**Fase subaguda crónica (semanas - meses):** En esta arteritis ocurre una dominancia de infiltrado linfoide compuesto por linfocitos T CD8+, células plasmáticas IgA+, eosinófilos, monocitos y macrófagos. En un subconjunto de pacientes esta fase puede durar semanas, meses e inclusive años, perpetuando el daño vascular <sup>(43,57)</sup>.

**Fase de remodelación (meses - años):** o de proliferación de miofibroblastos en el lumen vascular, originados a partir de células musculares lisas que pertenecen

a la túnica media. Este proceso de transformación es impulsado por citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$  y FNT $\alpha$ ) liberadas por el infiltrado celular de la fase subaguda/crónica. Las complicaciones tardías, como infarto de miocardio, surgen ya sea por trombosis secuencial en segmentos arteriales previamente dañados, o estenosis progresiva secundaria a la hiperplasia de miofibroblastos <sup>(43,57)</sup>.

En conclusión, la vasculitis es la consecuencia de reacciones hiperinflamatorias que se atribuyen a la actividad aberrante del sistema inmune con repercusiones agudas y hasta crónicas por la disfunción endotelial residual y la inflamación persistente. Todo esto explica el amplio espectro clínico y la necesidad de seguimiento a largo plazo <sup>(21,43)</sup>.

El abordaje para llegar al diagnóstico conlleva varios retos para el personal de salud, dado que no existe una prueba confirmatoria específica, basándose únicamente en criterios clínicos, asimismo, los signos se pueden presentar de forma asincrónica y dependiendo de la etapa evolutiva de la enfermedad o incluso simular otras patologías por la diversidad sindrómica. Sin olvidar, además, la presentación de formas incompletas y atípicas o la falta de la sospecha diagnóstica en grupos etarios poco comunes como neonatos, escolares y adolescentes. Se han descrito síntomas acompañantes como tos con y sin expectoración, rinorrea, dolor abdominal, vómito, diarrea, artralgias, cefalea, convulsiones, entre otros <sup>(58)</sup>. Esto acarrea un retraso en la valoración oportuna con mucha probabilidad de LAC. Marsha et al. <sup>(59)</sup> reportaron que cerca del 40% de pacientes con síntomas de EK requirieron hasta 4 o más consultas médicas para realizar el diagnóstico, el cual fue tardío, a causa de la falta de concomitancia y secuencia de los signos de la enfermedad. Ese grupo de niños tuvo una tasa 2.8 veces mayor de aneurismas coronarios.

El curso evolutivo se divide en tres fases<sup>(21)</sup>, cada una con sus particularidades:

**Periodo febril agudo:** Comprende el lapso de los primeros 10 días, donde el síntoma y signo predominante es la fiebre, de alto grado, con respuesta parcial a

los antitérmicos y que puede durar de 7 hasta 21 días, sin un tratamiento apropiado. Ligada a esta se observan las otras manifestaciones agudas inflamatorias (inyección conjuntival bilateral, no supurativa; alteraciones en labios y cavidad oral como resequedad, agrietamiento, edema, lengua aframbuesada y enantema; exantema polimorfo, con distribución centrípeta y llamativa afectación perineal; eritema en palmas de las manos y plantas de los pies asociado o no, a edema, sin fovea; linfadenopatía, cervical y unilateral en su mayoría,  $\geq 1,5$  cm de diámetro, dolorosa y dura) <sup>(60)</sup>. Además, se pueden evidenciar los primeros signos de lesión cardiovascular como soplos, ritmo de galope o dolor precordial, expresiones de una pericarditis o miocarditis, y como hallazgos clínicos novedosos, durante este periodo, se menciona la reacción de la cicatriz en el sitio de aplicación de la vacuna Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) <sup>(61)</sup> y la cromoniquia naranja-marrón en uñas de manos y pies <sup>(62)</sup>. Alrededor de todo el mundo se han reportado casos de EK sin la presencia de fiebre, siendo excepcionales, pero con alta carga en la morbimortalidad <sup>(63,64)</sup>.

**Periodo subagudo:** Desde la semana 2 hasta cumplir 4 semanas, con cese progresivo de la fiebre, incluso sin tratamiento; a nivel de extremidades se produce descamación periungueal y puede generarse en grandes articulaciones artritis o artralgiás, oligo o poliarticular. Se detectan de forma fiable LAC tipo aneurismas e incluso trombos, y en caso de presentar durante este periodo aneurismas gigantes el riesgo de muerte súbita por ruptura es muy alto. Un dato de laboratorio muy específico de este periodo es la trombocitosis marcada <sup>(21)</sup>.

**Periodo de convalecencia:** En el cual se resuelven la mayoría de los síntomas, va desde la semana 4 hasta la semana 6 - 8. Hay la aparición de las líneas de Beau en uñas y es importante recalcar que aneurismas de las arterias coronarias  $\geq 8$  mm de diámetro o con una puntuación Z  $\geq 10$ , no desaparecen, pero podrían retroceder o remodelarse <sup>(21)</sup>.

El Comité de Investigación del Ministerio de Salud de Japón estableció los primeros criterios diagnósticos, los cuales a través del tiempo han tenido ciertas

modificaciones y adaptaciones por organizaciones internacionales como la Academia Americana del Corazón (AHA) siendo su última actualización en el año 2024 <sup>(2)</sup>. La historia clínica detallada con enfoque en la anamnesis es clave para acertar con la enfermedad.

**Enfermedad de Kawasaki completo:** Presencia de 4 o más días de fiebre (el día de inicio de la fiebre se considera el primer día) y  $\geq 4$  de las 5 características clínicas principales:

1. Eritema y agrietamiento de labios, lengua aframbuesada, y/o eritema de la mucosa oral y faríngea.
2. Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado.
3. Rash maculopapular, eritrodermia difusa o eritema multiforme.
4. Eritema y edema de las manos y los pies (periodo agudo) y/o descamación periungueal (periodo subagudo).
5. Adenopatía cervical (1,5 cm de diámetro), unilateral.

Se destaca que en la última actualización de la directriz japonesa el número de días de fiebre no es imprescindible para establecer el diagnóstico, pasando a ser un sexto elemento clínico, o que también, se denomina EK completo ante la evidencia de por lo menos 4 de 6 características clínicas más la presencia de dilatación coronaria sin otra causa que lo justifique <sup>(65,66)</sup>.

**Enfermedad de Kawasaki incompleto (EKi):** Definida como aquella EK que no reúne todos los criterios necesarios para considerarse completo. Ocurre aproximadamente en un 20 - 30% de los casos o incluso un poco más dependiendo de la región y obedeciendo a circunstancias étnicas <sup>(67)</sup>. Perjudica sobre todo a menores de 1 año y el riesgo de desarrollar LAC, así como refractariedad al tratamiento con IGIV es aún mayor en comparación a EK completo, siendo complicaciones para tener en cuenta <sup>(68)</sup>.

No existe un dato clínico o un biomarcador lo suficientemente sensible para detectar este fenotipo, sin embargo, la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad

de sedimentación globular (VSG) demuestran ser los indicadores más efectivos de inflamación sistémica en EK <sup>(68)</sup>. Con relación a los síntomas y signos con una alta incidencia en EK<sub>i</sub> se detalla: fiebre prolongada, descamación periungueal y eritema en el sitio de inoculación de BCG; este último es probablemente un signo único en la EK <sup>(69)</sup>.

De forma operativa, se requiere la presencia de fiebre prolongada, sin otra explicación, y 2–3 de los 5 criterios clínicos principales previamente referidos. O, en lactante con fiebre de 7 o más días, sin otra explicación, junto a una PCR  $\geq 30$  mg/L (3 mg/dL) y/o VSG  $\geq 40$  mm/h y, al menos, 3 de las siguientes alteraciones analíticas <sup>(2)</sup>:

- Albúmina  $\leq 3$  g/dL
- Anemia para la edad
- Elevación de transaminasas
- Plaquetas, tras el 7mo día,  $\geq 450.000$  mm<sup>3</sup>
- Leucocitos totales  $\geq 15.000$  mm<sup>3</sup>
- Piuria estéril  $\geq 10$  leucocitos/campo

O, un ecocardiograma positivo.

La ecocardiografía se considera positiva, si:

- Z-score 2-2.5 de la arteria coronaria derecha (ACD) o de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (ADAI),
- O, Z-score  $\geq 2.5$  de la ACD o de la ADAI, es decir se observa aneurisma,
- O, la existencia de  $\geq 3$  características sugestivas adicionales, incluyendo disminución de la función ventricular izquierda, insuficiencia mitral, derrame pericárdico.

**Enfermedad de Kawasaki atípico:** El término de atípico debe reservarse para aquellos pacientes que presentan alteraciones clínicas inusuales y que no están dentro de los criterios establecidos. Estas pueden ser meningitis aséptica,

convulsiones, irritabilidad, parálisis de nervios faciales, uveítis anterior, hipoacusia transitoria, neumonitis intersticial, derrame pleural, hepatitis, colangitis, hidrops vesicular, pancreatitis, dolor abdominal, vómito, diarrea, síndrome nefrótico o nefrítico, uretritis, artritis <sup>(21)</sup>.

De igual forma que los pacientes con EK<sub>i</sub>, estos pacientes tienen más riesgo de LAC con peor pronóstico y alta mortalidad. Una de las explicaciones es por el retraso en realizar el diagnóstico y su tratamiento subsecuente.

El ecocardiograma transtorácico es un estudio de imagen no invasivo, accesible y esencial (Gold standard) para detectar y valorar las anomalías de las arterias coronarias (AC) durante todas las fases de la EK, así como la función ventricular, valvular y el pericardio <sup>(2)</sup>. No debe postergarse el inicio de la terapéutica hasta tener este estudio realizado, más aún si cumple los criterios establecidos, y recordar que, un ecocardiograma normal no descarta la enfermedad <sup>(21)</sup>. En los niños es necesario estandarizar la medición del lumen de las AC usando el valor Z-score por su ajuste al área de superficie corporal, edad y sexo; y porque ello permite estratificar de forma precisa el riesgo, su seguimiento posterior, aplicación de otras técnicas de imagen o test de estrés en caso de ser necesario, tratamientos a largo plazo y actividad física <sup>(2,21)</sup>.

La evaluación ecográfica se aplica a la ACD, ACI y ADAI, aunque también se puede evaluar la arteria circunfleja izquierda y la arteria descendente posterior. Los segmentos proximales son las localizaciones más frecuentes de los aneurismas. El Z-score por sí solo no puede determinar la naturaleza de las LAC, pero un valor  $\geq 2.5$  sugiere afectación coronaria. Concluir si se trata de ectasia o aneurisma dependerá de las características morfológicas observadas, y la dilatación de las AC no excluye ni confirma daño en la pared vascular, mientras que un aneurisma anatómico si lo hace <sup>(2)</sup>.

El primer ecocardiograma tiene que ser realizado dentro de las primeras 24 a 48 horas tras establecer el diagnóstico, ante un resultado normal no se elimina la posibilidad de manifestar a futuro LAC, ya que se sabe que la dilatación de las

AC generalmente no se detecta sino hasta después de la primera semana de enfermedad <sup>(2,21)</sup>.

Si no hay evidencia de afectación coronaria durante la hospitalización, se recomienda repetir un ecocardiograma entre 1 a 2 semanas después del alta, por motivo de que un pequeño número de pacientes desarrollará agrandamiento coronario en ese tiempo. La frecuencia del seguimiento ulterior se ajustará de acuerdo con el nivel de riesgo. En pacientes con características clínicas de alto riesgo o resistencia a IGIV se debería repetir el estudio durante la hospitalización, antes del alta y en las visitas subsecuentes <sup>(2)</sup>.

### **Nivel de riesgo, descripción de las lesiones de las arterias coronarias y Z-score**

- |                                  |   |
|----------------------------------|---|
| 1. Sin alteraciones coronarias   | Siempre < 2                             |
| 2. Solo dilatación               | 2 a < 2.5                               |
| 3. Aneurismas pequeños           | ≥ 2.5 a < 5                             |
| 4. Aneurismas medianos           | ≥ 5 a < 10, y dimensión absoluta < 8 mm |
| 5. Aneurismas grandes o gigantes | ≥ 10 o dimensión absoluta ≥ 8 mm        |

El manejo de la EK inicia en el diagnóstico al diferenciar casos de riesgo convencional de aquellos con alto riesgo. El uso de IGIV y ácido acetilsalicílico (AAS) es adecuado para el primer grupo de pacientes, mientras que los de alto riesgo pueden beneficiarse de una terapia de intensificación farmacológica primaria, combinando IGIV con agentes auxiliares antiinflamatorios, con el fin de reducir el riesgo de LAC. Además, dependiendo del nivel de riesgo durante la primera fase de la enfermedad, se instaura el tratamiento de los aneurismas coronarios en evolución <sup>(2)</sup>.

Antes de la década de los 80 no existía tratamiento efectivo para la EK, muchos niños presentaban aneurismas coronarios y urgía encontrar terapias para reducir la inflamación vascular, en un primer intento se usó antiinflamatorios como la aspirina, pero su efecto era limitado en prevenir complicaciones cardiovasculares. Al descubrirse los mecanismos de hiperactivación inmune inmersos en esta patología se planteó el uso de moduladores inmunológicos. Es

así como en 1984, Furusho et al. <sup>(70)</sup>, en Japón, realizan el primer ensayo clínico aleatorizado comparando aspirina vs. aspirina más IGIV, los resultados demostraron que el grupo que recibió IGIV redujo de manera significativa la incidencia de aneurismas coronarios. De forma posterior, en EE.UU, se confirmó que la IGIV, en dosis alta y en infusión única, era más efectiva que a dosis baja y en régimen prolongado<sup>(71)</sup>. Además, se evidenció que los pacientes presentaban una mejoría clínica drástica tras su administración. No se conoce con exactitud como actúa la IGIV, pero se ha propuesto que bloquea receptores Fc en el sistema reticuloendotelial, neutraliza citocinas proinflamatorias, modula la activación linfocitaria, interactúa con neutrófilos y células NK, y bloquea anticuerpos contra antígenos vasculares <sup>(72)</sup>.

La terapia inicial en la fase aguda de la EK consiste en la infusión durante 8 a 12 horas de una dosis única de IGIV a 2 gr/kg, dentro de los primeros 10 días de la enfermedad, pero lo antes posible después del diagnóstico. Si la EK se identifica con más de 10 días de evolución la AHA recomienda IGIV cuando el paciente continúa febril sin otra explicación, o se detectan LAC, junto a una PCR o VSG elevadas <sup>(21)</sup>. Generalmente es bien tolerada, sin embargo, se han reportado casos de anemia hemolítica (dosis dependiente) y meningitis aséptica (transitoria y sin secuelas). Se debe contemplar respecto al esquema de inmunización que las vacunas con virus vivos deben postergarse hasta 11 meses después de la administración de IGIV ya que puede reducir su eficacia, asimismo, la VSG incrementa su valor tras la aplicación de IGIV, por lo tanto, no es un indicador fiable de inflamación <sup>(2,21)</sup>.

El AAS, también conocido como aspirina, se usa en conjunto con la IGIV en la fase aguda de la EK. Como parte del enfoque terapéutico convencional, la aspirina se prescribe en dosis que van desde moderadas (30-50 mg/kg/día) hasta altas (80-100 mg/kg/día), aprovechando tanto su capacidad antiinflamatoria como antipirética, tratamiento que se mantiene hasta lograr 48-72 horas de apirexia. Luego de la defervescencia, se utiliza una dosis baja (3-5 mg/kg/ día) una vez al día, con efecto antiplaquetario, continuándola hasta 6 a 8 semanas después del

inicio de la enfermedad <sup>(73)</sup>. Diversos estudios, incluidos meta-análisis han comparado diferentes dosis de aspirina sin encontrar diferencias significativas en desarrollo de LAC, refractariedad al tratamiento con IGIV y duración de la estancia hospitalaria <sup>(73,74)</sup>.

Es necesario recordar que otros antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno o naproxeno inhiben la actividad de la aspirina sobre las plaquetas. En caso de presentar alergia o resistencia al AAS, las alternativas son clopidogrel o dipyridamol. La terapia dual antiplaquetaria podría ser considerada en pacientes con Z-score  $\geq 5$ , tomando en cuenta que esta recomendación se extrapola de estudios realizados en adultos con aterosclerosis <sup>(2)</sup>.

