



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**Revisión sistemática do manexo
diagnóstico e terapéutico da Enfermidade
de Kawasaki**

**Revisión sistemática del manejo
diagnóstico y terapéutico de la Enfermedad
de Kawasaki**

**Systematic review of the diagnostic and
therapeutic management of Kawasaki
disease**

Autor/a/es/as: Carmen Blasco Robaina

Titor/a: M^a Rosaura Leis Trabazo

Cotitor/a: Rosa M^a Romarís Barca

Departamento: Ciencias Forenses,
Anatomía Patolóxica, Ginecología y
Obstetricia y Pediatría

Área de conocimiento: Pediatría

Junio 2021

Índice

1. Introducción.....	4
1.1 Definición.....	4
1.2 Epidemiología.....	4
1.3 Etiología.....	5
1.4 Manifestaciones clínicas.....	6
1.4.1 Fases clínicas.....	8
1.5 Evaluación diagnóstica.....	8
1.5.1 Enfermedad de Kawasaki atípica.....	9
1.6 Diagnóstico diferencial.....	9
1.7 Complicaciones.....	11
1.8 Estrategia terapéutica.....	12
1.8.1 Fase aguda.....	12
1.8.2 Tratamiento en pacientes refractarios.....	13
1.8.3 Tratamiento de complicaciones cardiovasculares.....	13
1.9 Pronóstico.....	15
2. Objetivos del trabajo.....	16
3. Material y métodos.....	16
3.1 Estrategia de búsqueda.....	16
3.2 Selección de los artículos.....	17
3.2.1 Criterios de inclusión.....	17
3.2.2 Criterios de exclusión.....	17
4. Resultados.....	18
4.1 Ferritina sérica como biomarcador de diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki.....	19
4.2 Utilidad del péptido natriurético para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki: una revisión sistemática y un metaanálisis.....	20
4.3 Patrones de fiebre en niños después del tratamiento primario de la enfermedad de Kawasaki.....	22
4.4 Terapia de combinación de pulsos de corticosteroides para la enfermedad de Kawasaki refractaria.....	23
4.5 Inmunoglobulina gamma intravenosa (IGIV) versus IGIV más infliximab en niños pequeños con enfermedad de Kawasaki.....	25
4.6 Efecto de la dalteparina, una heparina de bajo peso molecular, como terapia adyuvante en pacientes con enfermedad de Kawasaki: un estudio retrospectivo.....	26
4.6.1 Primera cohorte.....	27
4.6.2 Segunda cohorte.....	28
4.7 Cuadro-resumen de los resultados de los diferentes estudios.....	29

5. Discusión	31
6. Conclusiones	34
7. Referencias bibliográficas	35

Abreviaturas

AAC: Aneurisma de arteria coronaria

AAS: Ácido acetil salicílico

AHA: American Heart Association

AIJ: Artritis idiopática juvenil

ALT: Alanina aminotransferasa

BNP: Péptido natriurético tipo B

CAL: Lesión de la arteria coronaria

CASP3: Caspasa 3

EK: Enfermedad de Kawasaki

GBS: Estreptococo del grupo B

HLA: Antígeno leucocitario humano

IgA: Inmunoglobulina A

IGIV, IgIV: Inmunoglobulina intravenosa

ITPKC: Inositol 1,4,5-trifosfato quinasa-C

I.V.: Intravenoso

IVMP: Metilprednisolona intravenosa

MTX: Metotrexato

NFAT: Factores nucleares de las células T activadas

PCR: Proteína C reactiva

SNP: Polimorfismos de un solo nucleótido

SIM-PedS: Síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2

SC: Superficie corporal

VSG: Velocidad de sedimentación globular

WBC: Recuento de glóbulos blancos

1.Introducción

1.1 Definición

La Enfermedad de Kawasaki, también conocida como síndrome de Kawasaki o síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos, es un tipo de vasculitis multisistémica que afecta principalmente a niños. Es la causa más frecuente de enfermedad cardíaca adquirida en niños en países desarrollados y la segunda causa de vasculitis en la infancia tras la púrpura de Schönlein-Henoch (1). La EK forma parte de un conjunto de enfermedades englobadas dentro del término vasculitis, cuya lesión primordial es la inflamación de los vasos sanguíneos.

1.2 Epidemiología

La EK fue descrita en el año 1967 por el pediatra japonés Tomisaka Kawasaki. A pesar de haber sido descubierta hace más de cincuenta años, sigue siendo considerada una enfermedad desconocida.

Se sabe que afecta a todas las razas, pero con cierto predominio en niños de familias asiáticas, sobre todo en Japón, donde la incidencia ha ido en aumento hasta situarse en 265/100.000 niños menores de 5 años (1–4). La incidencia general en Asia es, en promedio, al menos 3-4 veces mayor en ciertos países (Japón, Corea, China, Taiwán) en comparación con otros (India, Tailandia), estas diferencias son más significativas en comparación con Europa, con una incidencia de <16/100.000 niños < 5 años, o con Estados Unidos que tienen una incidencia de 25/100.000 niños < 5 años. En España se desconoce la incidencia general, aunque recientemente, se ha descrito una incidencia en Cataluña de 8/100.000. Estas diferencias se deben probablemente a factores étnicos, ambientales y a la diferente capacidad de reconocer la enfermedad. (1,4–6).

El aumento de la incidencia de la EK durante las últimas décadas se debe precisamente a una mejora en la capacidad para reconocer y diagnosticar la enfermedad, debido en parte, a la divulgación de la EK que es cada vez más reconocida en muchos países con recursos limitados (5–7).

La frecuencia de la enfermedad varía según la época estacional y según el área geográfica, así en Japón, Corea y Taiwán es más frecuente en los meses de invierno y verano, sin embargo, en Europa y Estados Unidos se observan picos estacionales en invierno y primavera. Esta variación estacional apoya la hipótesis de que la EK pueda desencadenarse por un agente infeccioso (3,5,6).

Afecta principalmente a niños menores de cinco años y más frecuentemente entre los 18-24 meses de edad, siendo muy rara la afectación en los primeros meses de vida y en mayores de ocho años, pero se ha descubierto un riesgo mayor de desarrollo de aneurismas de arterias coronarias (AAC) en estos niños (1). Es más frecuente en hombres que en mujeres con una

proporción 1.5:1 (1,6,7). El pico de mortalidad ocurre de 15 a 45 días después del inicio de la fiebre, sin embargo, la muerte súbita por infarto de miocardio puede ocurrir muchos años más tarde en niños y adultos jóvenes con aneurismas de las arterias coronarias y estenosis (2,6).

El riesgo de padecer EK es 10 veces más elevado si un hermano tiene o pasó la enfermedad, lo que aportaría evidencias tanto para la teoría infecciosa como para la de la susceptibilidad del huésped. Aproximadamente el 50% de los casos familiares suelen ocurrir hasta 10 días más tarde que el caso índice. Además, el 0.7% de los japoneses con EK tienen padres con antecedentes de EK (2,6,8).

1.3 Etiología

La etiología de la EK se ha estudiado en profundidad y en el momento actual se desconoce; no hay evidencia exacta del desencadenante de la enfermedad (9,10). Hay diferentes teorías, una de las más aceptadas es la respuesta inflamatoria anormal por un agente infeccioso, desde bacterias hasta virus, sin demostrarse un agente causal específico (9,11–13).

Diversos estudios han intentado explicar la variación estacional que existe en la incidencia de la EK, en ellos, se ha visto que pueda estar en relación con los patrones de vientos troposféricos, teoría que sugiere que pueda existir un desencadenante medioambiental en muchos de los casos de EK, en ella se expone, que el transporte de un agente (posiblemente una toxina fúngica) por estos vientos que pueda ser inhalado por niños genéticamente susceptibles y desencadene la cascada inmunológica de la EK (1,2,9,13).

La alta incidencia en países asiáticos, el mayor riesgo en hermanos de pacientes afectados y de niños cuyos padres tienen antecedentes de EK, indican el probable papel que desempeña la genética en la patogénesis de la EK, si bien, esta no parece seguir un patrón de herencia mendeliano (9,13,14).

La mayor parte de la susceptibilidad del riesgo genético de la EK se explica por polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en diferentes genes que incluyen caspasa 3 (CASP3), inositol 1,4,5-trifosfato quinasa-C (ITPKC), antígenos leucocitarios humanos (HLA), las vías de señalización del calcio y la vía de señalización TGF beta (10,13,15).

El gen ITPKC se ha relacionado con la gravedad de la EK. Este gen se encuentra en el cromosoma 19q13.1 y codifica una de las tres isoenzimas de inositol 1,4,5-trifosfato 3-quinasa, participando en la vía de señalización de Ca²⁺ / factores nucleares de las células T activadas (NFAT), regulando negativamente la activación de las células T. Cuando se produce una mutación en el gen de ITPKC éste no es capaz de realizar sus funciones y se produce una mayor activación de las células T y la producción de citocinas, aumentando la gravedad de la EK y el riesgo de complicaciones cardíacas (10,14,16).

Los polimorfismos en la vía de señalización TGF beta están asociados a la formación de aneurismas en pacientes con EK (15).

Otros genes implicados en la EK incluyen CD40L, HLA DQB2, HLA DOB, KCNN2, DEL1, COB2 (10).

Una de las teorías más aceptadas es la respuesta inflamatoria anormal por la presencia de superantígenos bacterianos que producen una estimulación masiva de linfocitos T o por la respuesta oligoclonal de inmunoglobulina A (IgA) (10,12,17). Los superantígenos se unen al receptor de las células T activándolas y produciendo la liberación de mediadores inflamatorios como IL-6, TNF-alfa, TGF-beta (10,11). La teoría de la respuesta inflamatoria anormal por la presencia de un virus que se inhala, infecta bronquios y, más tarde, conduce a una respuesta inmune desregulada dando como resultado la EK está respaldada por el hallazgo de infiltración de linfocitos CD8+, células plasmáticas IgA y macrófagos en las arterias coronarias durante la fase aguda de la enfermedad, así, como el hallazgo de células plasmáticas con IgA infiltrando las arterias coronarias que presentaban aneurismas en pacientes que fallecieron por EK (10,17).

Existen diversos factores perinatales que se han asociado con el riesgo de padecer EK más adelante en el niño, dentro de los cuales encontramos: la colonización por estreptococo del grupo B (GBS), la edad materna mayor de 35 años y la hospitalización infantil temprana. Las infecciones bacterianas durante la primera infancia se asociaron con un riesgo de EK 2,8 veces superior, esta exposición temprana a infecciones puede debilitar el sistema inmunológico haciendo al niño más susceptible de EK en un futuro (10).

La baja incidencia de EK en los primeros meses de vida y en los adultos, así como un aumento de esta a partir de los 9-11 meses, sugiere la existencia de algún elemento que confiera cierta inmunidad en los adultos; y que los lactantes estarían protegidos por los anticuerpos maternos que se le transmiten en periodo perinatal (1,2,9,13,14)

1.4 Manifestaciones clínicas

La principal manifestación clínica y la más frecuente de la EK es la fiebre, estando presente en casi la totalidad de los pacientes, que puede llegar hasta los 40° y cuya duración puede ser superior a los 5 días. Las otras manifestaciones clínicas de la EK suelen aparecer en diferentes momentos durante el proceso febril. Dentro de los síntomas que más frecuentemente podemos encontrar en la EK tenemos (9,18):

- Exantema (95%)
- Cambios en las extremidades (93%)
- Inyección conjuntival (90%)
- Cambios en los labios y la cavidad oral (93%)
- Linfadenopatía cervical (43%)

El exantema de la EK se caracteriza por ser un exantema polimorfo generalizado que suele aparecer al quinto día del inicio de la fiebre. A menudo se presenta como una erupción eritematosa, maculopapular, pero en ocasiones puede manifestarse como una erupción escarlatiniforme y micropustuloso, sin vesículas, petequias ni costras. Característicamente este exantema suele presentarse más predominantemente en el tronco y en la región perineal, sobre todo en lactantes y con descamación precoz (1,2,9).