La declaración de la AHA 2024 enfatiza la importancia de reconocer a los pacientes con EK que tienen alto riesgo de desarrollar LAC, definiéndola explícitamente con un valor Z-score en el momento del diagnóstico  $\geq 2.5$  en la ACD o en la ADAI, tener una edad  $< 6$  meses o un puntaje  $\geq 3$  en el score de Son, útil en población norteamericana <sup>(75)</sup>. Salgado et al. <sup>(76)</sup> demostró que 18% de lactantes  $< 6$  meses con un ecocardiograma normal al diagnóstico, presentaron 8 semanas después un Z-score  $\geq 2.5$ , a pesar del tratamiento oportuno. De igual forma, Moreno et al. <sup>(77)</sup>, en una cohorte Latino Americana, reportó que los pacientes  $< 6$  meses tratados en los primeros 10 días de la enfermedad tuvieron 5 veces más probabilidad de tener un Z-score  $\geq 2.5$  que los pacientes  $> 6$  meses. Se recomienda que estos pacientes reciban terapia primaria intensificada la cual incluye IGIV combinada con corticosteroideos, inhibidores del FNT $\alpha$  (por ejemplo, infliximab), inhibidores de IL-1 (por ejemplo, anakinra) o ciclosporina. Hacen falta más datos a partir ensayos clínicos aleatorizado para definir los esquemas de dosificación óptimos <sup>(2)</sup>.

## Refractariedad al tratamiento

En la práctica clínica, uno de los problemas más complejos es reconocer de manera precisa a aquellos niños con EK que no mejorarán con el tratamiento estándar con IGIV, ya que esto permitiría iniciar terapias alternativas de manera precoz.

El criterio para definir refractariedad a la IGIV presenta sutiles variaciones según las guías clínicas, aunque todas coinciden en que la fiebre es el parámetro central. Burns et al. <sup>(5)</sup> reportó que el recrudecimiento o permanencia de la fiebre después de la primera dosis de IGIV se asoció con un incremento del riesgo de fracaso al tratamiento. Esto ha servido de sustento para tomar en cuenta a la fiebre como referencia principal, sin embargo, se ha visto que el desarrollo tardío de anomalías de las arterias coronarias podría estar asociado con la persistencia de otros síntomas no relacionados con la fiebre, incentivando a reconsiderar y ampliar la definición de enfermedad de Kawasaki refractaria (EKr) <sup>(78)</sup>.

Según la AHA, la fiebre usualmente se resuelve dentro de 36 horas después de completar la infusión de IGIV, de lo contrario, si hubiera persistencia o recurrencia de esta, más allá del tiempo mencionado, se considera que el paciente tiene resistencia a la IGIV y que se requiere de terapia complementaria <sup>(21)</sup>. Adicionalmente, es vital evaluar otras causas de fiebre, y de acuerdo con otras fuentes bibliográficas, la respuesta favorable debe corroborarse con la mejoría de marcadores inflamatorios en laboratorio y de los signos clínicos, lo que confirma la eficacia del tratamiento inicial <sup>(79)</sup>.

La tasa de EKr varía entre 10-20% a nivel mundial, con diferencias regionales, así, Japón en su última encuesta a nivel nacional indica que alrededor del 25% no respondieron a la terapia (n= 21.930) <sup>(67)</sup>. Mientras que en EE.UU y Europa las tasas son un poco más bajas, 10-15% <sup>(5,80)</sup>.

Las consecuencias de la refractariedad son en primer lugar, la perpetuación del mecanismo fisiopatológico de la EK con la probabilidad 10 a 50 veces más de desarrollar aneurismas coronarios (15.6% vs. 5.1% en respondedores), por ello,

se la ha considerado como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de LAC <sup>(6)</sup>. Y, en segundo lugar, la obligación de replantearse tratamientos individualizados y eficaces <sup>(2,66)</sup>.

Varios estudios han identificado características epidemiológicas y de laboratorio como predictores de la resistencia a la IGIV. Estos factores de riesgo son la edad <1 año, PCR  $\geq 10$  mg/dL, hiponatremia <135 meq/L, hipoalbuminemia, trombocitopenia o trombocitosis marcada, alteraciones ecocardiográficas tempranas, uso prematuro de IGIV en los primeros 5 días de fiebre, entre otros <sup>(7,81)</sup>. Existen escalas de puntuación para predecir refractariedad al tratamiento, siendo las más destacadas Kobayashi, Egami y Sano, lamentablemente al aplicarlo en otras etnias distintas a la japonesa su sensibilidad y especificidad son bajas <sup>(82)</sup>. El panorama actual en esta era de la medicina de precisión es el uso de técnicas de machine learning <sup>(83)</sup>, datos ómicos de alto rendimiento y hasta test genéticos (wGRS) <sup>(84)</sup>. No obstante, en entornos con ciertas limitantes en los sistemas de salud se puede implementar otras herramientas que podrían ayudar a captar EKr, dentro de ellas, se menciona el índice neutrófilos/linfocitos (INL), índice plaquetas/linfocitos (IPL), niveles de IL-6, índice PCR/albúmina, ferritina sérica <sup>(85,86)</sup>. Es sensato recalcar el rol de estos instrumentos como un apoyo complementario, más no como gold estándar para la detección de casos probables de refractariedad <sup>(12)</sup>.

Las bases inmunológicas y la fisiopatología de la EKr siguen sin conocerse con precisión, esto se debe en parte a que se comprende poco sobre la farmacodinamia de la IGIV. Una probable explicación es la teoría de los polimorfismos de receptores FC $\gamma$ , sobre todo Fc $\gamma$ RIIB, sumado a otros marcadores genéticos tales como ITPKC, caspasa-3 (CASP3), CD209, CCR2-CCR5, CCL3L1, IL-1 $\beta$  y la acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas, los cuales se asocian y otorgan predisposición a EKr <sup>(44,87)</sup>. Las funciones de ITPKC y CASP3 son de especial interés en la vía calcio/factor nuclear de células T activadas (Ca<sup>2</sup>/NFAT), puesto que la regulan negativamente y potencian la señalización de esta vía crucial en la respuesta inmune, el desarrollo y la

diferenciación celular<sup>(44)</sup>. Asimismo, se sustentan algunos perfiles inmunopatogénicos en los pacientes que manifiestan refractariedad al tratamiento con IGIV como niveles bajos de monocitos CD14<sup>+</sup> - CD16<sup>+</sup>, células NK CD56 - CD16<sup>+</sup>, eosinófilos, IL-4 e IL-5, niveles elevados de IL-6, IL-10 y FNT $\alpha$  así como una mayor proporción de neutrófilos frente a linfocitos <sup>(88)</sup>. Incluso, factores epigenéticos como la hipometilación del ADN de los genes de activación inmunitaria confieren susceptibilidad a la resistencia. Todo esto brinda una perspectiva del manejo farmacológico en pacientes con EKr <sup>(89)</sup>.

Múltiples terapias antiinflamatorias, solas o combinadas, han sido evaluadas para la resistencia al tratamiento, pero la evidencia es heterogénea y difícil de interpretar. Dentro del arsenal terapéutico se cuenta con una dosis adicional de IGIV, corticoesteroides, inhibidores del FNT $\alpha$ , inhibidores de la interleucina-1, ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexate e intercambio plasmático <sup>(90)</sup>.

Clásicamente la EKr ha sido tratada con una segunda administración de IGIV a 2 gr/kg, el justificativo de este accionar es el supuesto efecto dosis-respuesta de la IGIV, ya que, a mayor dosis, mayor efecto inmunomodulador <sup>(5)</sup>. Empero, se requieren ensayos aleatorizados con adecuada potencia estadística para validar la eficacia de esta intervención <sup>(21)</sup>.

La evidencia es limitada acerca de la dosis óptima, duración y tipo de esteroide a usar. El estudio RAISE y el post-RAISE demostraron que la terapia con IGIV más prednisolona intravenosa (2 mg/kg/día) durante 5 días con subsecuente disminución de la dosis vía oral, redujo significativamente la tasa de resistencia y la incidencia de LAC <sup>(91,92)</sup>. Estos datos requieren ser corroborados en poblaciones no japonesas. Otro régimen común es pulsos de metilprednisolona a 30 mg/kg/dosis por 3 días, seguidos de prednisolona vía oral durante 1 semana <sup>(93)</sup>. Respecto a infliximab (IFX), un anticuerpo monoclonal contra el FNT $\alpha$ , el ensayo clínico KIDCARE comparó este medicamento biológico a una dosis de 10 mg/kg con una segunda infusión de IGIV en pacientes refractarios. Este estudio mostró una menor duración de la fiebre, menor necesidad de terapia

adicional, anemia menos grave y estancia hospitalaria más corta en el grupo de IFX. Las diferencias en cuanto a las LAC no fueron valorables ya que se excluyó a pacientes que recibieron terapia de intensificación primaria, siendo un limitante per se <sup>(94)</sup>. Un meta-análisis reciente que incluyó 4 ensayos clínicos aleatorizados con 199 casos de EKr no encontró diferencias significativas entre el uso de IFX y una segunda dosis de IGIV en relación con reducción de aneurismas coronarios y efectos adversos <sup>(95)</sup>. Etanercept, un receptor soluble que se une al FNT $\alpha$  y al FNT $\beta$  fue evaluado vs. placebo en un estudio metodológicamente riguroso, y se observó en aquellos que usaron etanercept una menor tasa de resistencia a IGIV en niños mayores de 1 año y una menor progresión de la dilatación de las AC en pacientes con alteraciones iniciales <sup>(96)</sup>. En un estudio de fase II, el antagonista recombinante del receptor de IL-1b, anakinra, demostró un perfil de seguridad favorable y se vinculó con la resolución de la fiebre en pacientes tratados, no obstante, en más del 50% de los casos se observaron incumplimientos del protocolo y uso combinado de otros tratamientos <sup>(97)</sup>. La ciclosporina, un inhibidor específico de células T, que bloquea la vía Ca<sup>2</sup>/NFAT, estuvo sometida a una investigación en Japón (KAIKA) con el fin de valorar su eficacia en el tratamiento primario sumado a IGIV para la prevención de anomalías de las arterias coronarias en pacientes con EK que tuvieron mayor riesgo de no responder a IGIV <sup>(98)</sup>. Los hallazgos indicaron una mayor tasa de resistencia al tratamiento y recaída de la enfermedad en los que recibieron ciclosporina, requiriendo terapia adicional; con la ventaja de que la incidencia de LAC fue menor al usar la combinación estudiada, y no hubo diferencias en la incidencia de eventos adversos entre los grupos. Se recomienda suplementar con magnesio por vía oral (en formulación proteica) cuando se prescribe ciclosporina, con el fin de minimizar el riesgo de hipomagnesemia <sup>(98)</sup>. En casos de aneurismas gigantes con progresión persistente a pesar del tratamiento con IGIV y terapias antiinflamatorias complementarias, la ciclofosfamida, un agente alquilante que inhibe la replicación del ADN, ha sido empleada como alternativa en pacientes con EK multirrefractario <sup>(99)</sup>.

## **Índice neutrófilos linfocitos e índice plaquetas linfocitos**

A pesar del papel protagonista de la inflamación sistémica en la EK, la búsqueda de biomarcadores exclusivos continúa. Los datos de laboratorio, ante la ausencia de los hallazgos clínicos característicos, pueden orientar y respaldar el diagnóstico. Dado que la inflamación severa ocasiona problemas graves (daño coronario y falta de respuesta al tratamiento con IGIV), cuantificar estos marcadores ayudaría a predecir y detectar estos casos <sup>(21)</sup>.

Como células centrales en la inflamación, los leucocitos experimentan cambios poblacionales que evidencian la respuesta inmune a procesos inflamatorios y/o infecciosos, sus mediadores y citoquinas <sup>(13)</sup>.

Los neutrófilos indican inflamación principalmente aguda inespecífica, con un papel esencial en la defensa del huésped al incitar mecanismos proinflamatorios, su incremento, con los beneficios mencionados paradójicamente puede provocar daño tisular autólogo <sup>(100)</sup>. En la fase aguda de la EK, la neutrofilia se ha visto involucrada en la respuesta deficiente a la IGIV y la formación de LAC <sup>(9,101)</sup>. En contraste al poder destructivo de los neutrófilos, los linfocitos cumplen la función moduladora del sistema inmunitario, sus recuentos bajos en estos estados proinflamatorios de cierta forma son ejemplo de ello <sup>(13)</sup>. La linfocitopenia (inmunosupresión relativa) en la etapa inicial de la EK según Wu et al. <sup>(102)</sup> podría ser usada como un predictor independiente de resistencia a la IGIV. Además, en conjunto con el aumento de los neutrófilos reflejan no solo la fisiopatología de la enfermedad, sino también la gravedad de la vasculitis <sup>(17)</sup>.

De igual forma un valor de plaquetas elevado obedece a las citocinas proinflamatorias secretadas, las cuales causan proliferación de megacariocitos y activación de estos; este fenómeno se ha visto que predispone a trombosis <sup>(103)</sup>. Se debe considerar que la trombocitosis reactiva que típicamente coincide con la fase subaguda de la enfermedad (al aparecer la descamación de piel) es temporal y los valores tienden a normalizarse en pocos días/semanas. La falta de un análisis dinámico de estos cambios plaquetarios podría explicar la dificultad

en esclarecer la correlación entre el recuento plaquetario y el desarrollo de LAC <sup>(8,103)</sup>. Ocasionalmente se ha informado de trombocitopenia en la fase aguda de la EK y algunos autores la consideran como un factor de riesgo para anomalías de las arterias coronarias <sup>(104)</sup>.

Herramientas como el INL y el IPL nacen de los principios antes expuestos, valorados en la EK tanto en diagnóstico, pronóstico del daño arterial y la resistencia a IGIV <sup>(8)</sup>; los estudios son diversos en cuanto a poblaciones, tamaño de la muestra, puntos de corte y diseño metodológico, lo cual confiere una amplia variabilidad al umbral de estos índices, por lo que se requiere de criterio al generalizar las conclusiones <sup>(105)</sup>.

Ambos se obtienen a través de un cociente, tras tomar una muestra de sangre periférica, en el caso del INL, el número absoluto de neutrófilos entre linfocitos, y para el IPL, contaje absoluto de plaquetas entre linfocitos <sup>(106)</sup>.

El INL es un marcador de equilibrio del proceso inflamatorio y la respuesta reguladora inmune <sup>(13)</sup>. Mientras que el IPL muestra tanto las vías de agregación plaquetaria como la reacción inmunológica <sup>(8,19)</sup>.

Un valor elevado del INL se asocia con EK aguda, reflejando inflamación sistémica. Algunas investigaciones sugieren que valores  $>1.3-2.0$  tienen sensibilidad moderada para diferenciar EK de otras fiebres infantiles, al no contar con la sintomatología característica de la enfermedad <sup>(107)</sup>. En el caso de EK<sub>i</sub> no se han hallado diferencias con EK respecto al valor del INL <sup>(108)</sup>.

En cuanto al desarrollo de LAC un meta-análisis de estudios observacionales realizado por Kim et al. <sup>(8)</sup> reportó que el INL no mostró una asociación significativa con la incidencia de anomalías coronarias, y el IPL no fue evaluado específicamente dentro de esta investigación. A favor, ambos biomarcadores demostraron, con significancia estadística, ser útiles para predecir resistencia al tratamiento con IGIV, aunque su evidencia actual es clasificada como débil.

En otro meta-análisis que evaluó la relación entre el INL y la presencia de LAC en pacientes con EK se encontró que dicho índice estaba más elevado en pacientes con aneurismas coronarios ( $p= 0.03$ ), sin embargo, no hubo asociación significativa con alteraciones tipo dilatación coronaria. Concluyendo que un  $INL >3.5$  se asoció con mayor riesgo de LAC, siendo valioso para estratificación y toma de decisiones terapéuticas <sup>(105)</sup>.

Liu et al.<sup>(109)</sup> en una revisión sistemática y meta-análisis sobre marcadores inflamatorios sanguíneos y su capacidad de predecir resistencia a IGIV reportaron que el INL tuvo una sensibilidad del 72% con una especificidad del 71%, así como un AUC 0.77 (moderada-alta precisión diagnóstica). Acerca del IPL su sensibilidad fue del 60% con una especificidad del 68% y un AUC 0.69 (precisión moderada). Lo llamativo del estudio son los resultados al combinar ambos biomarcadores, obteniéndose una sensibilidad del 58% y una especificidad el 73% con un AUC 0.72, lo que sugiere que al aplicar ambos índices mejora la especificidad, pero no la sensibilidad. Al compararlo contra PCR se observó que este tenía una mayor sensibilidad (75%) pero menor especificidad que INL (66%). La alta heterogeneidad entre estudios (puntos de corte variables para INL: 1.26 – 5.49; IPL: 110.92 – 201) y el riesgo de sesgo fueron las limitaciones de este análisis.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

El diseño del estudio fue observacional, analítico, de pruebas diagnósticas, con nivel de investigación predictivo. Los datos fueron recolectados de forma retrospectiva y las variables medidas de manera transversal.