Otras manifestaciones cutáneas que podemos observar en la EK es el eritema en labios y cavidad oral (9). En los labios, aparte del eritema, se puede apreciar sequedad, fisuras y descamación de estos, y en la cavidad oral nos podemos encontrar con una lengua de aspecto “aframbuesada” (término se utiliza para describir una lengua hinchada, con eritema y papilas fungiformes prominentes). Por otra parte, en la cavidad oral también podemos observar eritema difuso de las superficies mucosas orofaríngeas (1,12,18). La presencia de úlceras o exudados en la cavidad bucal y faríngea no apoyarían el diagnóstico de EK (1,18).

Los cambios en las extremidades son una manifestación frecuente de la EK que aparece al inicio de la enfermedad, son distintos según la etapa en la que se encuentre la enfermedad; en la fase aguda podemos encontrarnos con descamación, eritema y edema de palmas y plantas, con una induración que a veces es dolorosa; posteriormente, tras 2 meses desde el comienzo de la fiebre, se pueden observar unos surcos transversales a través de las uñas, llamadas “líneas de Beau” (1,2,9,12).

La inyección conjuntival es una de las manifestaciones clínicas que suele aparecer poco después del inicio del proceso febril, siendo un cuadro autolimitado y de rápida resolución. Dentro de las características de esta conjuntivitis podemos encontrar la afectación bilateral sin supuración e indolora, afectando a la conjuntiva bulbar y respetando el limbo corneal (2,9,18). En algunas ocasiones podemos observar una hemorragia subconjuntival y queratitis punteada (1,12).

La linfadenopatía cervical es una de las características menos frecuente de la EK. Suele ser unilateral y limitada al triángulo cervical anterior. Para que sea un criterio diagnóstico, tiene que haber al menos una adenopatía de >1.5 cm (2,18). El diagnóstico diferencial de la linfadenopatía de la EK se hace con la linfadenitis bacteriana.



Figura 1 (14,19-21): Manifestaciones clínicas más frecuentes de la Enfermedad de Kawasaki

Por otra parte, antes del diagnóstico de la EK podemos observar frecuentemente manifestaciones gastrointestinales como vómitos, diarrea o dolor abdominal y con menor frecuencia síntomas respiratorios como la tos. Característicamente los pacientes con EK presentan una evidente irritabilidad (9,14).

1.4.1 Fases clínicas

La evolución de la EK se puede dividir en tres fases clínicas (14):

- La fase aguda: duración de 1-2 semanas, se caracteriza por los síntomas descritos previamente; fiebre y otros síntomas de enfermedad aguda como la inyección conjuntival, el eritema indurado de manos y pies, el exantema, la adenopatía cervical...
- La fase subaguda: tiene una duración de unas 3 semanas, en esta fase cede la fiebre y los síntomas de enfermedad aguda; se asocia a descamación, trombocitosis y aneurismas coronarios siendo este el período con mayor riesgo de muerte súbita.
- La fase de convalecencia: comienza cuando desaparecen las manifestaciones clínicas de la enfermedad y finaliza cuando los reactantes de fase aguda como la velocidad de sedimentación globular (VSG) se normalizan.

1.5 Evaluación diagnóstica

El diagnóstico de la EK es principalmente clínico y se establece a partir de la sospecha en base a las manifestaciones clínicas con el apoyo de las pruebas de laboratorio. La presencia de aneurismas coronarios nos confirma el diagnóstico, aunque lo habitual es que no estén presentes en una fase precoz (1,22,23). La base del diagnóstico de la EK se basa en la presencia de al menos 5 días de fiebre y la presencia de ≥ 4 de las principales manifestaciones clínicas (2,23). En algunos casos en los que las manifestaciones clínicas son muy evidentes se puede hacer el diagnóstico con solo tres días de fiebre, sin embargo, esto es poco frecuente ya que no suelen aparecer todas las manifestaciones al mismo tiempo (23).

Actualmente las pruebas de laboratorio carecen de especificidad (9), pero nos pueden ayudar a establecer el diagnóstico. Dentro de los principales valores analíticos alterados, tenemos una elevación de los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación (VSG). Frecuentemente podemos observar una leucocitosis con predominio de granulocitos con formas inmaduras, una anemia normocítica normocrómica y una trombocitosis que es frecuente en la segunda semana de la enfermedad.

Por otra parte, podemos encontrar otras alteraciones analíticas menos frecuentes, como es el ligero aumento de la bilirrubina sérica, la elevación de enzimas hepáticas en hasta un 40% de los pacientes, piuria estéril y una hipoalbuminemia que suele aparecer en el curso grave de la enfermedad, así como la trombopenia. En los casos en los que se realiza una punción lumbar podemos encontrar pleocitosis con predominio de mononucleares (1,2,18,23). Además, en los últimos estudios se incorpora el NT-proBNP (péptido natriurético producido por el corazón que se eleva en caso de insuficiencia cardíaca) que puede encontrarse elevado durante la fase aguda (9).

Para el diagnóstico cardiovascular la prueba de elección es la ecocardiografía, y para las complicaciones cardíacas, son útiles la angiografía, la resonancia magnética y la tomografía (1).

Un diagnóstico tardío eleva el riesgo de desarrollo de alguna complicación que se evitaría con la instauración de un tratamiento precoz, pero el hecho de la variabilidad de la presentación clínica en el tiempo, así como la ausencia de un examen de laboratorio específico pueden retrasarlo (1).

1.5.1 Enfermedad de Kawasaki atípica

El 15-20% de los casos de EK no cumplen suficientes criterios clínicos para ser diagnosticados como tal y se habla entonces de EK incompleto o atípico (1,9). Esta forma es más frecuente en lactantes, que, además, tienen mayor riesgo de presentar aneurismas de las arterias coronarias (AAC) (12,14,18,23). La forma atípica se caracteriza por la presencia de fiebre de 5 días de evolución, y al menos dos de las manifestaciones clínicas de EK junto con datos de laboratorio que demuestren inflamación sistémica (12).

La confirmación del diagnóstico junto con una rápida instauración del tratamiento es esencial para evitar una posible afectación de las arterias coronarias. Por esta razón, sería recomendable que todo lactante de 6 meses o menos con fiebre de 7 días de origen desconocido, se le realizase una ecocardiografía con el fin de evaluar las arterias coronarias y descartar posibles EK incompletas o atípicas (14).

1.6 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EK puede ser complicado debido a la similitud de sus características clínicas con otros trastornos inflamatorios y con reacciones inmunológicas, las cuales deben de ser consideradas en el diagnóstico diferencial (13,24). Dentro de las enfermedades más frecuentes en la infancia con manifestaciones clínicas muy similares a la EK están las infecciones por adenovirus, por sarampión y por la escarlatina (14).

- Adenovirus: virus que causa diferentes síndromes con signos en común con la EK, pero generalmente tiene menos evidencia de inflamación sistémica, presentando faringitis y conjuntivitis exudativa ausentes en la EK.
- Sarampión: infección grave producida por un virus, que se caracteriza por fiebre alta, lesiones intraorales (Manchas de Koplik), conjuntivitis exudativa, tos y un exantema marcado. El sarampión tiene muchos signos en comunes con la EK, pero algunos como la tos intensa y las lesiones intraorales (manchas de Koplik) no las encontramos en la EK (14,24,25).

- Escarlatina: faringitis asociada a un exantema causada por *Estreptococo* del grupo A. Tiene muchas características clínicas en común con la EK como la lengua aframbuesada. El hallazgo de un *Estreptococo* del grupo A en la faringe confirma el diagnóstico de Escarlatina y presenta una respuesta clínica rápida con el tratamiento antibiótico (14,26).
- Fiebre manchada de las montañas rocosas: infección bacteriana grave. Inicialmente cursa con mialgias y cefalea, posteriormente aparece exantema centrípeto y petequias en las palmas y las plantas (14).
- Leptospirosis: infección bacteriana que cursa con cefalea, fiebre y molestias gastrointestinales como síntomas iniciales. Posteriormente se produce una insuficiencia renal y hepática que no encontramos en la EK (14,24).
- Síndrome de shock tóxico: enfermedad causada por toxinas que presenta gran diversidad de síntomas, algunos de ellos ausentes en la EK como la insuficiencia renal y la miositis (14).
- Reacciones a fármacos: presencia de edema periorbitario, úlceras orales y la VSG normal o mínimamente elevada. Es importante incidir en la historia clínica para su diagnóstico (14).
- Artritis idiopática juvenil (AIJ): inicialmente se produce fiebre y exantemas al igual que en la EK, pero la AIJ también puede presentar linfadenopatía difusa, hepatoesplenomegalia y artritis (24).
- Toxicidad acrodinia (toxicidad por mercurio): cursa con fiebre, erupción cutánea, hinchazón de las palmas y los pies, descamación y fotofobia. Importante la historia clínica para saber si hubo exposición al mercurio (24).

Recientemente se ha notificado un nuevo síndrome inflamatorio en niños junto con la llegada del SARS-CoV-2, que se denomina “Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico vinculado a SARS-CoV-2” (SIM-PedS) asociándose a enfermedad activa o a infección reciente con este virus. La presentación tanto clínica como analítica de este síndrome presenta ciertas similitudes con la enfermedad de Kawasaki completa y también con la atípica (27).

La clínica es muy variable, pudiendo observar entre otros: fiebre persistente, conjuntivitis, mucositis, linfadenopatía, erupción cutánea y un aumento de los marcadores inflamatorios en la analítica y una serología IgG positiva (27).

Para el diagnóstico diferencial es importante tener en cuenta las áreas con alta incidencia de SARS-CoV-2, exposición previa al inicio de los síntomas y descartar otras posibles enfermedades como por ejemplo una sepsis bacteriana (27).

Diferentes características nos tienen que hacer sospechar de SIM-PedS como son: EK completa o atípica, síntomas gastrointestinales, elevación de los reactantes de fase aguda, shock, disfunción miocárdica...Las pruebas iniciales son las recomendadas para otras enfermedades inflamatorias como: el hemograma, una bioquímica sanguínea, gasometría y marcadores de daño miocárdico entre otras. Las pruebas complementarias dirigidas al diagnóstico de SIM-PedS más empleadas son la PCR y la serología. El tratamiento de primera línea del SIM-PedS incluye inmunoglobulina intravenosa en dosis de 2g/kg y corticoides intravenosos (13,27).

1.7 Complicaciones

Las complicaciones clínicas más importantes en la EK son a nivel cardiológico, siendo la mayor causa de morbilidad y la primera causa de cardiopatía adquirida en niños (1,18).

Dentro de las complicaciones clínicas más importantes tenemos:

- Complicaciones cardiológicas: A nivel cardiológico se produce inflamación a nivel de pericardio, miocardio, endocardio y arterias coronarias (1). Los aneurismas coronarios se producen en un 20% de los pacientes con EK que no reciben un tratamiento adecuado, reduciéndose a <5 % en pacientes que reciben inmunoglobulinas (1,18). Además, en adultos jóvenes con antecedente de hospitalización por fiebre, rash y linfadenopatía se han descrito: infarto de miocardio, angina y muerte súbita. Por lo que se cree que estas pueden estar asociadas a EK o a su forma incompleta (14,18).
- Alteraciones neurológicas: los niños frecuentemente presentan irritabilidad y en algunos casos en los que se realiza punción lumbar se detecta meningitis aséptica (28).
- Alteraciones respiratorias: se puede producir otitis aguda, catarro previo y neumonía (28).
- Alteraciones articulares: pueden producirse artralgias a nivel de rodillas, cadera o miembros inferiores (28).
- Alteraciones gastrointestinales: ictericia, hepatomegalia y con menor frecuencia hidrops vesicular, ictericia y diarrea (28).
- Alteraciones oculares: raramente se produce una iridociclitis (28).

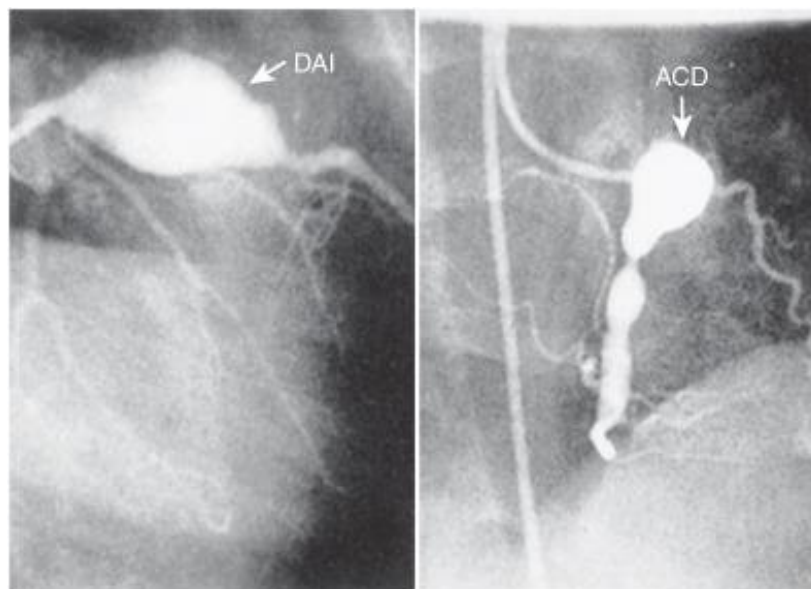


Figura 2 (14): *Izquierda*: Aneurisma de la arteria coronaria descendente anterior izquierda con obstrucción. *Derecha*: Aneurisma gigante de la arteria coronaria derecha con una zona de estrechamiento acentuada.

1.8 Estrategia terapéutica

El tratamiento médico de primera línea de la EK es la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV), que, junto con la administración de ácido acetil salicílico (ASS) en el período agudo, disminuye la duración de los síntomas clínicos, la incidencia de enfermedades coronarias y lesiones arteriales, por este motivo, la identificación temprana de EK es primordial, así como la administración precoz del tratamiento (1,13,18). Diversos estudios han establecido que una dosis alta de IGIV más aspirina administrada dentro de los primeros 10 días desde el inicio de la fiebre, puede reducir la tasa de aneurisma coronario del 25% al 5% (13–15,24,29) y el desarrollo de aneurismas gigantes se reduce al 1% (15,29). El objetivo del tratamiento es disminuir la inflamación para prevenir el desarrollo de aneurismas (15).

1.8.1 Fase aguda

El tratamiento en esta fase tiene como objetivo reducir la inflamación de la pared de las arterias coronarias y la prevención de la trombosis (12). Se recomienda la combinación de IgIV y aspirina como se expone a continuación.

- Inmunoglobulina intravenosa (IgIV): el mecanismo de acción de la IgIV no está del todo claramente definido, pero los posibles mecanismos incluyen: neutralización de antígenos infecciosos y superantígenos, supresión de TNF-alfa, neutralización de autoanticuerpos patógenos, inhibición de la liberación de citocinas inflamatorias y modulación de la función de células B y T (10,18,29).

Actualmente se propone dosis única de 2g/kg de IgIV infundida durante 10-12 horas. Es importante la instauración temprana del tratamiento en los primeros 10 días, y si es posible, en los primeros 7 días, ya que el beneficio es mayor cuando se administra de forma precoz porque disminuye el riesgo de complicaciones cardíacas (1,10,12–14,18,29).

Está recomendado posponer la administración de vacunas de virus vivos, como la triple vírica (sarampión, rubeola, parotiditis) y la de la varicela, hasta al menos 11 meses después de la administración de IgIV, ya que pueden disminuir el efecto inmunogénico de estas vacunas (12).

- Aspirina: se usa junto con la IgIV ya que reduce la inflamación e inhibe la agregación plaquetaria en la fase aguda, pero no disminuye el riesgo de alteraciones coronarias (10,12,24,29). La dosis recomendada varía según la etapa de la enfermedad; se empieza con altas dosis de aspirina, 80-100mg/kg diarios divididos en cuatro dosis en la fase aguda, manteniéndose hasta que el paciente permanezca al menos 48 horas afebril. En la fase subaguda se cambia a dosis antiagregante, 3-5mg/kg/día durante al menos 6-8 semanas hasta que se demuestre la resolución de la lesión de la arteria coronaria mediante una ecocardiografía. En el caso de que siga existiendo lesión de la arteria coronaria el tratamiento con aspirina se mantiene indefinidamente (10,12–14,18,24). Los niños que están en tratamiento con aspirina durante largos períodos tienen riesgo de desarrollar el síndrome de Reye, más aún si a parte del tratamiento se ven afectados por infecciones por influenza o varicela, por lo que sería recomendable el uso de

clopidogrel como alternativa en estos casos (10), así como vacunarse contra la influenza y verificar el estado de vacunación contra la varicela (29).

1.8.2 Tratamiento en pacientes refractarios

Un 10-15% de pacientes con EK continúan con fiebre después de 36 horas tras finalizar la infusión inicial de IgIV, incluso después de múltiples dosis (1,10,12,14,24,29), teniendo mayor riesgo de desarrollar aneurismas coronarios y secuelas a largo plazo de la enfermedad (12,13,15,24). Varios factores se han relacionado con presentar EK resistente al tratamiento con IgIV como son (13):

- Administración inicial tardía de IgIV
- Aumento significativo de la VSG
- Disminución de los niveles de hemoglobina y plaquetas
- Factores de la presentación clínica como son: alteraciones de la mucosa oral, adenopatías cervicales, hinchazón de las extremidades y erupción polimorfa

En estos casos de EK refractaria se recomienda inicialmente repetir tratamiento con IgIV en una dosis de 2g/kg junto con corticosteroides, que disminuyen la duración de la fiebre (1,10,12,14,29); el más utilizado es la metilprednisolona intravenosa con una dosis de 30mg/kg durante 2-3 horas, una vez al día durante 1-3 días (10,12-14,18). El uso de corticosteroides junto con IgIV y aspirina disminuyen el riesgo de aneurisma coronario (10), por lo que esta pauta también se propone como tratamiento de inicio en pacientes que cumplen criterios de EK grave (1).

Hay otros tratamientos que se han utilizado como terapia adicional en casos de EK refractaria como son:

- Metotrexato (MTX): la acción del MTX incluye la disminución de la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la inhibición de la actividad y secreción de citoquinas proinflamatorias como IL-1 e IL-6. Se administra de forma oral en dosis bajas de 10mg/ SC (superficie corporal) una vez a la semana hasta la normalización de la PCR (10,12).
- Inhibidores del TNF-alfa: el más usado en casos refractarios es el Infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que se administra en una dosis de 5mg/kg, observándose resultados a las 24 horas como la reducción de la fiebre y de los marcadores de la inflamación (1,10,13,29).
- Intercambio de plasma: la incorporación temprana de la terapia en pacientes refractarios al tratamiento ayuda a reducir el riesgo de aneurisma coronario. La duración del intercambio de plasma suele ser de 3-4 días, dependiendo de la resolución de los síntomas y de los marcadores inflamatorios (10,29).

1.8.3 Tratamiento de complicaciones cardiovasculares

Aproximadamente un 20% de pacientes con EK desarrollan complicaciones cardiológicas, las cuales hay que tratar para evitar su progresión. El tratamiento varía dependiendo del tamaño del aneurisma.

El tratamiento de elección para los pacientes con aneurismas menores de 8mm es la aspirina a dosis bajas de 3-5mg/kg/día, pudiendo ser beneficioso la combinación de aspirina con otros fármacos antiplaquetarios como por ejemplo el clopidogrel (Plavix®) o la ticlopidina (Persatine®) (12,18,29).

Los pacientes con aneurisma gigante tienen que ser tratados con heparina de bajo peso molecular por el alto riesgo de trombosis, utilizando warfarina para el tratamiento a largo plazo. En el caso de que se produzca trombosis coronaria el tratamiento sería con agentes trombolíticos junto con aspirina y heparina (10,14,18,29).

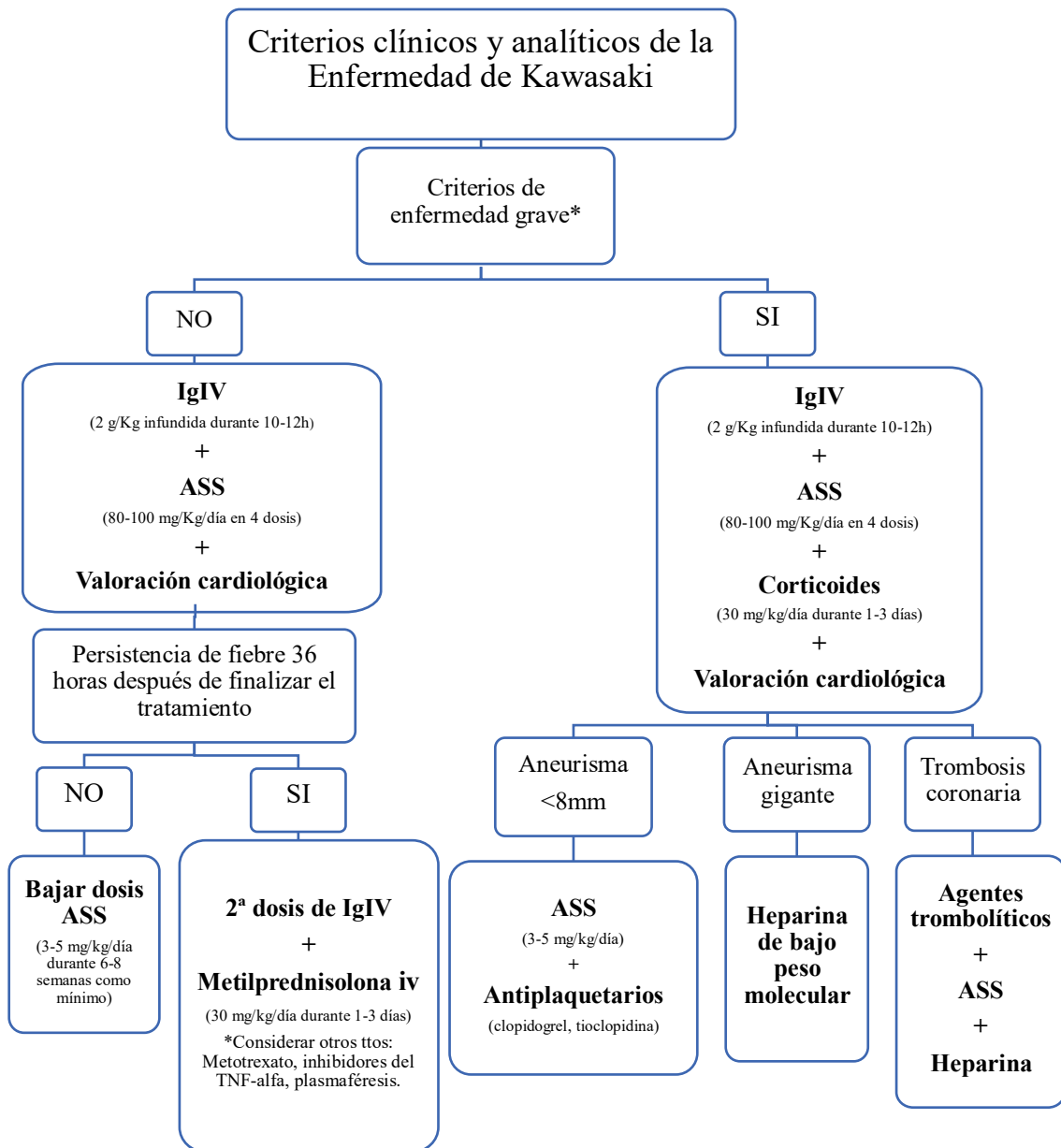


Figura 1

*Complicaciones cardiológicas, alteraciones neurológicas, respiratorias, articulares, gastrointestinales y oculares

1.9 Pronóstico

El pronóstico de la EK es bueno, ya que la mayoría de los pacientes recuperan su estado de salud normal, reduciendo el riesgo de aneurismas coronarios a menos del 5% con un tratamiento adecuado. La recidiva en el caso de EK grave es de un 1-3%, y actualmente la mortalidad es <1% de los casos de EK (14,30).