No se realizó el cálculo del tamaño muestral considerando la baja prevalencia de esta enfermedad, por lo que se decidió abarcar a toda la población de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki atendidos en el Hospital de niños Roberto Gilbert E. durante el periodo de tiempo comprendido entre el mes de enero del año 2013 al mes de abril del 2025 y que cumplieron cada uno de los siguientes criterios de inclusión: pacientes hospitalizados con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki completo o incompleto; pacientes hospitalizados con enfermedad de Kawasaki refractaria; pacientes con resultados de su biometría hemática antes del inicio de la terapia con IGIV. El método de muestreo fue por conveniencia (no probabilístico, ni aleatorizado).

Se excluyeron del estudio pacientes con diagnóstico y/o tratamiento previo en otra casa de salud; pacientes con diagnóstico de enfermedad de Kawasaki atípico debido a la gran variabilidad de la presentación del cuadro sumado a su diagnóstico tardío, peor pronóstico y alta morbimortalidad; pacientes con otros diagnósticos que mimetizan enfermedad de Kawasaki como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico; pacientes que no recibieron una primera dosis con IGIV por indicación médica u otro motivo; pacientes con lesiones de las arterias coronarias antes de iniciar el tratamiento; pacientes con enfermedad de Kawasaki de más de 10 días de evolución por considerarse fuera del rango de tiempo para aplicar terapia con IGIV.

Las variables evaluadas fueron: datos sociodemográficos, tiempo de enfermedad al momento del diagnóstico, enfermedad de Kawasaki completo o incompleto, refractariedad al tratamiento definida como fiebre (temperatura axilar mayor a 38 grados centígrados) persistente o recurrente posterior a las 36 horas de la primera dosis de IGIV, lesiones de las arterias coronarias según Z-score

propuesto por la AHA, otros hallazgos patológicos en el ecocardiograma, parámetros de la biometría hemática así como enzimas hepáticas, proteínas séricas, electrolitos y reactantes de fase aguda. Además, en un análisis post hoc se procedió a clasificar por subgrupos poblacionales. Todos estos datos se obtuvieron tras revisar las historias clínicas digitales y los resultados de los exámenes paraclínicos tanto de laboratorio como ecocardiograma, disponibles en el sistema informático del hospital, SERVINTE.

El índice neutrófilos linfocitos y el índice plaquetas linfocitos se utilizaron como variables predictoras y se calcularon a través de un cociente, en el caso del INL, el número absoluto de neutrófilos dividido para el número absoluto de linfocitos, y para el IPL, el conteo absoluto de plaquetas dividido para el conteo absoluto de linfocitos. Ambos índices se valoraron a partir de la extracción de una muestra de sangre venosa periférica antes de la aplicación de la terapia con IGIV.

La gestión informática y recolección de los datos se realizó de manera manual en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel 2025, y el análisis de los mismos se llevó a cabo con el paquete estadístico del programa Jamovi (Versión 2.6)

Se exploró la normalidad de los datos a través del método analítico (asimetría y curtosis) y del método de contraste de hipótesis (Kolmogorov-Smirnov,  $n > 50$ ) con el fin de aplicar las herramientas estadísticas más adecuadas.

Para las variables cuantitativas leucocitos, neutrófilos, linfocitos y hemoglobina se empleó promedios con su desviación estándar, en tanto que, para las variables edad, tiempo de enfermedad al momento del diagnóstico, plaquetas, INL, IPL, TGO, TGP, albúmina, PCR y sodio se utilizó medianas con su respectivo percentil 25-75. Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias y porcentajes.

Las pruebas de hipótesis usadas para comparar poblaciones independientes fueron T-test o T-Student independiente para las variables cuantitativas y prueba de U de Mann-Whitney para aquellas con distribución no normal. Mientras que para las variables cualitativas se usaron tablas de contingencia y prueba de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher.

Se ejecutó análisis multivariado con regresión logística para identificar factores relacionados al grupo refractario a terapia con IGIV así como a lesiones de las arterias coronarias, interpretado a través de Odds Ratios (OR) e intervalos de confianza del 95% con valores p de significancia estadística ( $<0.05$ ).

Para evaluar la capacidad predictiva del INL y del IPL para EKr se realizó curvas ROC (característica receptiva del operador) y AUC (área bajo la curva), además, se obtuvo puntos de corte óptimos de dichos índices con sus respectivos estadísticos de rendimiento como sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y precisión diagnóstica.

## RESULTADOS

### Características sociodemográficas y clínicas

En el periodo que abarca desde enero de 2013 hasta abril del año 2025 se identificaron un total de 323 pacientes con enfermedad de Kawasaki, de los cuales 157 cumplieron con los criterios de inclusión. De esta cohorte final, 38 (24,2%) fueron clasificados como refractarios a terapia con IGIV. Además, 27 (17,2%) presentaron manifestación incompleta de la enfermedad.

La distribución por sexo fue 59.2% masculino, con una mediana de edad de 19 meses (RIQ 12-29) para ambos sexos, similar a lo observado en pacientes con EK refractaria, pero que difiere del subgrupo de EK incompleta, con una mediana de 12 meses (RIQ 6-20). El tiempo que había transcurrido desde el inicio de los signos y síntomas hasta el diagnóstico fue de 7 días (RIQ 6-8).

La prevalencia global de daño coronario fue del 24.8% (n=39/157). Al estratificar por subgrupos, la afectación coronaria fue más frecuente en pacientes refractarios (42.1%) que en respondedores (19.3%). Por forma clínica, la EK incompleta concentró la mayor proporción de lesión coronaria (55.6% vs 18.5% en formas completas).

La dilatación de las arterias coronarias (z-score 2 a <2.5), acompañada o no de otra lesión coronaria, se observó en el 15.9% del total de los casos. Los aneurismas se presentaron en un 10.2% (pequeños), 1.9% (medianos) y 1.3% (gigantes); el resto (86.6%) no presentaron aneurismas. Los otros hallazgos ecocardiográficos fueron derrame pericárdico leve en un 48.4%, pancarditis en un 0.6% y disfunción miocárdica en un 0.6%, siendo estos dos últimos exclusivos de los pacientes con EK refractaria y EK incompleta.

Al analizar el grupo de los refractarios a tratamiento (n=38), el 78.9% no presentaron aneurismas, 13.2% desarrollaron aneurismas pequeños, 2.6% medianos y 5.3% gigantes. De forma destacable, ningún paciente del grupo respondedor manifestó aneurismas gigantes, mientras que los aneurismas

pequeños y medianos se evidenciaron en un 9.2% y 1.6% respectivamente. El 28.9% de los pacientes con EK refractaria mostraron dilatación coronaria y en el grupo respondedor el 11.8%. El diagnóstico de EK incompleta se constató en el 18.4% de los casos refractarios.

Los pacientes con formas incompletas de la enfermedad (n=27) tuvieron 18.5% aneurismas pequeños, 11.1% medianos y 3.7% gigantes, sumando un 33.3% con algún tipo de aneurisma. La dilatación coronaria fue notablemente más frecuente en este grupo que en la forma completa de la enfermedad (37% vs 11.5%). En cuanto a la respuesta a tratamiento, la refractariedad se presentó en proporciones similares en ambos grupos: 26% en EK incompleta versus 24% en EK completa.

### **Enfermedad de Kawasaki refractaria a tratamiento**

Tras comparar las características clínicas y de laboratorio entre pacientes refractarios y respondedores a IGIV (Tabla 1 y 2), se identificó una asociación estadísticamente significativa entre la refractariedad y el desarrollo de lesiones coronarias (42.1% vs 19.3%,  $p=0.005$ ). Los pacientes refractarios presentaron un riesgo mayor de desarrollar estas complicaciones (OR=3.04, IC 95% 1.38-6.68).

La dilatación coronaria fue significativamente más frecuente en el grupo refractario (28.9%) que en el grupo respondedor (11.8%), representando un riesgo tres veces mayor (OR=3.06, IC 95% 1.25-7.48,  $p=0.012$ ). Esta asociación muestra una magnitud de efecto casi idéntica a la observada para las lesiones coronarias globales.

Los aneurismas gigantes se documentaron exclusivamente en el grupo refractario (5.3% vs 0% en respondedores). Esta diferencia, aunque clínicamente notable y que merece consideración, no alcanzó significación estadística en el test exacto de Fisher ( $p=0.057$ ). En cuanto al resto de aneurismas (pequeños y medianos), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Se evidenció un patrón de mayor afectación hepática en el grupo refractario, con elevación significativa de TGO (41 vs 31 UI/L,  $p=0.017$ ) y una tendencia similar para la TGP (70 vs 39 UI/L), aunque con un valor  $p=0.082$ . La magnitud de la diferencia fue particularmente notable para la TGP, que mostró valores 79% superiores en los pacientes refractarios, mientras que para la TGO fue del 32%.

**Tabla 1.** Comparación de los hallazgos clínicos entre los pacientes refractarios y respondedores a IGIV en EK (n=157).

	Respuesta adecuada a IGIV (n = 119)	Refractariedad a IGIV (n = 38)	Valor p
Masculino (%)	72 (60.5%)	21 (55.3%)	0.567 <sup>a</sup>
Edad (meses)	17 (12-28)	20 (11-31)	0.974 <sup>b</sup>
Días de enfermedad al momento del diagnóstico	7 (6-8)	7 (6-7)	0.291 <sup>b</sup>
LAC (%)	23 (19.3%)	16 (42.1%)	<b>0.005<sup>a</sup></b>
Dilatación coronaria (%)	14 (11.8%)	11 (28.9%)	<b>0.012<sup>a</sup></b>
Ausencia de aneurismas (%)	106 (89.1%)	30 (78.9%)	0.110 <sup>a</sup>
Aneurisma pequeños (%)	11 (9.2%)	5 (13.2%)	0.540 <sup>d</sup>
Aneurisma medianos (%)	2 (1.7%)	1 (2.6%)	0.567 <sup>d</sup>
Aneurismas gigantes (%)	0 (0.0%)	2 (5.3%)	0.057 <sup>d</sup>
Otros hallazgos ecocardiográficos (%)			
- Derrame pericárdico leve	60 (50.4%)	16 (42.1%)	0.081 <sup>a</sup>
- Pancarditis	0 (0.0%)	1 (2.6%)	
- Disfución miocárdica	0 (0.0%)	1 (2.6%)	
Leucocitos, $\times 10^3/\text{mm}^3$	17.5 ( $\pm$ 4.98)	16.7 ( $\pm$ 6.25)	0.418 <sup>c</sup>

Neutrófilos, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	11.32 (± 4.13)	11.15 (± 5.72)	0.841 <sup>c</sup>
Linfocitos, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	4.38 (± 2.30)	3.94 (± 2.18)	0.300 <sup>c</sup>
Plaquetas, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	388 (319-467)	371 (278-503)	0.655 <sup>b</sup>
INL	2.60 (1.70-4.39)	3.05 (1.70-4.84)	0.771 <sup>b</sup>
IPL	97.2 (63.1-167)	119.3 (77.5-156)	0.446 <sup>b</sup>
Hemoglobina, g/dL	10.15 (± 1.17)	10.16 (± 0.99)	0.972 <sup>c</sup>
TGO, UI/L	31 (24-48)	41 (27-84)	<b>0.017<sup>b</sup></b>
TGP, UI/L	39 (20-94)	70 (27-140)	0.082 <sup>b</sup>
Albúmina, g/dL	3.57 (3.20-3.85)	3.59 (3.18-3.85)	0.886 <sup>b</sup>
PCR, mg/L	60.5 (15.7-141)	33.4 (21.7-101)	0.424 <sup>b</sup>
Sodio, meq/L	135 (133-137)	135 (134-138)	0.720 <sup>b</sup>

- a. Chi cuadrado
- b. U de Mann-Whitney
- c. T-Student independiente
- d. Test exacto de Fisher

**Tabla 2.** Razón de Odds (OR) de las variables con significancia estadística de la tabla 1.

	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>Valor p</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
LAC	8.00	<b>0.005</b>	3.04	1.38-6.68
Dilatación coronaria	6.35	<b>0.012</b>	3.06	1.25-7.48

El análisis comparativo de los índices inflamatorios no reveló diferencias estadísticamente significativas entre grupos ( $p > 0.05$ ). Para el INL, las medianas fueron 3.05 (RIQ 1.70-4.84) en refractarios versus 2.60 (RIQ 1.70-4.39) en respondedores. Para el IPL, los valores fueron 119.3 (RIQ 77.5-156) versus 97.2 (RIQ 63.1-167), respectivamente. Cabe destacar que se observaron tendencias hacia valores superiores en el grupo refractario para ambos índices

(17% mayor para INL y 23% mayor para IPL), lo que motivó su análisis posterior en subgrupos específicos.

### **Análisis multivariado y rendimiento predictivo**

Se construyó un modelo de regresión logística binaria que incluyó inicialmente todas las variables con significancia clínica o estadística en el análisis bivariado, así como los índices INL e IPL por ser el foco de la investigación. Tras un proceso de selección basado en el criterio de información de Akaike (AIC) y significancia estadística, se obtuvo un modelo final parsimonioso y estable.

El modelo de regresión logística multivariado identificó como únicos predictores independientes de refractariedad: la presencia de LAC (OR ajustado=3.14; IC 95% 1.37-7.16; p=0.007) y los niveles séricos de TGO (OR ajustado=1.005; IC 95% 1.0008-1.010; p=0.021). El INL (OR=1.049, IC 95% 0.921-1.194, p=0.467) y el IPL (OR=0.999, IC 95% 0.991-1.006, p=0.696) no aportaron poder predictivo significativo al modelo (Tabla 3).

**Tabla 3.** Predictores independientes de refractariedad al tratamiento (n=157).

Predictor	$\beta$	SE	OR Ajustado	IC 95%	Valor p
LAC	1.14	0.42	3.14	1.37-7.16	<b>0.007</b>
TGO	0.005	0.002	1.005	1.0008-1.010	<b>0.021</b>
INL	0.04	0.06	1.049	0.921-1.194	0.467
IPL	-0.001	0.003	0.999	0.9915-1.006	0.696

Método: Regresión logística multivariada  
 Variable dependiente: Presencia de refractariedad (Si/No)  
 Ajuste del modelo: AIC = 169, R<sup>2</sup> Nagelkerke = 0.135  
 Punto de corte de probabilidad: 0.3  
 Rendimiento predictivo: Sensibilidad = 50%, Especificidad = 78.2%

El análisis de curva ROC del TGO como predictor único de refractariedad mostró un poder discriminatorio no significativo (AUC=0.483; IC 95% 0.380-0.584; p=0.727).

### **Evaluación mediante curva ROC**

El análisis de la curva ROC para el INL reveló un AUC de 0.516 (IC 95% 0.405-0.626,  $p=0.779$ ), indicando que el poder discriminatorio de dicho índice para predecir refractariedad no supera al azar. El punto de corte óptimo determinado por el índice de Youden fue de 2.77, mostrando una sensibilidad del 60.5% y una especificidad del 55.5%. Utilizando el punto de corte de 2.77, el INL categorizado mostró una asociación no significativa con la refractariedad ( $p=0.086$ ).

En tanto al IPL se evidenció un AUC de 0.541 (IC 95% 0.433-0.649,  $p=0.453$ ), similar a lo observado con el INL, su poder discriminatorio para predecir refractariedad no supera al azar de forma significativa. Su punto de corte óptimo fue de 99.98 mostrando una sensibilidad del 63.2% y una especificidad del 51.3%. Además, el IPL categorizado por su punto de corte mostró una asociación no significativa con la refractariedad ( $p=0.121$ ).

### **Marcadores inflamatorios combinados INL-IPL**

Con el objetivo de evaluar si la integración de ambos índices mejoraba la capacidad predictiva, se analizaron estos marcadores de forma combinada ( $INL \geq 2.77$  e  $IPL \geq 99.98$ ). Los hallazgos no alcanzaron significancia estadística ( $p = 0.154$ ), con un OR de 1.70 (IC 95% 0.816-3.56), confirmando la limitada utilidad predictiva de estos índices.