En el caso de aneurisma coronaria el pronóstico depende de la gravedad de la lesión. Los aneurismas pequeños tienen más probabilidad de remitir, ya que un 50% de los aneurismas de pequeño tamaño retoma su diámetro de luz normal a los 1-2 años del inicio de la enfermedad. En cambio, en los casos de aneurismas gigantes es raro que recuperen el diámetro normal del vaso, siendo más probable que provoquen una trombosis o una estenosis.

Un porcentaje muy pequeño de pacientes tienen que someterse a un trasplante cardíaco por complicaciones cardiológicas, como son: las estenosis coronarias distales, los aneurismas distales o la miocardiopatía isquémica grave (14).

Los pacientes que han tenido EK tienen que llevar una dieta cardiosaludable, realizar un nivel adecuado de ejercicio, evitar el tabaco y hacer revisiones de los niveles de lípidos.

La mortalidad en los adultos que han tenido EK en la infancia sin aneurismas ni complicaciones cardiológicas es la misma que la de la población general (14).

2. Objetivos del trabajo

El objetivo de este trabajo es revisar y sintetizar la evidencia disponible actual sobre el manejo diagnóstico y terapéutico de la Enfermedad de Kawasaki.

3. Material y métodos

Se ha realizado una revisión sistemática del manejo diagnóstico y terapéutico de la Enfermedad de Kawasaki siguiendo las directrices de PRISMA. También se han consultado estudios aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios observacionales y estudios descriptivos sobre el tema a tratar.

3.1 Estrategia de búsqueda

Para la realización de este trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases electrónicas MEDLINE (PubMed) y Biblioteca Cochrane a día 12/01/2021.

En la base electrónica Medline (Pubmed) se realizaron dos búsquedas diferentes, uno para el diagnóstico de la EK y otro para el tratamiento. Ambas búsquedas se hicieron en inglés con los términos MeSH y operadores booleanos (OR, AND) correspondientes. Los parámetros de búsqueda que se aplicaron en ambos registros fueron estudios publicados en los últimos 10 años, y según el idioma, aquellos realizados en inglés y castellano. Los términos usados en la búsqueda se especifican en la tabla 1.

DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO
Mucocutaneous Lymph Node Syndrome	Mucocutaneous Lymph Node Syndrome
KAWASAKI SYNDROME	KAWASAKI SYNDROME
KAWASAKI DISEASE	KAWASAKI DISEASE
	randomized controlled trial
	Randomized
	controlled
	trial

Tabla I

En la base electrónica Cochrane se realizó una búsqueda con 192 resultados coincidentes, con fecha de publicación de la Biblioteca Cochrane entre enero de 2000 y diciembre de 2020, con variaciones de palabras citadas a continuación.

- “mucocutaneous lymph node síndrome”
- “Kawasaki disease”
- “Kawasaki síndrome”

Se obtuvieron un total de 369 resultados (PUBMED 167, COCHRANE 192).

3.2 Selección de los artículos

La selección de los artículos de este estudio ha sido realizada por un único investigador. Las duplicidades fueron eliminadas manualmente. La selección de los artículos se basa en los criterios de inclusión y de exclusión que se describen a continuación.

3.2.1 Criterios de inclusión

Se han incluido revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios originales de diseños de pruebas diagnósticas (prospectivos o retrospectivos). La primera selección se realizó en base al título y a los resúmenes de la totalidad de los artículos.

- Estudios centrados en el diagnóstico de la EK.
- Estudios centrados en el tratamiento de la EK.
- Ensayos clínicos.

Para la lectura del texto completo fueron seleccionados cincuenta y dos estudios, de los cuales, cuarenta y cinco fueron rechazados por no cumplir con los criterios establecidos.

3.2.2 Criterios de exclusión

Fueron eliminados:

- Estudios centrados en población adulta.
- Bajo número de pacientes.
- Diagnóstico de otras enfermedades inflamatorias
- Tratamiento de otras enfermedades febriles.
- Estudios publicados en un idioma distinto a inglés o castellano.
- Resultados no concluyentes.
- Estudios comparativos con otras enfermedades inflamatorias.
- Aquellos en los que no se pudo contar con el artículo en texto completo.
- Estudios que no tenían publicados los resultados o con una evidencia débil

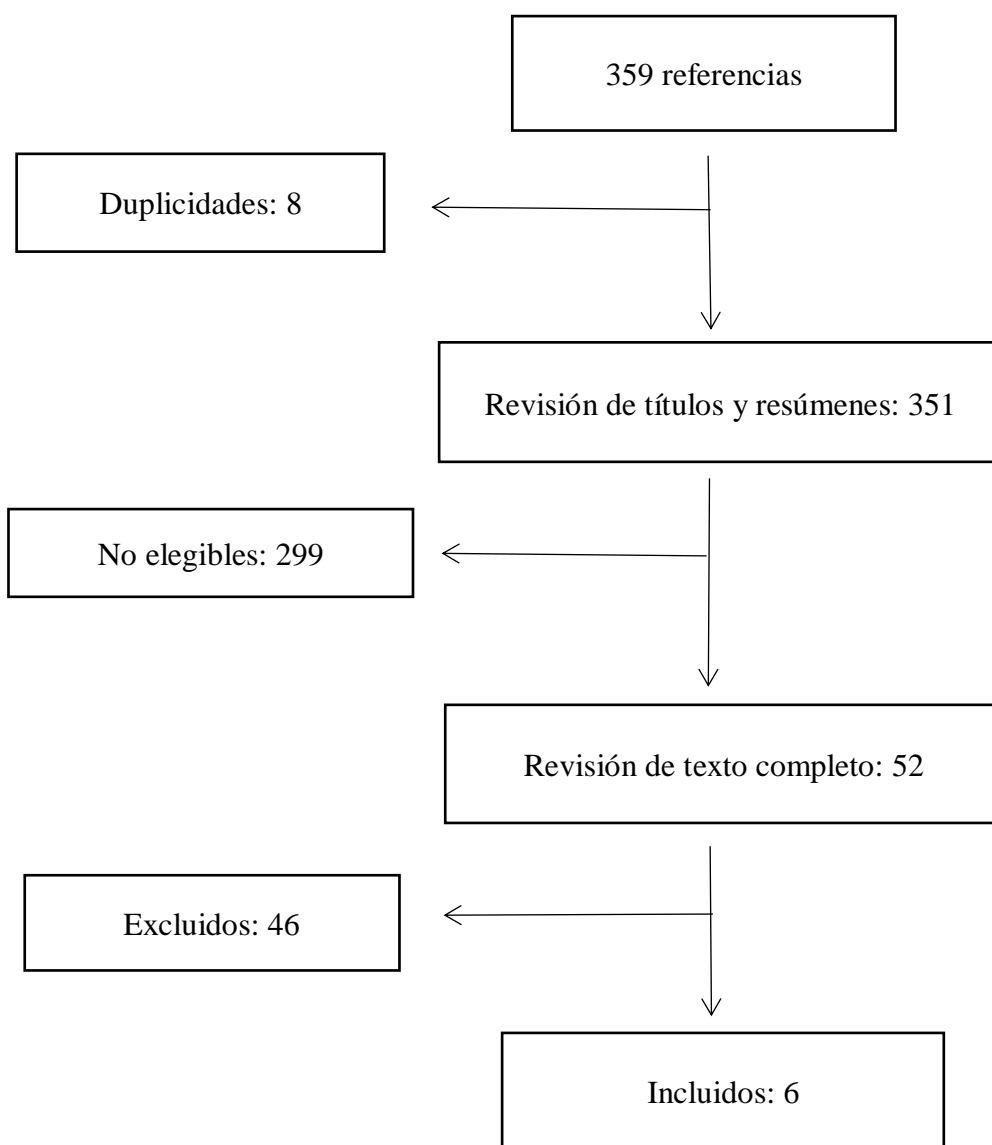


Diagrama de flujo PRISMA

4. Resultados

Un total de seis artículos cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales dos de ellos corresponden a la búsqueda de la evidencia científica del diagnóstico de la EK y los cuatro restantes al tratamiento de la enfermedad en cuestión.

4.1 Ferritina sérica como biomarcador de diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki

Publicación que analiza la utilidad del nivel de ferritina sérica como un biomarcador de diagnóstico para distinguir la EK de otras enfermedades febriles agudas.

Estudio que se lleva a cabo en el Hospital Universitario Nacional de Chonnam entre los años 2007-2011 con fecha de publicación en el 2012.

El principal objetivo de este estudio fue evaluar cuantitativamente los niveles de ferritina sérica en ambos grupos de pacientes, para ello se utilizó un inmunoensayo enzimático de micropartículas. También se midieron otros valores analíticos que pueden ser de ayuda en el diagnóstico de EK.

Es un tipo de estudio observacional prospectivo. Se seleccionaron un total de 109 pacientes pediátricos, de los cuales 77 de ellos tenían un diagnóstico de EK y 32 presentaban otras enfermedades febriles agudas con una duración de la fiebre mayor de tres días. Fueron excluidos pacientes que presentaban linfocitosis hemofagocítica, artritis idiopática juvenil sistémica e infecciones virales (hepatitis C, influenza aviar A (H5N1), dengue y neumonía por micoplasma pneumoniae) con niveles elevados de ferritina sérica. Para realizar el estudio se llevó a cabo un recuento sanguíneo completo, tanto en los pacientes con EK en el momento del diagnóstico como en los pacientes con otras enfermedades febriles agudas.

En los pacientes con EK, a los 2, 14 y 56 días después del tratamiento con IgIV se midió la ferritina sérica y otros marcadores: VSG, PCR y el NT-proBNP. En la medición de la ferritina sérica se observaron los siguientes valores que se muestran a continuación y que tienen un nivel de significación con un valor de $p = 0,003$.

- EK: 188,8 $\mu\text{g/L}$
- Enfermedades febriles agudas: 106,8 $\mu\text{g/L}$

Los resultados de este estudio demostraron que los niveles de ferritina sérica fueron significativamente más altos en pacientes con EK que en los pacientes con otras enfermedades febriles agudas, con una sensibilidad y especificidad del 74,5% y del 83,3%. También se observó una caída de los niveles de ferritina en los pacientes con EK tras el tratamiento con IgIV, representado en el gráfico 1.

Con respecto a otros valores analíticos, se observó que algunos de ellos fueron significativamente más altos en la EK, como: eosinófilos, plaquetas, VSG, PCR, ALT, cloruro, NT-proBNP.

Los autores concluyen que el nivel de ferritina sérica puede ser un marcador útil para distinguir la EK de otras enfermedades febriles agudas.

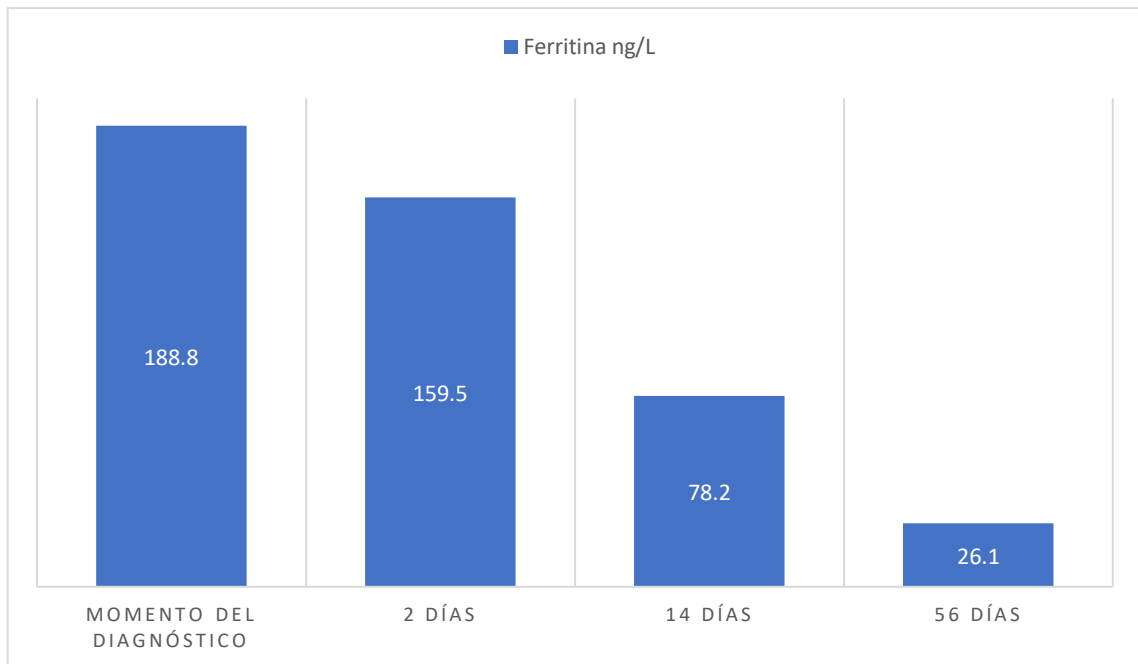


Gráfico 1

4.2 Utilidad del péptido natriurético para el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki: una revisión sistemática y un metaanálisis.