### **Predictores de lesiones de las arterias coronarias**

En el análisis bivariado de la población de estudio ( $n=157$ ), los índices inflamatorios INL ( $p=0.347$ ) y IPL ( $p=0.158$ ) no mostraron asociaciones significativas con la presencia de LAC. Si bien se observaron medianas ligeramente superiores en el grupo con LAC (INL: 2.96 vs 2.60; IPL: 117.8 vs 96.3), estas diferencias no alcanzaron significancia estadística. Sin embargo, si se identificaron tres predictores de excepcional significancia clínica y estadística (Tabla 4).

Entre los 39 pacientes con LAC, el 38.5% presentaban formas incompletas de la enfermedad, comparado con solo 10.2% entre aquellos sin LAC, representando un riesgo 5.52 veces superior (IC 95% 2.29-13.3;  $p < 0.001$ ). Los lactantes menores de 12 meses constituyeron el 43.6% del grupo con LAC versus 18.6% en el grupo sin complicaciones coronarias (OR=3.37; IC 95% 1.54-7.39;  $p=0.002$ ). Esta asociación justificó el análisis posterior focalizado en estrategias predictivas específicas para este subgrupo de alto riesgo.

Los niveles de albúmina y la presencia de LAC presentaron una asociación significativa ( $p=0.004$ ). Los pacientes con LAC presentaron niveles más bajos de albúmina (3.39 g/dL, RIQ 2.70-3.71) en comparación con aquellos sin LAC (3.60 g/dL, RIQ 3.28-3.94). El análisis mediante curva ROC demostró que la albúmina posee un poder discriminatorio moderado-alto para predecir LAC (AUC=0.652; IC 95% 0.549-0.756;  $p=0.004$ ). El punto de corte óptimo de 2.98 g/dL mostró una especificidad del 89% y una sensibilidad del 36%, con valor predictivo positivo del 52% y valor predictivo negativo del 81%. Complementariamente, la albúmina categorizada (<2.98 g/dL) mostró una asociación altamente significativa, estando presente en el 35.9% de los pacientes con LAC comparado con 11% en aquellos sin LAC (OR=4.52; IC 95% 1.89-10.8;  $p < 0.001$ ).

**Tabla 4.** Comparación de los hallazgos clínicos y de laboratorio entre los pacientes con y sin lesiones coronarias (n=157).

	EK con LAC (n=39)	EK sin LAC (n=118)	Valor $p^*$	OR	IC 95%
Albúmina, g/dL	3.39 (2.70-3.71)	3.60 (3.28-3.94)	<b>0.004</b>	-	-
Albúmina <2.98 g/dL (%)	14 (35.9%)	13 (11%)	<b>&lt; 0.001</b>	4.52	1.89-10.8
EK incompleta (%)	15 (38.5%)	12 (10.2%)	<b>&lt; 0.001</b>	5.52	2.29-13.3
Edad <12 meses (%)	17 (43.6%)	22 (18.6%)	<b>0.002</b>	3.37	1.54-7.39

\* Para las variables cuantitativas U de Mann-Whitney; para las variables cualitativas Chi-cuadrado.

Pese a que el análisis bivariado de los índices inflamatorios no encontró hallazgos significativos, el modelo de regresión logística multivariado identificó cuatro predictores independientes de LAC, dentro de ellos el IPL (Tabla 5).

**Tabla 5.** Predictores independientes de Lesiones Coronarias (n=157).

Predictor	$\beta$	SE	OR Ajustado	IC 95%	Valor <i>p</i>
Albúmina	-1.02	0.37	0.36	0.172-0.755	<b>0.007</b>
EK incompleto	1.33	0.49	3.81	1.452-10.008	<b>0.007</b>
Edad <12 meses	1.37	0.47	3.94	1.548-10.049	<b>0.004</b>
IPL	0.009	0.004	1.009	1.001-1.018	<b>0.025</b>
INL	-0.13	0.09	0.87	0.726-1.059	0.173

Método: Regresión logística multivariada

Variable dependiente: Presencia de lesiones coronarias (Si/No)

Ajuste del modelo: AIC = 155, R<sup>2</sup> Nagelkerke = 0.282

Punto de corte de probabilidad: 0.3

Rendimiento predictivo: Sensibilidad = 53.8%, Especificidad = 81.4%

Dados los hallazgos de la regresión logística multivariada, se procedió a realizar curva ROC del IPL para predecir LAC, mostrando un poder discriminatorio limitado (AUC=0.576, p=0.160), por lo que no se prosiguió con análisis adicionales de puntos de corte, descartando su utilidad, a pesar de su significancia en el modelo multivariado. Esta discrepancia sugiere que el rendimiento predictivo del IPL para LAC, aunque estadísticamente significativa en modelos ajustados, tiene una magnitud clínica limitada en la población de estudio.

No se llevó a cabo el análisis de los índices combinados (INL e IPL) debido al conjunto de resultados encontrados dentro del análisis bivariado y el modelo multivariado, ambos no significativos.

## Análisis exploratorio por subgrupos: Enfermedad de Kawasaki refractaria (n=38)

### Fenotipo incompleto

Los pacientes con formas incompletas de la enfermedad y refractarios a tratamiento presentaron una proporción superior de anomalías coronarias (85.7%) en comparación con aquellos con formas completas (32.3%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.028$ ) y representó un riesgo 12.6 veces mayor (IC 95% 1.33-119), sin embargo, debido al escaso tamaño muestral de este subgrupo ( $n=38$ ) y el desbalance evidente al realizar las comparaciones, estos resultados tienen que ser considerados meramente exploratorios mas no confirmatorios para evitar sobreinterpretaciones.

Los valores de PCR en la EK incompleta se mostraron drásticamente más elevados (233 vs 29.6 mg/L,  $p=0.007$ ). Esta disparidad se reflejó en la proporción de pacientes con  $PCR > 100$  mg/L, que fue 13 veces mayor en el grupo de EK incompleta (OR=13, IC 95% 1.95-86.8,  $p=0.008$ ), teniendo en cuenta las debidas observaciones previamente mencionadas sobre el tamaño muestral y los amplios intervalos de confianza que debilitan la certeza de estos resultados.

El análisis de hemoglobina reveló otra diferencia significativa entre subgrupos: pacientes con EK incompleta presentaron valores promedio inferiores (9.39 g/dL) en comparación con aquellos con EK completa (10.33 g/dL,  $p=0.021$ ). Este hallazgo se suma al patrón de mayor gravedad bioquímica observado en las formas incompletas (Tabla 6).

**Tabla 6.** Hallazgos exploratorios relevantes dentro del grupo de Ekr por subtipo de la enfermedad. Análisis cuantitativo y cualitativo ( $n=38$ ).

	Ek Completa (n = 31)	Ek Incompleta (n = 7)	Valor $p^*$	OR	IC 95%
LAC (%)	10 (32.3%)	6 (85.7%)	<b>0.028</b>	12.6	1.33-119
PCR >100 mg/L (%)	5 (16.1%)	5 (71.4%)	<b>0.008</b>	13.0	1.95-86.8
PCR, mg/L	29.6 (20.9-66.3)	233 (80.4-258)	<b>0.007</b>	-	-
Hemoglobina, g/dL	10.33 ( $\pm 0.95$ )	9.39 ( $\pm 0.87$ )	<b>0.021</b>	-	-

\* Para las variables cuantitativas t de Student y U de Mann-Whitney; para las variables cualitativas Test exacto de Fisher.

### **PCR >100 mg/L**

Entre los pacientes refractarios, aquellos con PCR>100 mg/L presentaron INL más elevados (4.59 vs 2.81,  $p=0.051$ ), con una diferencia clínicamente relevante del 63% y una correlación de magnitud moderada-grande ( $r=0.421$ ). Mientras que el IPL no demostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.286$ ). Del mismo modo, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre PCR elevada y lesiones coronarias (60% vs 35.7%,  $p=0.267$ ).

### **Lesiones coronarias**

La estratificación del grupo refractario por lesiones coronarias reveló una distribución dispar según sexo y edad. Los hombres refractarios presentaron una frecuencia mayor de alteraciones coronarias (75% vs 25% en mujeres, OR=4.33, IC 95% 1.05-17,  $p=0.052$ ), diferencia que, aunque marginalmente no significativa, identifica al sexo masculino como un potencial marcador de riesgo. Los menores de 12 meses mostraron una frecuencia significativamente mayor de anomalías coronarias (80% vs 28.6%,  $p=0.008$ ), representando un riesgo 10 veces superior (OR=10, IC 95% 1.73-57). Además, se evidenció una frecuencia mayor de dilatación coronaria (70% vs 14.3%, OR=14, IC 95% 2.51-78,  $p=0.002$ ). Si bien la magnitud del efecto de estas asociaciones son imprecisas dada la gran amplitud de los intervalos de confianza, como hallazgos exploratorios sugieren que, en pacientes refractarios, la edad temprana se comporta como el principal factor de riesgo para complicaciones coronarias.

En el análisis del subgrupo de pacientes refractarios con y sin aneurismas se observó un perfil bioquímico distintivo: aquellos pacientes con aneurismas presentaron valores significativamente más elevados de PCR (110 vs 28.2 mg/L,  $p=0.015$ ) pero más bajos de TGO (26 vs 52 UI/L,  $p=0.012$ ) y TGP (30.5 vs 93.5 UI/L,  $p=0.045$ ), junto con anemia más marcada (9.41 vs 10.36 g/dL,  $p=0.015$ ). Este patrón paradójico sugiere una fisiopatología única en el desarrollo de aneurismas. Asimismo, se identificaron dos factores de riesgo independientes

para aneurismas coronarios: la forma incompleta de la enfermedad (57.1% vs 12.9%, OR=9, IC 95% 1.45-56, p=0.025) y la presencia de PCR>100 mg/L (50% vs 10.7%, OR=8.33, IC 95% 1.49-46.7, p=0.019). Estos factores podrían definir un subgrupo de alto riesgo, con las debidas precauciones al interpretar estos resultados dado el escaso tamaño muestral. Es pertinente resaltar que no se encontró una asociación significativa entre el desarrollo de aneurismas y la edad <12 meses, el sexo masculino, o los valores de INL e IPL (Tabla 7).

**Tabla 7.** Factores asociados con aneurismas coronarios en pacientes refractarios, hallazgos exploratorios (n=38).

	<b>Con aneurismas</b>	<b>Sin aneurismas</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p*</b>
EK incompleta (%)	4/7 (57.1%)	3/7 (42.9%)	9.0	1.45-56	<b>0.025</b>
EK completa (%)	4/31 (12.9%)	27/31 (87.1%)	Ref.	-	-
PCR >100 mg/L (%)	5/10 (50.0%)	5/10 (50.0%)	8.33	1.49-46.7	<b>0.019</b>
PCR ≤100 mg/L (%)	3/28 (10.7%)	25/28 (89.3%)	Ref.	-	-
Masculino	6/21 (28.6%)	15/21 (71.4%)	-	-	0.257
Edad <12 meses	3/10 (30.0%)	7/10 (70.0)	-	-	0.411
PCR, mg/L	110 (40.6-244)	28.2 (18.7-70.5)	-	-	<b>0.015</b>
TGO, UI/L	26 (24.5-30.8)	52 (32.3-128)	-	-	<b>0.012</b>
TGP, UI/L	30.5 (18.8-55)	93.5 (31-163)	-	-	<b>0.045</b>
Hemoglobina, g/dL	9.41 (±0.84)	10.36 (±0.95)	-	-	<b>0.015</b>
INL	3.82 (1.88-6.62)	3.05 (1.70-4.29)	-	-	0.610
IPL	164.8 (116-197)	109.3 (77.5-144)	-	-	0.195

\* Para las variables cuantitativas t de Student y U de Mann-Whitney; para las variables cualitativas Test exacto de Fisher.

† Los porcentajes representan la frecuencia del desenlace en cada categoría.

## **Análisis exploratorio por subgrupos: Lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana (n=26)**

### **Caracterización del subgrupo de alto riesgo**

Tras demostrar la limitada utilidad del INL e IPL para predecir refractariedad en la población de estudio objetivo, se exploró su potencial en subgrupos de alto riesgo biológico, específicamente en lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana ( $\leq 7$  días de evolución al momento del diagnóstico).

Del total de la cohorte (n=157), se identificó un subgrupo de 26 pacientes (16.6%) constituido por lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana. Este subgrupo presentó una alta frecuencia de complicaciones, con 6 pacientes (23.1%) que desarrollaron refractariedad al tratamiento con IGIV y 9 pacientes (34.6%) que presentaron LAC.

### **Perfil inflamatorio del subgrupo**

El análisis de los índices inflamatorios en este subgrupo de pacientes reveló diferencias marcadas según los desenlaces clínicos (Tabla 8 y 9). Los pacientes refractarios mostraron valores significativamente superiores de INL (3.78 vs 1.54;  $p=0.028$ ) e IPL (124.1 vs 77.2;  $p=0.033$ ) en comparación con los respondedores. De manera similar, los pacientes que desarrollaron LAC presentaron valores elevados de ambos índices (INL: 2.79 vs 1.53;  $p=0.016$ ; IPL: 112.7 vs 69.7,  $p=0.013$ ). Los tamaños del efecto fueron consistentemente grandes para todas las comparaciones (correlación biseral de rangos: 0.582-0.600).

No se halló dentro de este subgrupo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes respondedores y los refractarios a IGIV con el desarrollo de LAC, dilatación o aneurismas coronarios ( $p \geq 0.05$ ).

**Tabla 8.** Comparación de los hallazgos exploratorios entre los pacientes refractarios y respondedores a IGIV en menores de 12 meses y con enfermedad temprana (n=26).

	<b>Respuesta adecuada a IGIV (n = 20)</b>	<b>Refractariedad a IGIV (n = 6)</b>	<b>Valor p</b>
LAC (%)	5 (25%)	4 (66.7%)	0.138 <sup>a</sup>
Dilatación coronaria (%)	3 (15%)	3 (50%)	0.112 <sup>a</sup>
Aneurimas coronarios (%)	3 (15%)	2 (33.3%)	0.558 <sup>a</sup>
INL	1.54 (1.07-2.60)	3.78 (1.92-6.07)	<b>0.028<sup>b</sup></b>
IPL	77.2 (61.6-86.8)	124.1 (90.3-167)	<b>0.033<sup>b</sup></b>

a. Test exacto de Fisher

b. U de Mann-Whitney

**Tabla 9.** Comparación de los hallazgos exploratorios entre los pacientes con y sin lesiones de las arterias coronarias en menores de 12 meses y con enfermedad temprana (n=26).

	<b>Sin lesiones coronarias (n = 17)</b>	<b>Con lesiones coronarias (n = 9)</b>	<b>Valor p</b>
INL	1.53 (1.04-2.16)	2.79 (2.12-4.17)	<b>0.016<sup>a</sup></b>
IPL	69.7 (62.5-82.9)	112.7 (81.9-174)	<b>0.013<sup>a</sup></b>

a. U de Mann-Whitney

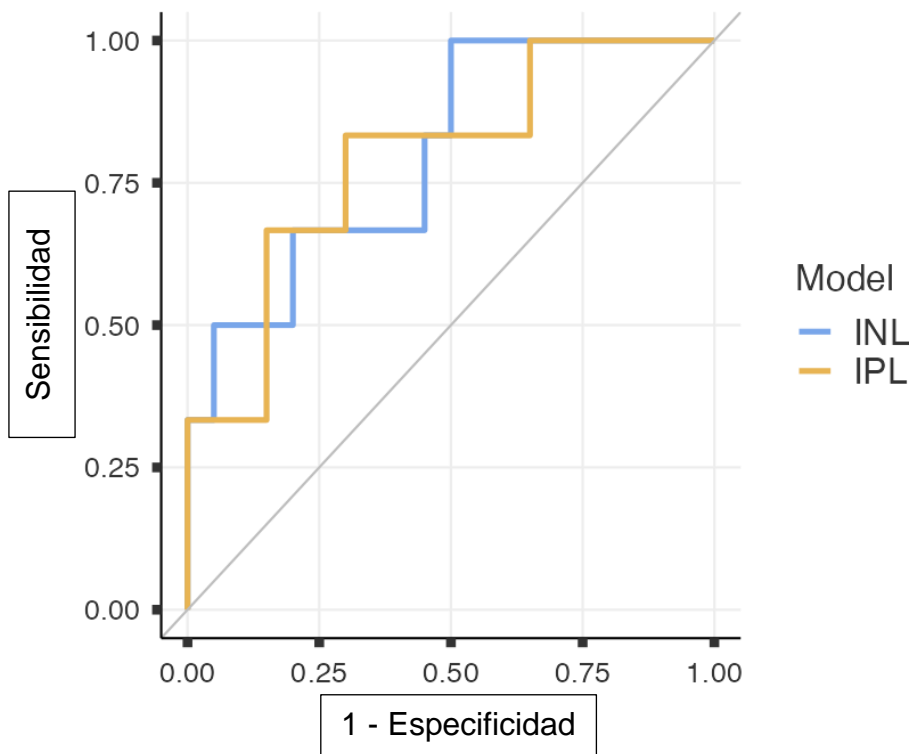
### **Rendimiento diagnóstico de los índices inflamatorios y refractariedad a IGIV en menores de 12 meses con enfermedad temprana.**

El análisis de curvas ROC (Figura 1) demostró un poder discriminatorio excelente para predecir refractariedad a la IGIV en el subgrupo de lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana. El INL mostró un AUC de 0.800 (IC 95% 0.594-1.000; p=0.004), mientras que el IPL alcanzó un AUC de 0.792 (IC 95% 0.572-1.000; p=0.009).

Utilizando el punto de corte óptimo de 1.53 determinado por el índice de Youden, el INL mostró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 50%. El VPN fue del 100%, indicando que ningún paciente con  $INL < 1.53$  desarrolló refractariedad. Para el IPL, el punto de corte óptimo de 82.37 mostró una sensibilidad del 83.3% y una especificidad del 70%, con un VPN del 93.3%.

El análisis de tablas de contingencia mostró que el INL  $\geq 1.53$  no alcanzó significancia estadística convencional ( $p=0.053$ ; OR=13, IC 95% 0.647-261), sin embargo, su VPN perfecto (100%) sugiere utilidad probable como herramienta de exclusión de riesgo más que como predictor positivo. Por su parte, el IPL categorizado ( $\geq 82.37$ ) se asoció con un mayor riesgo de refractariedad (OR =11.7, IC 95% 1.11-122), aunque con significancia marginal ( $p=0.054$ ) e IC muy amplios, lo que sugiere cautela en la interpretación de estos hallazgos. La precisión diagnóstica global fue del 61.5% para el INL y 73.1% para el IPL en este subgrupo específico.

**Figura 1.** Curva ROC de los INL e IPL y refractariedad



### **Análisis de regresión logística univariada y refractariedad**

El análisis de regresión logística univariada (Tabla 10) confirmó que tanto el INL como el IPL son predictores significativos de refractariedad a la IGIV en el subgrupo de lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana. El INL mostró un OR de 1.826 por unidad (IC 95% 1.041-3.202;  $p=0.036$ ), indicando que

por cada aumento de una unidad en el INL, el riesgo de refractariedad aumenta en un 82.6%. El IPL presentó un OR 1.025 por unidad (IC 95% 1.001-1.049; p=0.037), representando un incremento del 2.5% en el riesgo por cada unidad de aumento. Además, ambos índices mostraron buen poder explicativo ( $R^2$  Nagelkerke).

**Tabla 10.** Análisis de regresión logística univariada del INL e IPL para predecir refractariedad en lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana (n=26).

Parámetro	INL	IPL
Odds Ratio (OR)	<b>1.826</b>	<b>1.025</b>
IC 95% del OR	1.041-3.202	1.001-1.049
Valor p	<b>0.036</b>	<b>0.037</b>
$R^2$ Nagelkerke	0.288	0.266
AIC	26.6	27.1
Prueba Omnibus ( $\chi^2$ )	5.48 (p=0.019)	5.02 (p=0.025)
Sensibilidad	<b>33.3%</b>	<b>33.3%</b>
Especificidad	<b>95%</b>	<b>90%</b>
Precisión global	<b>80.8%</b>	<b>76.9%</b>

Método: Regresión logística binaria univariada

Variable dependiente: Refractariedad a IGIV (Si/No)

Punto de corte de clasificación: 0.5

Tamaño muestral: n = 26 (9 eventos de lesiones de las arterias coronarias)

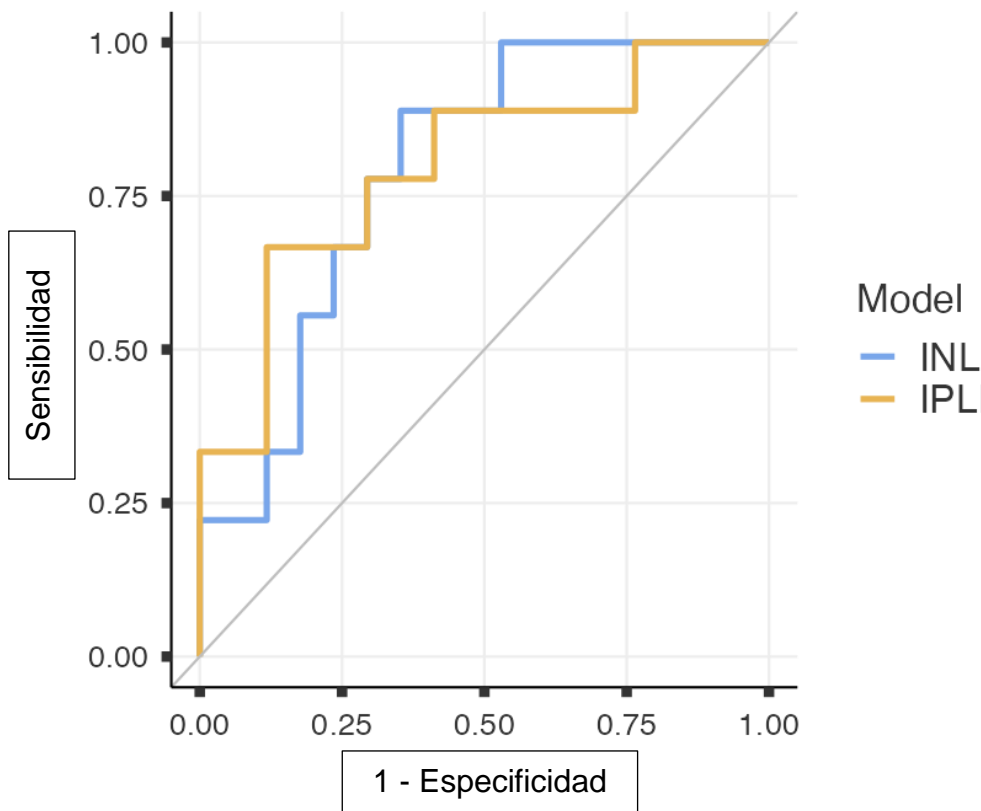
### **Rendimiento diagnóstico de los índices inflamatorios y anomalías coronarias**

Con un poder discriminatorio excelente, el análisis mediante curvas ROC (Figura 2), reveló que tanto el INL (AUC=0.791; p=0.001) como el IPL (AUC=0.797; p=0.003) son de gran utilidad para predecir LAC en este subgrupo de pacientes. El INL demostró una alta sensibilidad (88.9%) y VPN (91.7%), mientras que el IPL presentó una adecuada especificidad (88.2%) y VPP (75%), además de una razón de verosimilitud positiva de 5.67

El punto de corte óptimo fue 1.58 para el INL así como de 92.7 para el IPL (determinados por el índice de Youden), los cuales presentaron valiosos rendimientos diagnósticos, siendo clínicamente aplicables.

Tras realizar análisis en tablas de contingencia se evidenció asociaciones significativas entre ambos índices y la presencia de LAC. El INL categorizado mostró un OR de 14.7 (IC 95% 1.46-147;  $p=0.014$ ), mientras que el IPL categorizado presentó un OR de 15 (IC 95% 1.98-114;  $p=0.008$ ). Aunque todos estos hallazgos, sumados a los obtenidos en las curvas ROC, brindan evidencia de la utilidad predictiva de los índices inflamatorios para identificar lactantes con alto riesgo de desarrollar LAC, deben considerarse exploratorios.

**Figura 2.** Curva ROC de los INL e IPL y lesiones de las arterias coronarias.



## Análisis de regresión logística univariada y lesiones coronarias

El análisis de regresión logística confirmó que el IPL es un predictor significativo de LAC (OR=1.030 por unidad; IC 95% 1.004-1.057; p=0.023), explicando el 33.5% de la variabilidad ( $R^2$  Nagelkerke=0.335). En cuanto al INL, si bien el modelo fue globalmente significativo (prueba de razón de verosimilitud: p=0.032) y mostró una asociación clínicamente relevante dado su OR=1.687, el valor p marginal del predictor (p=0.056) sugiere prudencia en su interpretación como predictor independiente, debido al limitado poder estadístico del tamaño muestral (Tabla 11).

**Tabla 11.** Análisis de regresión logística univariada del INL e IPL para predecir lesiones coronarias en lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana (n=26).

Parámetro	INL	IPL
Odds Ratio (OR)	1.687	1.030
IC 95% del OR	0.987-2.884	1.004-1.057
Valor p	0.056	<b>0.023</b>
$R^2$ Nagelkerke	0.223	0.335
AIC	32.9	30.3
Prueba Omnibus ( $\chi^2$ )	<b>4.59 (p = 0.032)</b>	<b>7.24 (p = 0.007)</b>
Sensibilidad	<b>33.3%</b>	<b>44.4%</b>
Especificidad	<b>88.2%</b>	<b>88.2%</b>
Precisión global	<b>69.2%</b>	<b>73.1%</b>

Método: Regresión logística binaria univariada

Variable dependiente: Lesiones de las arterias coronarias (Si/No)

Punto de corte de clasificación: 0.5

Tamaño muestral: n = 26 (9 eventos de refractariedad)

### Marcadores inflamatorios combinados INL-IPL en lactantes de alto riesgo (n=26)

Los marcadores combinados en el análisis categórico ( $INL \geq 1.53$  e  $IPL \geq 82.37$ ) demostraron poder predictivo para refractariedad, con un OR de 20 (IC 95% 1.80-223; p=0.010). Al clasificar la combinación como de alto riesgo se evidenció una sensibilidad del 83.3% y especificidad del 80%, con un VPN del 94.1%, indicando

que los pacientes clasificados como bajo riesgo raramente desarrollan refractariedad.

En cuanto a las LAC, al combinar dichos índices ( $INL \geq 1.58$  e  $IPL \geq 92.7$ ) se determinó idéntica magnitud de asociación ( $OR=20$ ; IC 95% 1.80-223;  $p=0.010$ ), con especificidad del 94.1% y VPP del 83.3%, señalando que los pacientes de alto riesgo tienen elevada probabilidad de desarrollar complicaciones coronarias.

La similitud exacta en las medidas de asociación para ambos desenlaces refleja una superposición casi perfecta entre los pacientes identificados como alto riesgo para refractariedad y aquellos para LAC, indicando que al combinar estos índices se detecta un fenotipo particular (falta de respuesta al tratamiento y daño coronario), sin embargo, la interpretación de estos hallazgos exploratorios tiene que ser sensata considerando el tamaño muestral y sus problemas derivados.

De forma crítica, se identificaron 4 pacientes con un solapamiento entre alto riesgo para refractariedad y alto riesgo para desarrollar LAC, catalogándolos como doble alto riesgo, lo cual llevó a reconocer un fenotipo de máxima severidad en la cohorte de lactantes.

## DISCUSIÓN

Esta investigación revela que la utilidad de los índices inflamatorios depende de las características de la población estudiada, resolviendo en gran parte la divergencia de los hallazgos encontrados en poblaciones generales y heterogéneas donde se reportan rendimientos predictivos limitados <sup>(8,109)</sup>. En este estudio los marcadores son muy útiles, pero solo cuando se aplican al grupo poblacional correcto y reconociendo las limitaciones propias del tamaño muestral investigado. La marcada asociación entre edad <12 meses y desarrollo de lesiones coronarias (OR=3.37, p=0.002) proporciona el sustento epidemiológico para focalizar los esfuerzos predictivos en este subgrupo. Además, el presentar enfermedad temprana ( $\leq 7$  días), permite un abordaje precoz. Por ello, en este grupo de alto riesgo, ambos índices individualmente y en combinación predicen significativamente tanto la refractariedad al tratamiento con IGIV como el desarrollo de LAC.

Críticamente, al combinar y analizar de forma categórica el  $INL \geq 1.53$  e  $IPL \geq 82.37$  (en el caso de refractariedad) y el  $INL \geq 1.58$  e  $IPL \geq 92.7$  (para el caso de LAC) se encontró una fuerte asociación para ambos desenlaces (OR = 20; IC 95% 1.80-223), con rendimientos diagnósticos clínicamente útiles y confiables (VPN del 94.1% para refractariedad; VPP del 83.3% para LAC), empero, el amplio intervalo de confianza observado indica una baja precisión en la estimación de la magnitud del efecto. Esta limitación impide determinar con exactitud la cuantía del riesgo, aunque no la existencia del mismo. Asimismo, se identificó un fenotipo de máxima severidad caracterizado por la coexistencia de doble alto riesgo, refractariedad al tratamiento y desarrollo de complicaciones coronarias, estableciendo las bases para una estrategia terapéutica en estos pacientes particularmente vulnerables.

La literatura existente presenta amplia variabilidad respecto a la capacidad predictiva de los índices inflamatorios. Por un lado, Liu et al. <sup>(110)</sup> tras aplicar análisis multivariante, no halló que estos índices fueran predictores independientes ni de refractariedad ni de anomalías coronarias. De forma similar,

en un estudio retrospectivo realizado en la India no se encontró asociación significativa entre INL e IPL con refractariedad <sup>(111)</sup>. Asimismo, en una cohorte prospectiva en población asiática (n=708) se evidenció que el INL tiene un valor predictivo limitado, pero estadísticamente significativo, mientras que el IPL no aporta información adicional para predecir resistencia a IGIV <sup>(106)</sup>. Dichos hallazgos coinciden con lo observado en la cohorte analizada (n=157) y son corroborados por una revisión sistemática y meta-análisis de Kim et al. <sup>(8)</sup> quienes reportan evidencia débil para predecir refractariedad y utilidad nula para lesiones coronarias.

Sin embargo, esta aparente “falta de utilidad” enmascara una realidad más compleja: al estratificar por edad y tiempo de evolución, emerge un patrón singular donde estos marcadores exhiben un poder predictivo significativo y clínicamente aplicable específicamente en lactantes <12 meses con enfermedad temprana. La magnitud de asociación documentada supera ampliamente lo reportado de manera previa incluso en subgrupos seleccionados, como lo descrito por Chen et al. <sup>(112)</sup> en menores de 12 meses (AUC 0.692) y Hua et al. <sup>(113)</sup> en menores de 6 meses (OR 3.11), ambos para el INL y refractariedad.

La especificidad de los índices INL-IPL para lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana sugiere mecanismos fisiopatológicos distintivos en este subgrupo <sup>(114)</sup>. El primer año de vida se caracteriza por un estado de inmunoinmadurez, particularmente en la regulación de la respuesta inflamatoria sistémica, lo cual podría explicar tanto la mayor susceptibilidad a lesiones coronarias como la utilidad predictiva de los marcadores inflamatorios en esta población <sup>(112)</sup>. La ventana crítica de  $\leq 7$  días reflejaría el período donde los mecanismos de desregulación inmune son más homogéneos y, por tanto, más predecibles mediante estos índices <sup>(106,115)</sup>.

Estas teorías se refuerzan con estudios realizados en diferentes poblaciones. Chang et al. <sup>(116)</sup> reportó en lactantes menores de 6 meses mayor probabilidad de presentar el fenotipo incompleto de la enfermedad, afectación coronaria y

tratamiento tardío. De igual manera, Rosenfeld et al. <sup>(114)</sup> identificó que en este grupo etario hay un riesgo mayor de aneurismas gigantes. Moreno et al. <sup>(77)</sup> en un estudio multicéntrico realizado en América Latina comparó a menores de 6 meses vs mayores de 6 meses, evidenciando que a pesar de recibir tratamiento en los primeros 10 días de enfermedad, los lactantes menores de 6 meses tienen un riesgo mayor de desarrollar aneurismas coronarios, consolidando el concepto de que a menor edad mayor severidad en la enfermedad de Kawasaki.