Estudio que examina el valor diagnóstico del péptido natriurético tipo B (BNP) en suero en la EK aguda.

El diseño de este estudio se basa en una revisión sistemática y metaanálisis. Para la elaboración de este estudio, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases electrónicas MEDLINE, EMBASE y Biblioteca Cochrane.

Los criterios de elegibilidad se basan en una serie de criterios de inclusión y exclusión mostrados a continuación.

➤ Inclusión

- Estudios que compararon pacientes con EK y pacientes con enfermedad febril no relacionada con EK.
- Estudios de pacientes pediátricos

➤ Exclusión

- Informes de casos
- Series de casos
- Artículos de revisión
- Editoriales
- Resúmenes de congresos
- Guías clínicas
- Estudios cuya prueba diagnóstica a estudiar no era de interés
- Estudios con resultados que no eran los buscados

Fueron identificados un total de 175 estudios, de los cuales, siete de ellos fueron elegibles, en los que se incluían 428 pacientes confirmados de EK y 709 controles de pacientes febriles sin EK. Seis de los siete estudios midieron el NT-proBNP en la etapa aguda de EK, y uno midió el BNP. Los valores de corte del NT-proBNP se establecieron entre 98-260 pg/mL, ya que los valores séricos del NT-proBNP varían en los primeros años de vida.

La media de los resultados de los niveles séricos del NT-proBNP en pacientes con EK y del grupo control se representan en el gráfico 2. Los resultados del metaanálisis indicaron que la prueba del NT-proBNP tiene una precisión aceptable para diferenciar la EK de otras causas de enfermedad febril prolongada, pero no lo suficiente como para ser una prueba válida por sí sola según la baja razón de verosimilitud positiva hallada (LR+, 3,20, IC del 95%: 2,10 a 4,80).

Los autores concluyen que, hoy en día la EK se diagnostica principalmente por criterios clínicos, siendo el NT-proBNP una prueba con una evidencia débil para el diagnóstico de EK. Sin embargo, estos infieren que el NT-proBNP junto con los criterios clínicos establecidos es un buen marcador para ayudar a establecer el diagnóstico en los pacientes con sospecha de EK, teniendo un alto valor diagnóstico para la identificación de EK en pacientes que presentan una enfermedad febril.

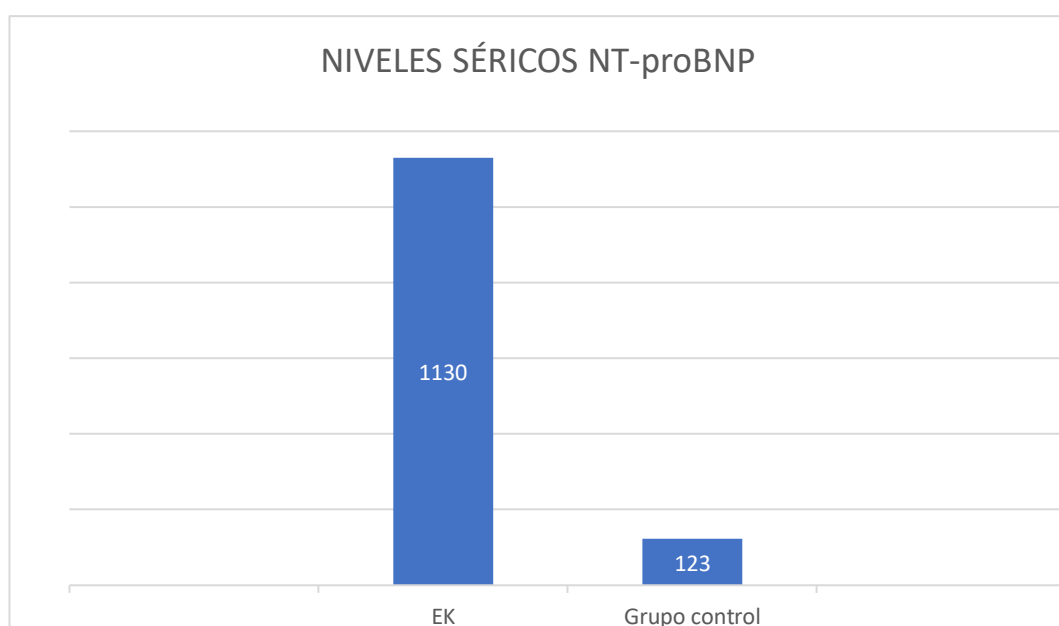


Gráfico 2

4.3 Patrones de fiebre en niños después del tratamiento primario de la enfermedad de Kawasaki.

Artículo que estudia los patrones de fiebre en niños después del tratamiento primario de la EK con inmunoglobulina (IGIV) o con IGIV + infliximab mediante un ensayo controlado aleatorio.

Para la realización de este estudio fueron seleccionados 190 niños que cumplieron los criterios de EK de acuerdo con las pautas de la AHA (American Heart Association). La fiebre fue definida como una temperatura $> 38,0^{\circ} \text{C}$, y a todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma antes del inicio del tratamiento, siendo identificados 43 pacientes con AAC.

El protocolo de este estudio definió como “resistentes a la IgIV” a los niños con fiebre persistente o recurrente > 36 horas hasta 7 días después de finalizar el tratamiento, recibiendo una segunda dosis de IgIV (2 g/kg). Se dividieron a los pacientes en dos grupos según el tratamiento que iban a recibir, 96 de ellos fueron tratados con infliximab (5 mg/kg) + IgIV y los 94 restantes recibieron placebo + IgIV.

En los resultados no se encontraron diferencias significativas entre los dos tratamientos; en los pacientes que recibieron infliximab, diecisiete fueron resistentes a la IgIV, y de los que recibieron placebo, ocho fueron resistentes. Dentro de los patrones generales de fiebre después de completar el tratamiento con IgIV, en todos los pacientes se observa que, 130 de ellos no tuvieron fiebre en las primeras 36 horas, y 17 fueron resistentes a IgIV.

En este estudio se concluye que la mayoría de los pacientes con EK no presentaron fiebre después de finalizar el tratamiento con IgIV. Estos resultados apoyan las recomendaciones de la AHA de no repetir el tratamiento con IgIV hasta haber pasado 36 horas después de finalizar la infusión inicial de IgIV.

PATRONES GENERALES DE FIEBRE TRAS TRATAMIENTO CON IGIV

<i>N.º pacientes</i>	< 24 h	24-36 h	5-7 días
131	0	0	5
30	30	0	3
15	15	15	5
14	0	14	4

Tabla II

4.4 Terapia de combinación de pulsos de corticosteroides para la enfermedad de Kawasaki refractaria.

Estudio del tratamiento de los pacientes con pronóstico de EK refractaria con una terapia combinada de metilprednisolona más inmunoglobulina intravenosa, llevado a cabo por el Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Kitasato y publicado en el 2012.

En este ensayo controlado aleatorio se incluyeron un total de 122 pacientes después de pasar unos criterios de elegibilidad, tanto de inclusión como de exclusión.

➤ Inclusión

- Tener 5 de los 6 criterios clínicos.

➤ Exclusión

- Pacientes con diagnóstico previo de EK.
- Pacientes con lesión de la arteria coronaria antes del tratamiento inicial.
- Aquellos que recibieron terapia con esteroides antes de ser diagnosticados con EK.

Para la selección de los pacientes que serían resistentes a la IgIV se utilizó el sistema de puntuación Egami (escala que a partir de unos parámetros predice la resistencia al tratamiento con IgIV) en el momento del diagnóstico. Se predijo que 48 pacientes presentarían resistencia a IgIV, de los cuales 26 recibieron IgIV + AAS y los otros 22 recibieron IgIV + ASS + IVMP.

La resistencia al tratamiento se definió como fiebre persistente o recurrente ($T > 37,5^{\circ}\text{C}$) pasadas 36 horas del tratamiento inicial. El principal criterio para valorar la eficacia del tratamiento fue, que los pacientes estuvieran afebriles durante al menos 36 horas después de finalizar el tratamiento inicial.

El resultado del tratamiento mostrado en el gráfico 3, fue estadísticamente significativo ($p = 0.001$), ya que el tratamiento fue eficaz en el 86,3% de los pacientes que recibieron metilprednisolona y sólo fue eficaz en un 23,1% de los pacientes que solo recibieron IgIV.

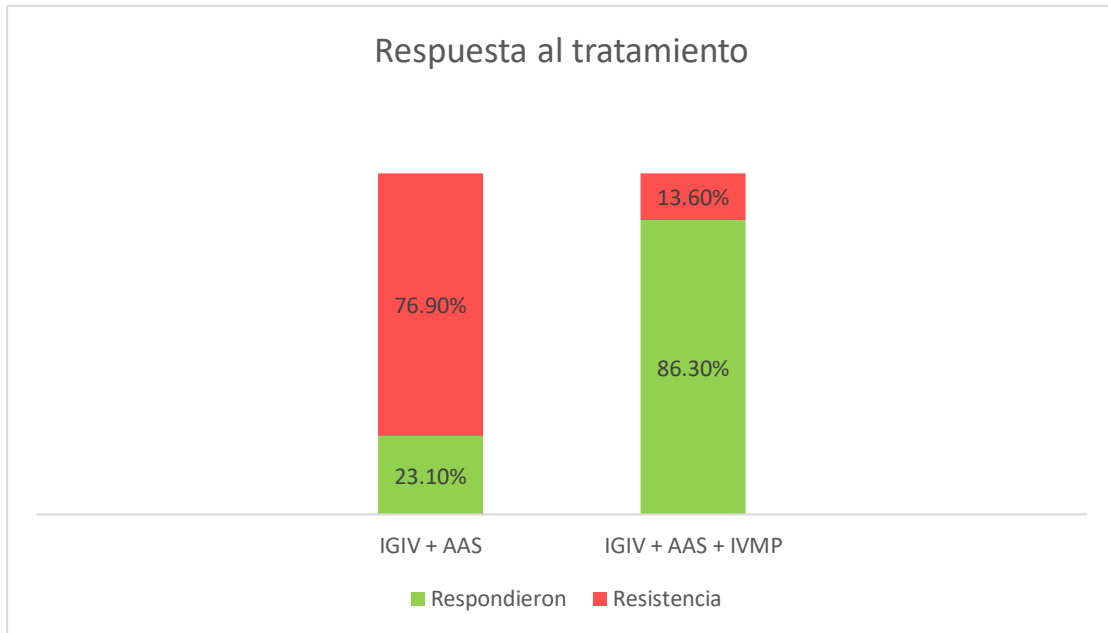


Gráfico 3

Otros datos estadísticamente significativos fueron: la menor duración total de la fiebre, un mayor nivel de albúmina sérica, así como un nivel de PCR más bajo en el grupo que recibió metilprednisolona en comparación con el grupo que solo recibió IgIV.

El gráfico 4 muestra que un 27,3% de los pacientes presentaron eventos adversos tras el tratamiento con IVMP + IgIV, de los cuales, encontramos: fiebre recurrente 24 y 36 horas después, hipotermia, bradicardia (<60 latidos por minuto) e hipertensión (presión sistólica > 120 mmHg). Frente a un 8,5% de eventos adversos en el grupo de IgIV única. Estos efectos adversos fueron transitorios, cuya duración no llegó a las 36 horas.

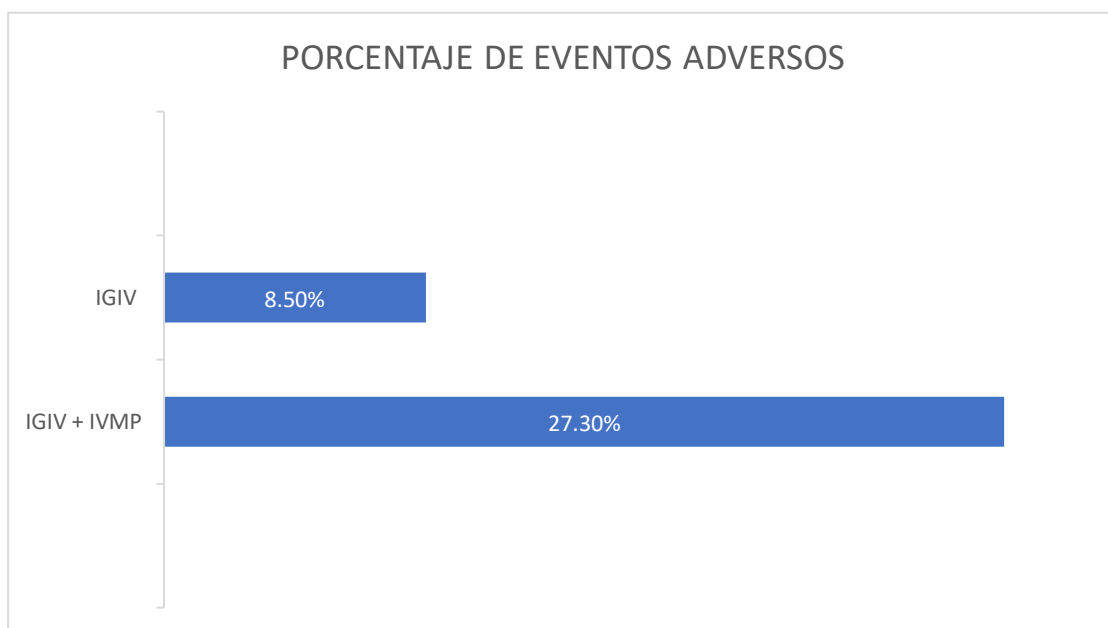


Gráfico 4

Los autores de este estudio concluyen que la terapia combinada con IVMP + IgIV es segura y eficaz para el tratamiento de EK en pacientes refractarios según la puntuación de Egami.

4.5 Inmunoglobulina gamma intravenosa (IGIV) versus IGIV más infliximab en niños pequeños con enfermedad de Kawasaki.

Ensayo controlado aleatorizado que compara los efectos terapéuticos de la IGIV frente a una combinación de IGIV + infliximab.

Fueron seleccionados un total de 154 niños con EK, todos ellos menores de 5 años. Los criterios de elegibilidad fueron tener un diagnóstico de EK determinado por 2 médicos, estos se basaron en la presencia de fiebre de ≥ 5 días y 4 de las 5 características clínicas principales, así como de tener una edad comprendida entre 6 meses y 4 años y 8 meses.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos de 77 pacientes cada uno. Antes de recibir el tratamiento se les midieron los valores de los siguientes marcadores inflamatorios:

- Proteína C reactiva (PCR)
- Recuento de glóbulos blancos (WBC)
- TNF-alfa
- Temperatura corporal

Un grupo recibió una única dosis de IGIV (1 g/kg) el primer día seguida de una terapia de pulsos de infusión lenta durante 10-11 horas, también se les administró AAS (4 administraciones orales de 20 mg/kg cada una) hasta que estuvieran afebriles durante 48 horas, bajándose la dosis de AAS a 5 mg/kg/día. Al otro grupo se les administró una perfusión de IGIV de 1 g/kg y 5 mg/kg de infliximab el primer día del tratamiento, también se les administró AAS en las mismas medidas que al otro grupo de pacientes.

Fueron excluidos un total 18 pacientes por presentar EK refractaria durante el tratamiento, de los cuales 14 pertenecían al grupo de IGIV y solo 4 de ellos al grupo de IGIV + infliximab, siendo estadísticamente significativo ($p < 0,001$) que el tratamiento con infliximab tenga menos pacientes con EK refractaria, mostrado en el gráfico 5.

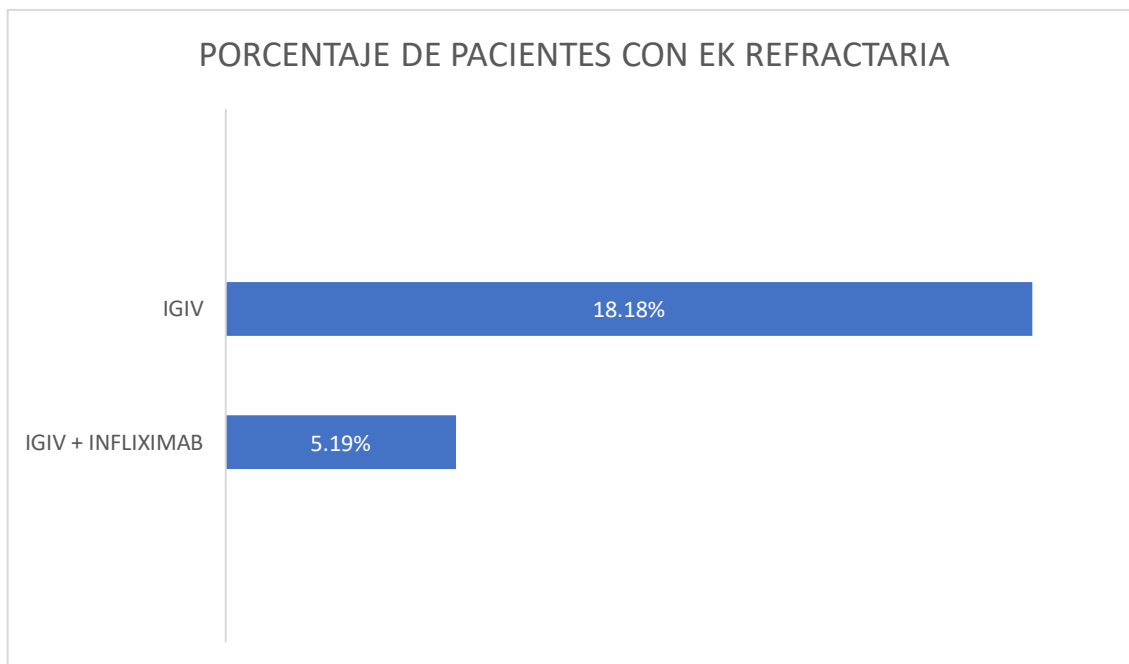


Gráfico 5

También se observó que los pacientes del grupo que recibió infliximab tuvieron una menor duración de la fiebre y de la estancia hospitalaria, al igual que una menor dilatación de las arterias coronarias.

En los cuatro primeros días fueron monitorizados los indicadores inflamatorios (temperatura corporal, PCR, WBC y TNF-alfa) en los dos grupos, observándose una caída más temprana en el grupo que recibió la terapia combinada de IGIV + infliximab, pudiéndose observar un efecto antiinflamatorio más fuerte que en el tratamiento tradicional.

Los autores concluyen que a través de este estudio se demuestra que la introducción temprana de IGIV + infliximab puede considerarse como una opción en el tratamiento primario en la EK en niños < 5 años.

4.6 Efecto de la dalteparina, una heparina de bajo peso molecular, como terapia adyuvante en pacientes con enfermedad de Kawasaki: un estudio retrospectivo.

Estudio realizado en pacientes ingresados en el Hospital Nerima-Hikarigaoka de la Universidad de Nihon (Hospital NUNH) y que se publica en el 2014.

El objetivo principal fue investigar si la dalteparina disminuía la prevalencia de la lesión de la arteria coronaria (CAL) y la resistencia a la terapia tradicional con IGIV en pacientes con EK.

El diseño se basa en un estudio comparativo retrospectivo, presenta dos partes, una primera cohorte y una segunda cohorte que se comparan con la 19ª y 21ª Encuesta Nacional respectivamente. A los pacientes con EK que cumplieron los criterios de diagnóstico para la EK se les asignó el tratamiento inicial (combinación de dalteparina, aspirina y/o IGIV) según la puntuación de Harada, utilizada para predecir si hay un mayor riesgo de CAL antes de iniciar el tratamiento con IGIV en Japón.

A todos los pacientes de ambas cohortes se les realizó un ecocardiograma en el momento del diagnóstico, durante el seguimiento de este, y a los 3 meses sin encontrarse ningún caso de CAL en ninguna de las cohortes antes de iniciar el tratamiento.

Aquellos pacientes con fiebre persistente ($> 38^{\circ}\text{C}$) pasadas las 24 horas tras finalizar el tratamiento inicial, recibieron una terapia adicional con IgIV. Así pues, aquellos que pasadas 48 horas tras finalizar el tratamiento con la terapia adicional de IgIV presentaban persistencia o recurrencia de fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, se les definió como EK resistente a IGIV.

4.6.1 Primera cohorte

En la primera cohorte fueron elegidos 126 pacientes con EK (entre 2005-2006) y los datos de control se obtuvieron de la 19ª Encuesta Nacional de EK. Los pacientes de esta cohorte recibieron una de las siguientes pautas de tratamiento:

- Dalteparina a 75 UI/kg/día como infusión intravenosa continua (hasta mejoría clínica) + IgIV a 400 mg/kg/día (durante 5 días consecutivos) + AAS a 30 mg/kg/día.
- Dalteparina a 75 UI/kg/día como infusión intravenosa (hasta mejoría clínica) + AAS a 30 mg/kg/día.

Las dosis de AAS se redujeron a 5 mg/kg/día si el paciente estaba afebril, presentaba una mejoría clínica y/o tenía PCR $< 1,0$ mg/dl.

Varias comparaciones, mostradas en el gráfico 6, resultaron estadísticamente significativas entre la primera cohorte y la 19ª encuesta a nivel nacional.

- CAL de fase aguda: $p < 0,01$
- Secuelas cardiacas: $p < 0,05$
- Terapia de IVIG adicional: $p < 0,03$

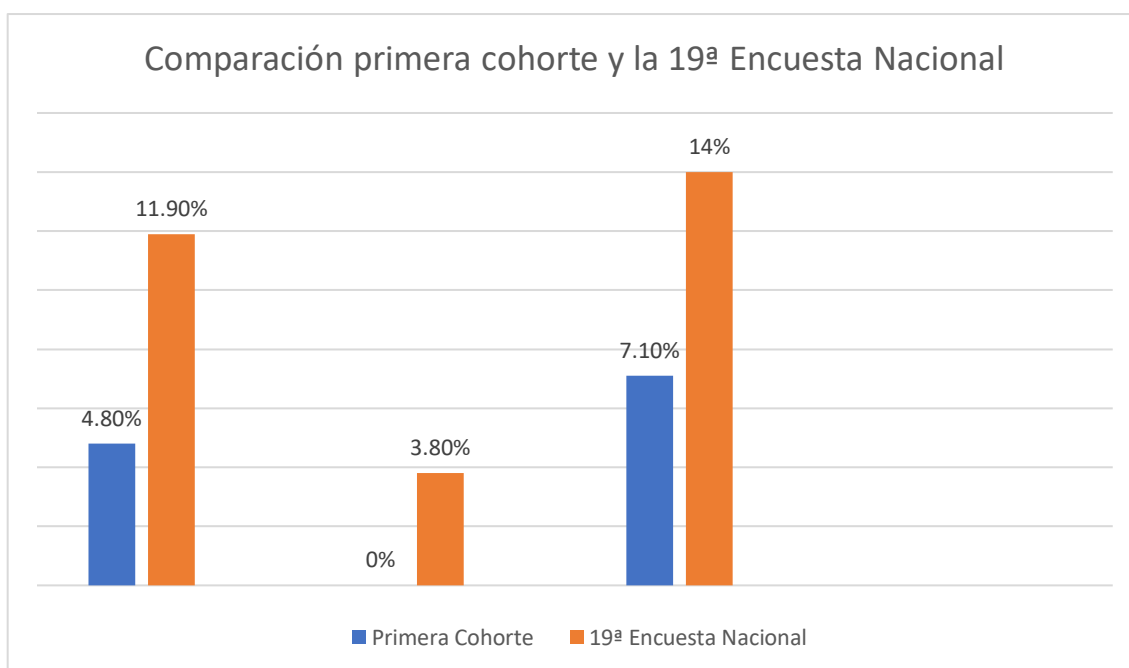


Gráfico 6

4.6.2 Segunda cohorte

En la segunda cohorte fueron elegidos 112 pacientes con EK (entre 2010-2012), los datos de control se obtuvieron de la 21ª Encuesta Nacional de EK. Los pacientes de esta cohorte recibieron una de las siguientes pautas de tratamiento:

- Dalteparina a 75 UI/kg/día como infusión intravenosa continua + IgIV a 2 o 1 g/kg durante 12 horas a lo largo de 1 o 2 días + AAS a 30 mg/kg/día.
- Dalteparina a 75 UI/kg/día como infusión intravenosa continua + AAS a 30 mg/kg/día.