La utilidad clínica al combinar ambos índices radica en su capacidad para resolver dilemas prácticos en escenarios de recursos limitados, traduciéndose en un algoritmo de manejo accionable. Para lactantes menores de 12 meses con EK temprana, la determinación de INL e IPL al ingreso permite una estratificación de riesgo precisa: aquellos con ambos marcadores elevados presentan alto riesgo de refractariedad (VPN 94.1%) y complicaciones coronarias (VPP 83.3%), justificando tratamiento inicial intensificado y monitorización estrecha. Por el contrario, aquellos pacientes con índices normales pueden ser tratados de manera convencional, optimizando de esta forma la asignación de recursos sin comprometer la seguridad. Este abordaje representa un avance hacia la medicina de precisión en reumatología pediátrica, utilizando herramientas simples y ampliamente disponibles para guiar decisiones terapéuticas complejas en el contexto asistencial de nuestra población.

Más allá de los índices INL e IPL en lactantes, el estudio revela patrones adicionales de mal pronóstico que merecen reconocimiento. Dentro del grupo general (n=157) se identificó un perfil distintivo del paciente con alta probabilidad de refractariedad. La fuerte asociación entre refractariedad y lesiones coronarias (OR=3.04) sugiere que ambos fenómenos comparten mecanismos fisiopatológicos comunes, posiblemente relacionados con la intensidad de la respuesta inflamatoria vascular. Este hallazgo concuerda con lo reportado por Lovera et al. <sup>(117)</sup> en su cohorte de 69 pacientes oriundos de Paraguay donde se evidenció una asociación similar (OR=5.57,  $p < 0.01$ ). Igualmente, en un estudio israelí, el análisis multivariado determinó como predictor independiente

(OR=2.613) a las anomalías coronarias en el ecocardiograma inicial (z-score  $\geq 2.5$ )<sup>(81)</sup>.

Complementariamente, la TGO elevada emergió como predictor independiente en el modelo multivariado, aunque con limitado poder discriminatorio como marcador aislado para refractariedad, lo cual sugiere que su valor predictivo se manifiesta en el contexto de otras variables clínicas que incluyen daño coronario establecido. Este patrón contrasta con el meta-análisis de Liu et al.<sup>(118)</sup>, donde encontraron que tanto la TGO como la TGP fueron significativamente más elevadas en pacientes resistentes a IGIV, sin embargo, tras analizar por subgrupos dichas elevaciones no eran significativas en poblaciones no asiáticas, posiblemente reflejando diferencias entre grupos étnicos o en los criterios de inclusión de los estudios.

De forma paralela, se identificó tres predictores independientes de lesiones coronarias con relevancia clínica. La enfermedad de Kawasaki incompleta emergió como el factor de riesgo más potente (OR=5.52), probablemente debido a retrasos en el diagnóstico o respuestas inflamatorias más severas. La edad <12 meses (OR=3.37) confirma la especial vulnerabilidad de los lactantes, mientras que la hipoalbuminemia (OR=4.52) se postula como un factor añadido a las alteraciones endoteliales y el estado nutricional en la patogénesis del daño coronario. Al combinar estos factores se define un perfil de riesgo coronario que podría guiar estrategias de monitorización intensiva independientemente de la respuesta al tratamiento inicial.

Existen diferencias en la literatura sobre estos predictores. Por un lado, Liu et al.<sup>(110)</sup> en una cohorte (n=153) no encontró asociación significativa entre hipoalbuminemia y aneurismas coronarios, mientras que el mismo autor, en una población china de alto riesgo, encontró en el análisis multivariado que la albúmina baja es un predictor fuerte e independiente<sup>(119)</sup>. De manera similar, Kim et al.<sup>(8)</sup> en su meta-análisis reportó evidencia débil pero significativa entre la

presentación incompleta y el riesgo de lesiones coronarias, lo que coincide con los hallazgos de esta investigación aunque con menor magnitud de efecto.

El análisis del grupo de pacientes refractarios (n=38) revela una heterogeneidad clínica importante que permite identificar sub-fenotipos de gravedad, lo cual concuerda con la conceptualización emergente de la EK refractaria como un espectro de enfermedad y no una entidad única, reflejo de la dificultad del sistema inmunitario para controlar la inflamación a pesar del tratamiento inicial <sup>(115)</sup>.

De manera destacada, los pacientes refractarios con fenotipo incompleto presentaron un perfil de extrema severidad, caracterizado por una alta frecuencia de anomalías coronarias (OR=12.6), niveles radicalmente elevados de PCR (233 mg/L) y anemia más marcada, moldeando un síndrome de hiperinflamación agresivo.

Esta asociación entre formas incompletas y mayor severidad muestra disparidades geográficas significativas en la literatura. Contrario a los hallazgos, Malimban et. al. <sup>(120)</sup> en un estudio retrospectivo, realizado del Sur Asiático (n=135) no encontraron diferencias significativas en dilatación coronaria entre pacientes con enfermedad completa e incompleta, e incluso reportaron valores de PCR más elevados en el grupo con Kawasaki completo. Sin embargo, nuestros resultados concuerdan con el estudio de Perrin et al. <sup>(121)</sup> realizado en Francia, donde la presentación incompleta se asoció con una tasa significativamente mayor de enfermedad de arterias coronarias, aunque sin encontrar diferencias en el hemograma entre grupos.

A su vez, dentro de este grupo de alto riesgo, emergen dos patrones adicionales. El primero lo conforman aquellos refractarios con PCR>100 mg/L, quienes mostraron INL sustancialmente más elevados (diferencia del 63%; p=0.051). Aunque esta asociación no alcanzó significancia estadística, la magnitud del efecto sugiere una señal biológica real que merece investigación adicional, y propone una conexión entre la hiperinflamación sistémica y la activación neutrofílica <sup>(122)</sup>.

El segundo patrón lo constituyen los lactantes refractarios menores de 12 meses, quienes presentaron un riesgo considerablemente alto de complicaciones coronarias (OR=10) y dilatación arterial (OR=14), consolidándose como el subgrupo de máxima vulnerabilidad. Este hallazgo se contrasta con lo reportado por Takekoshi et al. <sup>(123)</sup> en su estudio retrospectivo en Japón (n=2414), donde los menores de 12 meses mostraron menor probabilidad de ser resistentes al tratamiento inicial con IGIV (OR=0.77), pero mayor riesgo de desarrollar anomalías coronarias un mes después del inicio de la enfermedad (OR=1.86). Esta aparente contradicción sugiere que el desarrollo de anomalías coronarias en lactantes no está completamente explicado por la falta de respuesta a IGIV, sino que podría involucrar inmadurez vascular independiente de la refractariedad.

Finalmente, se identificó un perfil bioquímico paradójico en los refractarios que desarrollaron aneurismas: elevación marcada de PCR pero niveles llamativamente bajos de ambas transaminasas, junto con anemia. Este patrón disociado difiere marcadamente de la literatura predominante, donde típicamente se reporta elevación concomitante de enzimas hepáticas <sup>(124)</sup>. La novedad de este hallazgo, la ausencia de afectación hepática en presencia de hiperinflamación sistémica y daño vascular extremo, invita a profundizar en el estudio de posibles mecanismos fisiopatológicos únicos en este subgrupo. Sumado a este patrón se constató una fuerte asociación con la forma incompleta de la enfermedad (OR=9) y PCR>100 mg/L (OR=8.33), configurando un fenotipo diferenciado de pacientes con aneurismas coronarios que exige investigación exploratoria específica.

Al integrar los hallazgos principales y secundarios se revela lo multifacética que puede ser la enfermedad de Kawasaki y como opera a través de al menos tres vías complementarias. La primera, capturada por los marcadores INL e IPL en lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana, identifica a aquellos pacientes donde una respuesta inflamatoria aguda y no modulada predice tanto refractariedad a la IGIV como desarrollo de LAC. La segunda vía, representada por los predictores independientes de LAC (fenotipo incompleto, edad <12 meses, hipoalbuminemia), refleja una susceptibilidad al daño vascular que puede

manifestarse independientemente de la respuesta al tratamiento inicial. Y por último, el análisis del grupo refractario puro desvela una tercera dimensión: la existencia de sub-fenotipos de máxima severidad caracterizados por una exagerada inflamación sistémica, importante vulnerabilidad coronaria en lactantes y patrones bioquímicos paradójicos.

Este modelo tripartito brinda una explicación de las aparentes contradicciones en la literatura sobre los predictores de mal pronóstico y proporciona un marco conceptual para estrategias terapéuticas diferenciadas: identificación temprana e intervención agresiva en la primera vía, monitorización intensiva independientemente del tratamiento en la segunda, e investigación dirigida a los sub-fenotipos refractarios en la tercera.

Las limitaciones presentes en este estudio deben considerarse para la interpretación crítica y correcta de los resultados. Al tratarse de un diseño retrospectivo, existe el potencial de posibles sesgos, particularmente de información, si bien la aplicación estricta de criterios diagnósticos estandarizados mitiga este riesgo. Además, el tamaño muestral del subgrupo de lactantes ( $n=26$ ) y de pacientes con resistencia al tratamiento ( $n=38$ ), aunque suficiente para detectar efectos de gran magnitud y significancia estadística, explica la amplitud de los intervalos de confianza observados e invita a considerar dichos hallazgos como exploratorios, mas no concluyentes, siendo necesaria la validación en cohortes más extensas e independientes, idealmente mediante estudios prospectivos.

Como direcciones futuras acerca de los marcadores inflamatorios. Se propone: 1) validación externa multicéntrica tanto de los índices individuales como combinados para verificar la aplicabilidad de estos resultados en diferentes contextos dentro de nuestra realidad sanitaria; 2) estudios de implementación que evalúen su impacto en desenlaces clínicos y utilización de recursos; y 3) investigación de los mecanismos inmunológicos que subyacen a su especificidad para lactantes con enfermedad temprana.

El mensaje final que se desprende de este proyecto de investigación aboga por la implementación de principios de medicina de precisión en el manejo de la enfermedad de Kawasaki. La aplicación estratégica de los índices INL e IPL en lactantes con enfermedad temprana permite una identificación precoz de alto riesgo, mientras que el reconocimiento de distintos predictores de daño coronario y sub-fenotipos de refractariedad enriquece nuestra comprensión de la enfermedad. Resulta fundamental establecer que el valor predictivo de cualquier marcador está intrínsecamente ligado al contexto clínico y demográfico específico en el que se utiliza.

## CONCLUSIONES

- Al comparar las variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio entre respondedores y refractarios a terapia con IGIV, se identificaron diferencias significativas: los pacientes refractarios presentaron mayor frecuencia de lesiones coronarias (42.1% vs 19.3%; OR 3.04), dilatación coronaria (28.9% vs 11.8%; OR=3.06) y niveles elevados de TGO (41 vs 31 UI/L).
- El análisis multivariado identificó como factores independientes asociados a refractariedad: la presencia de lesiones de las arterias coronarias (OR ajustado=3.14; IC 95% 1.37-7.16) y los niveles séricos de TGO (OR ajustado=1.005; IC 95% 1.0008-1.010), constituyendo los predictores más robustos de falta de respuesta al tratamiento.
- Se determinaron puntos de corte óptimos específicos para lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana: para la predicción de refractariedad, INL  $\geq 1.53$  e IPL  $\geq 82.37$ ; y para el desarrollo de lesiones coronarias, INL  $\geq 1.58$  e IPL  $\geq 92.7$
- Al combinar ambos marcadores inflamatorios (INL e IPL), se demostró una capacidad predictiva excepcional para refractariedad y lesiones coronarias (OR=20) en lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana.
- En conclusión, este estudio demuestra que los índices inflamatorios INL e IPL poseen una capacidad predictiva excelente para la refractariedad al tratamiento con IGIV en la enfermedad de Kawasaki, pero con una especificidad poblacional crítica: su máximo poder predictivo emerge exclusivamente cuando se aplican de forma combinada en el subgrupo de lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana. No obstante, estos hallazgos son meramente exploratorios.

## RECOMENDACIONES

Establecidas las conclusiones de esta investigación, se recomienda de aquí en adelante:

1. Ampliar la investigación de los índices inflamatorios en grupos poblacionales específicos como los lactantes menores con enfermedad temprana.
2. Validar a través de diseños prospectivos y multicéntricos los índices inflamatorios.
3. Investigar los mecanismos fisiopatológicos e inmunológicos que expliquen la especificidad por edad y tiempo de evolución.
4. Implementar los marcadores INL – IPL en todo lactante menor de 12 meses con enfermedad de Kawasaki temprana ( $\leq 7$  días) al ingreso hospitalario para aplicar protocolos diferenciados.
5. Capacitar al personal de salud en el cálculo e interpretación de los marcadores INL-IPL.
6. Enfatizar la importancia de la individualización del paciente pediátrico de acuerdo a su contexto clínico.

## REFERENCIAS

1. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006. p. 936–41. doi:10.1136/ard.2005.046300 PubMed PMID: 16322081.
2. Jone PN, Tremoulet A, Choueiter N, Dominguez SR, Harahsheh AS, Mitani Y, et al. Update on Diagnosis and Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2024. doi:10.1161/CIR.0000000000001295 PubMed PMID: 39534969.
3. Terai M, Shulman ST. Prevalence of coronary artery abnormalities in Kawasaki disease is highly dependent on gamma globulin dose but independent of salicylate dose. *J Pediatr*. 1997 Dec;131(6):888–93. doi:10.1016/S0022-3476(97)70038-6
4. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, Beiser AS, Chung KJ, Duffy CE, et al. The Treatment of Kawasaki Syndrome with Intravenous Gamma Globulin. *New England Journal of Medicine*. 1986 Aug 7;315(6):341–7. doi:10.1056/NEJM198608073150601
5. BURNS JC, CAPPARELLI E V., BROWN JA, NEWBURGER JW, GLODE MP. Intravenous gamma-globulin treatment and retreatment in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1998 Dec;17(12):1144–8. doi:10.1097/00006454-199812000-00009
6. Uehara R, Belay ED, Maddox RA, Holman RC, Nakamura Y, Yashiro M, et al. Analysis of Potential Risk Factors Associated With Nonresponse to Initial Intravenous Immunoglobulin Treatment Among Kawasaki Disease Patients in Japan. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008 Feb;27(2):155–60. doi:10.1097/INF.0b013e31815922b5
7. Abraham D, Kalyanasundaram S, Krishnamurthy K. Refractory Kawasaki Disease—a Challenge for the Pediatrician. *SN Compr Clin Med*. 2021 Jan 28;3(3):855–60. doi:10.1007/s42399-021-00775-w

8. Kim TH, Son Y, Lee H, Lee K, Lee H, Park J, et al. Biomarkers and Related Factors for the Diagnosis, Risk of Coronary Artery Lesions, and Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease: An Umbrella Review of Meta-Analyses. *Pediatr Cardiol.* 2024 Jul 9. doi:10.1007/s00246-024-03563-0
9. 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 Jun 6;113(22):2606–12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592865
10. Egami K, Muta H, Ishii M, Suda K, Sugahara Y, Iemura M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2006 Aug;149(2):237–40. doi:10.1016/j.jpeds.2006.03.050
11. 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 May;158(5):831-835.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2010.10.031
12. Rigante D, Andreozzi L, Fastigi M, Bracci B, Natale M, Esposito S. Critical Overview of the Risk Scoring Systems to Predict Non-Responsiveness to Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016 Feb 24;17(3):278. doi:10.3390/ijms17030278
13. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5–14. PubMed PMID: 11723675.
14. Çiçek G, Açıkgöz SK, Bozbay M, Altay S, Uğur M, Uluganyan M, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Combination Can Predict Prognosis in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology.* 2015 May 21;66(5):441–7. doi:10.1177/0003319714535970 PubMed PMID: 24834932.