Las dosis de AAS se redujeron a 5 mg/kg/día si el paciente estaba afebril, presentaba una mejoría clínica y/o tenía PCR < 1,0 mg/dl, así como, la dalteparina se administró también hasta que el paciente estuviera afebril, mejorase clínicamente y/o tuviera una PCR < 1,0 mg/dl.

Las comparaciones que resultaron estadísticamente significativas entre la segunda cohorte y la 21ª Encuesta Nacional se detallan en el gráfico 7.

- CAL de fase aguda: $p = 0,03$
- Terapia IVIG adicional: $p = 0,02$
- Resistencia a la terapia con IVIG: $p < 0,001$

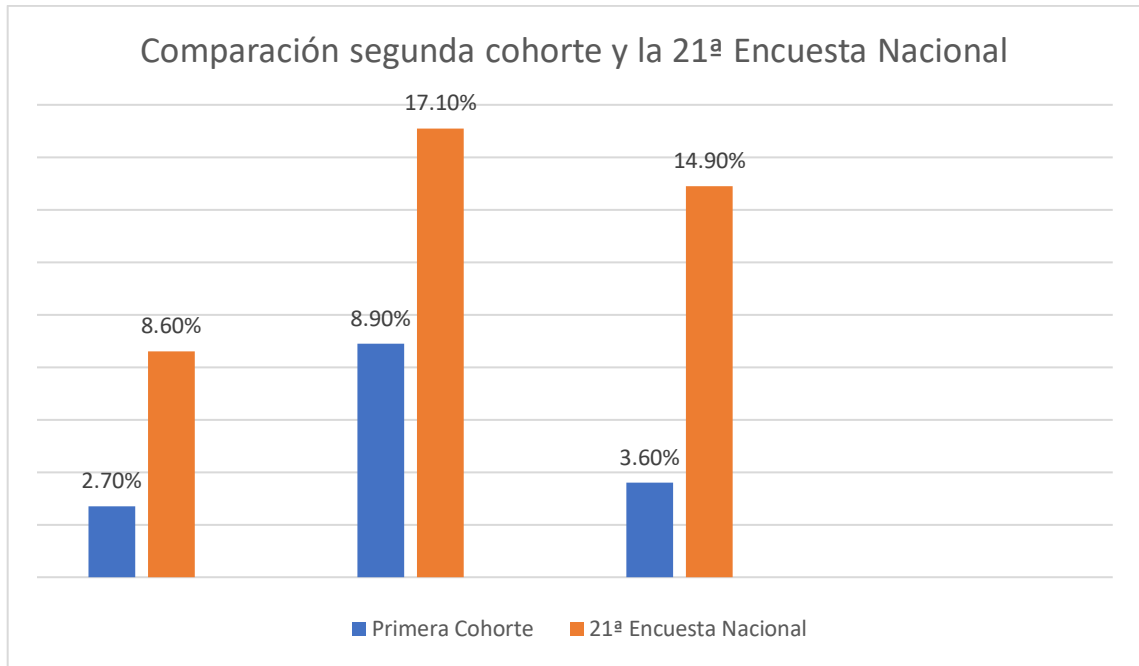


Gráfico 7

En conclusión, en este estudio se demuestra que el tratamiento de la EK en combinación con dalteparina reduce la prevalencia de la lesión de la arteria coronaria (CAL) y la resistencia a la IGIV en comparación con el tratamiento tradicional de la EK.

4.7 Cuadro-resumen de los resultados de los diferentes estudios.

OBJETIVO	AUTOR Y AÑO	DISEÑO DEL ESTUDIO	MUESTRA	EDAD	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Niveles de ferritina sérica en EK vs otras enfermedades febriles	Kim <i>et al.</i> (2012)	Estudio observacional prospectivo	EK: 77 Enfermedad febril: 32	3 meses-6,9 años	Niveles de ferritina más altos en pacientes con EK, 188,8 µg/L vs 106,8 µg/L	Nivel de ferritina sérica puede ser un marcador útil para distinguir la EK de otras enfermedades febriles agudas
Valor diagnóstico del proBNP en la EK	Lin <i>et al.</i> (2015)	Revisión sistemática y metaanálisis	EK: 428 Controles: 709	19 meses-4,3 años	Media de los niveles séricos de NT-proBNP EK: 1130 pg/mL Control: 123 pg/mL	NT-proBNP tiene una evidencia débil para el diagnóstico de EK, pero puede ayudar a establecer el diagnóstico en pacientes con sospecha de EK
Patrones febriles tras el tratamiento con IGIV o IGIV + infliximab	Jaggi P. <i>et al.</i> (2015)	Ensayo controlado aleatorio	N: 190	16 meses-5,3 años	Sin diferencias entre los tratamientos 130 no tuvieron fiebre en las primeras 36 horas 17 fueron resistentes a IGIV	No repetir el tratamiento con IGIV hasta haber pasado 36 horas tras finalizar tratamiento inicial
Terapia combinada IVMP + IGIV en pacientes con posible EK refractaria	Ogata <i>et al.</i> (2012)	Ensayo controlado aleatorio	N: 122 Refractarios: 48 IGIV: 26 IGIV + IVMP: 22	6 meses-3,4 años	Respuesta al tratamiento: Metilprednisolona + IGIV: 86,3% Solo IGIV: 23,1%	Terapia combinada con IVMP + IGIV es segura y eficaz para el tratamiento de EK en pacientes refractarios
Tratamiento con IGIV frente IGIV + infliximab	Han CL. & Zhao SL. (2018)	Ensayo controlado aleatorio	N: 154 IGIV: 77 IGIV + infliximab: 77	6 meses-4,7 años	Pacientes refractarios: IGIV: 14 IGIV + infliximab: 4	La introducción temprana de IGIV + infliximab puede considerarse como una opción en el tratamiento primario en la EK en niños < 5 años
Eficacia del tratamiento con Dalteparina en prevención de evolución a lesión coronaria y resistencia a terapia con IGIV	Inamo Y. <i>et al.</i> (2014)	Estudio comparativo retrospectivo	1° Cohorte: N: 126 H:68 M: 58 2° Cohorte N: 112 H:59 M:53	1 mes-5 años	Primera cohorte: CAL de fase aguda: p < 0,01 Secuelas cardiacas: p < 0,05 Terapia de IGIV adicional: p < 0,03 Segunda cohorte: CAL de fase aguda: p < 0,03 Terapia IGIV adicional: p < 0,02 Resistencia a la terapia con IGIV: p < 0,001	El tratamiento de la EK en combinación con Dalteparina reduce la prevalencia de CAL y la resistencia a la IGIV

5. Discusión

La EK es una enfermedad que no posee una prueba específica para su diagnóstico, por lo que a partir de las manifestaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio podremos llegar a un posible diagnóstico. Después de realizar una revisión de la literatura, encontramos que hay varios valores analíticos que pueden ser de gran utilidad para ayudar a establecer el diagnóstico de EK, teniendo siempre presente que las manifestaciones clínicas son esenciales para su sospecha.

Determinados estudios se centran en la utilidad de los marcadores analíticos como la ferritina sérica y el proBNP.

Así se discute la utilidad clínica de la ferritina sérica como marcador para el diagnóstico de la EK (Kim *et al.*). Dado que esta proteína se eleva en los procesos inflamatorios, se busca conocer su utilidad en la EK. Pero, si bien se vio que los niveles de ferritina son significativamente más altos en la EK que en otras enfermedades febriles agudas, los niveles de ferritina sérica elevados no son específicos de la EK(22).

Uno de los problemas que se han planteado a raíz de los hallazgos descritos, es la dificultad para establecer un punto de corte, o unos rangos de referencia en cuanto a los valores de ferritina necesarios para poder clasificar correctamente a sujetos enfermos o sanos. Sin embargo, parece que la ferritina sérica se postula como biomarcador útil en el manejo y diagnóstico de la EK. Más estudios son necesarios para concretar esta afirmación (22).

También se estudiaron otros marcadores como la VSG, PCR y el NT-proBNP que resultaron estar más altos en la EK.

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis son estudios con un alto nivel de evidencia científica como se puede comprobar en el estudio de Lin *et al.*, que utilizó este modelo de estudio científico para analizar la utilidad del péptido natriurético como diagnóstico de la EK. Este análisis adquiere más poder de convicción al excluir estudios con bajo nivel de evidencia científica.

Según la información analizada, varios trabajos estudian el valor del NT-proBNP en la EK, y todos ellos afirman una elevación de este polipéptido. En el estudio de Lin *et al.* analizaron siete estudios que en total incluían 428 pacientes con EK, siendo este un tamaño muestral considerable. El valor del BNP no pudo estudiarse adecuadamente ya que solo se contaba con un estudio que analizaba este valor (31).

Cabe señalar que, en este estudio, a pesar de tener una precisión aceptable y un alto nivel de evidencia científica, se puede constatar que el NT-proBNP no es un valor patognomónico de la EK. Así pues, los niveles de este polipéptido no están claramente definidos debido a la variación en los primeros años de vida, por lo que complica su determinación. Para poder establecer un valor de NT-proBNP se deberían de hacer estudios con un amplio tamaño muestral en diferentes edades pediátricas por el factor de la variación del polipéptido en los primeros años de vida (31).

Ciertamente en este trabajo los autores en su trabajo acuerdan señalar en sus conclusiones que el nivel de evidencia de los estudios incluidos era subóptimo, recomendando dirigir investigaciones futuras basadas en cohortes prospectivas, como propuesta de un mejor diseño para arrojar luz sobre los puntos menos claros en lo que la determinación de rutina del NT-proBNT se refiere (31).

La fiebre es la principal manifestación clínica de la EK, pero se han realizado pocos estudios sobre los patrones de la fiebre después de realizar el tratamiento adecuado. De esto habla Jaggi P. *et al.* al investigar la fiebre después del tratamiento con IGIV o IGIV + infliximab en una muestra de 190 pacientes. De acuerdo con la información analizada, un número significativo de pacientes no tienen fiebre después del tratamiento adecuado, por lo que se debe suspender el tratamiento hasta pasadas 36 horas de la primera infusión tal y como indica la AHA (American Heart Association). Por lo que la terapia con IGIV en monoterapia es suficiente para evitar la fiebre en las 36 horas siguientes como mínimo (32).

El tratamiento de la EK no está del todo definido, la terapia tradicional, IGIV + AAS es el que se utiliza más frecuentemente, pero queda mucho por investigar para disponer de un tratamiento óptimo. Así pues, Han CL. & Zhao SL. realizaron un estudio comparando dos terapias, IGIV frente a la combinación de IGIV + infliximab. En cuanto a esta terapia, se observa que hay un menor número de pacientes con EK refractaria, como también una caída inicial más rápida de la temperatura corporal, PCR, WBC y TNF-alfa (33). Esta combinación de IGIV + infliximab puede ser una opción en el tratamiento de EK.

Hay que tener presente que en este estudio no se investigó el efecto del tratamiento que combina con IGIV + infliximab en pacientes con EK atípica o incompleta (33). Hay que seguir investigando y comparando diferentes combinaciones de tratamientos y ver sus resultados a largo plazo para llegar a tener un tratamiento óptimo de la EK.