15. Li W, Wang Z, Gao M, Wang Y, Ke Y. A study on the relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in neurosurgery and the occurrence and prognosis of progressive hemorrhagic brain injury (PHI) in patients with traumatic brain injury. *BMC Neurol.* 2024 Dec 19;24(1):484. doi:10.1186/s12883-024-03986-5
16. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología.* 2016 Jul;36(4):397–403. doi:10.1016/j.nefro.2015.10.018
17. Ha KS, Lee J, Jang GY, Lee J, Lee KC, Son CS, et al. Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting Outcomes in Kawasaki Disease. *Am J Cardiol.* 2015 Jul;116(2):301–6. doi:10.1016/j.amjcard.2015.04.021
18. Kawamura Y, Takeshita S, Kanai T, Yoshida Y, Nonoyama S. The Combined Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Predicting Intravenous Immunoglobulin Resistance with Kawasaki Disease. *Journal of Pediatrics.* 2016 Nov 1;178:281-284.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2016.07.035 PubMed PMID: 27526622.
19. Kanai T, Takeshita S, Kawamura Y, Kinoshita K, Nakatani K, Iwashima S, et al. The combination of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as a novel predictor of intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease: a multicenter study. *Heart Vessels.* 2020 Oct 1;35(10):1463–72. doi:10.1007/s00380-020-01622-z PubMed PMID: 32449049.
20. Takeshita S, Kanai T, Kawamura Y, Yoshida Y, Nonoyama S. A comparison of the predictive validity of the combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio and other risk scoring systems for intravenous immunoglobulin (ivig)-resistance in Kawasaki disease. *PLoS One.* 2017 May 1;12(5). doi:10.1371/journal.pone.0176957 PubMed PMID: 28542183.
21. 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 Apr 25;135(17):e927–99. doi:10.1161/CIR.0000000000000484 PubMed PMID: 28356445.
22. Calvache A, Miño G. Prevalencia de enfermedad de Kawasaki en pacientes pediátricos ingresados en el hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante de 2003 a 2015. [Guayaquil]: Universidad Católica Santiago de Guayaquil ; 2016.
  23. Herrera C, Mendieta P. Seguimiento de los pacientes con síndrome de kawasaki atendidos en el hospital de niños “Roberto Gilbert Elizalde”, período 2003-2008. *Rev Med FCM-UCSG*. 2011;17:177–85.
  24. Kawasaki T. [Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children]. *Arerugi*. 1967 Mar;16(3):178–222. PubMed PMID: 6062087.
  25. Burns JC, Kushner HI, Bastian JF, Shike H, Shimizu C, Matsubara T, et al. Kawasaki Disease: A Brief History. *Pediatrics*. 2000 Aug 1;106(2):e27–e27. doi:10.1542/peds.106.2.e27
  26. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Oct 27;17(5):603–6. doi:10.1007/s10157-013-0869-6
  27. Shen M, Liu D, Ye F, Zhang J, Wang J. Kawasaki disease in neonates: a case report and literature review. *Pediatric Rheumatology*. 2024 Jan 29;22(1):23. doi:10.1186/s12969-024-00959-3
  28. Datta AK, Debnath P, Chaudhuri J, Mukherjee A. Adult-onset Kawasaki disease: A great masquerader. *BMJ Case Rep*. 2021 Mar 16;14(3):e239746. doi:10.1136/bcr-2020-239746
  29. Kato H, Koike S, Yamamoto M, Ito Y, Yano E. Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome. *J Pediatr*. 1975 Jun;86(6):892–8. doi:10.1016/S0022-3476(75)80220-4

30. Kang CR, Lee JS, Choe YJ. Global incidence of Kawasaki disease: a systematic review. *Cardiol Young*. 2025 May 8;35(5):1028–39. doi:10.1017/S104795112500191X
31. Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean J Pediatr*. 2019 Aug 15;62(8):292–6. doi:10.3345/kjp.2019.00157
32. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y, et al. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011&ndash;2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol*. 2015;25(3):239–45. doi:10.2188/jea.JE20140089
33. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014 Jun 3;111(22):7952–7. doi:10.1073/pnas.1400380111
34. Borzutzky A, Hoyos-Bachilloglu R, Cerda J, Talesnik E. Rising hospitalization rates of Kawasaki Disease in Chile between 2001 and 2007. *Rheumatol Int*. 2012 Aug 23;32(8):2491–5. doi:10.1007/s00296-011-2050-4
35. Melonari P, Abate H, Llano López LH, Cutlca RJ, Apaz MT, Battagliotti C, et al. Características clínico-epidemiológicas y predictores de complicaciones coronarias en niños de Argentina con enfermedad de Kawasaki. *Revista chilena de infectología*. 2019 Oct;36(5):636–41. doi:10.4067/S0716-10182019000500636
36. Alomía C, Gordillo L. Prevalencia de Enfermedad de Kawasaki en el Hospital Metropolitano de Quito en un periodo de 7 años. *Rev Ecuat Pediatr*. 2014;15.
37. González-Mata A, Ulloa-Gutierrez R, Brea del Castillo J, Soza G, Tremoulet AH. Orígenes e importancia de la Red de Enfermedad de Kawasaki en América Latina (REKAMLATINA). *Revista chilena de infectología*. 2013 Aug;30(4):402–4. doi:10.4067/S0716-10182013000400008

38. Narayan HK, Lizcano A, Lam-Hine T, Ulloa-Gutierrez R, Bainto E V., Garrido-García LM, et al. Clinical Presentation and Outcomes of Kawasaki Disease in Children from Latin America: A Multicenter Observational Study from the REKAMLATINA Network. *J Pediatr.* 2023 Dec;263:113346. doi:10.1016/j.jpeds.2023.02.001
39. Ulloa-Gutierrez R, Salgado AP, Tremoulet AH. Kawasaki Disease in Latin American Children: Past, Current, and Future Challenges. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014 Dec 1;3(4):280–1. doi:10.1093/jpids/piu105
40. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki Disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol.* 2012;22(2):79–85. doi:10.2188/jea.JE20110131
41. Pemberton MN, Doughty IM, Middlehurst RJ, Thornhill MH. Recurrent Kawasaki disease. *Br Dent J.* 1999 Mar 27;186(6):270–1. doi:10.1038/sj.bdj.4800085
42. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017 Mar 4;13(3):247–58. doi:10.1080/1744666X.2017.1232165
43. Noval Rivas M, Arditi M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jul 26;16(7):391–405. doi:10.1038/s41584-020-0426-0
44. Onouchi Y. The genetics of Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis.* 2018 Jan 19;21(1):26–30. doi:10.1111/1756-185X.13218
45. Breunis WB, Biezeveld MH, Geissler J, Kuipers IM, Lam J, Ottenkamp J, et al. Polymorphisms in chemokine receptor genes and susceptibility to Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2007 Aug 23;150(1):83–90. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03457.x
46. Xie X, Shi X, Liu M. The Roles of Genetic Factors in Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Genetic Association Studies. *Pediatr Cardiol.* 2018 Feb 2;39(2):207–25. doi:10.1007/s00246-017-1760-0

47. Onouchi Y, Gunji T, Burns JC, Shimizu C, Newburger JW, Yashiro M, et al. ITPKC functional polymorphism associated with Kawasaki disease susceptibility and formation of coronary artery aneurysms. *Nat Genet.* 2008 Jan 16;40(1):35–42. doi:10.1038/ng.2007.59
48. Pilania RK, Singh S. Kawasaki Disease. In. 2020. p. 45–63. doi:10.1007/978-3-030-19055-2\_4
49. Rowley AH, Baker SC, Shulman ST, Rand KH, Tretiakova MS, Perlman EJ, et al. Ultrastructural, Immunofluorescence, and RNA Evidence Support the Hypothesis of a “New” Virus Associated With Kawasaki Disease. *J Infect Dis.* 2011 Apr;203(7):1021–30. doi:10.1093/infdis/jiq136
50. Suenaga T, Suzuki H, Shibuta S, Takeuchi T, Yoshikawa N. Detection of Multiple Superantigen Genes in Stools of Patients with Kawasaki Disease. *J Pediatr.* 2009 Aug;155(2):266–70. doi:10.1016/j.jpeds.2009.03.013
51. Cohen E, Sundel R. Kawasaki Disease at 50 Years. *JAMA Pediatr.* 2016 Nov 1;170(11):1093. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.1446
52. Turnier JL, Anderson MS, Heizer HR, Jone PN, Glodé MP, Dominguez SR. Concurrent Respiratory Viruses and Kawasaki Disease. *Pediatrics.* 2015 Sep 1;136(3):e609–14. doi:10.1542/peds.2015-0950
53. Marrani E, Burns JC, Cimaz R. How Should We Classify Kawasaki Disease? *Front Immunol.* 2018 Dec 14;9. doi:10.3389/fimmu.2018.02974
54. Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2005 Jul 1;141(3):381–7. doi:10.1111/j.1365-2249.2005.02821.x
55. Lee Y, Wakita D, Dagvadorj J, Shimada K, Chen S, Huang G, et al. IL-1 Signaling Is Critically Required in Stromal Cells in Kawasaki Disease Vasculitis Mouse Model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015 Dec;35(12):2605–16. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306475
56. Jia S, Li C, Wang G, Yang J, Zu Y. The T helper type 17/regulatory T cell imbalance in patients with acute Kawasaki disease. *Clin Exp Immunol.* 2010 Sep 9;162(1):131–7. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04236.x

57. Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Histopathological aspects of cardiovascular lesions in Kawasaki disease. *Int J Rheum Dis*. 2018 Jan 3;21(1):31–5. doi:10.1111/1756-185X.13207
58. Yun SH, Yang NR, Park SA. Associated Symptoms of Kawasaki Disease. *Korean Circ J*. 2011;41(7):394. doi:10.4070/kcj.2011.41.7.394
59. Anderson MS, Todd JK, Glodé MP. Delayed Diagnosis of Kawasaki Syndrome: An Analysis of the Problem. *Pediatrics*. 2005 Apr 1;115(4):e428–33. doi:10.1542/peds.2004-1824
60. Sánchez-Manubens Judith. *Protoc diagn ter pediatr*. 2020. p. 213–24. Enfermedad de Kawasaki.
61. Garrido-García LM, Castillo-Moguel A, Vázquez-Rivera M, Cravioto P, Fernando G. Reaction of the BCG Scar in the Acute Phase of Kawasaki Disease in Mexican Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017 Oct;36(10):e237–41. doi:10.1097/INF.0000000000001633
62. Pal P, Giri PP. Orange–brown chromonychia, a novel finding in Kawasaki disease. *Rheumatol Int*. 2013 May 15;33(5):1207–9. doi:10.1007/s00296-012-2521-2
63. Yamazaki-Nakashimada M, Venegas-Montoya E, Espinosa-Navarro M, Garrido-García M, Scheffler-Mendoza S. Afebrile Kawasaki disease is not a benign form of the disease. *Pediatrics International*. 2017 Oct 29;59(10):1128–9. doi:10.1111/ped.13368
64. DIMOPOULOU D, TSAGRIS V, GEORGAKI I, KARALEXI M, DIMOPOULOU A, PAPAEVANGELOU V, et al. Afebrile Kawasaki disease in infants. *Minerva Pediatrics*. 2021 May;73(3). doi:10.23736/S2724-5276.19.05589-0
65. Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, Abe J, Ito S, Kato T, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition). *Pediatrics International*. 2020 Oct;62(10):1135–8. doi:10.1111/ped.14326
66. 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 Jul 22;84(8):1348–407. doi:10.1253/circj.CJ-19-1094
67. Nakamura Y, Yashiro M, Yanagawa H. Epidemiology of Kawasaki disease in Japan in 2021–2022: Results of the 27th nationwide survey. *Pediatrics International*. 2025 Jan 6;67(1). doi:10.1111/ped.70007
  68. Li T, Feng J, Li N, Liu T. Correct identification of incomplete Kawasaki disease. *Journal of International Medical Research*. 2021 Mar 30;49(3). doi:10.1177/03000605211001712
  69. Jiao F, Pan Y, Du Z, Deng F, Yang X, Wang H, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of incomplete Kawasaki disease in children in China. *BMC Pediatr*. 2024 Jul 26;24(1):477. doi:10.1186/s12887-024-04961-2
  70. Furusho K, Nakano H, Shinomiya K, Tamura T, Manabe Y, Kawarano M, et al. HIGH-DOSE INTRAVENOUS GAMMAGLOBULIN FOR KAWASAKI DISEASE. *The Lancet*. 1984 Nov;324(8411):1055–8. doi:10.1016/S0140-6736(84)91504-6
  71. Newburger JW, Takahashi M, Beiser AS, Burns JC, Bastian J, Chung KJ, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med*. 1991 Jun 6;324(23):1633–9. doi:10.1056/NEJM199106063242305 PubMed PMID: 1709446.
  72. Burns JC, Franco A. The immunomodulatory effects of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(7):819–25. doi:10.1586/1744666X.2015.1044980 PubMed PMID: 26099344.
  73. Jia X, Du X, Bie S, Li X, Bao Y, Jiang M. What dose of aspirin should be used in the initial treatment of Kawasaki disease? A meta-analysis. *Rheumatology*. 2020 Aug 1;59(8):1826–33. doi:10.1093/rheumatology/keaa050
  74. Suzuki T, Michihata N, Hashimoto Y, Yoshikawa T, Saito K, Matsui H, et al. Association between aspirin dose and outcomes in patients with acute

- Kawasaki disease: a nationwide retrospective cohort study in Japan. *Eur J Pediatr.* 2023 Nov 2;183(1):415–24. doi:10.1007/s00431-023-05302-8
75. Son MBF, Gauvreau K, Tremoulet AH, Lo M, Baker AL, de Ferranti S, et al. Risk Model Development and Validation for Prediction of Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease in a North American Population. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jun 4;8(11). doi:10.1161/JAHA.118.011319
76. Salgado AP, Ashouri N, Berry EK, Sun X, Jain S, Burns JC, et al. High Risk of Coronary Artery Aneurysms in Infants Younger than 6 Months of Age with Kawasaki Disease. *J Pediatr.* 2017 Jun;185:112-116.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2017.03.025
77. Moreno E, Garcia SD, Bainto E, Salgado AP, Parish A, Rosellini BD, et al. Presentation and Outcomes of Kawasaki Disease in Latin American Infants Younger Than 6 Months of Age: A Multinational Multicenter Study of the REKAMLATINA Network. *Front Pediatr.* 2020;8:384. doi:10.3389/fped.2020.00384 PubMed PMID: 32766186.
78. Fukuda S, Ito S, Oana S, Sakai H, Kato H, Abe J, et al. Late development of coronary artery abnormalities could be associated with persistence of non-fever symptoms in Kawasaki disease. *Pediatric Rheumatology.* 2013 Dec 31;11(1):28. doi:10.1186/1546-0096-11-28
79. Scherler L, Haas NA, Tengler A, Pattathu J, Mandilaras G, Jakob A. Acute phase of Kawasaki disease: a review of national guideline recommendations. *Eur J Pediatr.* 2022 Jul 11;181(7):2563–73. doi:10.1007/s00431-022-04458-z
80. Fernandez-Cooke E, Barrios Tascón A, Sánchez-Manubens J, Antón J, Grasa Lozano CD, Aracil Santos J, 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 May 20;14(5):e0215665. doi:10.1371/journal.pone.0215665
81. Bar-Meir M, Kalisky I, Schwartz A, Somekh E, Tasher D. Prediction of Resistance to Intravenous Immunoglobulin in Children With Kawasaki

- Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017 Jan 6;piw075. doi:10.1093/jpids/piw075
82. Lim YT, Kwon JE, Kim YH. Evaluating the performance of egami, kobayashi and sano scores in predicting IVIG resistance in infant kawasaki disease. *BMC Pediatr.* 2024 Sep 28;24(1):606. doi:10.1186/s12887-024-05035-z
  83. Guo MMH, Kuo HC. The state of play in tools for predicting immunoglobulin resistance in Kawasaki disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023 Oct 3;19(10):1273–9. doi:10.1080/1744666X.2023.2238122
  84. Kuo HC, Wong HSC, Chang WP, Chen BK, Wu MS, Yang KD, et al. Prediction for Intravenous Immunoglobulin Resistance by Using Weighted Genetic Risk Score Identified From Genome-Wide Association Study in Kawasaki Disease. *Circ Cardiovasc Genet.* 2017 Oct;10(5). doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001625
  85. Liu J, Chen X, Yang M, Shen F, Zhu F, Jin J, et al. C-reactive protein to albumin ratio as a prognostic tool for predicting intravenous immunoglobulin resistance in children with kawasaki disease: a systematic review of cohort studies. *Pediatric Rheumatology.* 2024 Apr 12;22(1):42. doi:10.1186/s12969-024-00980-6
  86. Zhang YJ, Bai HT, Chen PL. [Predictive value of serum ferritin and a new predictive model for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2021 Dec 2;59(12):1080–5. doi:10.3760/cma.j.cn112140-20210525-00452 PubMed PMID: 34856668.
  87. Kuo HC, Hsu YW, Wu MS, Chien SC, Liu SF, Chang WC. Intravenous immunoglobulin, pharmacogenomics, and Kawasaki disease. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016 Feb;49(1):1–7. doi:10.1016/j.jmii.2014.11.001 PubMed PMID: 25556045.
  88. Choi IS, Lee MJ, Choi SA, Choi KS, Jeong IS, Cho HJ. Circulating Immune Cell Profile and Changes in Intravenous Immunoglobulin Responsiveness Over the Disease Course in Children With Kawasaki Disease. *Front Pediatr.* 2022 Feb 4;9. doi:10.3389/fped.2021.792870