Una de las complicaciones de la EK es la resistencia al tratamiento tradicional con IGIV, ya que aumenta la probabilidad de que el paciente desarrolle complicaciones cardiológicas como un aneurisma coronario. A raíz de esto, diversos investigadores decidieron realizar estudios con diferentes tratamientos para disminuir el número de pacientes refractarios a la terapia inicial, uno de ellos, Ogata *et al.* combina dos tratamientos (IGIV + IVMP o solo IGIV) en pacientes con pronóstico de EK refractaria (34).

En este estudio se aprecia que el efecto terapéutico fue mayor para el grupo que recibió la dosis de prednisolona en comparación con el grupo que solo recibió IGIV, pudiendo establecerse un posible tratamiento con prednisolona en pacientes refractarios. A pesar de los buenos resultados, este ensayo presenta una limitación importante en relación con el tipo de estudio, debido a que no fue doble ciego, por lo que puede haber diferentes sesgos, como de valoración por parte del paciente o de evaluación por el investigador. A consecuencia de estos hallazgos, sería necesario realizar un ensayo aleatorizado doble ciego y controlado con placebo para verificar la eficacia de este tratamiento (34).

Otro de los investigadores que realizó un estudio con diferente tratamiento para disminuir el número de pacientes refractarios a la terapia inicial, así como la prevalencia de la lesión de la arteria coronaria (35) es Inamo Y. *et al.*, que introdujo la dalteparina en el tratamiento de pacientes con EK para ver si disminuía la resistencia y la prevalencia de la lesión de la arteria coronaria. Se observa que el estudio demuestra una menor proporción de pacientes con resistencia a IGIV y CAL.

Es necesario comentar las limitaciones presentes en el estudio de Inamo Y. *et al.*, como por ejemplo que no fue aleatorizado, lo cual puede sobrevalorar la prevalencia de CAL, secuelas cardíacas y la falta de respuesta a la IGIV (35). Otro inconveniente importante es el uso de la Encuesta Nacional 19^a y 21^a para los controles, ya que no eran poblaciones realmente emparejadas en relación con sus propias cohortes (35). También hubo diferencias en la posología de IGIV entre la primera cohorte y los controles. Finalmente, el estudio puede presentar factores de confusión al no considerar la edad, el sexo, la fiebre y la gravedad de la enfermedad (35).

En relación con la información hallada, es importante señalar el protagonismo de las consideraciones descritas en nuestro trabajo. Así es que, de esta forma, se aporta claridad en las características de esta entidad hasta ahora más inciertas.

Se han propuesto ciertos marcadores serológicos que se asocian frecuentemente con la EK en pacientes sintomáticos, pero a pesar de los esfuerzos de los investigadores, ninguno por sí sólo fue capaz de demostrar un poder diagnóstico lo suficientemente alto como para ser tomado en consideración sin la presencia de los criterios clínicos clásicos. Entre los estudiados, quizás uno a tomar en consideración sea la ferritina sérica, ya que, aunque no ostenta gran especificidad, sí fue capaz de mostrar ser útil en el seguimiento.

El interés de un tratamiento precoz evitaría en su mayor parte las complicaciones cardíacas que son, como ya hemos visto, las causantes del grueso en la morbimortalidad, aunque esta terapia no goza actualmente de gran eficacia en los pacientes que sufren EK refractaria, que serían los más beneficiados en la optimización del tratamiento, siendo una de las líneas de investigación hoy en día más potentes.

Para finalizar, una vez realizado el estudio del manejo diagnóstico y del tratamiento de la EK nos hemos planteado una serie de preguntas cuya respuesta podría mejorar tanto el diagnóstico como el manejo terapéutico de la enfermedad, permitiendo incluso adelantarse en el tratamiento. Así pues, una de las cuestiones que en nuestra revisión se pone de manifiesto es la poca capacidad de discernir qué parámetros, tanto clínicos como analíticos, tienen poder estadístico real para ser predictores independientes de mala evolución. Esto es debido a que, tal y como nos enseña la literatura expuesta, la calidad de los estudios realizados, tomando por ejemplo la determinación del NT-proBNP, es verdaderamente pobre, ya que abundan estudios retrospectivos tipo casos-control, cohortes, etc. Más estudios diseñados como ensayos clínicos aleatorizados y estratificados por sexo y edad, se consideran apremiantes para la correcta determinación de los puntos de corte analíticos, que hoy en día son totalmente indeterminados.

6. Conclusiones

1. El diagnóstico de la EK se basa en los hallazgos clínicos de fiebre inexplicable de ≥ 5 días y la aparición de ≥ 4 de los 5 criterios clínicos: cambios en las extremidades, exantema polimorfo, inyección conjuntival bilateral, cambios en los labios y la mucosa oral y la presencia de adenopatía cervical $> 1,5$ cm.
2. Con los datos revisados en este trabajo podemos aseverar que continuamos sin disponer de un biomarcador lo suficientemente específico para confirmar el diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki.
3. Diferentes marcadores de laboratorio como son la PCR, VSG, ferritina sérica, NT-proBNP son muy útiles para apoyar el diagnóstico de la Enfermedad de Kawasaki y en su seguimiento.
4. El tratamiento de elección actual para la EK se basa en una infusión de IGIV (2 g/kg durante 10-12 horas) + AAS (80-100 mg/kg/día en 4 dosis).
5. Debe instaurarse el tratamiento en el menor tiempo posible una vez se sospeche de EK o se establezca el diagnóstico.
6. El tratamiento inicial de la enfermedad de Kawasaki está bien definido. Para aquellos casos refractarios existen varias alternativas posibles, la más usada es la combinación de IGIV + prednisolona dado su bajo coste y su eficacia. También hay otras opciones terapéuticas posibles como metotrexato, inhibidores del TNF-alfa y plasmaféresis, aunque, a pesar de ello ninguna de estas está claramente definida.
7. La complicación más grave de la Enfermedad de Kawasaki es la lesión de las arterias coronarias pudiendo originar una aneurisma de estas, por lo cual es necesario realizar un ecocardiograma a todo paciente con EK o sospecha de esta.
8. No se puede afirmar que el tratamiento con IVIG + infliximab y la asociación de IGIV + dalteparina sea una mejor alternativa que el tratamiento actual.

7. Referencias bibliográficas

1. Barrios Tascón A, Centeno Malfaz F, Rojo Sombrero H, Fernández-Cooke E, Sánchez-Manubens J, Pérez-Lescure Picarzo J, et al. [National consensus on the cardiological treatment and follow-up of Kawasaki disease]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. septiembre de 2018;89(3):188.e1-188.e22.
2. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: Circulation. 25 de abril de 2017;135(17):e927-99.
3. Descriptive Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan, 2011–2012: From the Results of the 22nd Nationwide Survey. *J Epidemiol*. 5 de marzo de 2015;25(3):239-45.
4. Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Yeates D, Goldacre M, Burgner D. Kawasaki disease in England: ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J*. enero de 2009;28(1):21-4.
5. Cimaz R, Fanti E, Mauro A, Voller F, Rusconi F. Epidemiology of Kawasaki disease in Italy: surveillance from national hospitalization records. *Eur J Pediatr*. agosto de 2017;176(8):1061-5.
6. Marchesi A, Tarissi de Jacobis I, Rigante D, Rimini A, Malorni W, Corsello G, et al. Kawasaki disease: guidelines of the Italian Society of Pediatrics, part I - definition, epidemiology, etiopathogenesis, clinical expression and management of the acute phase. *Ital J Pediatr*. 30 de agosto de 2018;44(1):102.
7. Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States. *J Epidemiol*. 2012;22(2):79-85.
8. Nakamura Y. Kawasaki disease: epidemiology and the lessons from it. *Int J Rheum Dis*. enero de 2018;21(1):16-9.
9. Sánchez-Manubens J, Bou R, Anton J. Diagnosis and classification of Kawasaki disease. *J Autoimmun*. marzo de 2014;48-49:113-7.
10. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol*. marzo de 2017;13(3):247-58.
11. Yeung RSM. Kawasaki disease: update on pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. septiembre de 2010;22(5):551-60.
12. Kim DS. Kawasaki disease. *Yonsei Med J*. 31 de diciembre de 2006;47(6):759-72.
13. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 13 de septiembre de 2020;22(10):75.

14. Enfermedad de Kawasaki- ClinicalKey [Internet]. [citado 8 de marzo de 2021].
Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.mergullador.sergas.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491136842001916>
15. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC. Kawasaki Disease. *J Am Coll Cardiol*. 12 de abril de 2016;67(14):1738-49.
16. 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*. enero de 2008;40(1):35-42.
17. Sotelo-Cruz N. [A review of Kawasaki disease, a perspective from the articles published in Mexico since January 1977 to May 2012]. *Arch Cardiol Mex*. septiembre de 2013;83(3):214-22.
18. Cardozo-Lopez M, Escobar-Berrio A, Alvarán-Mejía M, Londoño-Restrepo JD. Enfermedad de Kawasaki: diagnóstico y tratamiento. 2012;(2):12.
19. Enfermedad de Kawasaki [Internet]. [citado 26 de mayo de 2021]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422014000200045
20. Ediciones editSalud. Enfermedad de Kawasaki [Internet]. Salud Ediciones. 2016 [citado 26 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.saludediciones.com/2016/06/21/enfermedad-de-kawasaki/>
21. imagenes de la enfermedad de Kawasaki (NEJM) [Internet]. [citado 26 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.uv.es/~vicaleg/CLindex/CLvasculitis/vaskawa.htm>
22. Kim SH, Song ES, Yoon S, Eom GH, Kang G, Cho YK. Serum Ferritin as a Diagnostic Biomarker for Kawasaki Disease. *Ann Lab Med*. 1 de mayo de 2021;41(3):318-22.
23. McNeal-Davidson A, Fournier A, Spigelblatt L, Saint-Cyr C, Mir TS, Nir A, et al. Value of amino-terminal pro B-natriuretic peptide in diagnosing Kawasaki disease. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. octubre de 2012;54(5):627-33.
24. Sundel RP. Kawasaki Disease. *Rheum Dis Clin N Am*. febrero de 2015;41(1):63-73.
25. Sarampión- ClinicalKey [Internet]. [citado 14 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.mergullador.sergas.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491136842002739>
26. Estreptococo del grupo A- ClinicalKey [Internet]. [citado 14 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.mergullador.sergas.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491136842002107>
27. García-Salido A, Antón J, Martínez-Pajares JD, Giralt Garcia G, Gómez Cortés B, Tagarro A, et al. [Spanish consensus document on diagnosis, stabilisation and treatment of pediatric multisystem inflammatory syndrome related to SARS-CoV-2 (SIM-PedS)]. *An Pediatr*. febrero de 2021;94(2):116.e1-116.e11.

28. Terrazas AM, Bayle MS, Martel AT. Complicaciones y evolución de la enfermedad de Kawasaki en 23 pacientes. *An Esp Pediatr.* 1997;46:6.
29. Saguil A, Fargo M, Grogan S. Diagnosis and management of kawasaki disease. *Am Fam Physician.* 15 de marzo de 2015;91(6):365-71.
30. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008)--digest version. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* septiembre de 2010;74(9):1989-2020.
31. Lin K-H, Chang S-S, Yu C-W, Lin S-C, Liu S-C, Chao H-Y, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 14 de abril de 2015;5(4):e006703.
32. NCT00760435. Infliximab Plus Intravenous Immunoglobulin for the Primary Treatment of Kawasaki Disease. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00760435> [Internet]. 2008; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02026534/full>
33. Han C, Zhao S. Intravenous Immunoglobulin Gamma (IVIG) versus IVIG Plus Infliximab in Young Children with Kawasaki Disease. *Med Sci Monit.* 2018;24:7264-7270.
34. Ogata S, Ogihara Y, Honda T, Kon S, Akiyama K, Ishii M. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial. *Pediatrics.* 2012;129(1):e17-23.
35. JPRN-UMIN000010349. Dalteparin, a Low Molecular Weight Heparin, as Part of Combination Therapy for Patients with Kawasaki Disease: a Retrospective and Pilot Study. [Httpwwwwhointrials.com/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010349](http://www.whointrials.com/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010349) [Internet]. 2013; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01800969/full>