89. Chang L, Yang HW, Lin TY, Yang KD. Perspective of Immunopathogenesis and Immunotherapies for Kawasaki Disease. *Front Pediatr*. 2021 Jul 19;9. doi:10.3389/fped.2021.697632
90. Tsoi SK, Burgner D, Ulloa-Gutierrez R, Phuong LK. An Update on Treatment Options for Resistant Kawasaki Disease. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2025 Jan 1;44(1):e11–5. doi:10.1097/INF.0000000000004561
91. 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 Apr;379(9826):1613–20. doi:10.1016/S0140-6736(11)61930-2
92. Miyata K, Kaneko T, Morikawa Y, Sakakibara H, Matsushima T, Misawa M, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin plus prednisolone therapy in patients with Kawasaki disease (Post RAISE): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018 Dec;2(12):855–62. doi:10.1016/S2352-4642(18)30293-1
93. Teraguchi M, Ogino H, Yoshimura K, Taniuchi S, Kino M, Okazaki H, et al. Steroid Pulse Therapy for Children With Intravenous Immunoglobulin Therapy–Resistant Kawasaki Disease: A Prospective Study. *Pediatr Cardiol*. 2013 Apr 27;34(4):959–63. doi:10.1007/s00246-012-0589-9
94. 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):852–61. doi:10.1016/S2352-4642(21)00270-4
95. Kabbaha S, Milano A, Aldeyab MA, Thorlund K. Infliximab as a second-line therapy for children with refractory Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2023 Jan 19;89(1):49–60. doi:10.1111/bcp.15547

96. Portman MA, Dahdah NS, Slee A, Olson AK, Choueiter NF, Soriano BD, et al. Etanercept With IVIg for Acute Kawasaki Disease: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2019 Jun 1;143(6). doi:10.1542/peds.2018-3675
97. Koné-Paut I, Tellier S, Belot A, Brochard K, Guitton C, Marie I, et al. Phase II Open Label Study of Anakinra in Intravenous Immunoglobulin–Resistant Kawasaki Disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2021 Jan 17;73(1):151–61. doi:10.1002/art.41481
98. 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 controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019 Mar;393(10176):1128–37. doi:10.1016/S0140-6736(18)32003-8
99. Halyabar O, Friedman KG, Sundel RP, Baker AL, Chang MH, Gould PW, et al. Cyclophosphamide use in treatment of refractory Kawasaki disease with coronary artery aneurysms. *Pediatric Rheumatology*. 2021 Dec 17;19(1):31. doi:10.1186/s12969-021-00526-0
100. Niwa Y, Sohmiya K. Enhanced neutrophilic functions in mucocutaneous lymph node syndrome, with special reference to the possible role of increased oxygen intermediate generation in the pathogenesis of coronary thromboarteritis. *J Pediatr*. 1984 Jan;104(1):56–60. doi:10.1016/S0022-3476(84)80589-2
101. 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 Jul;153(1):117–21. doi:10.1016/j.jpeds.2007.12.021 PubMed PMID: 18571548.
102. Wu S, Liao Y, Sun Y, Zhang CY, Zhang QY, Yan H, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease in children.

- World Journal of Pediatrics. 2020 Dec 30;16(6):607–13. doi:10.1007/s12519-020-00348-2
103. Arora K, Guleria S, Jindal AK, Rawat A, Singh S. Platelets in Kawasaki disease: Is this only a numbers game or something beyond? *Genes Dis.* 2020 Mar;7(1):62–6. doi:10.1016/j.gendis.2019.09.003
  104. Nofech-Mozes Y, Garty BZ. Thrombocytopenia in Kawasaki disease: a risk factor for the development of coronary artery aneurysms. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Dec;20(8):597–601. PubMed PMID: 14578029.
  105. Sarejloo S, Shahri MM, Azami P, Clark A, Hass E, Salimi M, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Biomarker for Predicting the Coronary Artery Abnormality in Kawasaki Disease: A Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2022 Oct 11;2022:1–11. doi:10.1155/2022/6421543
  106. Liu X, Zhou K, Hua Y, Wu M, Liu L, Shao S, et al. Prospective Evaluation of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio for Intravenous Immunoglobulin Resistance in a Large Cohort of Kawasaki Disease Patients. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2020 Mar;39(3):229–31. doi:10.1097/INF.0000000000002566
  107. Yan JH, Chang LS, Lin YJ, Guo MMH, Huang YH, Kuo HC. Clinical Characteristics for Differentiating Febrile Children With Suspected Kawasaki Disease Diagnosis. *Front Pediatr.* 2020;8:221. doi:10.3389/fped.2020.00221 PubMed PMID: 32432067.
  108. Ha KS, Jang GY, Lee J, Lee KC, Son CS. Laboratory Markers in Incomplete Kawasaki Disease according to Coronary Artery Outcome. *Korean Circ J.* 2018;48(4):287. doi:10.4070/kcj.2017.0342
  109. 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 Aug 23;10. doi:10.3389/fped.2022.969502
  110. Liu J, Ye B, Su D, Qin S, Zhao W, Pang Y. Evaluation of laboratory predictors for intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery

- aneurysm in Kawasaki Disease before and after therapy. *Clin Rheumatol*. 2023 Jan 21;42(1):167–77. doi:10.1007/s10067-022-06366-x
111. Chandran Chidambaram A, Ramamoorthy JG, Anantharaj A. Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting Coronary Artery Lesions in Children With Kawasaki Disease. *INDIAN PEDIATRICS*. Report.
  112. Chen Y, Hua Y, Zhang C, Chen S, Zhang Q, Liao Y, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Intravenous Immunoglobulin-Resistance in Infants Under 12-Months Old With Kawasaki Disease. *Front Pediatr*. 2019 Mar 19;7. doi:10.3389/fped.2019.00081
  113. Hua W, Sun Y, Wang Y, Fu S, Wang W, Xie C, et al. A new model to predict intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Oncotarget* [Internet]. 2017. Report. Available from: [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
  114. Rosenfeld EA, Corydon KE, Shulman ST. Kawasaki disease in infants less than one year of age. *J Pediatr*. 1995 Apr;126(4):524–9. doi:10.1016/S0022-3476(95)70344-6
  115. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 Oct 13;22(10):75. doi:10.1007/s11926-020-00941-4
  116. Chang FY, Hwang B, Chen SJ, Lee PC, Meng CCL, Lu JH. Characteristics of Kawasaki Disease in Infants Younger than Six Months of Age. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Mar;25(3):241–4. doi:10.1097/01.inf.0000202067.50975.90
  117. Lovera D, Amarilla S. S, Galeano F, Astigarraga N, Apodaca S, Martínez de Cuellar C, et al. Factores de riesgo asociados a afectación coronaria en niños con enfermedad de Kawasaki. *Pediatría (Asunción)*. 2020 Oct 22;47(3):132–8. doi:10.31698/ped.47032020003
  118. Liu G, Wang S, Du Z. Risk Factors of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Children With Kawasaki Disease: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Front Pediatr*. 2020 Apr 21;8. doi:10.3389/fped.2020.00187

119. Liu J, Huang Y, Chen C, Su D, Qin S, Pang Y. Risk Factors for Resistance to Intravenous Immunoglobulin Treatment and Coronary Artery Abnormalities in a Chinese Pediatric Population With Kawasaki Disease: A Retrospective Cohort Study. *Front Pediatr.* 2022 Apr 20;10. doi:10.3389/fped.2022.812644
120. Malimban J, Garcia RD, Francisco-Mallari MR. A Comparative Study of Pediatric Patients with Complete vs. Incomplete Kawasaki Disease in a Tertiary Hospital: An Eleven Year Review. *Pediatric Infectious Disease Society of the Philippines Journal.* 2022 Oct 23;23(2):55–63. doi:10.56964/pidspj20222302008
121. Perrin L, Letierce A, Guitton C, Tran TA, Lambert V, Koné-Paut I. Comparative study of complete versus incomplete Kawasaki disease in 59 pediatric patients. *Joint Bone Spine.* 2009 Oct;76(5):481–5. doi:10.1016/j.jbspin.2008.11.015
122. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratislava Medical Journal.* 2021;122(07):474–88. doi:10.4149/BLL\_2021\_078
123. Takekoshi N, Kitano N, Takeuchi T, Suenaga T, Kakimoto N, Suzuki T, et al. Analysis of Age, Sex, Lack of Response to Intravenous Immunoglobulin, and Development of Coronary Artery Abnormalities in Children With Kawasaki Disease in Japan. *JAMA Netw Open.* 2022 Jun 13;5(6):e2216642. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.16642
124. Cheon EJ, Kim GB, Park S. Predictive modeling of consecutive intravenous immunoglobulin treatment resistance in Kawasaki disease: A nationwide study. *Sci Rep.* 2025 Jan 6;15(1):903. doi:10.1038/s41598-025-85394-4

## ANEXOS

### ANEXO 1. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Indicador	Unidades, Categorías o Valor Final	Tipo/Escala
<b>Variable dependiente, de respuesta o de supervisión</b>			
Refractariedad al tratamiento con IGIV	Fiebre persistente o recurrente a las 36 horas de la primera dosis de IGIV	Temperatura corporal a nivel axilar mayor a 38 grados centígrados	Dicotómica / Binaria
Lesiones de las arterias coronarias	Dilatación y aneurismas de las arterias coronarias	No alteración: < 2 z-score Solo dilatación: 2 a < 2.5 z-score Aneurismas pequeños: ≥ 2.5 a < 5 z-score Aneurismas medianos: ≥ 5 a < 10 z-score Aneurismas grandes o gigante: ≥ 10 z-score	Politómica / Ordinal
<b>Variables independientes, predictivas o asociadas</b>			
Sexo	Sexo biológico	Masculino / Femenino	Dicotómica / Binaria
Edad	Edad cronológica al diagnóstico	Meses cumplidos	Cuantitativa / Discreta
Tiempo de enfermedad al momento del diagnóstico	Días de enfermedad	Número de días de enfermedad considerando el primer día con fiebre mayor a 38 grados centígrados	Cuantitativa / Discreta
Leucocitos	Células del sistema inmunológico	Número absoluto de leucocitos X10 / mm <sup>3</sup>	Cuantitativa / Continua
Neutrófilos	Leucocitos tipo polimorfonucleares	Número absoluto de neutrófilos X10 / mm <sup>3</sup>	Cuantitativa / Continua
Linfocitos	Leucocitos tipo mononucleares	Número absoluto de linfocitos X10 / mm <sup>3</sup>	Cuantitativa / Continua
Plaquetas	Células del sistema sanguíneo	Número absoluto de plaquetas X10 / mm <sup>3</sup>	Cuantitativa / Discreta
Índice neutrofilos/linfocitos	Relación neutrófilos linfocitos	Razón entre neutrófilos y linfocitos	Cuantitativa / Continua
Índice plaquetas/linfocitos	Relación plaquetas linfocitos	Razón entre plaquetas y linfocitos	Cuantitativa / Continua
TGO	Enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo	Cantidad expresada en unidades internacionales por litro (UI/L)	Cuantitativa / Discreta
TGP	Enzima aminotransferasa que se encuentra con predominio a nivel hepático	Cantidad expresada en unidades internacionales por litro (UI/L)	Cuantitativa / Discreta

Albúmina	Proteína plasmática más abundante en la circulación	Cantidad expresada en gramos por decilitro (g/dL)	Cuantitativa / Continua
PCR	Reactante de fase aguda presente en cuadros inflamatorios	Cantidad expresada en miligramos por litro (mg/L)	Cuantitativa / Continua
Sodio	Electrolito tipo catión más abundante del líquido extracelular	Cantidad expresada en miliequivalentes por litro (meq/l)	Cuantitativa / Discreta
Hemoglobina	Principal proteína de los glóbulos rojos, implicada en procesos de transporte de oxígeno y dióxido de carbono	Cantidad expresada en gramos por decilitro (g/dL)	Cuantitativa / Continua
Inflamación de otras estructuras del corazón	Hallazgos ecocardiográficos durante el diagnóstico	Derrame pericárdico, disfunción miocárdica y miocarditis, valvulitis, anomalías de la función diastólica, dilatación de arterias no coronarias, formación de trombos.	Politémica / Nominal
Enfermedad de Kawasaki incompleta	Enfermedad de Kawasaki que no cumple con todos los criterios diagnósticos	Si / No	Dicotómica / Binaria
<b>Variables intervinientes (sólo especificar si el nivel de investigación es explicativo)</b>			
No aplica para este tipo de diseño de investigación.			



## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Vasco Morales Patricio Alexander**, con C.C: # **1720944469** autor del trabajo de titulación: **Índice neutrófilos linfocitos y plaquetas linfocitos como predictores de refractariedad al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en enfermedad de Kawasaki en el Hospital de niños Roberto Gilbert desde el año 2013 al 2025** previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **5 de mayo de 2026**

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **Vasco Morales Patricio Alexander**

C.C: 1720944469



## REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

### FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

<b>TEMA Y SUBTEMA:</b>	Índice neutrófilos linfocitos y plaquetas linfocitos como predictores de refractariedad al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en enfermedad de Kawasaki en el Hospital de niños Roberto Gilbert desde el año 2013 al 2025		
<b>AUTOR(ES)</b>	Vasco Morales Patricio Alexander		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES)</b>	Herrera Mora Cristina Natalia		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
<b>FACULTAD:</b>	Escuela de Graduados en Ciencias de la Salud		
<b>CARRERA:</b>	Especialización en Pediatría		
<b>TÍTULO OBTENIDO:</b>	Especialista en Pediatría		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	5 de mayo de 2026	<b>No. DE PÁGINAS:</b>	73
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Pediatría, reumatología, emergencia pediátrica		
<b>PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:</b>	Enfermedad de Kawasaki, refractariedad a IGIV, lesiones de las arterias coronarias, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, predictores independientes, curva ROC.		

**RESUMEN/ABSTRACT** (150-250 palabras): Introducción: La enfermedad de Kawasaki es la principal causa de cardiopatía adquirida en la infancia. La resistencia al tratamiento con IGIV incrementa el riesgo de daño coronario, por ello se requieren herramientas que permitan predecir refractariedad. Los índices inflamatorios neutrófilos-linfocitos y plaquetas-linfocitos se perfilan como biomarcadores útiles y fáciles de aplicar. Objetivo: Evaluar la capacidad predictiva de los índices neutrófilos-linfocitos y plaquetas-linfocitos para refractariedad a IGIV y lesiones coronarias en la enfermedad de Kawasaki. Materiales y métodos: Estudio observacional, analítico, retrospectivo de 157 pacientes con EK (2013-2025) del hospital de niños Roberto Gilbert E. La refractariedad al tratamiento se definió según criterios de la AHA. Se analizó el rendimiento diagnóstico del INL e IPL, previa a la aplicación de IGIV, mediante curvas ROC y regresión logística. En un análisis exploratorio post hoc se estratificó por edad y tiempo de evolución. Resultados: En la población de estudio (n=157), los INL e IPL, solos o combinados, mostraron escasa utilidad predictiva para el desarrollo de refractariedad y LAC. Se identificaron como predictores independientes de refractariedad las LAC y valores de TGO elevados. En lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana, la combinación de ambos índices INL  $\square$  1.53 e IPL  $\square$  82.37 demostró poder predictivo para refractariedad (OR=20; IC 95% 1.80-223). En cuanto a lesiones coronarias se observó similar poder predictivo (OR=20) con puntos de corte de INL  $\square$  1.58 e IPL  $\square$  92.7. Conclusiones: Los índices inflamatorios no predicen refractariedad y complicaciones coronarias, sin embargo, su utilidad podría ser aceptada en lactantes menores de 12 meses con enfermedad temprana.

<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> +593 99664 0465	E-mail: patri_vas18@hotmail.com
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::</b>	<b>Nombre:</b> Vincés Balanzategui Linna	
	<b>Teléfono:</b> +593987165741	
	<b>E-mail:</b> linna.vinces@cu.ucsg.edu.ec	

#### SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA

<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>	
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>	
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>	